

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Sandra OBRY

Née le 12 novembre 1990 à Vernon (27)

**Les hypersignaux de la substance blanche ne sont pas nécessairement
associés à un déclin des fonctions cognitives chez les personnes très âgées:
une étude prospective de 66 participants**

Présentée et soutenue publiquement le **16 octobre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Christophe DESTRIEUX, Anatomie, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Baptiste MOREL, Radiologie pédiatrique, MCU-PH, Faculté de
Médecine - Tours**

Les hypersignaux de la substance blanche ne sont pas nécessairement associés à un déclin des fonctions cognitives chez les personnes très âgées : une étude prospective de 66 participants

Résumé

Introduction : Le volume d'hyperintensités de la substance blanche (HSB) augmente avec l'âge. Les HSB sont corrélés avec le déclin cognitif mais de rares études ont examiné ces associations dans une population très âgée. Le but de notre étude est de décrire les HSB puis d'évaluer la corrélation entre volume des HSB et fonctions cognitives dans une population très âgée.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective et multicentrique incluant soixante-six sujets âgés de plus de 82 ans, sans maladie neurologique connue, qui ont eu le même jour une IRM cérébrale et une batterie de tests neuropsychologiques. Nous avons segmenté semi-automatiquement les HSB (extraction du volume et de la topographie) et étudié la relation entre volumes régionaux des HSB et indices composites des tests neuropsychologiques (évaluation des fonctions exécutives, de la mémoire et de la vitesse de traitement).

Résultats : Le volume moyen des HSB était de 16,9 mL. Les volumes d'HSB étaient respectivement plus élevés dans les régions pariétales, puis frontales et occipitales. Les régions pariétales présentaient le plus important volume relatif d'HSB, défini par le volume d'HSB sur le volume de substance blanche totale dans une même région. Les femmes avaient des volumes relatifs d'HSB plus élevés que les hommes. Aucune corrélation n'a été démontrée entre les volumes des HSB pour chaque région cérébrale et les indices composites des tests neuropsychologiques.

Conclusion : Cette étude fournit l'une des premières descriptions des HSB dans une population de personnes âgées de plus de 82 ans et démontre que les HSB ne sont pas nécessairement associés à un déclin des fonctions cognitives. Un ensemble de facteurs synergiques protecteurs pouvant expliquer ces résultats devrait être exploré afin de connaître les clés d'un vieillissement cognitif sain.

Mots clés : Hypersignaux de la substance blanche; Fonctions cognitives ; Réserve cognitive cérébrale ; Vieillissement en bonne santé ; Segmentation

White matter hyperintensities are not necessarily associated with cognitive decline in oldest old population: A prospective study about 66 participants

Abstract

Objective : Describe the volume and topography of white matter hyperintensities (WMHs) in healthy participants over 82 and to investigate the relationship between regional WMHs volumes and cognitive functions.

Methods : This prospective multicentric study included sixty six participants without neurological diseases known aged over 82. Patients underwent brain MRI and neuropsychological tests on the same day. WMHs were extracted using a semi-automated segmentation and the relationship between regional WMH volumes and composite indices of neuropsychological tests (evaluation executive functions, memory and processing speed) were studied.

Results : The mean volume of WMHs was 16.9 mL. WMHs were respectively more extended in parietal, than in frontal and occipital regions. The greatest proportion of white matter with WMHs was located in the parietal region. Women had a higher proportion of WMHs than men, without influence on cognitive functions.

No correlation was demonstrated between WMH volume for each brain region and the composite index for executive functions, memory and processing speed.

Conclusion : This study provides a rare description of WMHs in a population of people aged 82 and over, for whom WMHs are not associated with decline in cognitive function.

A set of synergistic factors seems necessary and should be explored in order to determine the keys to cognitively healthy ageing.

Keywords : White matter hyperintensity, cognitive function, cognitive brain reserve, healthy aging, segmentation.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A mon jury, co-auteurs de cette thèse et enseignants

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Baptiste Morel**, pour toute son aide. Je suis ravie d'avoir réalisé ce travail en ta compagnie car outre tes qualités scientifiques, tu as toujours su te rendre disponible dans la bonne humeur, répondre à toutes mes questions (jusqu'à la couleur de ma présentation..) et me soutenir lors des petits moments de panique. Outre la thèse, merci de m'avoir guidé sur le chemin de la pédiatrie, voie insoupçonnée jusqu'à mon stage à Clocheville et dans laquelle je me sens épanouie. C'est vraiment un plaisir de travailler avec toi, j'espère apprendre à publier à tes côtés (cheesecakes négociables). Ta gentillesse, l'esprit d'équipe et du progrès font que je suis enthousiaste de venir travailler dans ton service. Le Karma fait son boulot ;-)

Monsieur le Professeur Cottier, je vous apprécie énormément. Outre votre indéniable qualité d'expert en Neuroradiologie, vous êtes profondément humain. Merci pour votre bienveillance, votre écoute et votre sympathie, valeurs que vous transmettez à votre équipe. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je souhaite en apprendre encore chaque jour, j'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble sur de futurs projets. Merci de m'avoir accompagné sur ce travail de thèse et me faire l'honneur de présider ce jury.

