

Neuroimagerie en population: défis et enjeux de santé



Bernard Mazoyer

bernard.mazoyer@u-bordeaux2.fr

Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle

www.gin.cnrs.fr



UMR5296
université
BORDEAUX

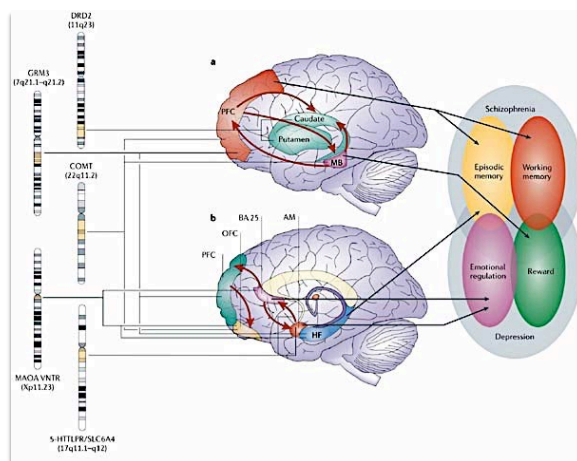


JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Pourquoi faire de la neuroimagerie en population?

**Les phénotypes cérébraux sont intermédiaires entre
les gènes et les phénotypes cognitifs et comportementaux**



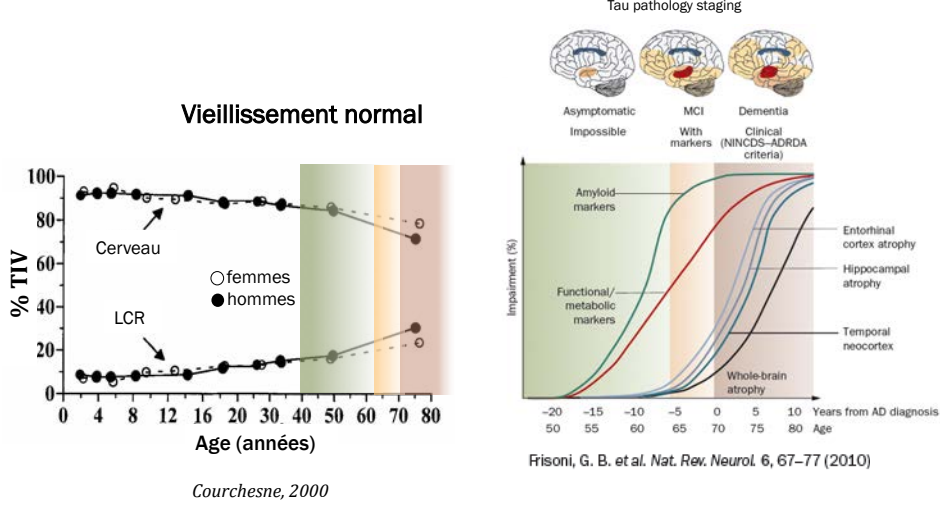
Meyer-Lindenberg and Weinberger *Nature Reviews Neuroscience* 2006

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Pourquoi faire de la neuroimagerie en population?

