

## Neuroimagerie en population: défis et enjeux de santé



Bernard Mazoyer

[bernard.mazoyer@u-bordeaux2.fr](mailto:bernard.mazoyer@u-bordeaux2.fr)

Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle

[www.gin.cnrs.fr](http://www.gin.cnrs.fr)



UMR5296  
université  
BORDEAUX

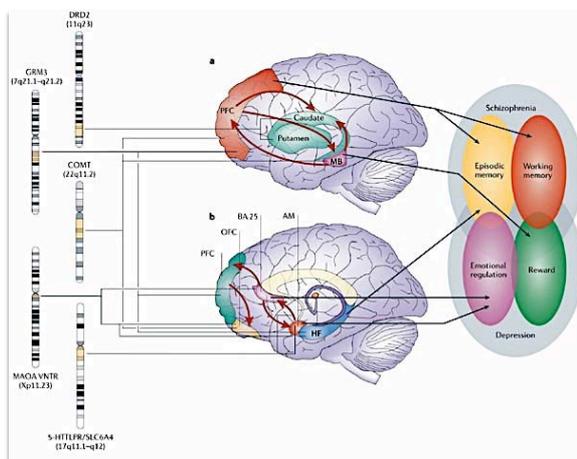


JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



## Pourquoi faire de la neuroimagerie en population?

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



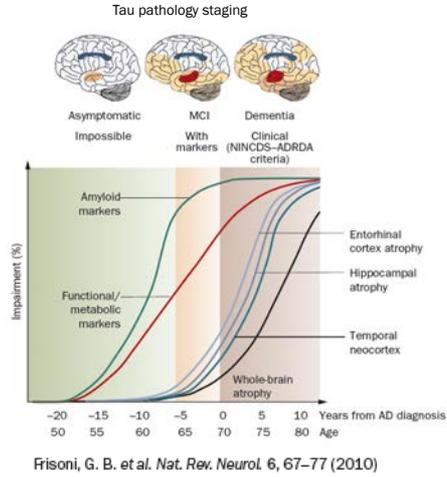
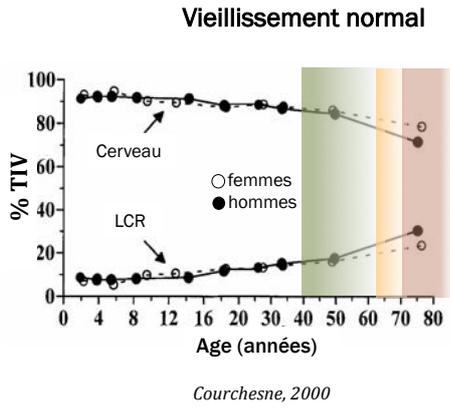
Meyer-Lindenberg and Weinberger *Nature Reviews Neuroscience* 2006

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



## Pourquoi faire de la neuroimagerie en population?

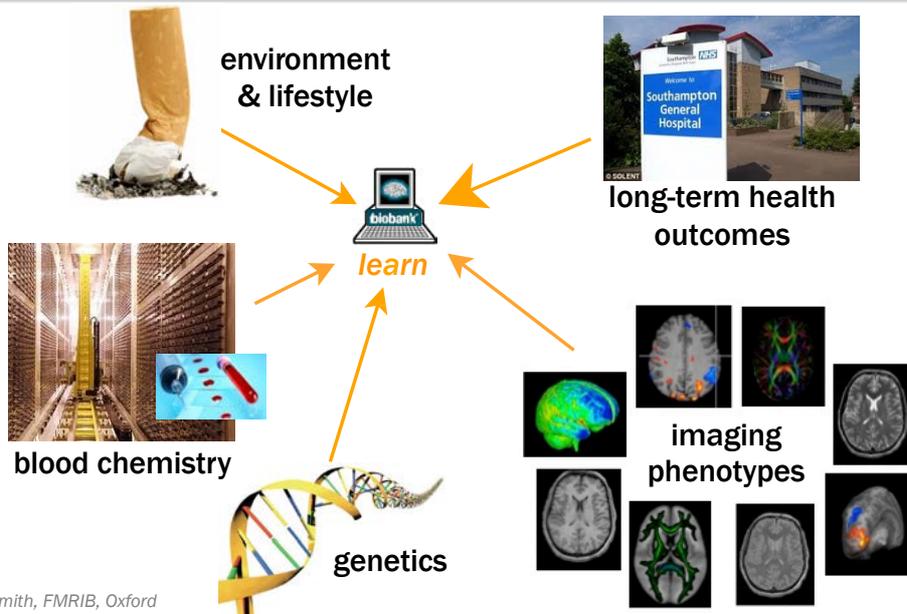
Les modifications des phénotypes cérébraux précèdent celles des phénotypes cognitifs et comportementaux



