



Faculté de médecine

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Jacques-Yves CAMPION

Né le 27/10/1995 à TOULON (83)

TITRE

Identification d'un biomarqueur de neurodégénérescence par le calcul d'un biomarqueur de discordance entre la morphologie et le métabolisme cérébral

Présentée et soutenue publiquement le 05/09/2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : *Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours*

Membres du Jury :

Professeur Thomas DESMIDT, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Maria-Joao SANTIAGO-RIBEIRO, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Anna-Chloé BALAGEAS, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Jacques-Alexis NKODO, Psychiatrie, PH, CHU – Tours

REMERCIEMENTS

À mon professeur Tourangeau et directeur de thèse, Pr Thomas DESMIDT, pour son accueil, son implication dans mes projets, son support et son soutien malgré mes turbulences, son empathie, son humour et son éclairage,

Aux membres de mon jury,

- Pr Jean-Philippe COTTIER, pour l'honneur fait par sa direction de mon jury, ses connaissances impressionnantes en neuro-imagerie et neuroanatomie,
- Pr Maria-Joao SANTIAGO-RIBEIRO, pour sa présence dans mon jury, ses grandes compétences en médecine nucléaire,
- Dr Anna-Chloé BALAGEAS, pour sa présence dans mon jury, son exigence, ses cours et présentations passionnants et ses compétences en neuro-cognition,
- Dr Jacques-Alexis NKODO, pour sa présence dans mon jury, la transmission de compétences, ses conseils et son soutien,

À mes professeurs Marseillais,

- Pr Éric GUEDJ, pour sa sympathie, son aide, son accompagnement dans la découverte de neuro-imagerie et sa confiance,
- Pr Mathieu CECCALDI, pour ses cours, son encadrement et son appui,

Aux médecins, ayant marqué ma formation,

- Dr Léa CORNEILLE pour son initiation passionnante à la neurologie, sa bienveillance et son aide,
- Dr Boris DUFOURNET pour sa transmission de connaissances en neurologie, sciences, son invitation à ses projets et son mentorat,
- Dr Ugo FERRER-CATALA pour son humanisme, sa sympathie, sa capacité de vulgarisation et à susciter l'intérêt,
- Pr Frédérique BONNET-BRILHAUT pour sa quête de l'excellence, sa transmission du modèle biopsychosocial et ses cours magistraux d'une grande clarté,
- Dr Isabelle CHAZALETTE pour sa vision holistique, son ouverture d'esprit, sa recherche de l'optimum, sa capacité d'enseignement et sa « force tranquille » dans l'action et la gestion,

Au Dr Helmet KARIM, pour son aide régulière, ses idées, sa bienveillance et son accueil,

À mes parents, à la mémoire de mes grands-parents,

- Ma mère, Marie-Odile, pour son accompagnement à la vie d'adulte, sa justesse, son soutien indéfectible, son aura apaisante et l'équilibre,
- Mon père, Éric, pour son initiation aux projets accomplis et à accomplir, ses encouragements, sa posture et sa constance,

À ma fiancée, Angélique, pour son accompagnement quotidien, sa capacité à réguler et stabiliser, la solidité des liens créés, sa volonté débordante de vivre,

À ma famille,

- Mon oncle, Jacques-Michel, pour son esprit, sa logique, ses valeurs, la force de sa personnalité et l'inspiration,
- Mes tantes, mes oncles, Edwige, Marie-Annick, Marie-Françoise, Michel,
- Mes cousines, mes cousins, Anne-Claire, Aude, Nina, Nolwenn, Sophie, Viviane, Antoine, Arthur,
- Ma marraine, Elisabeth & Jean-Philippe, Mon parrain, Philippe,

À mes amis,

- Cyril, l'ami de toujours, un parcours inspirant, un compétiteur né,
- Bastien, le vieil ami, les moments partagés, les parties de babyfoot, d'AOM, etc...,
- Alexandre, l'ami, des discussions interminables et passionnantes, des moments de joie, d'humour, de sérieux, de partage,
- Philippe, le créateur, pour ta résilience, ta passion, ta tranquillité,
- Alain, l'insaisissable, un soutien inégalable, un ami sincère, un animateur de la vie,
- Matthieu, le roc, ta bonne humeur, ta bienveillance et ton équilibre,
- Gaëtan, le marathonien, pour tes défis, ta justesse et ton accueil,
- Mais aussi à Clara V., Pierre D., Sofiane B.,

À ma famille élargie, Adrien, Alexandre, les Parents d'Angélique, Christiane & Jean,

Merci.

Dédicace à mes co-internes, notamment Stanislas, Ugoline, Léna, Clémence, David, Alexandre, Guillaume P. Dédicace à mes amis, collègues et soutiens d'un temps : Théophile & Marie-Hélène G., Lucas A., Amine B., Cindy P., Matthieu P., Evans C., Arnaud Z., Yannick C., Cécile D., Guillaume T., Constance P., Laura F., Nicolas P., Pierre C., Louvaine P., Fatma B., ...

À tous ceux qui m'ont aidé ou soutenu dans ce processus que je n'ai pas cité et, pour finir, caresse à Mimi Carambar, Doudou, Una et Mina.

RESUME

L'apport de l'imagerie médicale pour le diagnostic des maladies neurodégénératives (MND) a été considérable ces dernières années, mais le développement récent des algorithmes d'intelligence artificielle (IA) pourrait permettre aux cliniciens d'optimiser encore davantage la précision diagnostique. Les recherches actuelles, rendues possibles notamment grâce aux banques de données internationales sur les MND, ont cependant montré certaines limites dans les capacités de prédiction des algorithmes d'IA en imagerie médicale. Des méthodes analysant différentes modalités d'imagerie pourraient s'avérer plus performantes pour le diagnostic et le pronostic des patients avec MND. L'objectif de notre travail a été de développer des indices basés sur la discordance entre données morphologiques en IRM et métaboliques en TEP-FDG et d'en évaluer la performance à prédire 1) l'âge et 2) la classe diagnostique (sujet sain, trouble cognitif léger précoce, tardif ou maladie d'Alzheimer (MA)) sur la base d'algorithmes d'IA, à partir de la banque de données ADNI. Nous avons proposé trois index de discordance portant chacun un ensemble de caractéristiques mathématiques différentes : Index Absolu, Relatif et Tanh. Concernant l'analyse de prédiction de l'âge portant sur 548 sujets, les modèles entraînés avec le TEP-FDG et celui entraîné avec l'Index Tanh ont eu des performances proches. Concernant l'analyse sur la catégorisation nosographique portant sur la même population, le modèle entraîné avec l'index Tanh s'est avéré le plus performant, notamment sur la discrimination des stades précoces de la MA. Ces résultats montrent l'informativité et l'intérêt des marqueurs de discordance d'imageries multimodales pour des approches de diminution du nombre de dimensions et pourraient être testés dans des études dédiées.

Mots clés : TEP-FDG – IRM – Biomarqueurs de Neurodégénérescence – *Mild Cognitive Impairment* – Maladie d'Alzheimer – Vieillesse normale – *Statistical parametric mapping* – Index de Discordance

TITLE: IDENTIFICATION OF A BIOMARKER OF NEURODEGENERATION BY CALCULATING A BIOMARKER OF MISMATCH BETWEEN BRAIN MORPHOLOGY AND METABOLISM

ABSTRACT

The contribution of medical imaging to the diagnosis of neurodegenerative diseases (NDD) has been considerable in recent years, but the recent development of artificial intelligence (AI) algorithms could enable clinicians to optimize diagnostic accuracy even further. Current research, made possible by international NDD databases, has however shown certain limitations in the predictive capabilities of AI algorithms in medical imaging. Methods analyzing different imaging modalities could prove more effective for the diagnosis and prognosis of patients with NDD. The aim of our work is to develop indices based on mismatch between morphological data on MRI and metabolic data on FDG-PET, and to assess their performance in predicting 1) age and 2) diagnostic class (healthy subject, early mild cognitive impairment, late mild cognitive impairment or Alzheimer's disease (AD)) based on AI algorithms, using the ADNI database. We propose three discordance indexes, each carrying a different set of mathematical features: Absolute, Relative and Tanh indexes. Concerning the age prediction analysis on 548 subjects, the models trained with FDG-PET and the one trained with the Tanh Index performed close to each other. For the nosographic categorization analysis on the same population, the model trained with the Tanh Index performed best, particularly in discriminating early stages of AD. These results demonstrate the informativeness and interest of multimodal imaging discordance markers for dimension reduction approaches and could be tested in dedicated studies.

Keywords: FDG-PET – MRI – Neurodegenerescence biomarkers – Mild Cognitive Impairment – Alzheimer Disease – Normal aging – Statistical parametric mapping – Discordance index

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

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
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – 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 – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ 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
BOULOUIS Grégoire.....	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
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
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
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
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
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
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
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

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie.....	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie

CORBINEAU Mathilde

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie

SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes 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 aux indigents, 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 parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères et consœurs si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	14
A. <i>Maladies neurodégénératives</i>	14
B. <i>Biomarqueurs d'imagerie des processus neurodégénératifs</i>	16
C. <i>Outils d'aide au diagnostic</i>	17
D. <i>Objectifs de l'étude</i>	20
II. Matériel et Méthodes	21
A. <i>Population ADNI</i>	21
B. <i>Méthodologie</i>	24
III. Résultats.....	29
A. <i>Description de la population</i>	29
B. <i>Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et l'âge à l'échelle de la population : Corrélations des métriques à l'âge chez les sujets sains</i>	30
C. <i>Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et l'âge à l'échelle individuelle : Modélisation du lien entre les métriques et l'âge</i>	30
D. <i>Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et le diagnostic à l'échelle populationnelle : Différences de distribution des métriques en fonction du groupe</i>	32
E. <i>Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et le diagnostic à l'échelle individuelle : Modélisation des capacités diagnostiques des métriques</i>	34
IV. Discussion.....	38
A. <i>Caractéristiques des Index</i>	38
B. <i>Reproductibilité des explorations en DSG, SUVR et Index du vieillissement cérébral normal</i>	38
C. <i>Comparaison et performance des modèles de prédiction des Âges</i>	40
D. <i>Reproductibilité des différences de chaque métrique en fonction du diagnostic</i>	41
E. <i>Comparaison et performance des modèles de classification diagnostique</i>	41
F. <i>Limites de l'étude</i>	42
G. <i>Applicabilité en clinique et Perspectives</i>	43
V. Conclusion	46
Bibliographie.....	47

TABLE DES TABLEAUX

- Nom et version des bibliothèques utilisées dans R	57
- Description de la population selon le groupe	58
- Métriques des modèles linéaires	63
- Métriques des modèles multinomiaux	67
- Métriques des modèles Random Forest	68

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Diagramme de flux de l'inclusion des imageries ADNI	55
- Surfaces des équations sur le domaine de définition	56
- Distribution de l'âge en fonction du groupe	59
- Graphique en forêt des corrélations avec l'âge chez les sujets sains (seuil de corrélation à +/- 0,5 et +/-0,3)	60
- Description des coefficients des variables des modèles linéaires par régions AAL2	61
- Représentations des régions significatives dans les modèles linéaires	62
- Comparaison des distributions et des moyennes entre les différences entre l'âge prédit et réel selon le groupe	63
- Représentations des régions ayant des distributions significativement différentes selon le diagnostic	64
- Description des coefficients des modèles multinomiaux par régions AAL2	65
- Représentations des régions significatives dans les modèles multinomiaux	66
- Courbes ROC des modèles multinomiaux	67
- Courbes ROC des Random Forest	68
- VIMP des modèles Random Forest	69
- Représentations des régions significatives dans les modèles Random Forest	70

I. INTRODUCTION

A. Maladies neurodégénératives

1. Généralités

Les processus neurodégénératifs, tels que ceux observés dans les maladies neurodégénératives du cortex cérébral, se caractérisent par une mort neuronale pathologique qui entraîne une altération progressive des fonctions cognitives (1). À son stade le plus avancé, cette dégénérescence conduit à une perte d'autonomie partielle ou totale. Ce processus est irréversible et incurable dans l'état actuel de nos connaissances.

Néanmoins, des avancées technologiques permettent de détecter ces maladies à des stades plus précoces, notamment au stade de déficit cognitif léger ou même à des phases prodromales. La distinction entre trouble cognitif léger et sévère se situe dans la perte d'autonomie et l'atteinte plus nettement déficitaire sur des outils quantitatifs neuropsychologiques validés (2). Chaque pathologie neurodégénérative a une présentation et une évolution clinico-biologique relativement stéréotypée même s'il peut exister des variations liées à des caractéristiques individuelles socio-démographiques ou biologiques, à une présentation atypique, plus rare de la maladie ou à l'existence de comorbidités.

Ce travail sera principalement orienté vers la Maladie d'Alzheimer (MA) s'agissant du chef de file de ces maladies et la plus fréquente.

2. Épidémiologie

En termes d'épidémiologie, en France, l'étude de la cohorte PAQUID en 2010 a estimé à 996 000 le nombre de personnes de plus de 65 ans souffrant de trouble cognitif sévère, un chiffre qui devrait atteindre 1 750 000 d'ici à 2030 en raison de l'augmentation du nombre de personnes âgées (3,4). Ces troubles neurocognitifs représentent la troisième cause de décès en France, avec 5 % des décès attribués à ces maladies, entraînant également une grande morbidité, y compris pour les proches (5).

3. Démarche diagnostique

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le diagnostic repose sur une approche clinico-biologique devant une plainte émanant du patient ou de l'entourage (1,6). L'évaluation clinique comprend l'évaluation médicale par un neurologue, gériatre ou psychiatre

formé en consultation mémoire, la réalisation de tests de dépistage avec orientation, si nécessaire, vers la réalisation d'un bilan neuropsychologique. L'Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale (IRM) est ensuite nécessaire pour identifier des modifications structurelles signatures de MA et éliminer des diagnostics différentiels. Dans le but d'éliminer une cause curable, une biologie sanguine étendue est réalisée.

S'il n'existe pas de contre-indication et que nous devons confirmer un diagnostic incertain, pour un patient jeune ou pour une forme atypique, une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs ou la réalisation d'une Tomographie par Émission de Positons au 18-Fluoro-DesoxyGlucose (TEP-FDG) pourront être réalisés. Le diagnostic repose sur un faisceau diagnostique associant la clinique, le profil neuropsychologique, l'absence de différentiel et des profils compatibles en IRM.

Le profil neuropsychologique est typiquement celui d'une atteinte en mémoire épisodique associée à une atteinte instrumentale (langagière, praxique ou gnosique). Les profils IRM et TEP-FDG seront décrits ultérieurement. La biologie sanguine doit être normale ou ne pas mettre en évidence d'anomalie expliquant les troubles. Le profil typique des biomarqueurs est une augmentation de la protéine tau phosphorylée et totale ainsi qu'une diminution de la protéine β amyloïde ($A\beta$) 1-42 ou de son ratio avec $A\beta$ 1-40.

Au-delà des précédents éléments, les dernières recommandations rappellent l'importance de prouver la neuropathologie avec la mise en évidence de l'amyloïdopathie et tauopathie (7). Ils rappellent que l'amyloïdopathie seule n'est pas spécifique.

Cette dernière classification inclut également des expressions cliniques moins fréquentes telles que les formes visuelles, frontales / comportementales ou langagières type Aphasie Primaire Progressive (APP) logopénique.

La détection précoce de ces pathologies est cruciale pour améliorer la prise en charge des patients et permettre l'émergence de nouvelles thérapeutiques telles que les immunothérapies anti-amyloïdes qui sont désormais disponibles aux États-Unis d'Amérique (8,9). Par ailleurs, en permettant une intervention rapide, cette précocité peut ralentir la progression de la maladie par des interventions de réhabilitation, améliorer la qualité de vie des patients et réduire les coûts associés aux soins à long terme (6).

B. Biomarqueurs d'imagerie des processus neurodégénératifs

1. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale

L'IRM cérébrale est un examen de routine indispensable en neurologie et couramment utilisée dans le diagnostic positif et différentiel des maladies neurodégénératives.

L'appareil applique un champ magnétique de 1,5 tesla ou 3T en continu et envoi des ondes de radiofréquence lors des acquisitions. Selon la méthode d'émission de cette onde et les mesures de l'antenne, un temps de relaxation des spins des atomes d'hydrogène est mesuré. C'est à partir de cette mesure qu'il sera possible de reconstruire une image avec différentes pondérations. Dans le cas de la séquence T1, le temps de relaxation des atomes d'hydrogène donnera un signal fort dans des espaces lipidiques. Cette séquence permet un bon contraste tissulaire grâce aux différences de composition des trois principaux compartiments cérébraux : le liquide cébro-rachidien qui est un liquide libre, un tissu cellulaire avec la substance grise et un tissu lipidique avec la myéline pour la substance blanche.

L'image permet des analyses en volumétrie ou du signal de chaque voxel. Il est possible d'estimer la présence et le degré d'atrophie. Dans notre cas, la présence d'atrophie dans certaines régions constitue un argument en faveur de l'existence d'une maladie neurodégénérative voir oriente vers la pathologie en question. Concernant la maladie d'Alzheimer, l'atrophie hippocampique est un marqueur important (10–12). À noter qu'il peut exister une atrophie dite physiologique avec l'âge, décrit comme diffuse et plus modérée en comparaison à une situation pathologique (13–15).

Dans les formes typiques, l'atrophie s'étend d'abord au Cortex entorhinal puis au lobe temporal médial, l'hippocampe, l'amygdale et au Gyrus parahippocampique. Le cingulaire postérieur va également décliner en volume avec la pathologie (16). A un stade évolué, l'ensemble du cortex subi cette dégénérescence. Cette distribution suit approximativement les descriptions anatomopathologiques de Braak (17).

2. Tomographie par Émission de Positons (TEP) par ¹⁸FluoroDesoxyGlucose (FDG)

Le TEP-FDG est utilisé en routine clinique dans les cas difficiles, à risque de diagnostic différentiel ou atypiques de maladie d'Alzheimer (6). Son interprétation et son intégration aux autres données clinico-biologiques est faite dans un contexte pluridisciplinaire. Le TEP-FDG a démontré sa pertinence dans le diagnostic, mais il est également très corrélé à l'expression clinique et donc à la gravité de la présentation (18,19).