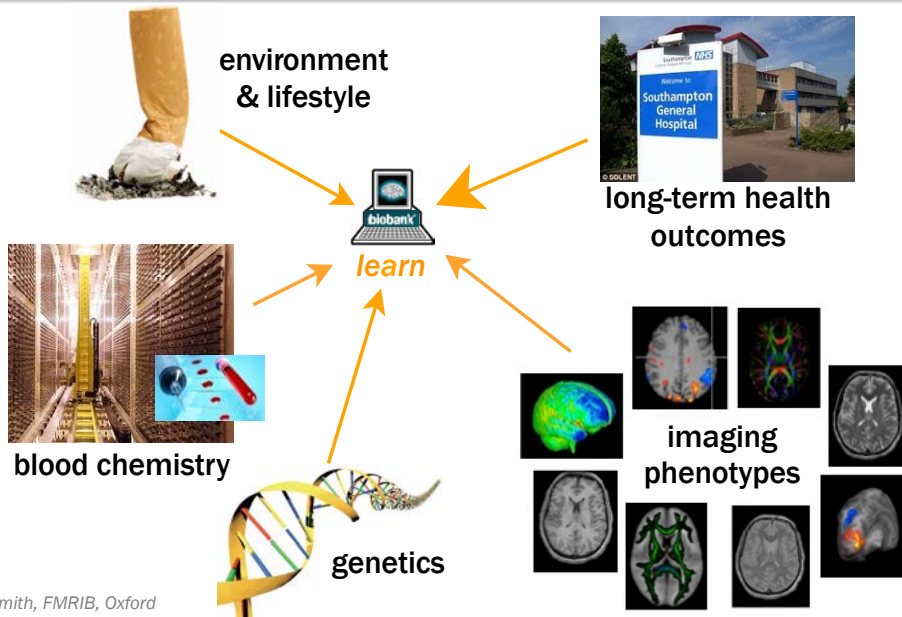
Les modifications des phénotypes cérébraux précèdent celles des phénotypes cognitifs et comportementaux



JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



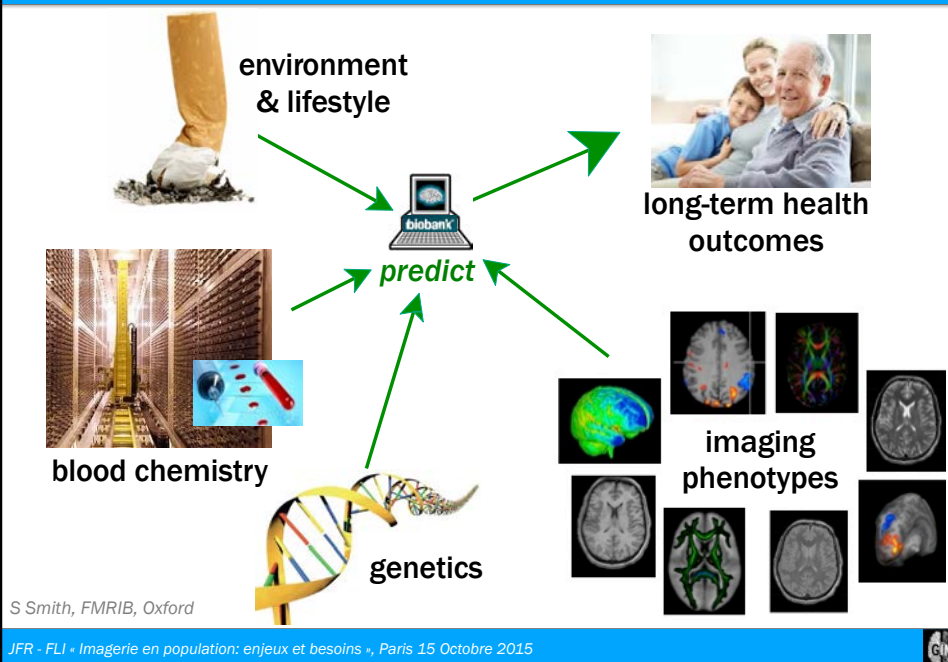
Neuroimagerie en population: enjeux de santé



JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Neuroimagerie en population: enjeux de santé



JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015

Neuroimagerie en population: caractéristiques

- ✧ **Echantillon de très grande taille** (x1000) de la population générale
 - \pm critère de sélection socio-démographique (âge, ...)
- ✧ **Acquisition de données multivariées**
 - imagerie \pm multimodale (IRM, US)
 - socio-démographiques, psycho-comportementales
 - bioclinique, génétique
- ✧ **Suivi longitudinal de longue durée** (>10 ans)
 - sur tout ou partie des variables
 - \pm avec renouvellement partiel
- ✧ **Budget important avec financeurs multiples**