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



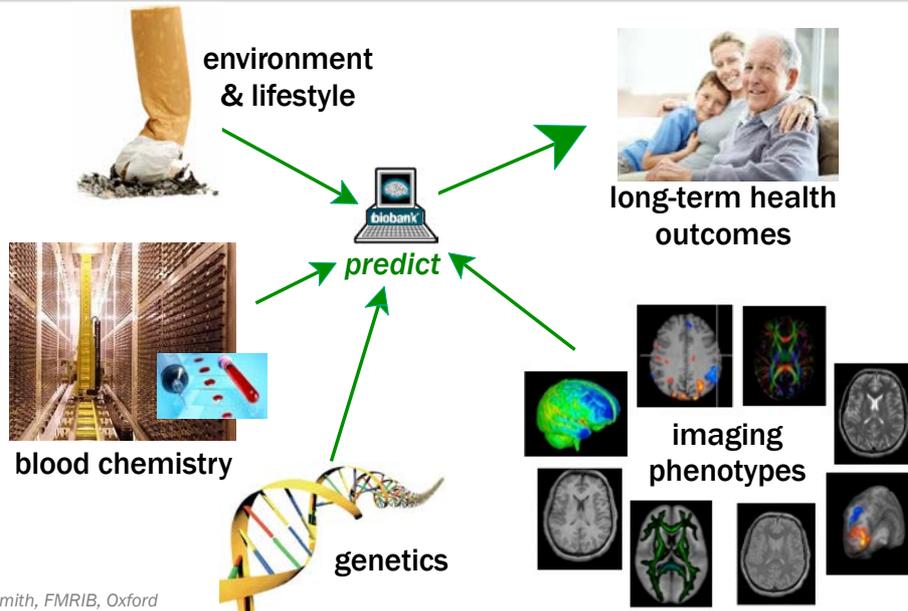
## Neuroimagerie en population: enjeux de santé



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



## Neuroimagerie en population: enjeux de santé



S Smith, FMRI, Oxford

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



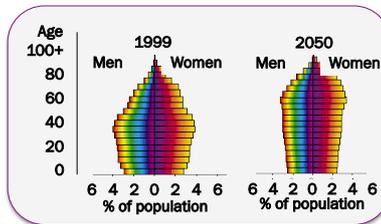
## Exemple: neuroimagerie en population du vieillissement

### ✧ Vieillesse de la population française (+65 ans)

- 2007 10,2 millions
- 2050 20 millions

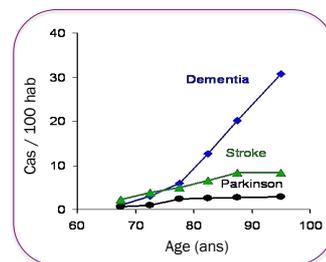
### ✧ Espérance de vie en 2014 (F)

- ♀: 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

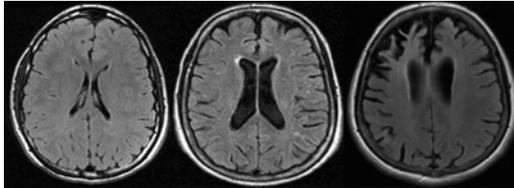
- ✧ genre
- ✧ hypertension artérielle
- ✧ hypercholestérolémie
- ✧ diabète type 2
- ✧ hyperhomocystéinémie
- ✧ syndrome métabolique
- ✧ obésité
- ✧ tabagisme
- ✧ génétique
- ✧ sédentarité
- ✧ activité physique
- ✧ niveau d'éducation
- ✧ activité intellectuelle
- ✧ stress
- ✧ dépression
- ✧ ATCD traumatismes 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



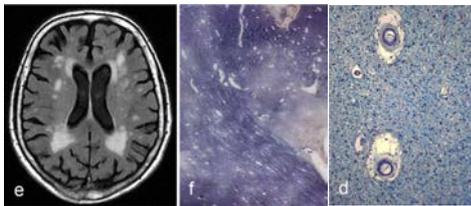
## Marqueurs-imagerie du vieillissement cérébral