J'exprime ma gratitude à **Monsieur le Professeur Brunereau** pour la qualité de ma formation en radiologie générale. Merci pour votre sympathie, votre disponibilité et votre confiance, réciproque. J'ai vraiment apprécié les biopsies, repérages et revues de dossiers à vos côtés. Finalement, je pense garder mes « talents » de pâtissière comme hobbies. Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

J'adresse tous mes remerciements à **Monsieur le Professeur Destrieux** pour m'avoir laissée l'opportunité d'effectuer ce travail de thèse à partir de son étude princeps. Je suis admirative de vos travaux, même l'atlas de segmentation est issu de votre travail. Nous nous connaissons peu mais vous avez été toujours très sympathique à chacun de nos échanges, y compris en staff avec le Tea time. J'espère garder une collaboration fructueuse avec vous et le service de neurochirurgie.

Cette thèse est le fruit d'un travail commun avec **Lucie, Frédéric, Eva et Maxime**, que je tiens à remercier chaleureusement. Merci d'avoir répondu avec calme et patience à mes mails parfois pluriquotidiens. Sachez que ce sera un plaisir de travailler de nouveau avec vous.

Je remercie mon équipe de cœur, celle de la **radiologie Orléanaise** (générale et neuroradiologie), qui m'a appris mes premiers pas de radiologue avec beaucoup de bienveillance. Mes remerciements aux équipes du **CRCDC** (ex CCDC) et du **CIC-IT** pour m'avoir accueillie avec gentillesse et ouvert sur d'autres horizons que la radiologie.

Je tiens à remercier **Madame le Professeur Boddaert et toute son équipe** pour m'avoir accueillie chaleureusement dans leur service d'imagerie pédiatrique. Ce stage restera une fabuleuse expérience et un doux souvenir. Un énorme merci à **Charles-Joris** et **Raphaël**, si jeunes pH et pourtant si habiles ! ;-) Vous avez été tops et êtes pour moi de vrais exemples à suivre, sympas, pédagogues et remplis de connaissance. J'ai tellement appris à vos côtés. J'espère pouvoir évoquer si besoin une mitochondriopathie ou une DLGNT avec autant de classe que vous.

A mes proches

Papa, Maman, merci pour votre éducation. Vous m'avez appris qu'avec un peu de courage et beaucoup de travail on s'en sortait toujours, même dans les moments les plus difficiles. C'est donc après un peu de courage et beaucoup de travail que je suis très fière de vous offrir ce diplôme. Merci pour vos efforts et votre soutien tout au long de mes études.

Mon amour, toutes les jolies choses, comme ce diplôme, demandent beaucoup d'amour et de patience (tu noteras la référence), sentiment et qualité que nous avons su conserver pendant toutes ces années. Ces longues études ont été parfois difficiles à supporter mais tu as toujours été là, du premier jour de la P1 à cette thèse, pour me reconforter et m'encourager. Toutes tes attentions ont rendu ces études plus douces et m'ont permis d'en arriver là. Ce diplôme, qui permet de clôturer une période de nos vies, est aussi le tien. Devenir ta femme sera le prochain bonheur de ma vie.

Merci à **Agnès, Eric, Sandra et Thibault** pour leur soutien pendant toutes ces années. De la clio à la maison, en passant par la dernière ligne de mon histogramme, vous avez été présents pour nous, pour moi et je vous en remercie sincèrement.

Il y a des amis qui deviennent une famille. **Marion et Daniel** vous en fait partie. Merci d'être vous, d'être là pour nous.

A mes plus belles rencontres de l'internat et amies, **Catarina, Héloïse, Julie et Paupau**. Vous êtes des filles géniales, chacune avec une vraie personnalité. J'ai passé tellement de bons moments avec vous et c'est pas fini !

Une pensée amicale pour **Wassim** à qui je souhaite le meilleur sur la côte niçoise, **Valentina** ma copine Argentine et **Clara**, mon modèle de CCA.

Merci à **tous nos amis** qui ont été présents pendant toutes ces années et notamment **Sandrine, Olivier, Tiphaine, Julien, Corentin, Virginie et Francis**.

Mes remerciements à **Catherine, Adèle, Alex, Liliana, Anne-Sophie** et autres **radiologues, secrétaires, manips radio et aides manip** avec qui j'ai sympathisé pendant mon internat. Dédicace particulière aux manips de Trousseau pour leur bonne humeur et leur humour même pendant les gardes difficiles, vous m'avez été d'un grand soutien.