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015

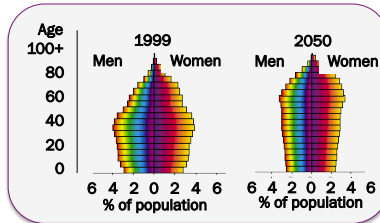
Exemple: neuroimagerie en population du vieillissement

✧ Vieillesse de la population française (+65 ans)

- 2007 10,2 millions
- 2050 20 millions

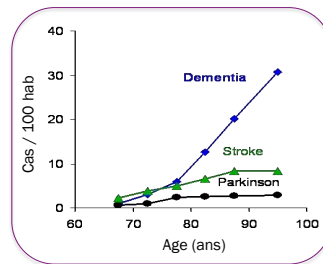
✧ Espérance de vie en 2014 (F)

- ♀: 85,5 ans
- ♂: 79,3 ans
- +1 an tous les 5 ans



✧ Augmentation majeure de l'incidence des démences

✧ Problèmes majeurs de prise en charge médicale et d'économie de santé



JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Vieillesse et démences: facteurs de risque

✧ Le vieillissement cérébral est un processus modulé par de très nombreux facteurs

✧ Certains agissent par eux-mêmes, d'autres semblent être des co-facteurs

✧ Certains facteurs pourraient être communs au vieillissement normal et aux maladies liées à l'âge

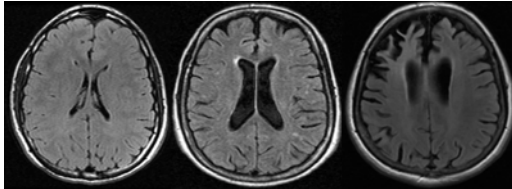
- ✧ genre
- ✧ hypertension artérielle
- ✧ hypercholestérolémie
- ✧ diabète type 2
- ✧ hyperhomocystéinémie
- ✧ syndrome métabolique
- ✧ obésité
- ✧ tabagisme
- ✧ génétique
- ✧ sédentarité
- ✧ activité physique
- ✧ niveau d'éducation
- ✧ activité intellectuelle
- ✧ stress
- ✧ dépression
- ✧ ATCD traumatismes crâniens
- ✧ alimentation
- ✧ facteurs hormonaux
- ✧ facteurs d'inflammation
- ✧ facteurs d'oxydation cellulaire
- ✧ association de plusieurs facteurs

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



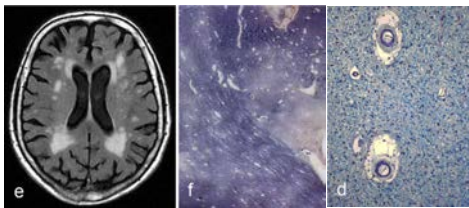
Marqueurs-imagerie du vieillissement cérébral

◇ Perte de matière grise = atrophie cérébrale



- Mesurable sur des IRM T1
 - globalement
 - régionalement (hippocampe)
 - localement