Cette imagerie débute par l'injection de FDG par voie intraveineuse à un dosage précis. Il est absorbé par le tissu cérébral puis il persiste à la suite d'un blocage dans la chaîne métabolique. Il émet alors des particules β^+ . Ces particules s'annihilent avec un électron dans un rayon moyen d'un demi-centimètre donnant ainsi naissance à deux photons gamma dont les directions sont diamétralement opposées. L'impact de ces photons sur la TEP, après correction des biais potentiels, déviations et absorptions, permet de reconstruire les points d'origine. On peut alors réaliser une cartographie du nombre de coups qui est fonction de l'accumulation de glucose marqué dans la zone. Cette accumulation est indirectement représentative du fonctionnement de la région. On appelle hypométabolisme une région dont le métabolisme est faible et hypermétabolisme une région dans laquelle il est plus élevé. Cette technique suppose que le patient soit à jeun et, idéalement, sans trouble métabolique type diabète sucré.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, la TEP-FDG est démontré comme se dégradant avant l'IRM et de manière plus concordante avec la clinique (20). Cette étude traçant la dynamique des biomarqueurs a été mise à jour et combine désormais les informations de l'IRM et de la TEP-FDG (21). Une étude de 2011 rapportait ces régions comme signatures : Gyri angulaires, Gyri cingulaires postérieurs et Gyri temporaux inférieurs et moyens (22).

C. Outils d'aide au diagnostic

1. Généralités sur les outils utilisés

Les outils d'aide au diagnostic assistés par ordinateur sont fréquents en neuro-imagerie. Il peut s'agir d'outils de classification ou de prédiction établis sur des modélisations avec des outils de *machine* ou de *deep learning*. Il peut également s'agir d'outils de traitement de l'image permettant des approches multimodales par réaligement et fusion, des calculs spécifiques, des segmentations ou des calculs de séquence ou méthodes d'affichage majorant la capacité de distinction.

Dans les questions de neurodégénérescence, les outils de classification ou de prédiction sont un sujet de recherche avec, par exemple, la classification du stade de la maladie ou de l'étiologie et la prédiction de la conversion de trouble cognitif léger à sévère. Les techniques habituellement employées sont des outils de *machine learning* tels que les *Random Forest*, les modèles de régression, mais des approches en réseaux de neurone convolutifs sont également employés.

Ces techniques de classification se fondent sur un ensemble d'opérations. Chaque étape opératoire contient des arguments propres dont il convient de trouver l'optimum pour permettre de bonnes prédictions. Cette adaptation des arguments se fait par essais-erreur lors d'une phase dite d'entraînement. L'évaluation des performances se fait ensuite en deux étapes : la première de test qui est généralement établie à partir d'une partie de la population initiale, mais non incluse dans l'entraînement (inconnue du modèle) puis de validation sur d'autres bases de données. En somme, il s'agit de tester une répliquabilité interne puis externe.

Certains papiers utilisent des méthodes indirectes pour réaliser ces prédictions, soit en entraînant le modèle à prédire une caractéristique qui sert ensuite à la classification, soit en calculant de nombreuses caractéristiques qui servent ensuite à la modélisation. Concernant la première technique, des modèles sont entraînés à prédire l'âge des patients à partir de leur imagerie sur une population saine. L'erreur du modèle est ensuite mesurée et l'écart entre valeur prédite et réalité sert de mesure diagnostique (23). La seconde technique se retrouve dans la *radionomics* qui consiste à extraire des caractéristiques, souvent invisibles à l'œil humain, analysées pour révéler des signatures biomédicales (24).

2. Performances des différentes techniques

Les revues et méta-analyses identifiées lors de ce travail listent des modèles orientés *machine learning* (SVM, *Random Forest*, régression logistique, multinomiale) (25–27). Ils sont, pour la plupart, sur des tâches de classification binaire entre sujet sain et Alzheimer ou sujet *Mild Cognitive Impairment* ou trouble neurocognitif léger (MCI) évolutif ou non évolutif (conversion vers Alzheimer dans un délai de 3 à 4 ans) (28,29). Les précisions sont variables, mais la plupart des modèles dépassent 90 % de précision si les données démographiques et neuropsychologiques sont ajoutées (30). Si seules les données d'imagerie sont données, les performances des modèles sont réduites. Les classifications binaires sont bien meilleures entre MA et sujet sain, mais présentent des précisions plus faibles lorsque les classifications sont entre les MCI évolutifs ou non, les sujets sains et MCI ou encore les MCI et MA.

Les revues analysant les modèles de *deep learning* mettent en avant des réseaux de neurones bien plus efficaces avec des performances fondées sur les seules données d'imagerie pouvant atteindre 90 à 99 % (31–34). Ces performances peuvent persister dans des conditions en multiclassés.

3. Avantages et limites à la multimodalité

Les modèles multi-modaux sont plus performants et obtiennent de meilleures performances. Cependant, il existe de nombreuses limites à leur entraînement et leur implémentation avec de potentiels biais (24,26,35). Dans une revue récente, la multimodalité, les ressources computationnelles, des effectifs variables entre les groupes et l'interprétabilité des réseaux étaient identifiés comme limitants (36).

Par ailleurs, il faut également considérer le prétraitement des images. En effet, en fonction du modèle, soit les données sont sous forme de matrices tridimensionnelles soit bidimensionnelles.

Dans le cas de données tridimensionnelles, il peut d'agir des images directement, mais il nécessite le plus souvent de normaliser les images spatiales. Ce processus consiste à les projeter dans un espace commun, standardisé, où chaque région est déformée pour que sa position initiale soit ramenée à la position cible. Ces déformations peuvent être la source de modification des performances, notamment pour les algorithmes analysant les textures comme les modèles convolutifs (37). Il est possible de s'affranchir d'une normalisation spatiale dite élastique avec cette déformation et de réaliser une normalisation spatiale rigide (translations, rotations, changement d'échelle) si le modèle ne nécessite pas une homogénéité spatiale entre les images.

Dans le cas de données bidimensionnelles, nous devons extraire des données des images comme dans les approches *Radionomics* (24). Le plus souvent, ces approches nécessitent une normalisation spatiale suivie de l'application d'un atlas. Chaque caractéristique calculée (moyenne de la valeur des voxels, entropie, fraction d'anisotropie) est ensuite extraite par région suivant l'atlas.

Dans ces deux cas, les modèles peuvent rencontrer la « malédiction de la dimensionnalité ». En effet, l'analyse de données ayant un grand nombre de dimensions peuvent rendre les modèles d'IA moins performants en dehors des échantillons testés. Dans le contexte de la santé, cela peut entraver le développement de modèles robustes en raison de la complexité, du rapport signal sur bruit et de la variabilité des données impliquées (38). Plusieurs techniques de réduction ou de sélection de dimension existent, mais rendent l'interprétation des modèles plus complexe et peuvent induire des hypothèses a priori. Pourtant, le développement d'algorithme en IA incluant plusieurs modalités d'imagerie pourrait permettre de dépasser certaines limites.

D. Objectifs de l'étude

Le diagnostic de maladie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer repose principalement sur les éléments cliniques. Néanmoins, dans de nombreux cas, le recours à des examens paracliniques est nécessaire, non seulement pour le diagnostic différentiel, mais aussi pour le diagnostic positif. La fiabilité des imageries médicales couramment utilisées dans cette indication, essentiellement l'IRM et la TEP-FDG, pourrait cependant être encore optimisée. Le développement récent des outils d'IA pourrait constituer une opportunité unique d'améliorer la capacité prédictive diagnostique de l'imagerie médicale dans la MA et les maladies apparentées. Pourtant, les recherches actuelles se heurtent à certaines limites, notamment relatives à la multi-dimensionalité.

Lors de Master 2 en Neurosciences, j'ai été amené à développer des indices basés sur la discordance entre données morphologiques en IRM et métaboliques en TEP-FDG. L'objectif était alors d'évaluer leurs caractéristiques au cours du vieillissement normal et les liens potentiels avec les données neuropsychologiques. Dans ce nouveau travail, l'objectif est d'en évaluer la performance à prédire 1) l'âge et 2) la classe diagnostique (sujet sain, trouble cognitif léger, précoce, tardif ou maladie d'Alzheimer (MA)) sur la base d'algorithmes d'IA, à partir de la banque de données *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI).

Plus précisément, l'objectif a été, dans un premier temps, de valider la méthode de calcul des index et d'en faire une description pour chaque option identifiée. Dans un second temps, l'évaluation de la performance des index a été réalisée en produisant deux explorations. La première étudie le lien entre la Densité de Substance Grise (DSG), le *Standardized Uptake Value Ratio* (SUVR) et chaque Index avec l'âge d'abord de manière populationnelle puis par modélisation en cherchant à comparer les résultats entre les métriques et avec la littérature. La seconde exploration consiste à étudier le lien entre ces mêmes métriques et le groupe diagnostique à l'échelle populationnelle puis par modélisation. La comparaison des performances de ces modèles nous a permis d'évaluer l'intérêt des différents index, soit par la simplification des modèles, soit par l'amélioration de leur précision.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Population ADNI

1. Description des données

La cohorte *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) est une base de données internationale multicentrique accessible après validation du projet par l'équipe de scientifiques. Elle associe de nombreuses données clinico-biologiques pour des milliers de sujets avec des suivis parfois sur plusieurs années. Elle est segmentée en plusieurs sous cohortes : ADNI 1, ADNI GO, ADNI 2 et ADNI 3. Chacune propose, au premier temps d'exploration (*Screening* ou *Baseline*) des données démographiques, un examen neurologique standardisé, des analyses biologiques, des constantes physiologiques, une exploration cognitive, un entretien médical, une orientation diagnostique et une exploration par ponction lombaire. Les première, deuxième et troisième sous cohortes étudiaient des sujets sains, MCI et pathologiques, la sous cohorte « GO » seulement des MCI à différents stades évolutifs dans l'objectif d'étudier la conversion.

Les textes requis pour l'usage des données ADNI sont cités ci-après, après traduction :

« Les données utilisées pour préparer cet article proviennent de la base de données *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (adni.loni.usc.edu). ADNI a été lancée en 2003 sous la forme d'un partenariat public-privé, sous la direction du chercheur principal Michael W. Weiner, MD. L'objectif principal d'ADNI est de vérifier si l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP), d'autres marqueurs biologiques et l'évaluation clinique et neuropsychologique peuvent être combinés pour mesurer la progression des troubles cognitifs légers (MCI) et des premiers stades de la maladie d'Alzheimer (AD). Comme tels, les chercheurs de l'ADNI ont contribué à la conception et à la mise en œuvre de l'ADNI et/ou ont fourni des données, mais n'ont pas participé à l'analyse ou à la rédaction de ce rapport. Une liste complète des chercheurs de l'ADNI peut être consultée à l'adresse suivante : http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf. »

« La collecte et le partage des données pour *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) sont financés par le *National Institute on Aging* (*National Institutes of Health Grant* U19 AG024904). L'organisme bénéficiaire est l'Institut de recherche et d'éducation de Californie du Nord. Par le passé, ADNI a également reçu des fonds du *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*, des Instituts de recherche en santé du Canada et des contributions du secteur privé par l'intermédiaire de la *Foundation for the National Institutes of*

Health (FNIH), y compris les généreuses contributions des organismes suivants : AbbVie, Alzheimer's Association, Alzheimer's Drug Discovery Foundation, Araclon Biotech, BioClinica, Inc, Biogen, Bristol-Myers Squibb Company, CereSpir, Inc, Cogstate, Eisai Inc, Elan Pharmaceuticals, Inc, Eli Lilly and Company, EuroImmun, F. Hoffmann-La Roche Ltd et sa société affiliée Genentech, Inc ; Fujirebio ; GE Healthcare ; IXICO Ltd ; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC ; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC ; Lumosity ; Lundbeck ; Merck & Co, Inc ; Meso Scale Diagnostics, LLC ; NeuroRx Research ; Neurotrack Technologies ; Novartis Pharmaceuticals Corporation ; Pfizer Inc ; Piramal Imaging ; Servier ; Takeda Pharmaceutical Company ; et Transition Therapeutics. ».

2. Méthode d'acquisition des IRM

Les IRM cérébrales étaient réalisées avec une séquence T1. Les centres et machines pouvaient varier selon les individus et les centres. Dans le cas de cette étude, nous avons sélectionné des IRM avec une résolution de 0,8 à 1,2 mm d'épaisseur de coupe.

Les IRM cérébrales sont traitées avec le protocole « *t1-volume* » de Clinica v0.8.1, *Statistical Parametric Mapping* (SPM) 12, Matlab MCR et DARTEL dans un environnement Ubuntu 22.04 (39–44). Il consiste à enchaîner une segmentation, une normalisation de groupe puis une normalisation à un modèle de cerveau sain (*template*).

La première étape est une étape de segmentation réalisant dans le même temps une classification des tissus, une correction des biais et une normalisation spatiale de l'image d'entrée. Par la suite, un *template* de groupe est réalisé par difféomorphisme des images avec les cartes de probabilité précédemment calculées. L'outil utilisé à cette étape est DARTEL de SPM. Enfin, la dernière étape consiste à projeter les images de leur espace natif à un espace standard appelé *Montreal Neurological Institute Atlas* (MNI) par SPM.

Les images sont segmentées avec un atlas adapté à cet espace standardisé et les densités de substance grise moyennes sont extraites pour chaque zone et moyennées. L'atlas utilisé dans ce protocole est *l'Automated Anatomical Labelling 2* (AAL2) (45,46). Cet atlas est régulièrement utilisé dans la littérature et s'applique à des données normalisées dans l'espace MNI. Il est composé de 120 régions d'intérêt et segmente l'ensemble du cortex, le cervelet et les structures sous corticales. Les articles de validation ont permis de démontrer qu'il était un bon atlas pour la classification des sujets selon leur statut diagnostique (47,48). Les régions du cervelet sont

exclues car notre travail se concentre sur les structures corticales et sous corticales permettant une meilleure comparaison à la littérature. Ce choix diminue le nombre de régions à 94.

La valeur de quantification des voxels de l'IRM est appelée densité de substance grise (DSG). La normalisation spatiale modifie la distribution spatiale des valeurs de l'imagerie et il est possible de moduler ou non ces valeurs. Sans modulation, les valeurs de densité de l'image initiale sont préservées dans le nouveau volume. Avec modulation, les valeurs de densité de l'image initiale sont corrigées par la modification de volume afin de préserver le volume. Dans le cas de cette thèse, c'est cette dernière approche qui est utilisée, car elle est plus adaptée pour quantifier la dégénérescence et pour conserver l'information volumétrique et structurelle.

3. Méthode d'acquisition des TEP-FDG cérébraux

Les TEP-FDG cérébraux sont acquis selon le même protocole dans chaque centre avec une injection de 185 MBq suivi d'une période de 30 minutes avant une acquisition de six 3D scan de cinq minutes de temps d'exposition. Les images sont récupérées après un premier traitement constitué d'un réalignement des six volumes sur le premier puis du moyennage des six volumes d'acquisition dans l'espace « natif » du patient.

Un contrôle qualité était réalisé pour chaque imagerie et est disponible dans les bases de données mises à disposition.

Les TEP-FDG sont obtenus par le protocole « *pet-volume* » de Clinica (39–44). Ce protocole commence par un réalignement sur les données IRM avec SPM. Les images sont normalisées spatialement et projetées dans l'espace standardisé MNI par les scripts DARTEL de SPM. L'intensité des images est ensuite normalisée avec comme région de référence le tronc cérébral (49). Comme les IRM, les images sont ensuite segmentées selon le même atlas avec une extraction des valeurs moyennes corrigées par la région de référence (SUVR).

4. Sélection des imageries

Les différentes bases de données ont été nettoyées, sélectionnées suivant le contrôle qualité fourni et les images converties au format Nifti dans une architecture *Brain Imaging Data Structure* (BIDS) (50). Les images pour lesquelles le chemin de fichier ou des incohérences sont détectées sont ignorés. Un diagramme de flux est disponible en Figure 1 pour décrire ce processus et les effectifs.

Les paires IRM-TEP-FDG sont réalisées en optimisant le délai entre les imageries IRM sélectionnées et les TEP-FDG. Le délai est défini à un maximum de 90 jours entre les imageries afin de conserver une évaluation de la pathologie à des stades évolutifs équivalents.

Le groupe MCI sans qualificatif évolutif est très faible dans cette cohorte avec seulement 10 patients et est exclu en conséquence. La catégorie SMC pour *Significant Memory Concern* n'est pas inclus dans l'ensemble des analyses en raison de son faible effectif de 65 patients dans la cohorte et de la potentielle variabilité des plaintes cognitives isolées.

B. Méthodologie

1. Calcul des index de discordances

L'objectif de cette métrique est de permettre une interprétation croisée des imageries IRM et TEP-FDG. Lors de deux précédents mémoires, une méthode de calcul avait été retenue soit sur une application *voxel-based* soit sur une application par région d'intérêt selon un atlas (51,52).

Cette méthode visait à mesurer des différences d'anomalies entre les deux imageries. Dans le premier travail, *voxel-based*, le nombre de voxels considérés normaux était utilisé comme caractéristique de l'IRM et de la TEP (Équation 1). Dans le travail suivant, c'est l'écart à la moyenne des DSG et SUVR (Z-score) qui était comparé entre les acquisitions (Équation 3 – Index Relatif). C'est cette dernière technique qui est retenue pour ce travail.

L'idée principale est d'associer mesure de discordance à l'annulation des effets liés aux différentes tailles de régions d'intérêt au sein de l'atlas.

Équation 1 – Index de Discordance en volumétrie

$$\text{Index} = \frac{\text{Volumétrie} - \text{Métabolisme}}{\text{Volumétrie} + \text{Métabolisme}}$$

Cette méthode de calcul permet de mesurer la discordance par la différence entre les valeurs puis de normaliser par leur somme. Ce mode de calcul induit des hypothèses a priori sur la distribution des données. En effet, la somme des valeurs ne doit pas être nulle et la distribution des deux valeurs choisies pour l'IRM et la TEP doivent être similaires.