Table des Matières

Introduction.....	13
Matériels et méthodes.....	14-16
Participants.....	14
Tests neuropsychologiques.....	14
Acquisitions IRM.....	14
Parcellisation.....	15
Segmentation des WMHs.....	15
Statistiques.....	16
Résultats.....	17
Discussion.....	18-20
Conclusion.....	20
Références bibliographiques.....	21-24
Tableaux.....	25-26
Figures.....	27

Introduction

Healthy ageing is part of the global action plans led by the WHO in a context in which the number of elderly over 80 years is projected to increase fourfold between the years 2000 and 2050¹. White matter hyperintensity of presumed vascular origin², formerly known as leukoaraiosis³, is the common term used to describe white matter changes, detected as hyperintensity on T2 weighted MRI or poorly defined hypodensity on CT scan.

WMHs are common in elderly populations^{4,5} and progress with ageing^{6,7}. The extent and topography of these radiological abnormalities, however, may vary considerably between individuals of the same age. WMHs are part of the ageing process, but are more extensive in individuals with vascular risk factors⁸⁻¹⁰ or neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease¹¹.

Previous studies have shown very heterogeneous patterns of correlations between volume and progression of WMHs with cognitive functions, such as executive functions and memory¹²⁻¹⁵, processing speed¹⁵ or general cognitive function¹⁶ during ageing. Despite becoming an important area of research in recent years, few studies have investigated the correlation between cognitive functions and WMHs, in healthy population with an average age > 82 years, a condition that is increasingly common in the world's population.

The aim of our study was to describe the volume and topography of WMHs and investigate the association between regional WMHs and cognitive functions in population without neurological diseases known aged over 82 years.

Methods

Participants

This prospective multicentric study included 66 patients from the Fibratlas project¹⁷. Prior to recruiting participants, full approval was obtained from an institutional review board (National Reference Number ANSM 150348B-81). An informed written consent was obtained from all participants. Each participant had to be 82 or older, right-handed, with no major cognitive impairment (MMSE $\geq$ 24) and be voluntarily enrolled in a body donation programme. Patients were excluded in cases of past or present neurological or neurosurgical diseases, uncontrolled high blood pressure, diabetes or dyslipidaemia, contraindication MRI, or if a brain lesion had been diagnosed on MRI apart from frequent age-related changes.

Neuropsychological testing

All participants underwent standardized tests on the day of inclusion. Cognitive functions were categorized in three domains:

- Memory was measured using the RL/RI 16 test (sum of 3 free recalls, sum of free and cued recalls, total free delayed recall and sum of free and cued delayed recall).
- Measures of executive functioning included Verbal and categorical fluency (total number of correctly produced words of the Animals category), orthographic fluency (total number of correctly produced words beginning with the letter P), Stroop test (interference score by difference between time card C and time card A) and Trail Making Test flexibility score (Times to complete tasks and time difference between time card B and time card A).
- Speed processing was assessed using Digit symbol (total of correct items) and TMTA (time card A).

The Mini Mental State Examination (MMSE) was used to recruit and describe the general cognition of the population.

MRI data acquisition

All patients were scanned on the day of inclusion in the including centre using parameters shown in table 1. Concerning centre #1, the first 68 patients included were scanned with Siemens Verio 3T, while subsequent patients were scanned with Siemens Prisma 3T.

Parcellation

Each participant's T1 volume was first processed using the automated recon-all FreeSurfer processing stream (version 6.0.0)¹⁸. Topological defects were manually corrected if needed. The Destrieux Atlas¹⁹ was used to perform the parcellation of cortical and subcortical areas and the volumes of the latter regions. These parcellations were also used to assign a label to the underlying white matter using a Voronoi diagram in the WM voxels based on distance to the nearest cortical parcellation label. T1 volumes were registered onto FLAIR volume using FLIRT with a boundary-based registration (BBR) cost function. Finally, the registration matrix was used to transform the parcellation into the FLAIR space. The relative volumes of each region were computed as a ratio between the absolute volume of each region and the estimated cerebral volume.

White matter lesion segmentation

The WMHs were extracted using a semi-automatic method based on previous studies^{5,20}. The segmented lesions corresponded to the following characteristics: Hyperintensities in FLAIR images, without cavitation. Brainstem or subcortical grey matter lesions were excluded. Figure 1 summarizes the stages of segmentation. First, for each participant, we evaluated the mean value (μNAWM) and the standard deviation (σNAWM) of the FLAIR signal in normally ageing white matter (NAWM). For this, regions of interest were drawn in preserved white matter regions (NAWN ROI). Thus, a threshold was defined as $\mu\text{NAWM} + (3 * \sigma\text{NAWM})$. Then, in each region, we manually performed a coarse and rough segmentation of the white matter hyperintensity lesions (WMHs ROI). Both NAWN ROI and WMH ROI were drawn by two independent experts, then reviewed by a third one, without knowledge of patient characteristics. At the same time, MRI scans were visually assessed using a modified Fazekas scale²¹. Finally, the white matter lesions were extracted by applying the threshold within each WMH ROI. For each white matter region, a relative white matter lesion volume was computed, defined as the ratio between the volume of the white matter lesion and the volume of the white matter region.