### ◇ 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

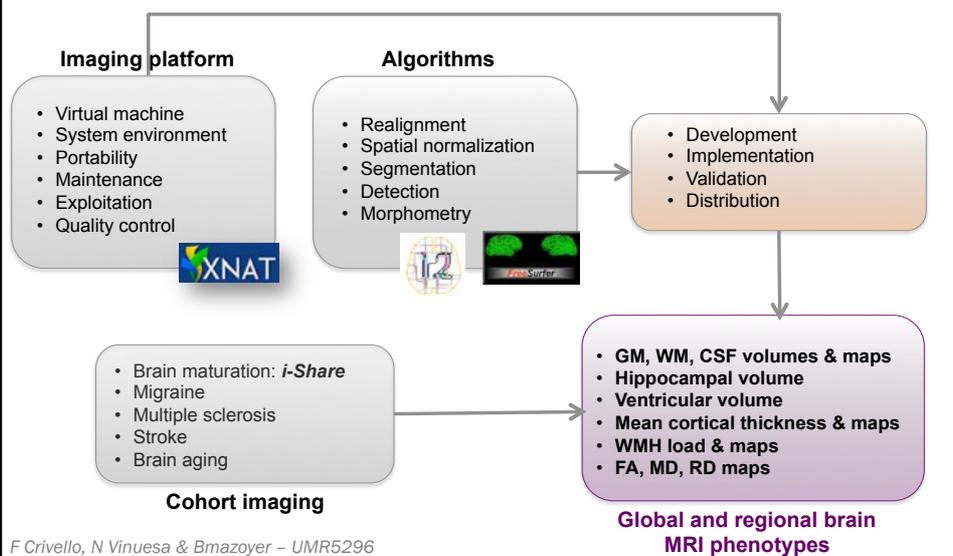
Schmidt, Acta Neuropathol 2011

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 T<sub>0</sub>: 3500 dont 2000 à Dijon
- À T<sub>4</sub>: 1400 à Dijon

**Suivi sur 10 ans+**

- évènements: 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®

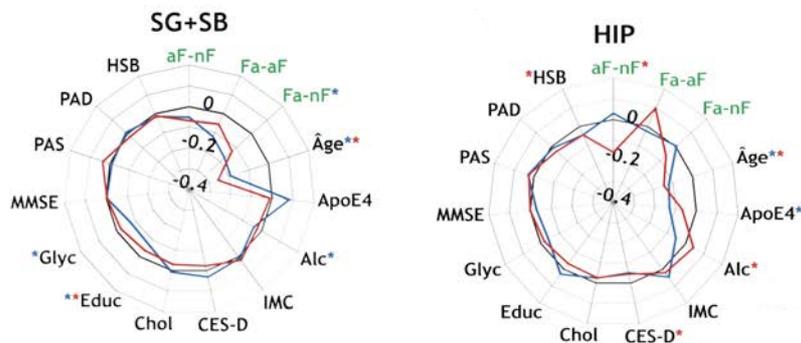
Collaboration: INSERM U708 (A Alépérovitch, C Tzourio), CNRS-CEA UMR6095 (B Mazoyer)

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



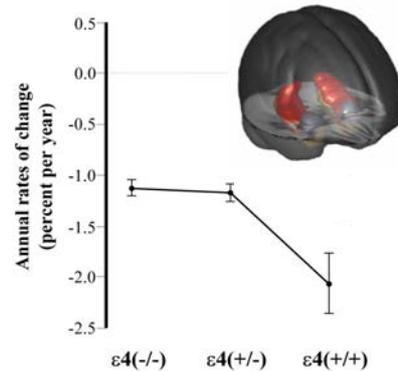
Duriez 2014

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'hippocampe

|                         | 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

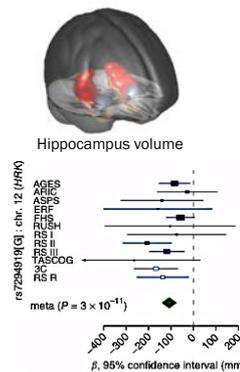
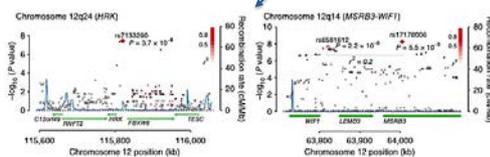
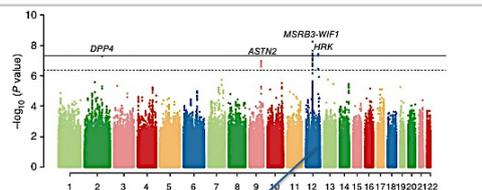
JFR - FLI - Imagerie en population: enjeux et besoins », Paris 15 Octobre 2015



## Identifier les bases moléculaires: neuroimagerie et génétique

### Variants géniques et volume de l'hippocampe

|   | 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<br>(5.3)   | 72.7<br>(4.3)  | 63.8<br>(7.7)  | 63.9<br>(4.4)  | 61.0<br>(9.0)  | 83.8<br>(6.2)  | 73.0<br>(7.9)  | 67.6<br>(5.6)  | 55.9<br>(5.5)  | 71.9<br>(7.0)  | 59.2<br>(8.0)  | 72.7<br>(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 <sup>3</sup> | 5,600<br>(640)  | 5,330<br>(650) | 3,960<br>(370) | 5,930<br>(560) | 3,860<br>(570) | 6,162<br>(907) | 6,350<br>(870) | 5,900<br>(570) | 5,990<br>(890) | 5,440<br>(890) | 5,984<br>(613) | 6,620<br>(840)    |  |
| APOE ε4 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"