Dans le cas du nombre de voxel, ces conditions étaient respectées, mais dans le cas du second travail et de celui-ci, le calcul du Z-score risque d'entrer en contradiction avec ces conditions. En effet, la standardisation des données s'implémente par leur normalisation centrée réduite avec une distribution autour de zéro. Cette centralité sur zéro des deux variables peut donner des sommes égales à zéro ou proches, ce qui induirait des valeurs extrêmes ou hors domaine de définition. La correction appliquée consiste à centrer sur deux et à réduire à un écart type de $\frac{1}{3}$. La distribution, supposée normale, est contenue de 1 à 3 pour 99,7 % des valeurs des sujets sains (+/- 3 σ).

Équation 2 – Normalisation et correction des DSG et SUVR

$$\text{DSG normalisée}_{\text{zone}} = \frac{\text{DSG}_{\text{zone}} - \mu_{\text{DSG sain}_{\text{zone}}}}{3\sigma_{\text{DSG sain}_{\text{zone}}}} + 2$$

$$\text{SUVR normalisé}_{\text{zone}} = \frac{\text{SUVR}_{\text{zone}} - \mu_{\text{SUVR sain}_{\text{zone}}}}{3\sigma_{\text{SUVR sain}_{\text{zone}}}} + 2$$

L'index de discordance est calculé à l'aide des données d'imagerie normalisées pour chaque zone. L'index tel que réalisé lors du master est nommé dans ce document index relatif.

Pour ce travail, d'autres options sont testées : une simple différence et une approche inspirée de la Tangente Hyperbolique (Tanh) couramment utilisée en *Deep Learning* (37). La simple différence permet, sur le domaine de définition, de modifier la distribution de l'index en augmentant ses valeurs et en rendant linéaire la discordance sur l'ensemble du domaine de définition (Figure 2). L'alternative inspirée de la tangente hyperbolique nécessite des valeurs centrées sur zéro expliquant les adaptations à la formule initiale. Il s'agit d'un outil largement utilisé en *deep learning* et dont la forme mathématique et la distribution finale présente quelques similitudes avec l'index initial dit relatif.

L'index de discordance se distribue théoriquement, pour les sujets sains, dans l'intervalle $\left[-\frac{1}{2}; \frac{1}{2}\right]$. Son équivalent absolu a une distribution théorique, pour les sujets sains, de $[-2; 2]$. Enfin, la version Tanh a une distribution théorique de $] -1; 1[$.

Équation 3 – Index de discordance

$$\text{Index Relatif}_{\text{zone}} = \frac{\text{SUVR normalisé}_{\text{zone}} - \text{DSG normalisée}_{\text{zone}}}{\text{DSG normalisée}_{\text{zone}} + \text{SUVR normalisé}_{\text{zone}}}$$

$$\text{Index Absolu}_{\text{zone}} = \text{SUVR normalisé}_{\text{zone}} - \text{DSG normalisée}_{\text{zone}}$$

$$\text{Index Tanh}_{\text{zone}} = \frac{\exp(\text{SUVR normalisé}_{\text{zone}} - 2) - \exp(-\text{DSG normalisée}_{\text{zone}} + 2)}{\exp(\text{SUVR normalisé}_{\text{zone}} - 2) + \exp(-\text{DSG normalisée}_{\text{zone}} + 2)}$$

2. Procédures statistiques

La description de population est réalisée en utilisant le logiciel de programmation RStudio dans le langage R (53,54). Les versions et bibliothèques utilisées sont mentionnées en Tableau 1.

Les données quantitatives sont représentées, dans les descriptions de population, par leurs moyennes et leurs écarts types et les données qualitatives par les effectifs absolus et relatifs en pourcentage pour chaque catégorie. La normalité des données est contrôlée qualitativement sur des graphiques de distribution et diagrammes quantile-quantile.

Les corrélations sont réalisées avec la méthode de Pearson. Les comparaisons de distributions sont réalisées avec une ANOVA. Le seuil de significativité est pris à $p < 0.05$. En cas de corrélations ou ANOVA sur chaque région d'intérêt (ROI), la p-value de chaque test est corrigée par la méthode de Bonferroni par le nombre de régions soit 94.

3. Procédures de modélisation

Les données sont séparées en un ensemble d'entraînement (80 % de la population) et un ensemble de tests. La variable à prédire est l'âge dans le premier modèle et le groupe (CN = cognitivement normal, EMCI = MCI précoce, LMCI = MCI tardif, AD = MA) dans le second. Les modèles retenus sont une régression multinomiale et *Random Forest* pour la première modélisation et une régression linéaire pour la seconde.

Les variables sont toujours complètes dans notre population. Une technique de sélection de variables significativement informatives dans chaque modèle linéaire et multinomial est réalisée. La sélection est faite graduellement avec une technique descendante avec pour

référence le critère d'information d'Akaike (AIC) dans le cas de la régression linéaire et multinomiale. Cette technique permet un parfait ajustement tout en optimisant la simplicité du modèle.

Chaque modèle est ensuite évalué sur l'ensemble de tests représentant 20 % de la population tiré au sort aléatoirement. La classification étant réalisée sur quatre classes, une matrice de confusion est réalisée et les précisions ou capacités discriminatoires sont calculées par classes contre les autres ou entre deux classes. Ces métriques sont calculées avec une validation croisée à *5-fold* pour chaque modèle afin de majorer la robustesse et de s'assurer de la reproductibilité interne des résultats.

Le critère d'information d'Akaike (AIC) et les métriques de précision sont utilisés pour comparer les performances et la simplicité (optimisation) des modèles multinomiaux et linéaires entre eux malgré l'absence de variable commune. Seules les métriques de précision sont utilisées dans le cas de la *Random Forest*.

4. Représentations graphiques

Les comparaisons de distribution en fonction du groupe sont illustrées par des diagrammes en violon accompagnés d'une boîte à moustache. Le test indiqué est une ANOVA, mais les *p-value* indiquées ne sont pas corrigées. La sélection des régions à illustrer est, en revanche, fondée sur des *p-values* corrigées telles que définies plus haut.

Les graphiques en forêt permettent de mettre en évidence les valeurs de corrélations avec l'âge des différentes régions. Seules les variables significatives sont affichées et deux lignes en pointillées sont ajoutées au graphique pour afficher les valeurs seuils de corrélation forte de Pearson à 0,5 et modérée à 0,3.

Des graphiques en forêt sont également édités pour comparer les coefficients de chaque région cérébrale dans les modèles linéaires ou multinomiaux. Les coefficients sont alors indiqués par un point accompagné de la marge d'erreur et chaque point est rempli seulement si le coefficient est significatif. Les axes sont identiques pour chaque modèle au sein d'une comparaison. Les significativités ne sont pas calculées à partir d'une *p-value* corrigée. Les modèles n'étant pas tous composés de l'ensemble des régions, lorsqu'une région est absente dans le modèle, la case correspondante est grisée.

Une représentation par histogrammes est réalisée pour illustrer les « *Variable Importance* » (VIMP) des modèles en *Random Forest*. Seules les 10 variables les plus importantes sont indiquées dans les graphiques.

Les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) sont réalisées pour évaluer et comparer les performances de classification des modèles. Elles ne peuvent être éditées que pour une classification binaire. Dans des situations multi-classes, on peut alors calculer deux types de courbes ROC : OvO (*One vs One*) où l'on compare les performances de classification entre deux groupes et OvR (*One vs Rest*) où l'on compare les performances de classification du groupe contre le reste de la population.

Pour représenter les régions sélectionnées, une carte de probabilité de substance grise est utilisée comme fond sur lequel est affiché en couleur les régions d'intérêt. Le graphique est composé de 10 coupes centrées sur les régions d'intérêt avec une représentation radiologique où la gauche et la droite sont inversées. Le numéro de la coupe affichée est indiqué. Ces graphiques sont réalisés en Python 3.10.12 (55) avec Jupyter 7.2.1 (56), Nilearn 0.10.4 (57) et Numpy 1.23.5 (58).

Les tableaux sont remplis avec les moyennes et écarts types pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives sont décrites avec l'effectif et le pourcentage. Les tests réalisés sont des *One-way ANOVA* et *Pearson's Chi-squared test*.

III. RESULTATS

A. Description de la population

1. Sélection de la population

La sélection initiale sur la base de données ADNI a permis d'extraire 4 605 IRM et 1 703 TEP-FDG représentant respectivement 2 376 et 1 551 sujets. Le contrôle qualité fourni par la base ADNI est appliqué sans éliminer de TEP-FDG et éliminant 2 991 IRM. Seules 1 468 IRM sont retenues après avoir vérifié la complétion des données.

1 420 paires de TEP-FDG et IRM ont été construites représentant 664 sujets. Elles ont ensuite été filtrées pour garder uniquement celles avec le plus petit délai entre la TEP-FDG et l'IRM. Les paires avec un délai de plus 90 jours ont ensuite été exclues, retenant seulement 624 paires, donc autant de sujets. Les groupes MCI sans précision sur son évolution et SMC sont exclus faisant passer l'effectif à 548 sujets.

Ce processus est représenté dans la Figure 1.

2. Données démographiques

Les statistiques sont exprimées selon les groupes classifiés dans les prochaines étapes. Nous distinguerons dans un premier temps les trois groupes : les sujets sains nommés dans la convention de ADNI : CN, les sujets EMCI, LMCI et les sujets atteints d'une MA. Les principales caractéristiques démographiques sont résumées en fonction du groupe dans le Tableau 2. La cohorte est composée de 124 sujets CN, 207 sujets EMCI, 118 sujets LMCI et 99 sujets AD. Les classes ne sont pas équilibrées. Il n'existe pas de différence significative statistiquement comme cliniquement pour le délai entre les sessions d'imagerie avec des valeurs moyennes de 28, 26, 28 et 27 jours respectivement. Le sexe n'est pas significativement différent malgré quelques variations entre les groupes avec respectivement 51 %, 47 %, 53 % et 42 % de femmes. Les méthodes d'acquisition des IRM sont uniformément réparties dans la population.

En revanche, on note une différence statistiquement significative pour l'âge moyen des patients avec 74, 71, 73 et 74 années représentées dans la Figure 3.

3. Données de neuroimagerie et index

Les DSG, SUVR et Index sont retrouvés comme suivant une distribution normale. Les Index Relatifs et Absolus suivent des distributions légèrement plus étendues que celles décrites pour

les sujets sains avec des minimums et maximums de -0,57 à +0,57 et de -2,07 à +1,38 respectivement. L'Index Tanh reste dans la distribution prévue avec un minimum et maximum égal à -0,97 et 0,89. Aucune donnée manquante induite par une division par zéro n'est constatée pour l'Index Relatif.

B. Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et l'âge à l'échelle de la population : Corrélations des métriques à l'âge chez les sujets sains

Seules les régions avec des corrélations significatives sont représentées en Figure 4. Aucune corrélation significative a été trouvée chez les sujets sains entre l'âge et les DSG.

Les corrélations entre l'âge et les SUVR mettent en évidence 17 régions significatives dont une corrélation forte avec le Gyrus cingulaire antérieur gauche. Les 16 autres régions montrent des corrélations modérées et sont pour moitié dans le lobe frontal. Le détail est disponible en Liste 1.

Les Index Relatifs et Absolus ne comptent qu'une région significative avec une corrélation modérée pour le Gyrus cingulaire antérieur gauche. Cette corrélation négative indique que l'index diminue avec l'âge du patient. Aucune corrélation forte n'existe.

Les Index Tanh sont significativement corrélés avec l'âge pour neuf régions avec des corrélations modérées. Les régions sont : les Gyri de Heschl, les Hippocampes, le Gyrus temporal supérieur gauche, le Cortex insulaire droit, le Gyrus cingulaire moyen gauche et les Noyaux caudés.

Toutes les corrélations des Index sont négatives et évoluent d'une valeur positive à négative.

C. Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et l'âge à l'échelle individuelle : Modélisation du lien entre les métriques et l'âge

1. Modèle avec les DSG

Le modèle linéaire entraîné sur les DSG a une erreur absolue moyenne (MAE) de 5,1 années et le critère AIC est de 2 759. Sur 43 régions sélectionnées pour ce modèle, 27 sont significatives, soit 63% des régions sélectionnées et 29% de la totalité. Neuf sont dans le lobe frontal et huit dans le temporal. Les dix autres se répartissent entre le lobe occipital, pariétal, insulaire et en

sous cortical. La liste exacte est représentée en Figure 5 et Figure 6 et disponible en annexe à la Liste 2.

2. Modèle avec les SUVR

Le modèle réalisé avec les données SUVR obtient une MAE de 4,7 années avec un critère AIC de 2 680. Il y a 24 régions significatives parmi les 29 régions sélectionnées dont la moitié sont dans le lobe frontal. Une représentation anatomique est disponible à la Figure 6 et la liste exacte est détaillée en annexe : Liste 3.

3. Modèle avec les données Index

a) *Index Relatif*

L'Index Relatif comme source d'entraînement permet d'obtenir un modèle avec un AIC 2 772 et une MAE de 5,1 années. Les 21 régions significatives parmi les 30 régions sélectionnées pour ce modèle sont représentées en Figure 6 et détaillées en Liste 4. Plus de la moitié des zones sont dans le lobe frontal.

b) *Index Absolu*

Avec l'entraînement sur les données d'Index Absolu, le modèle obtient une MAE de 5,2 années et un AIC de 2 783. Les 36 régions sélectionnées pour ce modèle comptent 24 régions significatives. Le détail est disponible dans la Liste 5 et représentées en Figure 6. On note 11 régions dans le lobe frontal.

c) *Index Tanh*

Une MAE de 4,8 années et un critère AIC de 2 708 est obtenu avec cet Index. Les 35 régions sélectionnées pour ce modèle ne sont significatives que pour 21 d'entre elles dont 9 sont dans le lobe frontal et 5 sous corticales. La Figure 6 représente également ces régions et la Liste 6 détaillée est disponible en annexes.

4. Comparaison des modèles

Les capacités de prédictions sont globalement identiques entre les variables et synthétisées dans le Tableau 3. Les meilleures performances sont pour le SUVR avec un AIC plus faible et une prédiction plus précise. Pour chaque modèle, on compte de nombreuses zones significatives telles qu'illustré en Figure 5.

Lorsque l'on étudie les prédictions en fonction des groupes sur la Figure 7, on note que seuls les Index ont des prédictions qui diffèrent significativement en fonction des groupes après correction. Sans correction, le SUVR devient significatif au seuil avec $p=0,045$. On note que les distributions des prédictions des modèles Index Relatifs et Tanh sont moins étendues chez les sujets sains que pour les autres modèles. Chacun de ces modèles rajeunissent les sujets sains et estiment mieux les sujets EMCI.

D. Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et le diagnostic à l'échelle populationnelle : Différences de distribution des métriques en fonction du groupe

1. Description des IRM cérébrales en fonction de la population

Après correction pour les tests multiples par 94 régions, les tests de ANOVA sont significatifs pour les 44 régions représentées en Figure 8 soit presque 47% des régions.

Ces zones ont toutes des valeurs plus élevées pour le groupe CN et basses pour le groupe AD. Parmi les 44 régions, une majorité est retrouvée dans le lobe temporal avec 17 régions de manière symétrique à l'exception d'une. On retrouve ensuite le lobe pariétal avec 10 régions, puis le frontal avec 7 régions, suivi par le lobe occipital (5 régions), l'insula droite et les noyaux caudés et les thalamus. Le détail est accessible en annexe : Liste 7 ainsi que la représentation en Figure 8.

2. Description des TEP-FDG en fonction de la population

À l'instar des analyses de DSG, après correction des tests multiples, les distributions sont significativement différentes pour les 83 régions, soit 88%.

Ces zones ont toutes des valeurs plus élevées pour le groupe CN, équivalentes ou diminuées pour les groupes MCI et basses pour le groupe AD. Ces régions sont représentées en Figure 8. Le lobe le plus représenté est le frontal avec 35 régions soit 42% des régions significatives toutes symétriques à l'exception d'une. Le second lobe est le temporal avec 20 régions de

manière entièrement symétrique. La visualisation anatomique est en Figure 8 et la liste détaillée est disponible en annexe : Liste 8.

3. Description de l'Index Relatif

Seulement 7 régions sont retrouvées comme significativement différentes selon le statut pathologique avec le calcul d'index relatif. On retrouve le Gyrus frontal supérieur médial gauche, le Gyrus précunéus droit, les Gyri cingulaires postérieurs, l'Amygdale droite et les Gyri angulaires. Ces régions sont représentées sur la Figure 8. Seule l'amygdale droite augmente de CN à AD, les autres régions citées diminuent.

4. Description de l'Index Absolu

L'index absolu est significatif pour 6 régions significatives dans l'index relatif, à savoir le Gyrus frontal supérieur médial gauche, le Gyrus précunéus droit, les Gyri cingulaires postérieurs, l'Amygdale droite et le Gyrus angulaire droit tels qu'illustrés en Figure 8. Seule l'amygdale a un score de discordance qui se majore avec l'évolution de la maladie comme l'index précédent.

5. Description de l'Index Tanh

L'index Tanh est largement significatif avec 85 zones soit 90% rappelées en Figure 8. Pour l'ensemble de ces régions, la valeur diminue entre sujet sain et sujet Alzheimer. En revanche, entre sujets sains et les groupes MCI, il existe plusieurs régions où la différence est faible, voir en légère augmentation. Le lobe frontal est le plus représenté avec 36 régions représentant 42% des régions significatives avec deux régions non symétriques. Le lobe temporal est le suivant avec 20 régions toutes symétriques. La liste détaillée est disponible en Liste 9.

E. Étude du lien entre les variables de neuroimagerie et le diagnostic à l'échelle individuelle : Modélisation des capacités diagnostiques des métriques

1. Modèles multinomiaux

a) *Données DSG*

Le modèle basé exclusivement sur les DSG des régions cérébrales a permis de sélectionner 54 régions dont 43 sont significatives (Figure 9) avec 20 régions dans le lobe frontal et 10 dans le lobe temporal. La majorité des régions est unilatérale. La Liste 10 en donne le détail et est illustrée en Figure 10.

Le modèle a une précision globale de 0,38 avec un niveau de hasard à 0,25 et un niveau de *No Information Rate* (NIR) de 0,38. Le NIR est une mesure de la précision obtenue par un modèle qui prédirait toujours la classe la plus fréquente. L'aire sous la courbe (AUC) des courbes ROC est différente entre les groupes cliniques (CN, EMCI, LMCI, AD), avec des scores respectifs de 0,65, 0,65, 0,47 et 0,74 (Figure 11). Le critère AIC est de 1 014.

b) *Données SUVR*

Le modèle multinomial réalisé avec les données SUVR contient 40 régions sélectionnées dont 36 sont significatives. Le lobe temporal est le plus significatif avec 15 régions suivi par le lobe frontal avec 11 régions. Le détail est illustré en Figure 10 et dans la Liste 11.