Statistical methods

Statistical analyses were performed using Statistica software (version 13) with statistical significance set at $\alpha = 0.001$ to protect against type I errors.

Relationships between regional WMHs (right and left frontal, parietal, temporal, occipital, central, insular and cingular) and cognitive functions were explored by means of Pearson correlations. Given that age can be associated with cognitive functions, this variable was added to the analyses as a covariate.

An Oblimin rotation (Varimax) principal component analysis was conducted on the various cognitive measures to determine whether they loaded on a single factor. The analysis identified 3 factors, interpreted as corresponding to the 3 main cognitive functions assessed in this study: 1) episodic memory: total recall (Factorial score, FI = 0.88), total free recall (FI = 0.58), total delayed recall (FI = 0.82), total delayed free recall (FI = 0.46), 2) Executive functions: TMT score (FI = -0.51), categorical fluency (FI = 0.38), orthographic fluency (FI = 0.70), Stroop test interference score (FI = -0.46), 3), processing speed: digit symbols (FI = 0.76), Stroop A (FI = -0.85). These results enabled us to compute 3 composite scores corresponding to the average of the z scores associated with each cognitive function: episodic memory index, executive functions index and speed of processing index.

Thus, we conducted correlational analyses (with age partialled out) between these 3 cognitive indexes and regional leukoariosis in the different brain regions (left and right frontal, parietal, temporal, occipital, cingular, insula and central)

Results

Volume and topography of WMHs

Table 2 illustrates the characteristics of participants. All older elderly participants presented WMHs. The mean volume of WMHs was 16.9 mL. WMH volume was respectively greater in parietal, then in frontal and occipital regions. Proportionally to the overall white matter by region, the parietal white matter is more impact by WMHs followed by occipital, insula, frontal, cingulate, central and temporal region (Figure 2). Women had a higher proportion of WMHs than men in different regions (Figure 2), without influence on cognitive functions. Unexpectedly, age was not associated with greater WMH volumes ($p=0.08$). Mean intracranial volume (VIC) was 1546479 mm³ for Women and 1374954 mm³ for men (mean 1460717 mm³).

Relationships between WMH measures and neuropsychological testing

Post hoc tests using Bonferroni correction revealed no significative correlation between WMH volume for each brain regions and composite index for executive functions, memory and processing speed.

Regarding executive functions, the volume of WMHs in the left parietal area reached the threshold of significance and to a lesser extent, that of WMHs in the right and left cingular areas.

Discussion

The major finding of this study is that WMHs were not correlated with cognitive decline in our most older elderly participants. Moreover, we provide a rare description of WMHs in population with mean age > 82 years.

The first step of our study was to detect and quantify the WMHs of each participant. Several methods were used, ranging from semi-quantitative assessments like the Fazekas visual rating scales^{16,21}, to quantitative techniques by manual, semi-automated or fully automated segmentation. None of these have been fully validated, leading to difficulties in comparison between studies. The semi-automatic segmentation method seemed to us to be a good compromise for research. Like the fully automatic method, this technique saves time, while keeping human control like the manual method, which is the gold standard. This method has already been proven and the good inter-observer reproducibility, as found in previous studies^{5,22}, confirms our choice. This method has been the most widely used in recent years²³, improving the comparison with the existing literature. Moreover, we chose to study the effect of WMHs on cognition by spatial specificity as performed in previous studies^{24–26}. This allows a more accurate clinicoanatomical correlation and indicates the anatomical substrates of the impacted cognitive functions. For example, we can appreciate the impact of WMHs in the cingulate region belonging to the limbic system with memory, rather than a total volume with no topographic value.

The mean WMH volume was higher in our sample compared to younger elderly in other studies with a mean age between 63 and 75 years old^{5,6,26}, which is consistent with the progressive nature of WMHs with age^{6,27}. In a population including old patients with normal cognition, mild cognitive impairment or Alzheimer's disease, an extension of existing WMHs by approximately 2.5 ml and the emergence of new WMHs of approximately 0.6 ml over a mean delay of 4 years has been shown⁶. We didn't, however, find any correlation between WMH volume and age. This can be explained by a low age range in our sample. Slower progression of WMHs at older ages may also be an explanation.