◇ Lésions de la substance blanche = leucoaraïose



- Mesurable sur des IRM T2/FLAIR
 - charge globale
 - charge régionale

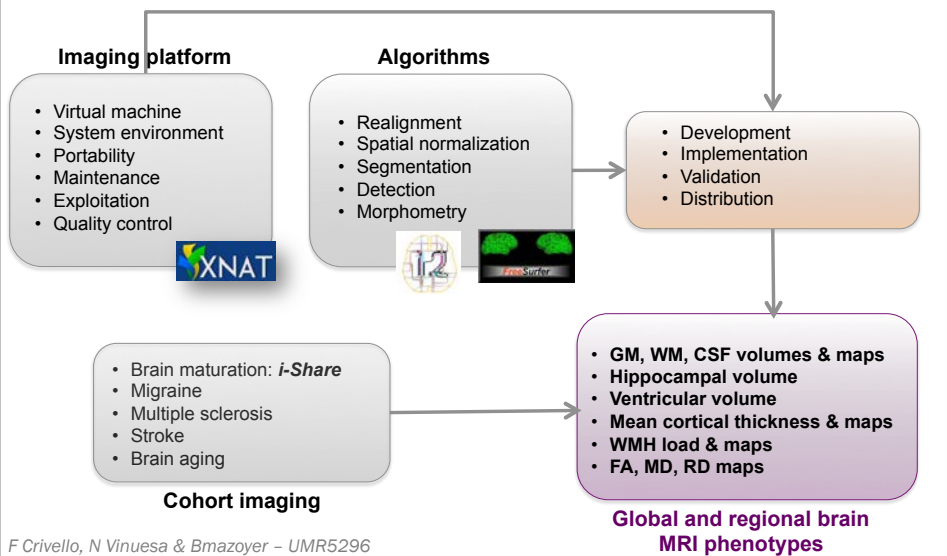
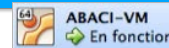
Schmidt, Acta Neuropathol 2011

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



ABACI: Automated Brain Anatomy for Cohort Imaging

Unsupervised pipelines for automated MRI analysis

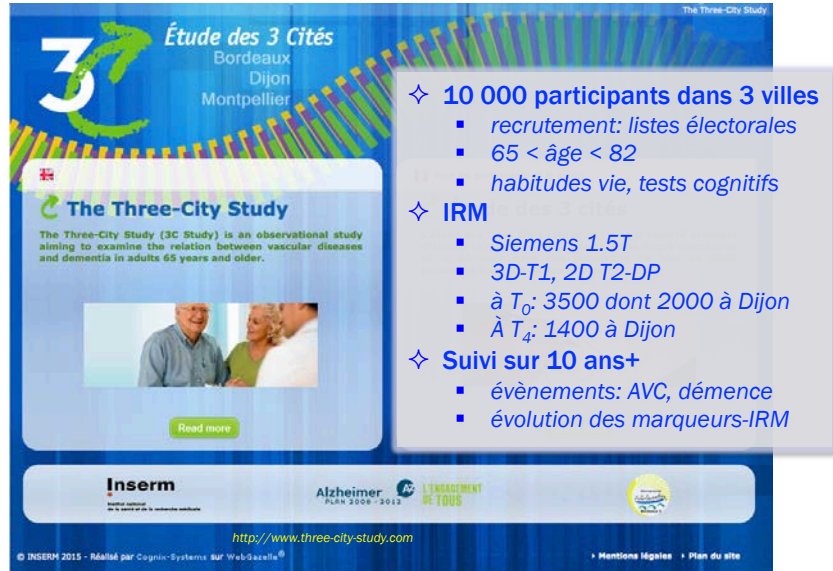


F Crivello, N Vinuesa & Bmazoyer - UMR5296

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Neuroimagerie en population: exemple de l'Etude des 3 Cités (3C)



Étude des 3 Cités
Bordeaux
Dijon
Montpellier

The Three-City Study
The Three-City Study (3C Study) is an observational study aiming to examine the relation between vascular diseases and dementia in adults 65 years and older.

10 000 participants dans 3 villes

- recrutement: listes électorales
- 65 < âge < 82
- habitudes vie, tests cognitifs

IRM

- Siemens 1.5T
- 3D-T1, 2D T2-DP
- à T₀: 3500 dont 2000 à Dijon
- À T₄: 1400 à Dijon