La précision globale est de 0,43. Les AUC des courbes ROC sont 0,72, 0,69, 0,53, 0,73 respectivement pour les groupes CN, EMCI, LMCI et AD (Figure 11). Le critère AIC est de 905.

c) *Données Index Relatif*

Une modélisation multinomiale est menée avec l'Index Relatif des différentes régions cérébrales, sans considération des données démographiques. Le Gyrus cingulaire postérieur gauche et l'Amygdale droite sont les deux seules régions significatives représentées dans la Figure 10 sur 35 sélectionnées.

Le modèle a une précision globale de 0,44, avec une AUC des courbes ROC indiquant des scores de 0,54, 0,61, 0,55 et 0,78 (Figure 11). Le critère AIC pour ce modèle est de 1 192.

d) *Données Index Absolu*

Pour l'Index Absolu, un modèle multinomial est construit et retient 41 régions dont 37 sont significatives. Le frontal est significatif avec 17 régions et le lobe temporal avec 11.

Le modèle affiche une précision globale de 0,33. L'AUC des courbes ROC représentées sur la Figure 11 est de 0,60, 0,56, 0,48, 0,80 pour les groupes CN, EMCI, LMCI et AD. Le critère AIC de ce modèle est de 1 005.

e) *Données Index Tanh*

Les données des différentes régions cérébrales d'Index Tanh sont à la base de ce modèle multinomial. Parmi les régions retenues seule l'Amygdale gauche est significative sur 70 régions sélectionnées.

Le modèle présente une précision globale de 0,34. L'AUC pour les groupes CN, EMCI, LMCI et AD montre des scores de 0,68, 0,64, 0,56 et 0,76 et sont représentées dans la Figure 11. Le critère AIC pour ce modèle est de 1 209.

2. Modèles Random Forest

Ces modèles sont entraînés avec l'ensemble des régions pour chaque type de valeur.

Les précisions globales des modèles utilisant les valeurs DSG, SUVR et Index Absolus sont identiques à 0,40. Le modèle utilisant les valeurs de l'Index Relatif a une précision globale de 0,39 et celui utilisant l'Index Tanh en a une de 0,45.

Le modèle utilisant la DSG a des AUC des courbes ROC de 0,68, 0,61, 0,58 et 0,69 pour les groupes CN, EMCI, LMCI et AD respectivement. Le modèle fondé sur les SUVR a quant à lui les résultats suivants : 0,70, 0,64, 0,52 et 0,82. Les données Index Absolu permettent d'atteindre les AUC de 0,64, 0,57, 0,49 et 0,67. Le modèle des Index Relatifs a une performance sur chaque classe de 0,65, 0,59, 0,54 et 0,71. Enfin, le modèle entraîné sur les Index Tanh enregistre des performances en AUC de 0,74, 0,66, 0,54 et 0,79. Les courbes ROC peuvent être retrouvées dans la Figure 12.

Comme le montre les Figure 13 et Figure 14, seules les 10 variables les plus importantes dans le modèle établi sur les DSG sont rapportées pour des raisons de lisibilité. Ce sont les Amygdales, l'Hippocampe gauche, le Cunéus droit, le Gyrus occipital supérieur gauche, le

Pallidum gauche, la Fissure calcarine droite, le Gyrus précentral droit, le Putamen droit et le Gyrus temporal moyen droit.

Concernant le modèle entraîné sur les SUVR les 10 régions sont les Gyri cingulaires postérieurs, les Gyri temporaux inférieurs, le Gyrus angulaire droit, le Gyrus parahippocampique droit, le Pallidum gauche, le Thalamus gauche, le Noyau caudé gauche et le Gyrus précunéus gauche.

Le modèle sur l'Index Absolu est principalement composé des Amygdales, des Gyri cingulaires postérieurs, du Pôle temporal du gyrus temporal supérieur droit, du Gyrus angulaire droit, des Noyaux caudés, du Thalamus gauche et du Pallidum gauche.

Le modèle sur l'Index Relatif contient principalement les mêmes régions sauf deux, le noyau caudé gauche remplacé par la Fissure calcarine droite et le Thalamus remplacé par le Cunéus.

Le modèle basé sur l'Index Tanh est différent avec une participation principale des gyri temporaux inférieur et moyen droit, de l'hippocampe gauche, de l'Amygdale gauche, du Gyrus parahippocampique droit, du Gyrus angulaire droit, du Gyrus précunéus gauche, du Gyrus pariétal inférieur droit, du Gyrus occipital supérieur gauche et de la Fissure calcarine droite.

3. Comparaison des modèles

a) *Comparaison des modèles multinomiaux*

Les modèles multinomiaux montrent des variations dans leurs performances selon le type de données utilisées que l'on peut résumer dans le Tableau 4.

Le modèle basé sur les données SUVR montre une légère avance en précision globale, avec 0,43 et un AIC plus bas à 905. Le modèle utilisant l'Index Relatif a une précision de 0,44, la meilleure, avec un AIC de 1 192 plus élevé que le modèle SUVR.

Dans une approche par classe, c'est le modèle SUVR qui a la meilleure AUC pour CN et EMCI. En revanche, c'est le modèle Index Tanh suivi par le modèle Index Relatif qui est le meilleur pour classer LMCI. Enfin, le modèle Index Absolu suivi par le modèle Index Relatif qui est le meilleur pour classer AD. Ces valeurs sont représentées en Figure 11 pour les modèles multinomiaux.

b) *Comparaison des modèles Random Forest*

Les modèles *Random Forest* montrent une constance avec des précisions globales de 0,40 pour les données DSG, SUVR et Index Absolu, tandis que l'Index Relatif et l'Index Tanh affichent des précisions de 0,39 et 0,45 respectivement tel que résumé dans le Tableau 5. Ce dernier modèle s'éloigne du NIR mais reste non significatif à 0,098. Le modèle établi à partir de l'Index Tanh est le meilleur sur les performances spécifiques de classification pour CN et EMCI. C'est le modèle entraîné sur le DSG qui est meilleur pour classer les LMCI et le SUVR qui est meilleur pour classer les AD. En Figure 12, les courbes ROC des *Random Forest* sont représentées.

c) *Comparaison des meilleurs modèles*

En comparant les meilleurs modèles pour chaque classe, le modèle *Random Forest* utilisant l'Index Tanh présente la meilleure performance globale. Il est suivi par le modèle multinomial de l'Index Relatif. Les métriques sont synthétisées dans les tableaux : Tableau 4 et Tableau 5

Le *Random Forest* de l'Index Tanh montre les meilleures performances globales. Pour le groupe CN, le modèle *Random Forest* avec données Tanh présente la meilleure AUC à 0,74. Pour le groupe EMCI, l'Index Tanh reste supérieur avec une AUC de 0,66. Pour le groupe LMCI, bien que les performances soient généralement basses, le DSG montre également la meilleure AUC à 0,58 suivi par 0,56 par le modèle multinomial Index Tanh. Le groupe AD est mieux classé par le modèle *Random Forest* SUVR et celui basé sur l'Index Tanh n'est que troisième. Ces résultats indiquent que l'Index Tanh se distingue par sa capacité à mieux classer les différents états cliniques.

IV. DISCUSSION

A. Caractéristiques des Index

Quel que soit l'Index, une valeur positive signifie que le SUVR en Z-score est supérieur au DSG en Z-score et inversement en cas de valeur négative.

Concernant l'interprétation d'une valeur proche de zéro, pour l'Index Relatif et Absolu, une valeur proche de zéro suppose une convergence, une égalité. Concernant l'Index Tanh, une divergence symétrique où le Z-score de DSG est l'inverse du Z-score SUVR est égal à zéro. En dehors de cette situation de divergence parfaite, la valeur sera différente de zéro.

Concernant la valeur absolue de l'index, l'Index Absolu ne varie qu'en fonction de la différence entre les valeurs et non en fonction de l'importance de la déviation globale à la normale des sujets sains. À l'inverse, la valeur absolue des deux autres Index varie en fonction de ces deux paramètres. La valeur relative varie plus en fonction de la discordance que de l'écart global du DSG et SUVR à la normale au contraire de la valeur Tanh.

Au total, chaque Index s'identifie par une association unique de ces trois caractéristiques. En fonction de l'importance de celles-ci, des variables seront privilégiées ou non dans les prochaines évaluations.

B. Reproductibilité des explorations en DSG, SUVR et Index du vieillissement cérébral normal

1. Sensibilité de la DSG

Aucune région n'a été retrouvée significativement corrélée à l'âge chez des sujets sains. Ce résultat s'oppose à celui retrouvé dans les précédents travaux malgré un effectif bien plus élevé (51,52). Cette différence peut s'expliquer de multiples manières et notamment par le prétraitement et l'étendue d'âges plus faibles d'environ 2 décades dans ce travail contre 5 dans le précédent (52). Par ailleurs, le prétraitement est différent avec l'usage de versions différentes de logiciels, mais surtout de valeurs modulées de DSG et non de valeurs non modulées. En effet, les valeurs modulées supposent leur correction par les variations morphologiques induites par la normalisation spatiale.

2. Sensibilité de la SUVR

Le Gyrus cingulaire antérieur gauche est retenu significatif avec une corrélation forte dans cette étude, ce qui corrobore partiellement avec le précédent travail puisque c'est le cingulaire antérieur droit qui avait alors été identifié (52,59). Dans les deux cas, il s'agit d'une caractéristique déjà décrite dans une précédente étude (59).

Les autres régions significatives ont des corrélations modérées. L'effectif de cette étude peut avoir majoré la sensibilité statistique. Néanmoins, l'insula, les noyaux caudés, le cingulum moyen, le cortex orbitofrontal, l'aire motrice supplémentaire sont également retrouvés dans cette étude (60). Il est intéressant de noter qu'aucune zone signature à la maladie d'Alzheimer est retrouvé dans cette étude contrairement à celle précédemment citée.

3. Sensibilité des Index

Quel que soit l'Index, les corrélations sont modérées, mais significatives et négatives. Cela signifie que la valeur diminue avec l'âge.

Les Index Absolus et Relatifs ne corréleront qu'avec le Gyrus cingulaire antérieur gauche. Dans les deux cas, la valeur passe de positive à négative avec l'âge. Cela corrobore une diminution du SUVR avec une stabilité de la DSG.

L'Index Tanh a des corrélations avec plus de régions dont la majorité est incluse aux régions significatives pour le TEP-FDG en dehors du Gyrus temporal supérieur gauche. Le temporal supérieur fait partie des régions avec une évolution en U inversé (en décroissance chez la personne de plus de 60 ans) dans cette étude (61).

Les régions communes avec le TEP-FDG où la décroissance du SUVR sans décroissance conjointe de la DSG peut expliquer le profil. Pour les régions significatives en SUVR et non en Index Tanh, soit la significativité n'a pas été atteinte, soit la DSG a partiellement compensé la discordance. C'est particulièrement le cas pour le Gyrus cingulaire antérieur. Enfin, les régions significatives en Index Tanh et non en SUVR, laissent supposer un effet cumulé des évolutions en DSG et SUVR.

C. Comparaison et performance des modèles de prédiction des Âges

Les modèles linéaires sont évalués par leur performance en MAE et en critère AIC. Les deux meilleurs modèles sont ceux établis sur le SUVR et l'Index Tanh autant dans leur optimisation sur l'AIC que sur leur précision. Le modèle SUVR est légèrement plus optimisé et performant. Ils parviennent à une précision de 4,7-4,8 années sur la population de validation, soit +/- 2,4 ans environ.

Vu les précédents résultats de corrélation, il n'est pas étonnant de constater une superposition des résultats de SUVR et Tanh. Une prédiction proche de 5 ans est correcte sans pour autant égaler les meilleurs modèles de *machine learning* et certains modèles convolutifs avec des MAE de 3-4 années (62–65). Les meilleurs modèles de *deep learning* convolutifs atteignent quelques mois de précision.

Les modèles les plus précis sur des populations saines peuvent être utilisés comme caractéristiques indirectes permettant de faire une classification en calculant l'écart entre la prédiction de l'âge pour un sujet et l'âge réel du patient (23). Ces approches n'étaient pas réalisables dans le cas de cette thèse en raison du faible effectif de CN. En revanche, on note qu'il existe des performances de prédiction variables à l'échelle populationnelle entre les groupes. Les sujets CN ont une distribution d'écart à la réalité moins étendue dans le cas de l'Index Relatif et Tanh. Dans tous les cas, les EMCI sont vieillis avec une distribution d'écarts à la réalité étendue. Il peut être supposé que les EMCI portent des caractéristiques de neurodégénérescence plus franches et soulignées par l'Index Relatif et Tanh. Une étude retrouvait une évolution plus péjorative des EMCI par rapport aux LMCI sur ADNI2 ce qui pourrait expliquer les résultats (66).

Dans la limite de l'usage d'atlas et de nomenclatures distincts, les régions identifiées dans le modèle SUVR semblent mieux se superposer aux régions décrites dans l'étude comme vieillissant avec une courbe en U inversé supposant un déclin sur les dernières décades (61). On note que le modèle Tanh compte une majorité de régions frontales contre une moitié pour le modèle SUVR et contient les régions cingulaires antérieures, thalamiques, médio frontales, frontales inférieures et pariétales inférieures répliquant ainsi les résultats de ces deux études (61,67).

D. Reproductibilité des différences de chaque métrique en fonction du diagnostic

Les distributions de SUVR et Index Tanh sont très majoritairement significatives avec une majorité de régions dans le lobe frontal ce qui rend complexe l'évaluation de la pertinence de ces évaluations. Les distributions de DSG sont significatives pour 44% des régions avec une majorité dans le lobe temporal ce qui apparaît concordant avec les régions signatures de l'IRM (16).

Les distributions des Index Relatifs et Absolus, mettant plus en valeur la discordance que la sévérité globale des valeurs de DSG et SUVR, ont des étendues de significativités bien plus faibles avec seulement 7 et 6 régions significatives respectivement. Parmi ces régions, on note des zones signatures IRM et TEP-FDG inclus avec les Gyri angulaires, précunéus, amygdaliens et cingulaires postérieurs (16). Le frontal supérieur médial n'en fait pas parti mais se retrouve dans les régions signatures du vieillissement normal (59).

Les Index sont performants dans cette situation mais l'Index Tanh est, ici, trop sensible aux différences populationnelles.

E. Comparaison et performance des modèles de classification diagnostique

1. Capacités de classification

Concernant les modèles multinomiaux, le modèle entraîné sur les SUVR est plus optimisé avec un meilleur AIC et détient une performance proche du second modèle avec 0,43 contre 0,44 pour le modèle établi à partir de l'Index Relatif. Ce second modèle est moins optimisé avec un AIC plus élevé. Les autres modèles ne dépassent pas 0,40 de précision. Tous ces modèles ne parviennent pas à dépasser significativement le NIR même s'ils sont éloignés du niveau aléatoire.

Les modèles *Random Forest* ont de meilleures précisions malgré l'absence d'optimisations sur la sélection ou la réduction de dimensions. La meilleure précision globale est atteinte par le modèle entraîné avec les Index Tanh avec 0,45, il n'atteint qu'une tendance et non une significativité.

Les meilleures performances atteintes par classes sont :

- CN avec la *Random Forest* Index Tanh, avec une AUC ROC OvR de 0,74
- EMCI avec la *Random Forest* Index Tanh, avec une AUC ROC OvR de 0,66

- LMCI avec la *Random Forest* DSG, avec une AUC ROC OvR de 0,58, suivi par le multinomial Index Tanh avec 0,56
- AD avec la *Random Forest* SUVR, avec une AUC ROC OvR de 0,82, suivi par le multinomial Index Absolu avec 0,80

Le meilleur modèle global est donc la *Random Forest* Index Tanh. À noter que les modèles fondés sur les Index sont régulièrement bien placés dans les classifications en sous classe, même s'il ne s'agit que de tendances.

2. Interprétations des régions significatives et retenues

Les modèles multinomiaux sont moins performants, seule une minorité des régions significatives dans le modèle sont des régions signature en TEP-FDG et en IRM (16). Pour le modèle basé sur le SUVR, les régions signatures dans le modèle sont le Gyrus pariétal inférieur droit, Précunéus droit, Hippocampe droit, Gyrus parahippocampique droit, Gyri temporaux inférieurs, et Amygdales. Le modèle entraîné sur les Index Relatif a seulement deux régions significatives mais sont toutes deux signatures : Gyrus cingulaire postérieur gauche et l'Amygdale droite.

Parmi les régions signature en TEP-FDG et en IRM (16), on retrouve dans les 10 régions les plus importantes du modèle *Random Forest* SUVR : les gyri cingulaires postérieurs, le précunéus, le temporal inférieur et le gyrus parahippocampique. En comparaison, on retrouve pour le modèle Index Tanh, le pariétal inférieur, le précunéus, le gyrus parahippocampique, l'amygdale, le temporal inférieur et moyen ainsi que l'hippocampe. Ce résultat est en faveur d'une bonne extraction et conservations des informations d'intérêt pour l'IRM comme pour le TEP-FDG avec une bonne superposition à la littérature.

F. **Limites de l'étude**

La construction de l'Index nécessite une standardisation au préalable des données d'imagerie morphologique comme métabolique, ce qui peut être l'origine de fluctuation des résultats en fonction des bases de données de référence. La confirmation des résultats obtenus sur le master en SUVR permet de nuancer cette limite.

Une approche en *voxel-based* et une adaptation à un usage longitudinal pourrait être pertinentes à développer afin de s'affranchir de la segmentation en atlas et de la reconstruction des effets

évolutifs à travers plusieurs sujets. Dans ce cadre, il sera important d'ajouter au prétraitement une *Partial Volume Correction* pour corriger les effets de volume partiels sur les SUVR.