We assume that the volume of WMHs was low in our population because the individuals presented few vascular risk factors and these were mostly controlled. Indeed, there

is a relationship between vascular risk factors and severe WMHs, particularly hypertension^{28,29}. Those with two or more vascular risk factors would have a greater loss of white matter integrity compared to patients with single vascular risk factor³⁰. The absence of neurological disease is also a guarantee of white matter preservation. Higher WMH volumes have been shown in younger patients with cerebral amyloid angiopathy than our participants²⁰. Moreover, most of our elderly subjects had non-confluent punctate WMHs, classified grade I according to the modified Fazekas scale, which would be in favour of non-progressive and benign lesions^{7,31,32} indicating some preservation of their white matter despite their age.

The lack of correlation between WMHs and neuropsychological testing doesn't imply the absence of causation. As a matter of fact, the effect of WMHs on the decline of all cognitive functions in the populations closest to our participants has been observed, though it is weak, as reported in a meta-analysis³³. We suspect several protective factors in our population leading us to discuss the concept of neurocognitive reserve^{34,35}. Many remarkable observations of successful cognitive ageing have been described in very old people, some of whom had numerous cardinal lesions associated with Alzheimer's disease at autopsy^{36,37} or severe leukoaraosis³⁸ implying a compensatory mechanism. Neurocognitive reserve can be separated into two synergistic categories: cerebral reserve, a passive model linked to anatomical factors, and cognitive reserve, an active process attempting to compensate for brain damage^{35,39}.

Concerning cerebral reserve, the mean VIC of our elderly subjects was similar to or higher than other studies^{40,41}. It has been shown that the size of the premorbid brain in patients with Alzheimer's disease may be a factor in the age at onset of symptoms^{37,41}. A meta-analysis also showed that VIC is generally positively correlated with cognitive functions⁴². Thus, a larger premorbid VIC could provide more functional brain tissue and delay the onset of symptoms.

Regarding cognitive reserve, our very elderly and healthy participants are probably special because they might have been exposed to high educational attainment. Moreover, they were volunteers for a body donation programme reflecting a stimulating intellectual and social life, all of these life experiences being able to provide a reserve⁴³. A recent study⁴⁴ showed that these complex mental activity variables, especially during later life, are associated with a reduced incidence of dementia. Moreover, this cognitive reserve at the end of life would have a greater protective effect than that at the beginning of life⁴⁵. It should be noted that the role of education is debated^{43,46} and aside from the sustained and complex mental activity, a high

level of education could be associated with a healthier lifestyle, in particular through the previously mentioned control of cardiovascular risk factors.

In summary, the synergy between cerebral reserve and cognitive reserve would allow the brain to cope better in the event of pathology, for example WMHs, compared to other patients whose clinical expression threshold would be lower. Longitudinal follow-up of our patients could highlight delayed cognitive deterioration corresponding to the inflection point at which the level of pathology allows symptoms to develop at a more advanced biological stage^{35,47}.

Our recruitment is a strength but can be considered as a possible selection bias. Our oldest elderly participants probably had low or moderate WMH volumes, approaching the age-related effect but limiting the conclusions of the impact of WMHs on this segment of the population. We must remain cautious about the volumes of WMHs in the left parietal and bilateral cingulate areas. The participation of the parietal region, combined with the frontal lobes, in executive functions is recognized⁴⁸. Additional studies on a larger cohort are needed to validate our results. Additionally, we did not separate the volume of periventricular and deep WMHs, which can have different cognitive repercussions⁴⁹. The lack of direct measures of cognitive reserve is one of the limitations of our study. This direct evidence is currently very limited but does exist. A higher functional connectivity has been demonstrated in patients with prodromal AD with more years of study, direct evidence of cognitive reserve⁵⁰.

Conclusion

This study provides a rare description of WMHs in older elderly, which may be used for future studies. Data from our population suggest that WMHs are not necessarily associated with a decline in cognitive functions during very old age. A set of synergistic factors seem necessary for this and should be explored in order to determine the keys to cognitively healthy ageing.

References

1. <https://www.who.int/ageing/about/facts/en/> [online]. Accessed at: <https://www.who.int/ageing/about/facts/en/>.
2. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12:822–838.
3. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-Araiosis: An Ancient Term for a New Problem. *Can J Neurol Sci*. 1986;13:533–534.
4. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82:126–135.
5. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage*. 2004;22:144–154.
6. Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology*. 2012;79:442–448.
7. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Progression of Cerebral Small Vessel Disease in Relation to Risk Factors and Cognitive Consequences: Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2008;39:2712–2719.
8. Pantoni L, Garcia JH. The Significance of Cerebral White Matter Abnormalities 100 Years After Binswanger's Report: A Review. *Stroke*. 1995;26:1293–1301.
9. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume: The Framingham Study. *Stroke*. 2004;35:1857–1861.
10. Habes M, Erus G, Toledo JB, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain*. 2016;139:1164–1179.
11. Lindemer ER, Salat DH, Smith EE, Nguyen K, Fischl B, Greve DN. White matter signal abnormality quality differentiates mild cognitive impairment that converts to Alzheimer's disease from nonconverters. *Neurobiology of Aging*. 2015;36:2447–2457.
12. Mosley TH, Knopman DS, Catellier DJ, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2005;64:2056–2062.

13. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:577–588.
14. Au R, Massaro JM, Wolf PA, et al. Association of White Matter Hyperintensity Volume With Decreased Cognitive Functioning: The Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006;63:246.
15. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: A quantitative review. *Neuropsychology.* 2000;14:224–232.
16. van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, et al. Small Vessel Disease and General Cognitive Function in Nondisabled Elderly: The LADIS Study. *Stroke.* 2005;36:2116–2120.
17. <https://anr.fr/Projet-ANR-14-CE17-0015> [online]. Accessed at: <https://anr.fr/Projet-ANR-14-CE17-0015>.
18. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis. *NeuroImage.* 1999;9:179–194.
19. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage.* 2010;53:1–15.
20. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, et al. Plasma -amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2006;66:23–29.
21. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology.* 1987;149:351–356.
22. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, et al. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiology of Aging.* 2005;26:491–510.
23. Frey BM, Petersen M, Mayer C, Schulz M, Cheng B, Thomalla G. Characterization of White Matter Hyperintensities in Large-Scale MRI-Studies. *Front Neurol.* 2019;10:238.
24. Smith EE, Salat DH, Jeng J, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology.* 2011;76:1492–1499.
25. Lampe L, Kharabian-Masouleh S, Kynast J, et al. Lesion location matters: The relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39:36–43.

26. Kaskikallio A, Karrasch M, Koikkalainen J, et al. White Matter Hyperintensities and Cognitive Impairment in Healthy and Pathological Aging: A Quantified Brain MRI Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Epub 2020 Mar 25.:1–11.
27. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. 2014;276:187–205.
28. van Dijk EJ, Breteler MMB, Schmidt R, et al. The Association Between Blood Pressure, Hypertension, and Cerebral White Matter Lesions: Cardiovascular Determinants of Dementia Study. *Hypertension*. 2004;44:625–630.
29. Shangguan Y, Xiong T, Jiang C, et al. Cognitive features of white matter lesions accompanied by different risk factors of cerebrovascular diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28:1705–1710.
30. Maillard P, Carmichael OT, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Cooccurrence of vascular risk factors and late-life white-matter integrity changes. *Neurobiology of Aging*. 2015;36:1670–1677.
31. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *The Lancet*. 2003;361:2046–2048.
32. Scarpelli M, Salvolini U, Diamanti L, Montironi R, Chiaromoni L, Maricotti M. MRI and pathological examination of post-mortem brains: the problem of white matter high signal areas. *Neuroradiology*. 1994;36:393–398.
33. Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Geerlings MI, van den Berg E. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: A meta-analysis. *Neurology*. 2014;82:2127–2138.
34. Cabeza R, Albert M, Belleville S, et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19:701–710.
35. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47:2015–2028.
36. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study. *The Gerontologist*. 1997;37:150–156.
37. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23:138–144.
38. Szeles DM, Milano NJ, Moss HJ, Spampinato MV, Jensen JH, Benitez A. Brain Reserve in a Case of Cognitive Resilience to Severe Leukoaraiosis. *J Int Neuropsychol Soc*. Epub 2020 Jun 16.:1–10.

39. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448–460.
40. Jäncke L, Liem F, Merillat S. Weak correlations between body height and several brain metrics in healthy elderly subjects. *Eur J Neurosci.* 2019;50:3578–3589.
41. Edland SD, Xu Y, Plevak M, et al. Total intracranial volume: Normative values and lack of association with Alzheimer’s disease. *Neurology.* 2002;59:272–274.
42. van Loenhoud AC, Groot C, Vogel JW, van der Flier WM, Ossenkoppele R. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? *Alz Res Therapy.* 2018;10:91.
43. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2003;25:625–633.
44. Lamballais S, Zijlmans JL, Vernooij MW, Ikram MK, Luik AI, Ikram MA. The Risk of Dementia in Relation 2 to Cognitive and Brain Reserve. :12.
45. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2006;36:441–454.
46. Wilson RS, Yu L, Lamar M, Schneider JA, Boyle PA, Bennett DA. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology.* 2019;92:e1041–e1050.
47. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology.* 1993;7:273–295.
48. Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience.* 2006;139:209–221.
49. Griffanti L, Jenkinson M, Suri S, et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *Neuroimage.* 2018;170:174–181.
50. Franzmeier N, Duering M, Weiner M, Dichgans M, Ewers M, For the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology.* 2017;88:1054–1061.