Suivi sur 10 ans+

- événements: AVC, démence
- évolution des marqueurs-IRM

Inserm Alzheimer PLAN 2009-2013 LE VIEILLISSEMENT EN TOUS

<http://www.three-city-study.com>

© INSERM 2015 - Réalisé par Cognic-Systems sur WebGazeite®

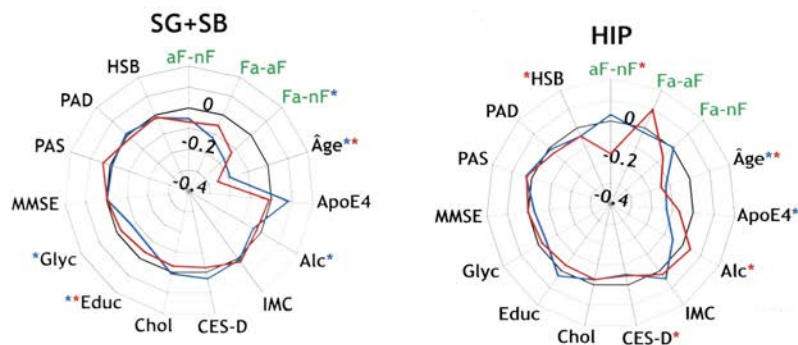
Collaboration: INSERM U708 (A Alépérovitch, C Tzourio), CNRS-CEA UMR6095 (B Mazoyer)

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015

Comparaison des effets de différents facteurs de risque

- La multidimensionnalité des données permet de comparer les relations entre différents facteurs, différents phénotypes
 - Identification de combinaison de facteurs de risque
 - Identification de sous-groupes infracliniques à risque

Tabagisme facteur majeur d'atrophie cérébrale



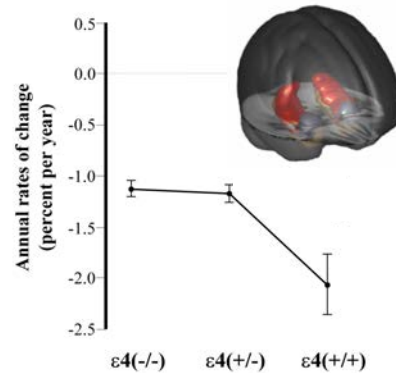
Duriez 2014

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015

Valeurs de références de marqueurs-imagerie et populations à risque

Polymorphisme de l'allèle e4 et taux annualisé d'atrophie de l'hippampe

	e4 (-/-)	e4 (+/-)	e4 (+/+)	p
Sample size	933	239	14	
Age, years	72.4 (4.0)	72.0 (3.9)	71.0 (2.3)	0.27
Sex ratio, % of men	35.1	43.5	28.6	0.06
Education, years	9.6 (4.1)	10.2 (4.3)	10.2 (3.3)	0.18
MMSE score	27.8 (1.7)	27.9 (1.6)	27.5 (1.8)	0.59
HBP, %	57.9	51.9	71.4	0.13
Current smokers, %	5.9	5.4	0	0.41
Depressive symptoms, %	12.2	12.7	14.3	0.96
Hypercholesterolemia, %	37.8	43.9	42.9	0.22
Diabetes mellitus, %	7.8	6.3	0	0.26



- Pour ce marqueur-imagerie, l'hétérozygotie E4 n'est pas un facteur de risque

Crivello, 2010

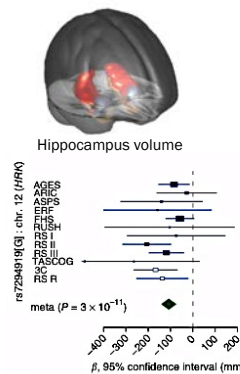
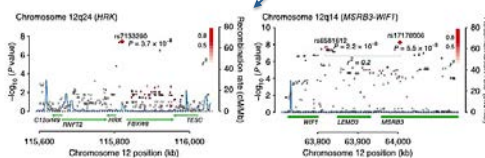
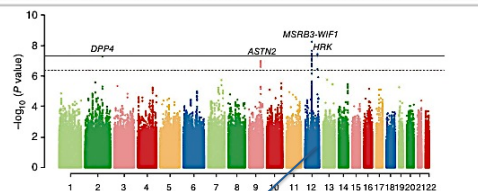
JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Identifier les bases moléculaires: neuroimagerie et génétique