Les modèles construits gardent des précisions faibles et les classes sont déséquilibrées rendant plus complexe leur interprétation. Cette limite peut s'expliquer par des effectifs faibles, le grand nombre de régions et le design comme l'entraînement du modèle peuvent être optimisés dans une étude dédiée. Une phase de test sur une population indépendante est également nécessaire afin de confirmer les résultats des modèles.

G. Applicabilité en clinique et Perspectives

1. Limitations des capacités diagnostiques

En pratique, le clinicien est toujours dans des situations de diagnostic avec plusieurs classes (diagnostics différentiels). Il approfondi certaines explorations cliniques, biologiques ou d'imagerie en fonction de ses hypothèses. Il peut parfois attendre l'évolution de la pathologie pour conclure. Il s'agit de diagnostics basés sur des faisceaux d'arguments comme parfois simplement épidémiologiques. Le diagnostic retenu est celui estimé comme le plus probable par le clinicien. Ce constat est la principale limite des modélisations actuelles qui ne répondent qu'à des approches binaires ou, au mieux, multi classes mais rarement compatibles avec des représentations moins structurées, plus probabilistes ou plus résilientes à des situations atypiques. Une limite particulièrement vraie en psychiatrie est celle de la modification régulière des classifications rendant instantanément obsolètes tous les modèles. Dans le cas précis des pathologies neurodégénératives, les modèles ne prédisent que des diagnostics déjà probabilistes en raison des bases de données anatomopathologiques limitées. Il existe donc des limites franches aux capacités diagnostiques de ces modèles. Ce dernier point est d'autant plus important que les questions de responsabilité et de confiance seront probablement au centre des prochaines réflexions.

2. Types de modèles

Il est important de faire la distinction entre les modèles spécifiquement entraînés ou ré-entraînés pour des tâches cliniques et les modèles génératifs de langage naturel, comme *ChatGPT*, entraînés à prédire des réponses en se basant sur des corpus de textes. Certaines versions de modèles génératifs de langage naturel peuvent être évalués ou spécialisés dans ces tâches mais

leur interprétabilité et leur usage restent limités. En effet, il est difficile de savoir quelle base est utilisée pour générer la réponse et donc son degré de plausibilité ou de confiance.

De nouvelles architectures de modèle émergent. D'une part, les *Variational AutoEncoder* (VAE) pourraient permettre d'entraîner des modèles à « se représenter », dans un espace restreint, des données clinico-biologiques (68). Cet espace pourrait ensuite être étiqueté par la classification en cours d'usage sans réentraînement ou obsolescence. D'autre part, les modèles basés sur les Graphes pourraient permettre de dépasser une limite actuelle qui est celle de l'obligation de standardiser les entrées des modèles (69). Ils pourraient, ainsi, s'entraîner puis prédire sur des données à dimensionnalité variable. Ces deux technologies sont plus facilement interprétables, compatibles et peuvent faire des prédictions probabilistes.

3. Cahier des charges d'un modèle d'IA d'assistance diagnostique en santé

Les modèles d'assistance diagnostique doivent être précis et autocritiques pour être acceptés ce qui suppose une prédiction de probabilité pour l'ensemble du domaine médical étudié. La multimodalité et la résilience aux données manquantes est indispensable pour éviter une multiplication des modèles surspécialisés et pour améliorer les performances qui restent la base pour obtenir la confiance des médecins (36,69). L'index s'implémente à ce stade des exigences. La réponse du modèle ne doit pas se restreindre à une question clinique étiologique mais avoir une « expertise » sur une syndromique, une symptomatologie. Il doit être interprétable pour qu'il existe une science du modèle et un apport potentiel au savoir médical (36).

Le modèle doit survivre au temps et poursuivre son apprentissage. Pour cela, il doit résister aux versions des classifications et changements de paradigmes en apprenant à classer et segmenter par le biais d'une propriété émergente au cours de l'apprentissage d'une autre tâche. Comme vu précédemment, cet objectif peut s'attendre avec des VAE en apprenant à prédire les données initiales elles-mêmes en passant par un espace restreint. Cette représentation optimale de données clinico-biologique contient probablement l'information recherchée permettant la classification. Cet espace restreint est agnostique aux classifications et ne subit donc pas d'obsolescence. La poursuite de l'apprentissage soulève de nombreuses questions dont, par exemple, l'introductions de biais et la sécurité des données. Des réponses comme l'apprentissage fédéré (36) commencent à s'implémenter. Cet apprentissage consiste à créer un sous modèle par centre qui poursuit son apprentissage localement et s'y spécialise tout en participant à une mise en commun des « savoirs » (poids) avec un modèle global centralisé.

4. Impact d'un tel modèle

Un modèle d'aide au diagnostic cochant ces caractéristiques pourrait permettre d'accélérer des prises en charge, d'améliorer les performances diagnostiques, de réduire le temps nécessaire à la réflexion ou d'interprétation diagnostique médicale ou encore de faire émerger des hypothèses en sciences médicales. La société s'est déjà emparée de ce sujet et des sociétés ont débuté le déploiement d'algorithmes (70,71). Pour des raisons sociétales, culturelles et techniques, il apparaît peu probable que le clinicien, biologiste, médecin nucléaire ou radiologue soit rapidement remplacé par un algorithme mais sa fonction pourrait évoluer avec une simplification et une optimisation de ses temps d'interprétation ou de réflexion.

5. Perspective dans le cadre de ce travail

Plusieurs études connexes sont prévues en lien avec cette étude : l'évaluation des performances de l'Index Tanh soit en voxel-based avec une approche convolutive, soit après une segmentation par régions d'intérêt avec une approche d'apprentissage sur graphes, soit dans des modèles VAE convolutifs et de graphes développés dans le cadre de ma thèse de sciences où les modèles sont entraînés sur des cartes corticales.

V. CONCLUSION

Ce travail a pour objectif d'identifier une métrique pertinente pour l'exploration des processus neurodégénératifs physiologiques et pathologiques. Cette nouvelle variable est importante pour faciliter des études multimodales en IA tout en conservant une capacité d'interprétabilité. Les régions dites signatures des pathologies neurodégénératives et les effets de l'âge décrits dans la littérature sont retrouvés en DSG et en SUVR. On retrouve mieux ces effets populationnels avec l'Index Tanh tant sur les effets de l'âge que sur l'effet des pathologies neurodégénératives. Les modélisations reproduisent ce résultat avec des performances équivalentes pour prédire l'âge et des meilleures performances de classification diagnostique. Cet Index surpasse les Index Absolus et Relatifs grâce à ses propriétés mathématiques et notamment le plus grand effet de la somme des Z-score en valeurs absolues à la discordance. Il sera utilisé pour produire de nouveaux modèles avec pour but de permettre la multimodalité sans perte en interprétabilité. Ces modélisations expérimentales permettront l'obtention d'un modèle d'IA acceptable, utilisable et pertinent en routine clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Collège des Enseignants de Neurologie. Neurologie [Internet]. 4^e éd. MASSON E/, éditeur. 2016. 561 p. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle>
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 22 mai 2013;
3. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):225-30.
4. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(6):493-502.
5. Albertine Aouba, Mireille Eb, Grégoire Rey, Gérard Pavillon ÉJ. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Institut de veille sanitaire*. 2011;22:249-55.
6. Haute Autorité de Santé - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge.
7. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 1 juin 2021;20(6):484-96.
8. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 1 avr 2022;9(2):197-210.
9. Mullard A. FDA approves third anti-amyloid antibody for Alzheimer disease. *Nat Rev Drug Discov*. 5 juill 2024;
10. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: Interobserver reliability. *J Neurol*. sept 1995;242(9):557-60.
11. Scheltens P, Kuiper M, Ch Wolters E, Barkhof F, Valk J, Weinsten HC, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal

- ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 1992;55(10):967-72.
12. Claus JJ, Staekenborg SS, Holl DC, Roorda JJ, Schuur J, Koster P, et al. Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer's disease: Validation in a large memory clinic population. *Eur Radiol*. 1 août 2017;27(8):3147-55.
 13. Farokhian F, Yang C, Beheshti I, Matsuda H, Wu S. Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains. *Aging Dis*. 2017;8(6):899.
 14. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1327-33.
 15. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(1 I):21-36.
 16. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease.
 17. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-59.
 18. Qiao Z, Wang G, Zhao X, Wang K, Fan D, Chen Q, et al. Neuropsychological Performance Is Correlated With Tau Protein Deposition and Glucose Metabolism in Patients With Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 18 mai 2022;14.
 19. Lee JH, Byun MS, Sohn BK, Choe YM, Yi D, Han JY, et al. Functional Neuroanatomical Correlates of The Frontal Assessment Battery Performance in Alzheimer Disease: A FDG-PET Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 24 sept 2015;28(3):184-92.
 20. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurology*. 2010;9(1):119.
 21. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet neurology*. févr 2013;12(2):207.

22. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI on behalf of and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiol Aging*. 2011;32(7):1207-18.
23. Lee J, Burkett BJ, Min HK, Senjem ML, Lundt ES, Botha H, et al. Deep learning-based brain age prediction in normal aging and dementia. *Nat Aging*. 1 mai 2022;2(5):412.
24. Shahidi R, Baradaran M, Asgarzadeh A, Bagherieh S, Tajabadi Z, Farhadi A, et al. Diagnostic Performance of MRI Radiomics for Classification of Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis Author information.
25. Sarica A, Cerasa A, Quattrone A. Random Forest Algorithm for the Classification of Neuroimaging Data in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci*. 6 oct 2017;9(OCT):329.
26. Grueso S, Viejo-Sobera R. Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*. 1 déc 2021;13(1).
27. Arya AD, Verma SS, Chakarabarti P, Chakrabarti T, Elngar AA, Kamali AM, et al. A systematic review on machine learning and deep learning techniques in the effective diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Inform*. 1 déc 2023;10(1).
28. Zhang D, Shen D, Initiative ADN. Predicting Future Clinical Changes of MCI Patients Using Longitudinal and Multimodal Biomarkers. *PLoS One*. 22 mars 2012;7(3):33182.
29. Ahmadzadeh M, Christie GJ, Cosco TD, Arab A, Mansouri M, Wagner KR, et al. Neuroimaging and machine learning for studying the pathways from mild cognitive impairment to alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Neurol*. 1 déc 2023;23(1):1-18.
30. Pellegrini E, Ballerini L, Hernandez M del CV, Chappell FM, González-Castro V, Anblagan D, et al. Machine learning of neuroimaging for assisted diagnosis of cognitive impairment and dementia: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 1 janv 2018;10:519.

31. Ansart M, Epelbaum S, Bassignana G, Bône A, Bottani S, Cattai T, et al. Predicting the progression of mild cognitive impairment using machine learning: A systematic, quantitative and critical review. *Med Image Anal.* 1 janv 2021;67:101848.
32. Muhammed Niyas KP, Thiyagarajan P. A systematic review on early prediction of Mild cognitive impairment to alzheimers using machine learning algorithms. *International Journal of Intelligent Networks.* 1 janv 2023;4:74-88.
33. Mirzaei G, Adeli H. Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. *Biomed Signal Process Control.* 1 févr 2022;72:103293.
34. Borchert RJ, Azevedo T, Badhwar AP, Bernal J, Betts M, Bruffaerts R, et al. Artificial intelligence for diagnostic and prognostic neuroimaging in dementia: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia.* 1 déc 2023;19(12):5885-904.
35. Tanveer M, Ganaie MA, Beheshti I, Goel T, Ahmad N, Lai KT, et al. Deep learning for brain age estimation: A systematic review. *Information Fusion.* 1 août 2023;96:130-43.
36. Zhou SK, Greenspan H, Davatzikos C, Duncan JS, Van Ginneken B, Madabhushi A, et al. A review of deep learning in medical imaging: Imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng.* 1 mai 2021;109(5):820.
37. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep Learning.* MIT Press; 2016.
38. Berisha V, Krantsevich C, Hahn PR, Hahn S, Dasarathy G, Turaga P, et al. Digital medicine and the curse of dimensionality. *NPJ Digit Med.* 1 déc 2021;4(1).
39. Routier A, Burgos N, Guillon J, Samper-González J, Wen J, Bottani S, et al. Clinica: an open source software platform for reproducible clinical neuroscience studies [Internet]. 2019 oct [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://hal.inria.fr/hal-02308126>
40. Penny WD, Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE. *Statistical Parametric Mapping: the Analysis of Functional Brain Images.* 2006;
41. Gaser C, Dahnke R, Thompson PM, Kurth F, Luders E, Initiative ADN. CAT – A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *bioRxiv.* 28 nov 2023;2022.06.11.495736.

42. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 15 oct 2007;38(1):95-113.
43. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 1 juill 2005;26(3):839-51.
44. Samper-González J, Burgos N, Bottani S, Fontanella S, Lu P, Marcoux A, et al. Reproducible evaluation of classification methods in Alzheimer's disease: Framework and application to MRI and PET data. *Neuroimage*. 1 déc 2018;183:504-21.
45. Rolls ET, Joliot M, Tzourio-Mazoyer N. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage*. 2015;122:1-5.
46. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-89.
47. Long Z, Li J, Fan J, Li B, Du Y, Qiu S, et al. Identifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with atlas-based multi-modal metrics. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1212275.
48. Savio A, Graña M. An ensemble of classifiers guided by the AAL brain atlas for Alzheimer's disease detection.
49. Verger A, Doyen M, Champion JY, Guedj E. The pons as reference region for intensity normalization in semi-quantitative analysis of brain 18FDG PET: application to metabolic changes related to ageing in conventional and digital control databases. *EJNMMI Res*. 24 mars 2021;11(1):1-7.
50. Gorgolewski KJ, Auer T, Calhoun VD, Craddock RC, Das S, Duff EP, et al. The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Sci Data*. juin 2016;3:160044.
51. Benvenuto A, Ceccaldi M. Analyse individuelle des biomarqueurs de neuro-imagerie de la dégénérescence dans la maladie d'Alzheimer : calcul d'un index global d'atrophie et d'hypométabolisme cérébraux. Aix Marseille Université - Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé; 2017.
52. Champion J, Ceccaldi M, Guedj E. Etude des processus neurodégénératifs physiologiques du cortex cérébral en Imagerie par Résonance Magnétique et Tomographie par Emission

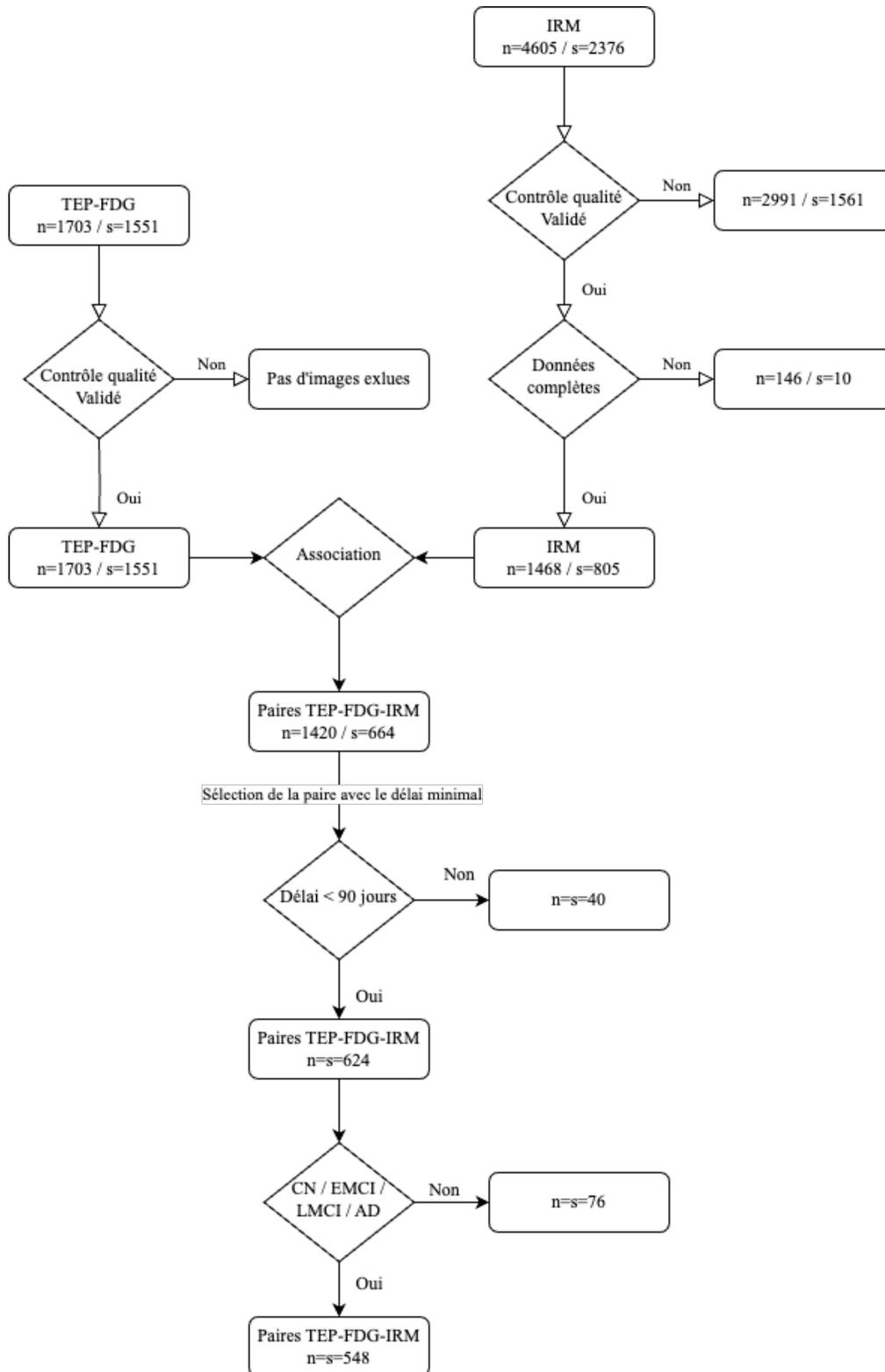
- de Positons au 18FluoroDesoxyGlucose et leurs corrélats cognitifs [Mémoire non publié] [Master]. [Marseille]: Aix Marseille Université; 2018.
53. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2024.
 54. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA; 2020.
 55. Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009.
 56. Kluyver T, Ragan-Kelley B, Pérez F, Granger B, Bussonnier M, Frederic J, et al. Jupyter Notebooks – a publishing format for reproducible computational workflows. In: Loizides F, Schmidt B, éditeurs. Positioning and Power in Academic Publishing: Players, Agents and Agendas. 2016. p. 87-90.
 57. Abraham A, Pedregosa F, Eickenberg M, Gervais P, Mueller A, Kossaifi J, et al. Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Front Neuroinform.* 2014;8.
 58. Harris CR, Millman KJ, der Walt SJ van, Gommers R, Virtanen P, David Cournapeau, et al. Array programming with NumPy. *Nature.* sept 2020;585(7825):357-62.
 59. Pardo J V, Lee JT, Sheikh SA, Surerus-Johnson C, Shah H, Munch KR, et al. Where the brain grows old: Decline in anterior cingulate and medial prefrontal function with normal aging. *Human Brain Mapping Journal.* 2007;35:1231-7.
 60. Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, Lundt ES, Weigand SD, Vemuri P, et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, aging, and apolipoprotein E genotype in cognitively normal persons HHS Public Access. *Neurobiol Aging.* 2014;35(9):2096-106.
 61. Sowell ER, Thompson PM, Toga AW. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist.* août 2004;10(4):372-92.
 62. Sajedi H, Pardakhti N. Age Prediction Based on Brain MRI Image: A Survey. *J Med Syst.* 1 août 2019;43(8):1-30.
 63. Soumya Kumari LK, Sundarrajan R. A review on brain age prediction models. *Brain Res.* 15 janv 2024;1823:148668.