Tables

Table 1. Scanning parameters

Center	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
MRI models	Siemens	Siemens	Siemens	Philips	Philips	Siemens	Siemens
	Verio 3T	Prisma 3T	Skyra 3T	Achieva 3T	Achieva 3T	Prisma 3T	Prisma 3T
	n=48	n=1	n=3	n=2	n=3	n=6	n=3
T1 GE							
Sequence	GR/IR	GR/IR	GR/IR	GR	GR	GR/IR	GR/IR
TR (ms)	2300	2300	2300	7.2	7.2	2300	2300
TE (ms)	2.98	2.98	2.96	3.3	3.3	2.98	2.98
TI (ms)	900	900	900	-	-	900	900
Flip angle (°)	9	9	9	9	9	9	9
Resolution (mm)	1x1	1x1	1x1	1x1	1x1	1x1	1x1
Slice thickness (mm)	1	1	1	1	1	1	1
Number of slices	176	176	176	176	176	176	176
Matrix	256x256	256x256	256x256	256x256	256x256	256x256	256x256
T2 FLAIR							
TR (ms)	9000	9000	9000	11000	11000	9000	9000
TE (ms)	95	95	78	90	90	78	95
TI (ms)	2500	2500	2500	2800	2800	2500	2500
Flip angle (°)	90	90	90	90	90	150	150
Resolution (mm)	1x1	1x1	1x1	1x1	1x1	1x1	1x1
Slice thickness (mm)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Number of slices	70	70	66	65	65	70	70
Matrix	256x256	256x256	256x256	240x240	240x240	256x256	256x256

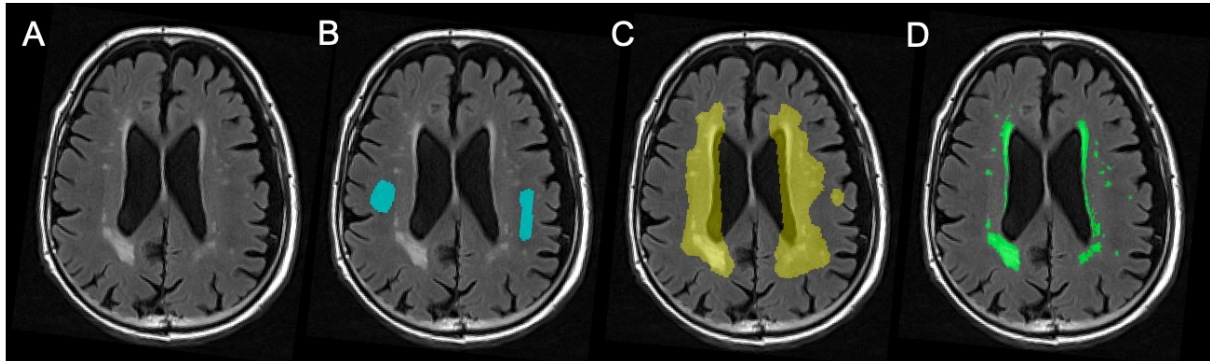
Abbreviations : TR = repetition time; TE = echo time; TI = inversion time.

Table 2. Participant Characteristics

Characteristics	n=66
Mean age (SD)	85.16 (2.94)
Women (%)	33 (50)
Educational level (years)	10.69
MMSE	27.08
Weight. kg (SD)	69.00 (11.62)
Height. cm (SD)	163.60 (10.44)
Tobacco	
non-smoker (%)	46 (69.70)
stopped smoking (%)	18 (27.27)
ongoing smoking cessation (%)	2 (3.03)
Diabetes mellitus (%)	6 (10)
High Blood Pressure (%)	43 (65.15)
Dyslipidaemia (%)	30 (45.45)
VIC. mean mm3	1460717
Women mm3	1374954
Men mm3	1546479
WMHs. mL	16.9
Fazekas score (I/II/III)	40/10/6