Variants géniques et volume de l'hippampe

	Discovery Stage											Replication Stage	
	AGES	ARIC	ASPS	ERF	FHS	RUSH	RSI	RSII	RSIII	TASCOG	RS-R	3C	
Participants, N	2,811	415	337	93	2,205	167	437	695	1,734	340	775	1,547	
Age, years	76.0 (5.3)	72.7 (4.3)	63.8 (7.7)	63.9 (4.4)	61.0 (9.0)	83.8 (6.2)	73.0 (7.9)	67.6 (5.6)	55.9 (5.5)	71.9 (7.0)	59.2 (8.0)	72.7 (4.2)	
Women, %	59.3%	61.2%	50.45%	52.3%	53.0%	74.3%	49.4%	49.1%	54.6%	42.0%	56.0%	60.8%	
Hippocampus volume, total mm ³	5,600 (640)	5,330 (650)	3,960 (370)	5,930 (560)	3,860 (570)	6,162 (907)	6,350 (870)	5,900 (570)	5,990 (590)	5,440 (890)	5,984 (613)	6,620 (840)	
APOE e4 carrier %	26.7%	7.5%	19.6%	38.0%	19.0%	20.9%	29.5%	27.2%	30.6%	24.1%	32.2%	23.8%	



SNP's are from genes involved in

- apoptosis (HRK),
- embryo development (WIF1)
- oxydative stress (MSR3B)

Bis et al, Nature Genetics 2012
CHARGE consortium

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Neuroimagerie en population: enjeux de santé

- ✧ **Identifier des **marqueurs-imagerie** pour le(s) processus d'intérêt**
 - *Phénotypes-imagerie intermédiaires entre niveaux moléculaires et cognitifs*
 - *Gain de sensibilité/spécificité*
- ✧ **Etablir des **valeurs de références** de ces marqueurs-imagerie**
 - *Prédire le risque individuel de valeurs hors-normes*
 - *Définition de population à risque*
- ✧ **En caractériser les **sources de variance** et "facteurs de risque"**
 - *Comparer les relations entre différents facteurs et différents biomarqueurs*
 - *Politiques de dépistage, de prévention, et d'intervention en santé publique*
- ✧ **Obtenir des informations sur leurs **corrélats moléculaires****
 - *Impact sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques*
- ✧ **Contribuer à la construction de **mega-meta-données****
 - *Reproductibilité et gain de puissance (maladies rares)*

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Neuroimagerie en population: défis

- ✧ **Standardiser** les procédures d'acquisition internes et externes
- ✧ **Analyser** des données de grande taille
 - *Automatisation > ABACI*
- ✧ **Gérer** dans la durée
 - *Eviter l'obsolescence due au progrès technologique en imagerie*
- ✧ **Partager** des données sensibles et hétérogènes
 - *Méta-résultats ou méta-données? ENIGMA, CHARGE, ...*
- ✧ **Ethique**
 - *Données identifiantes*
 - *Découvertes fortuites d'anomalies*

JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle, UMR5296 CNRS CEA Université de Bordeaux

Scientists

Fabrice Crivello
Isabelle Hesling
Gael Jobard
Marc Joliot
Bernard Mazoyer
Emmanuel Mellet
Laurent Petit
Nathalie Tzourio-Mazoyer
Laure Zago

Postdocs

Solveig Badillo
Pierre-Yves Hervé

Visiting scholars

Haemmy Lee-Masson
Eduardo Sanz Arigita

Technical staff

Jean-Philippe Fougère
Gaelle Leroux
Guy Percey
Nicolas Vinuesa

PhD students

Janice Hau
Sophie Maingault
Marianne Allanic

Main collaborations

INSERM 894
ICBM consortium
CHARGE consortium
ENIGMA consortium
MPI for Psycholinguistics
CNRS PACEA

CADESYS

JFR · FLI · Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



université
"BORDEAUX"