64. Baecker L, Dafflon J, da Costa PF, Garcia-Dias R, Vieira S, Scarpazza C, et al. Brain age prediction: A comparison between machine learning models using region- and voxel-based morphometric data. *Hum Brain Mapp.* 1 juin 2021;42(8):2332-46.
65. Jiang H, Lu N, Chen K, Yao L, Li K, Zhang J, et al. Predicting Brain Age of Healthy Adults Based on Structural MRI Parcellation Using Convolutional Neural Networks. *Front Neurol.* 8 janv 2020;10:494386.
66. Lin SY, Lin PC, Lin YC, Lee YJ, Wang CY, Peng SW, et al. The Clinical Course of Early and Late Mild Cognitive Impairment. *Front Neurol.* 16 mai 2022;13:685636.
67. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1 mars 1992;42(3 Pt 1):527-36.
68. Pinheiro Cinelli L, Araújo Marins M, Barros da Silva EA, Lima Netto S. Variational Autoencoder. *Variational Methods for Machine Learning with Applications to Deep Networks.* 2021;111-49.
69. Li Y, Qian B, Zhang X, Liu H. Graph Neural Network-Based Diagnosis Prediction. *Big Data.* 1 oct 2020;8(5):379-90.
70. Levy-Heidmann K. Ouest-France. 2017. En médecine, les impacts réels de l'intelligence artificielle.
71. Duron L, Ducarouge A, Gillibert A, Lainé J, Allouche C, Cherel N, et al. Assessment of an AI Aid in Detection of Adult Appendicular Skeletal Fractures by Emergency Physicians and Radiologists: A Multicenter Cross-sectional Diagnostic Study. *Radiology.* 1 juill 2021;300(1):120-9.
72. Francois R, Hernangómez D. *bibtex: Bibtex Parser.* 2023.
73. Robinson D, Hayes A, Couch S. *broom: Convert Statistical Objects into Tidy Tibbles.* 2024.
74. Kuhn, Max. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw.* 2008;28(5):1-26.
75. Kuhn M, Jackson S, Cimentada J. *corr: Correlations in R.* 2022.

76. Wickham H, Hester J, Chang W, Bryan J. devtools: Tools to Make Developing R Packages Easier. 2022.
77. Wickham H. stringr: Simple, Consistent Wrappers for Common String Operations. 2023.
78. Gohel D, Skintzos P. flextable: Functions for Tabular Reporting. 2024.
79. Hennig C. fpc: Flexible Procedures for Clustering. 2024.
80. Schloerke B, Cook D, Larmarange J, Briatte F, Marbach M, Thoen E, et al. GGally: Extension to « ggplot2 ». 2024.
81. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York; 2016.
82. Kassambara A. ggcorrplot: Visualization of a Correlation Matrix using « ggplot2 ». 2023.
83. Kassambara A. ggpubr: « ggplot2 » Based Publication Ready Plots. 2023.
84. Ehrlinger J. ggRandomForests: Visually Exploring Random Forests. 2022.
85. Xiao N. ggsci: Scientific Journal and Sci-Fi Themed Color Palettes for « ggplot2 ». 2024.
86. Larmarange J. ggstats: Extension to « ggplot2 » for Plotting Stats. 2024.
87. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible Summary Tables with the gsummary Package. R J. 2021;13(1):570-80.
88. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S. Fourth. New York: Springer; 2002.
89. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011;12:77.
90. Wickham H, Hester J, Bryan J. readr: Read Rectangular Text Data. 2024.
91. Müller K, Wickham H. tibble: Simple Data Frames. 2023.
92. Wickham H, Vaughan D, Girlich M. tidyr: Tidy Messy Data. 2024.

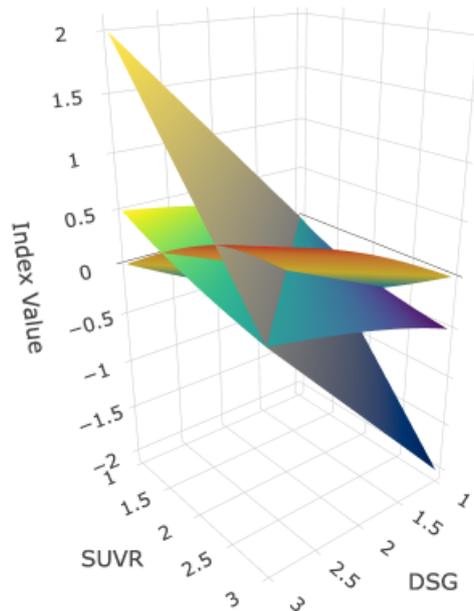
ANNEXES

Figure 1 - Diagramme de flux de l'inclusion des imageries ADNI



n = nombre d'images / *s* = nombre de sujets

Figure 2 - Surfaces des équations sur le domaine de définition



La surface droite atteignant +2 correspond à l'Index Absolu, la deuxième atteignant +0,5 avec des teintes jaunes, vertes et bleu correspond à l'Index Relatif et la troisième dans les teints de rouges à vert en passant par le jaune correspond à l'Index Tanh.

Tableau 1 - Nom et version des librairies utilisées dans R

Package	Version
bibtex (72)	
broom(73)	1.0.6
caret (74)	6.0-94
corr (75)	0.4.4
devtools (76)	2.4.5
dplyr (77)	1.1.4
flextable (78)	0.9.6
fpc (79)	2.2-12
GGally (80,81)	2.2.1
ggcorrplot (81,82)	0.1.4.1
ggpubr (81,83)	0.6.0
ggRandomForests (81,84)	2.2.1
ggsci (81,85)	3.2.0
ggstats (81,86)	0.6.0
gtsummary (87)	1.7.2
MASS (88)	7.3-60.2
nnet	7.3-19
pROC (89)	1.18.5
readr (90)	2.1.5
stringr (77)	1.5.1
tibble (91)	3.2.1
tidyr (92)	1.3.1

N'inclu pas les dépendances.

R version 4.4.1 (53,54)

Tableau 2 - Description de la population selon le groupe

Variables	N	CN, N = 124 ¹	EMCI, N = 207 ¹	LMCI, N = 118 ¹	AD, N = 99 ¹	p- value ²
Délai entre les imageries (jours)	548	28 (16)	26 (18)	28 (19)	27 (16)	0.6
Âge	548	74 (6)	71 (7)	73 (8)	74 (8)	<0.001
Sexe	548					0.4
Homme		61 (49%)	110 (53%)	56 (47%)	57 (58%)	
Femme		63 (51%)	97 (47%)	62 (53%)	42 (42%)	
Type d'IRM	548					
Standard MPRAGE		69 (56%)	109 (53%)	59 (50%)	43 (43%)	
MPRAGE GRAPPA2		36 (29%)	66 (32%)	41 (35%)	34 (34%)	
MPRAGE SENSE2		13 (10%)	25 (12%)	14 (12%)	16 (16%)	
Accelerated Sagittal MPRAGE		2 (1.6%)	7 (3.4%)	4 (3.4%)	4 (4.0%)	
MPRAGE No Angle		4 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.0%)	

¹Moyenne (écart-type); n (%)

²One-way ANOVA; Pearson's Chi-squared test

Figure 3 - Distribution de l'âge en fonction du groupe

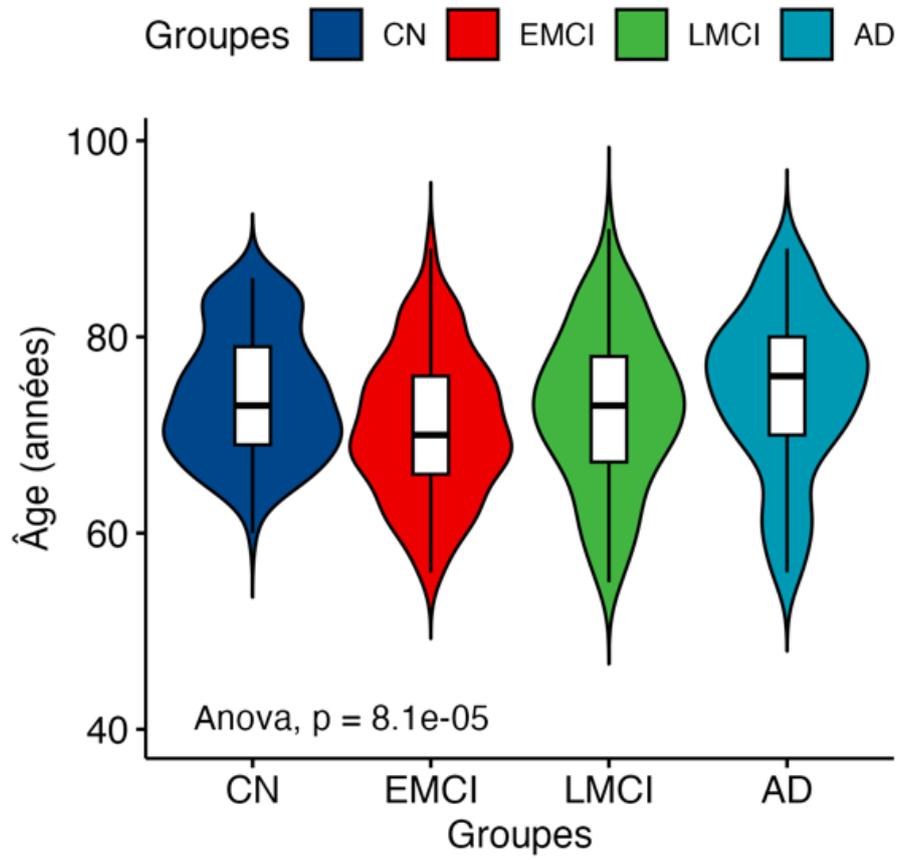
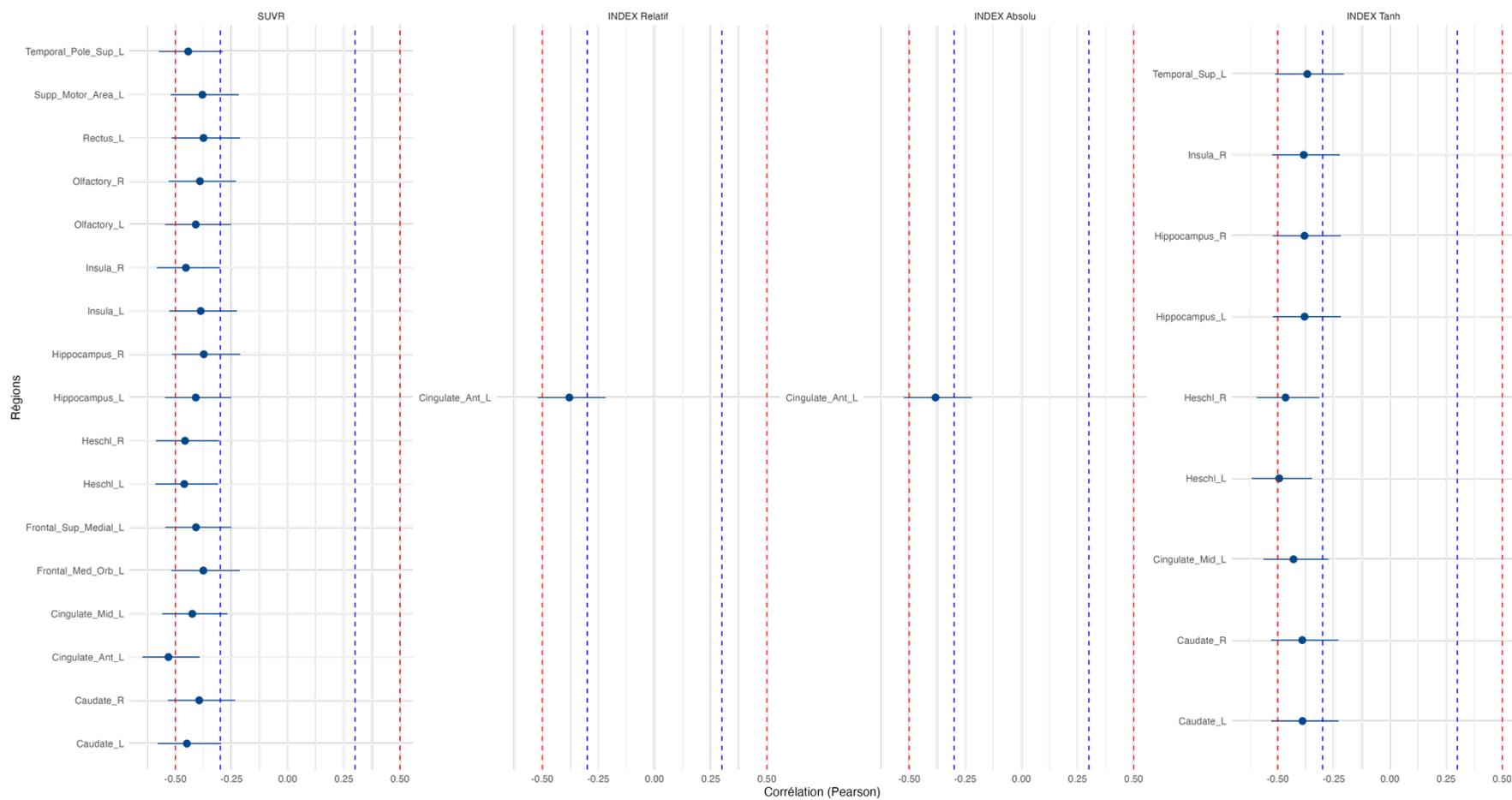
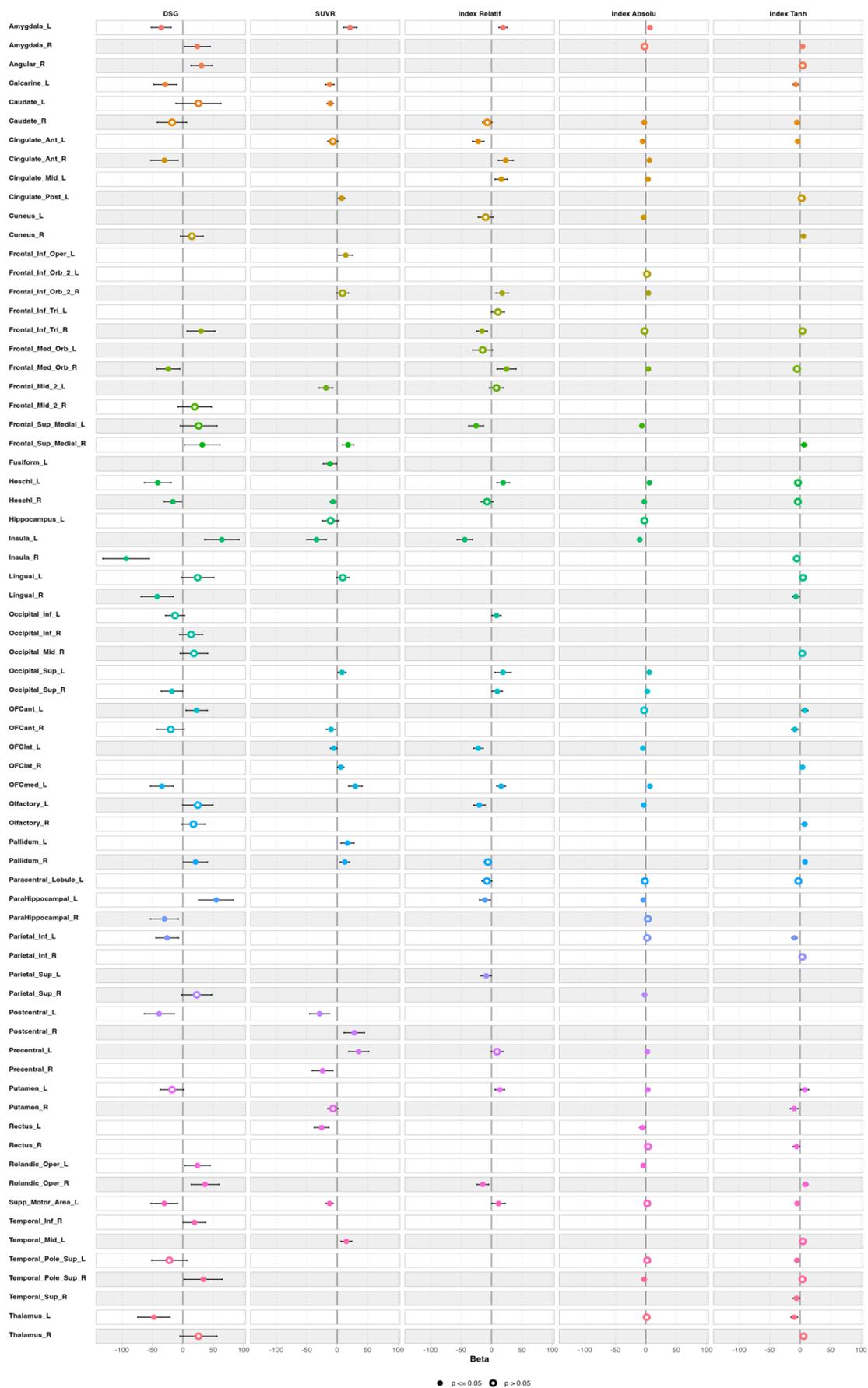


Figure 4 - Graphique en forêt des corrélations avec l'âge chez les sujets sains (seuil de corrélation à +/-0,5 et +/-0,3)



Les régions sont abrégées avec leurs noms originaux dans AAL2.