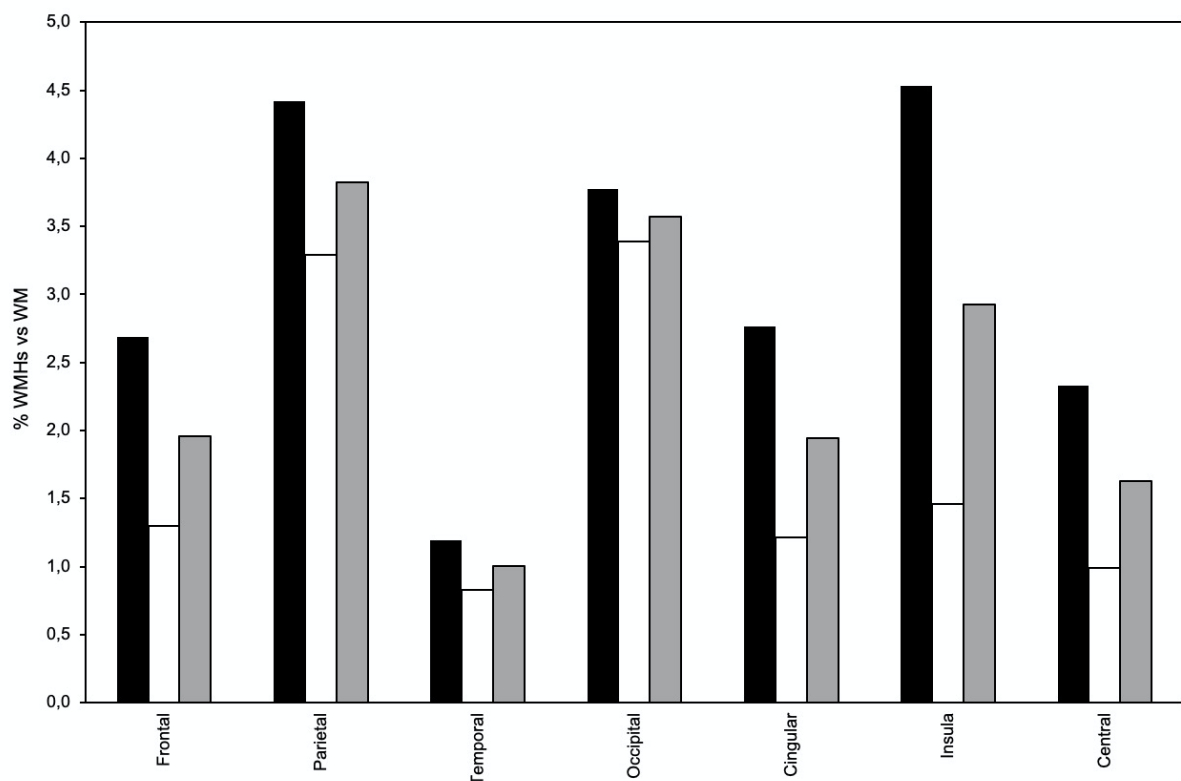
Figures

Figure 1. Overview of the WMH segmentation process



(A) An original axial slice of FLAIR-weighted brain MRI images showing distribution of WMHs. (B) Corresponding to segmentation of preserved normal ageing white matter regions in blue (NAWM ROI) and (C) coarse segmentation of WMHs in yellow (WMH ROI). (D) Green colour indicates WMH-labelled regions after thresholding.

Figure 2. Percentage WMHs of each cerebral region vs white matter of the same region by sex.



Black histogram refers to men, white histogram to women and grey histogram to the whole population. WMHs = white matter hyperintensities; WM = white matter.

OBRY Sandra

27 pages – 2 tableaux - 2 figures

Résumé :

Introduction : Le volume d'hyperintensités de la substance blanche (HSB) augmente avec l'âge. Les HSB sont corrélés avec le déclin cognitif mais de rares études ont examiné ces associations dans une population très âgée. Le but de notre étude est de décrire les HSB puis d'évaluer la corrélation entre volume des HSB et fonctions cognitives dans une population très âgée.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective et multicentrique incluant soixante-six sujets âgés de plus de 82 ans, sans maladie neurologique connue, qui ont eu le même jour une IRM cérébrale et une batterie de tests neuropsychologiques. Nous avons segmenté semi-automatiquement les HSB (extraction du volume et de la topographie) et étudié la relation entre volumes régionaux des HSB et indices composites des tests neuropsychologiques (évaluation des fonctions exécutives, de la mémoire et de la vitesse de traitement).

Résultats : Le volume moyen des HSB était de 16,9 mL. Les volumes d'HSB étaient respectivement plus élevés dans les régions pariétales, puis frontales et occipitales. Les régions pariétales présentaient le plus important volume relatif d'HSB, défini par le volume d'HSB sur le volume de substance blanche totale dans une même région. Les femmes avaient des volumes relatifs d'HSB plus élevés que les hommes. Aucune corrélation n'a été démontrée entre les volumes des HSB pour chaque région cérébrale et les indices composites des tests neuropsychologiques.

Conclusions : Cette étude fournit l'une des premières descriptions des HSB dans une population de personnes âgées de plus de 82 ans et démontre que les HSB ne sont pas nécessairement associés à un déclin des fonctions cognitives. Un ensemble de facteurs synergiques protecteurs pouvant expliquer ces résultats devrait être exploré afin de connaître les clés d'un vieillissement cognitif sain.

Mots clés : Hypersignaux de la substance blanche ; Fonctions cognitives ; Réserve cognitive cérébrale ; Vieillissement en bonne santé ; Segmentation

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Docteur Baptiste MOREL

Membres du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU
Professeur Christophe DESTRIEUX

Date de soutenance : 16 octobre 2020