Figure 5 - Description des coefficients des variables des modèles linéaires par régions AAL2



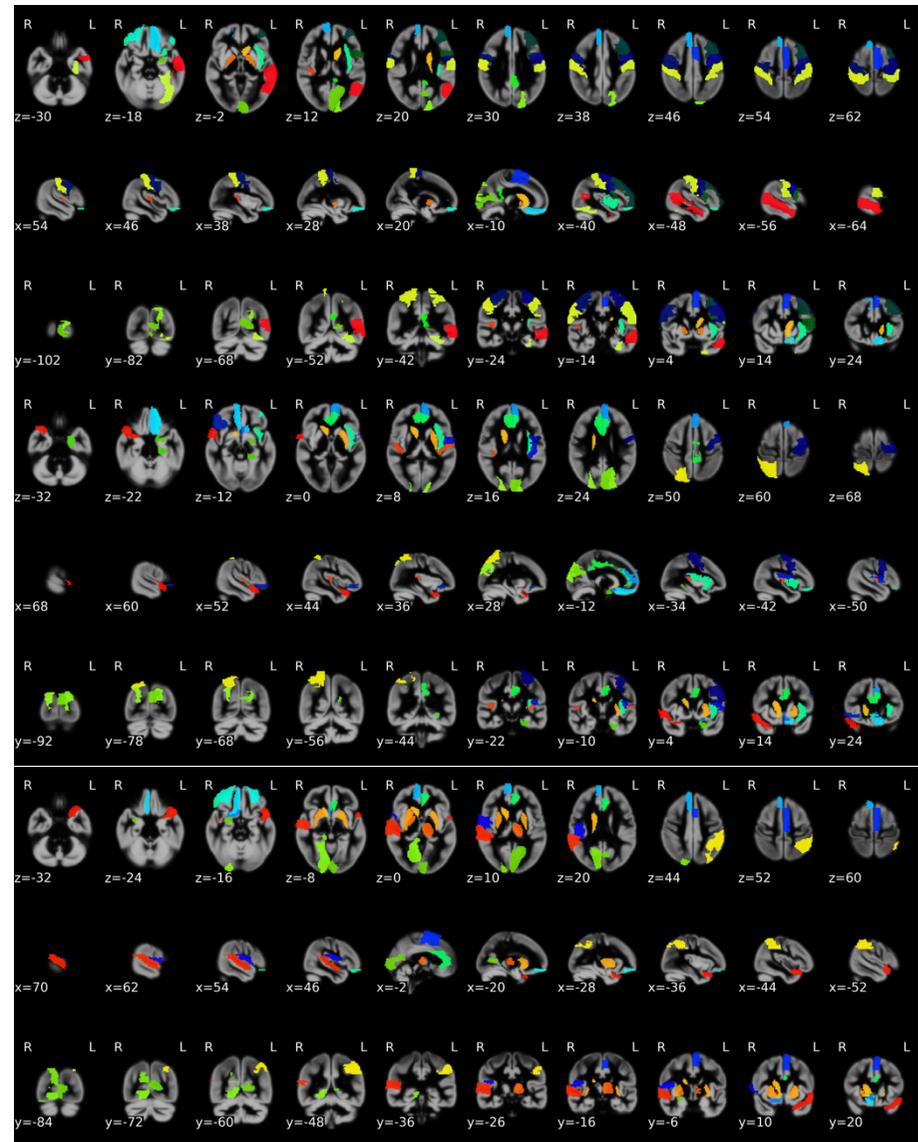
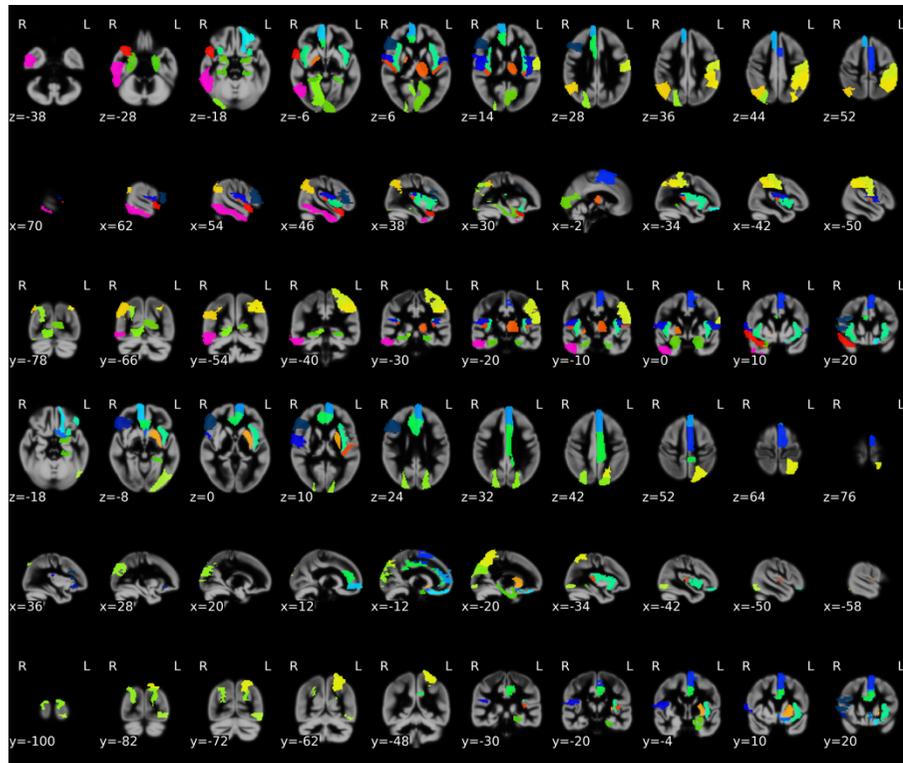


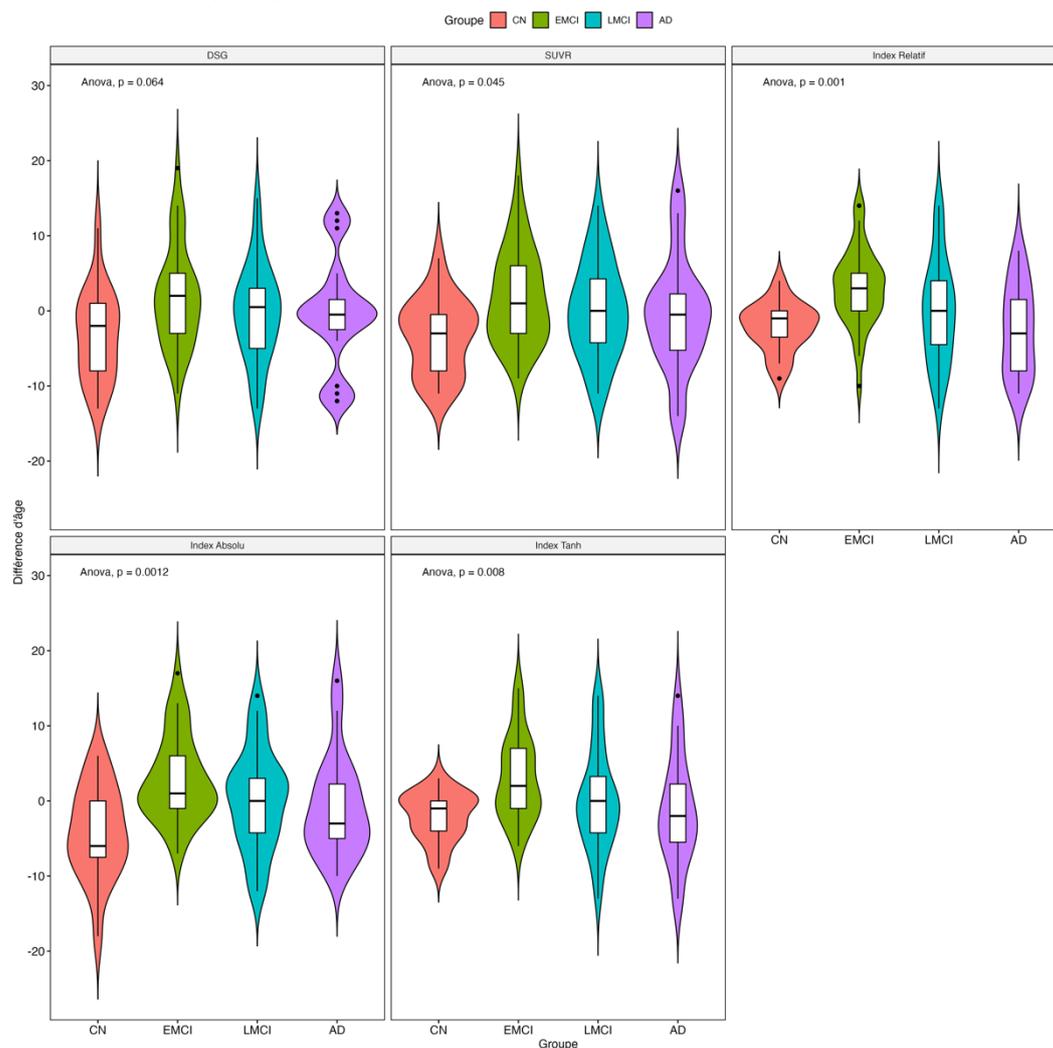
Figure 6 - Représentations des régions significatives dans les modèles linéaires

- En haut à gauche : Modèle DSG
- En haut à droite : Modèle SUVR
- Au milieu à gauche : Modèle Index Relatif
- Au milieu à droite : Modèle Index Absolu
- En bas à droite : Modèle Index Tanh

Tableau 3 - Métriques des modèles linéaires

Modèle linéaire	MAE	AIC	ROI significatives / sélectionnées
DSG	5,1	2759	27/43
SUVR	4,7	2680	24/29
Index Absolu	5,2	2783	24/36
Index Relatif	5,1	2772	21/30
Index Tanh	4,8	2708	21/35

Figure 7 - Comparaison des distributions et des moyennes entre les différences entre l'âge prédit et réel selon le groupe



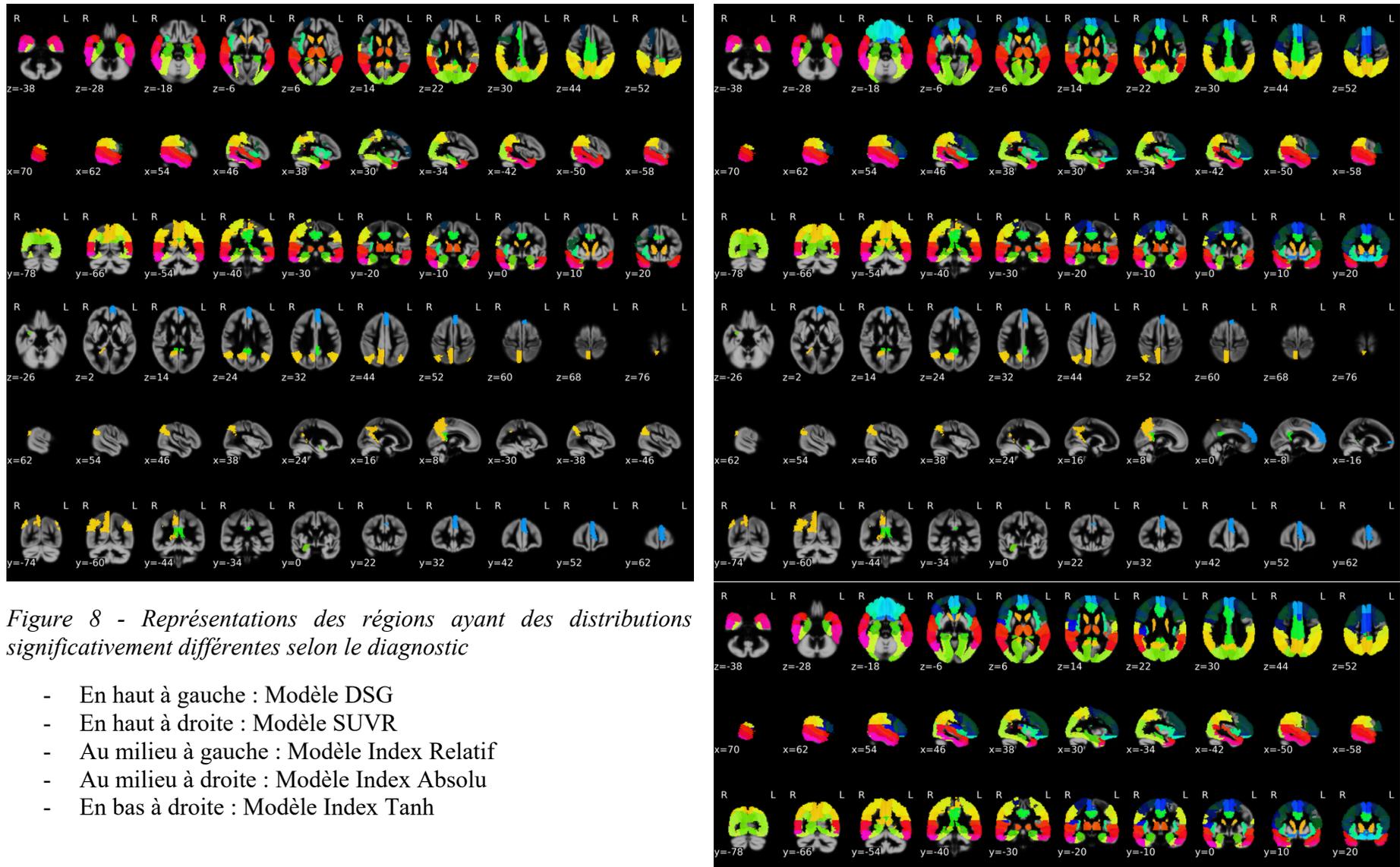


Figure 9 - Description des coefficients des modèles multinomiaux par régions AAL2

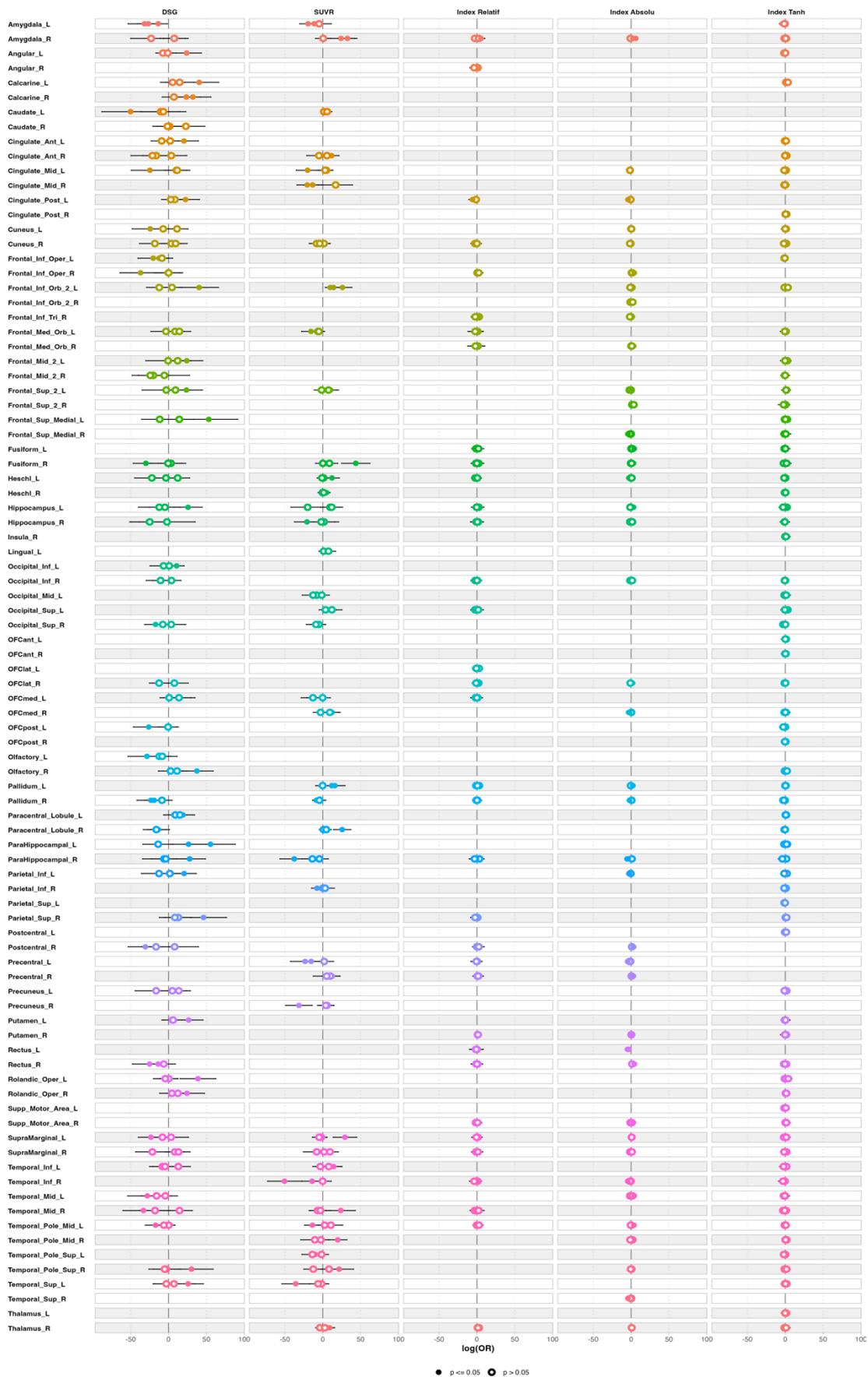
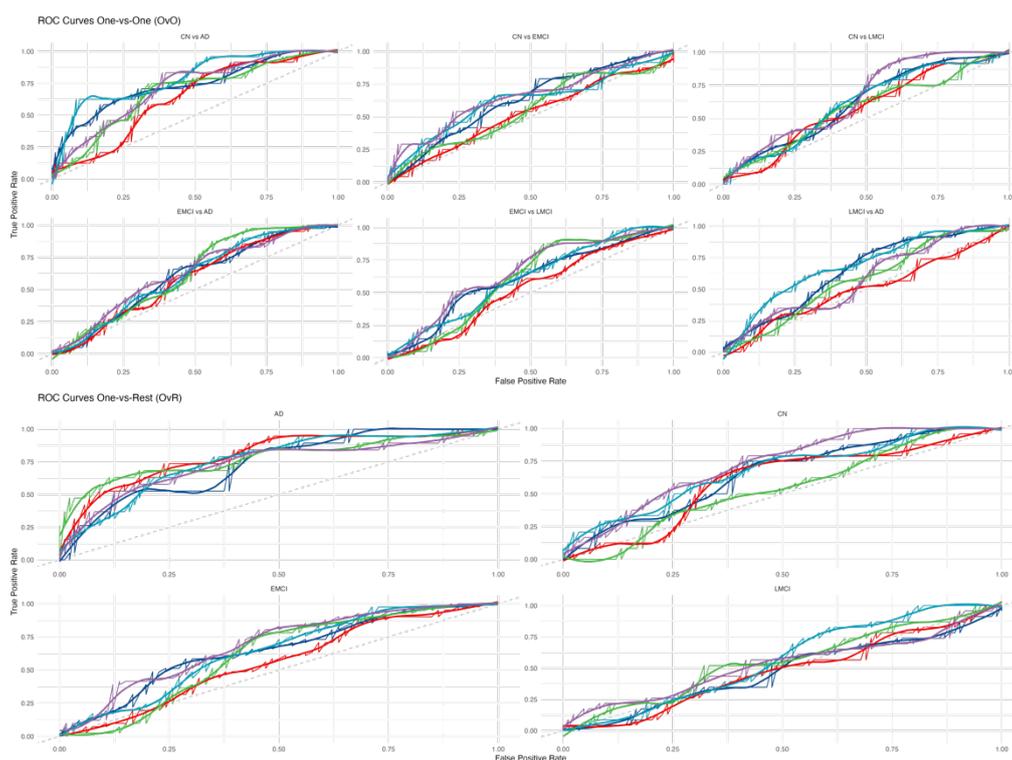


Figure 11 - Courbes ROC des modèles multinomiaux



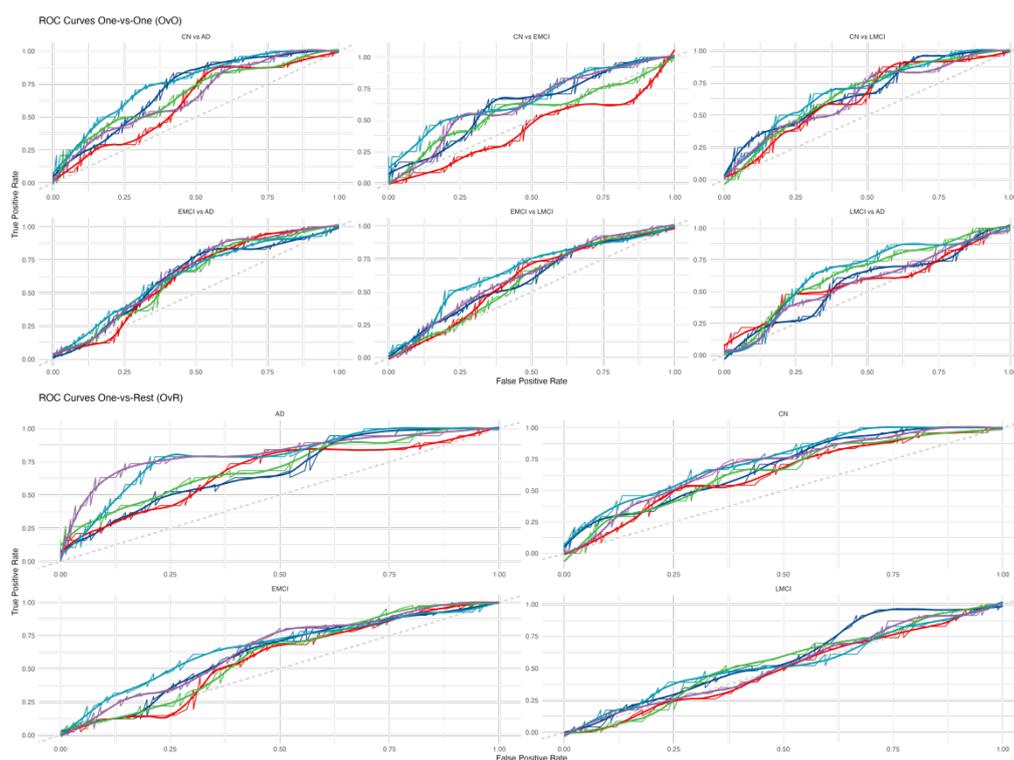
En haut en interclasse (OvO), en bas une classe contre les autres (OvR). En bleu foncé, le DSG, en violet le SUVR, l'Index Absolu en rouge, le Relatif en vert et le Tanh en bleu clair.

Tableau 4 - Métriques des modèles multinomiaux

Modèle	AUC ROC				Précision	AIC	ROI significatives / sélectionnées
	CN	EMCI	LMCI	AD			
<i>DSG</i>	0,65	0,65	0,47	0,74	0,38	1014	43/54
<i>SUVR</i>	0,72	0,69	0,53	0,73	0,43	905	36/40
<i>Index Absolu</i>	0,60	0,56	0,48	0,80	0,33	1005	37/41
<i>Index Relatif</i>	0,54	0,61	0,55	0,78	0,44	1192	2/35
<i>Index Tanh</i>	0,68	0,64	0,56	0,76	0,34	1209	1/70

Concernant la précision, le niveau d'aléatoire est à 0,25 et le NIR à 0,38.

Figure 12 - Courbes ROC des Random Forest



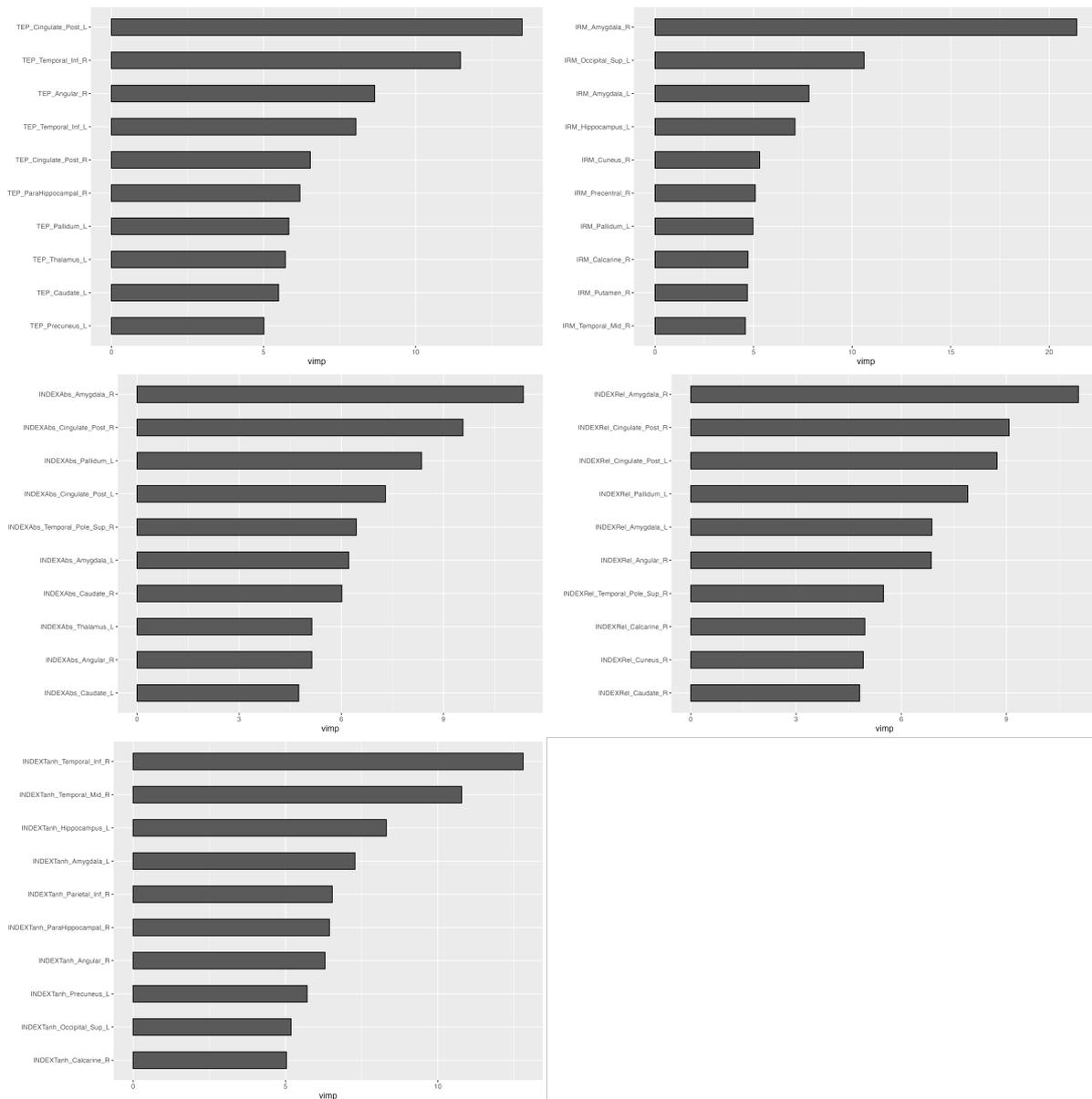
En haut en interclasse (OvO), en bas une classe contre les autres (OvR). En bleu foncé, le DSG, en violet le SUVR, l'Index Absolu en rouge, le Relatif en vert et le Tanh en bleu clair.

Tableau 5 - Métriques des modèles Random Forest

Modèle RF	AUC ROC				Précision
	CN	EMCI	LMCI	AD	
DSG	0,68	0,61	0,58	0,69	0,40
SUVR	0,70	0,64	0,52	0,82	0,40
Index Absolu	0,64	0,57	0,49	0,67	0,40
Index Relatif	0,65	0,59	0,54	0,71	0,39
Index Tanh	0,74	0,66	0,54	0,79	0,45

Concernant la précision, le niveau d'aléatoire est à 0,25 et le NIR à 0,38.

Figure 13 - VIMP des modèles Random Forest



Seules les 10 régions les plus importantes sont représentées. Les régions sont abrégées avec leurs noms originaux dans AAL2.

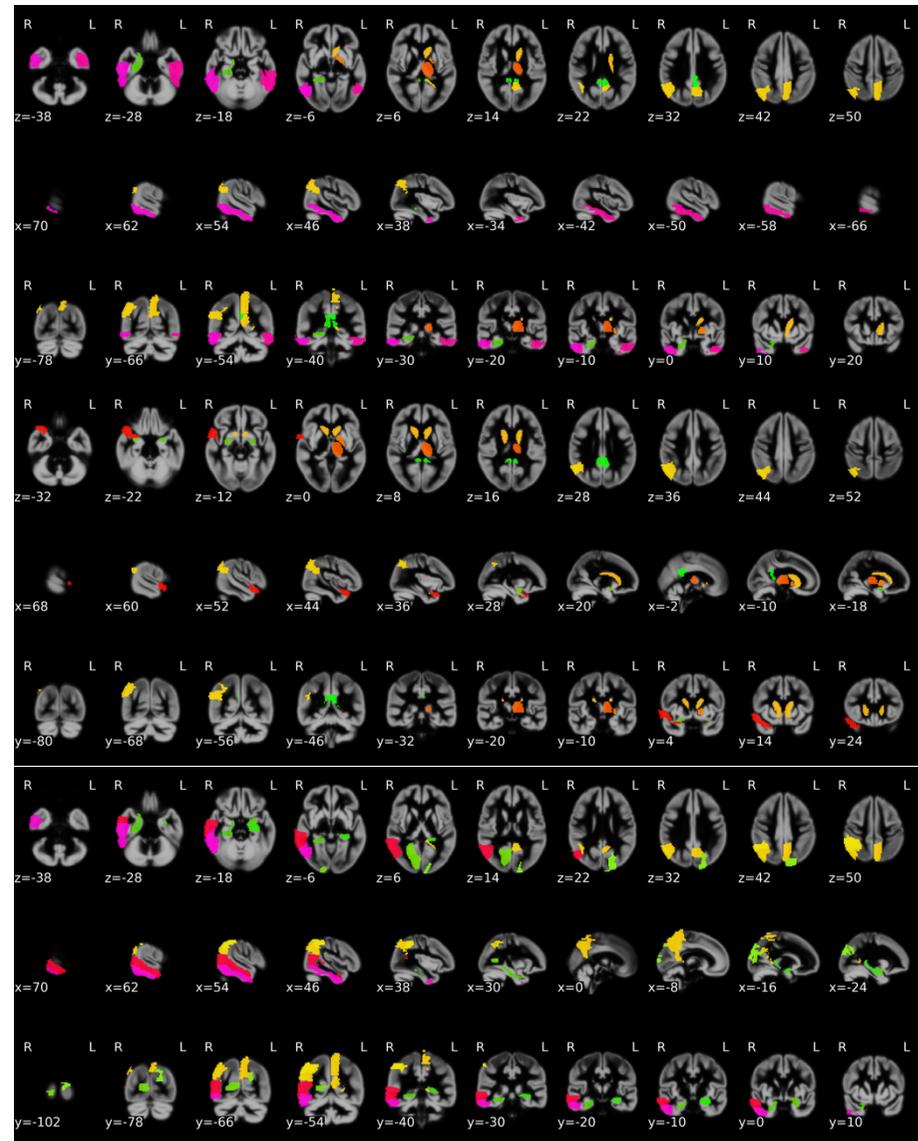
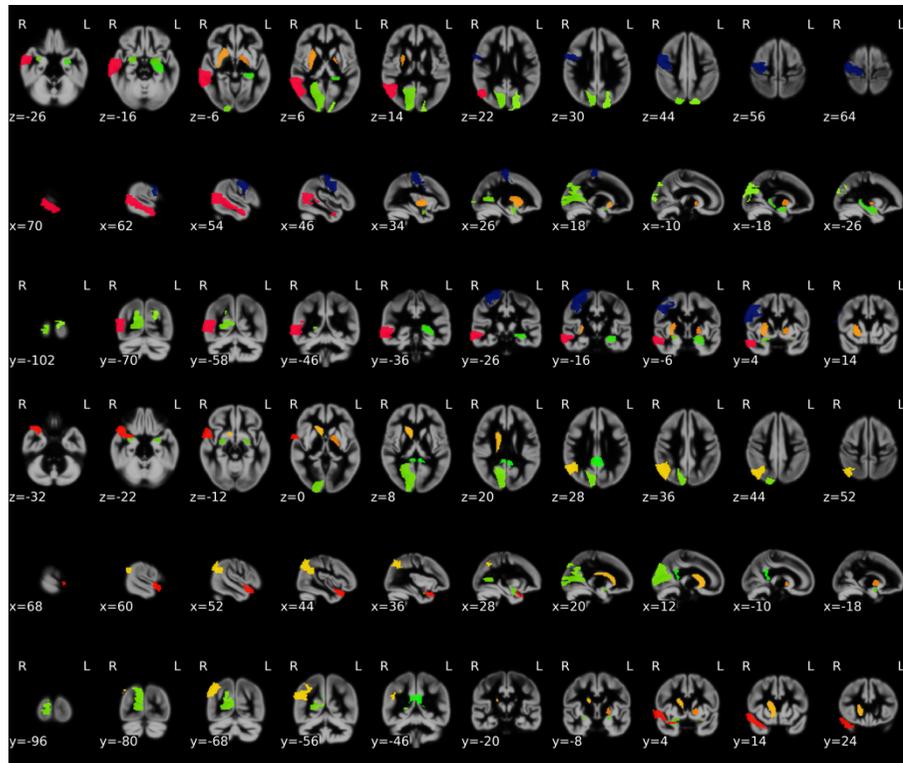


Figure 14 - Représentations des régions significatives dans les modèles Random Forest

- En haut à gauche : Modèle DSG
- En haut à droite : Modèle SUVR
- Au milieu à gauche : Modèle Index Relatif
- Au milieu à droite : Modèle Index Absolu
- En bas à droite : Modèle Index Tanh

Liste 1 - Liste par lobe des régions significativement corrélées en SUVR

- Lobe Frontal : les Cortex olfactifs, l'Aire motrice supplémentaire gauche, Gyrus frontal supérieur partie orbitaire médiale gauche, Gyrus frontal supérieur médial gauche, le Gyrus rectus gauche et les **Gyri cingulaires antérieur** et moyen gauche.
- Lobe Temporal : les Gyri de Heschl, les Hippocampes, le Pôle temporal du gyrus temporal supérieur gauche
- Les Cortex insulaires, les Noyaux caudés

Liste 2 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle linéaire basé sur les DSG

- *Lobe Frontal* : Gyrus frontal inférieur partie triangulaire droite, Aire motrice supplémentaire gauche, Gyrus frontal supérieur médial droit, Gyrus frontal supérieur partie orbitaire médiale droite, Gyrus orbitaire médial et antérieur gauche, Gyrus cingulaire antérieur droit et Opercules rolandiques.
- *Lobe Temporal* : Gyri parahippocampiques, Amygdales, Gyri de Heschl, Pôle temporal du gyrus temporal supérieur droit et Gyrus temporal inférieur droit.
- *Lobe Occipital* : Fissure calcarine gauche, Gyrus lingual droit et Gyrus occipital supérieur droit
- *Lobe Pariétal* : Gyrus postcentral gauche, Gyrus pariétal inférieur gauche et Gyrus angulaire droit.
- *Structures Sous-corticales* : Pallidum droit et Thalamus gauche.
- Cortex insulaires

Liste 3 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle linéaire basé sur les SUVR

- *Lobe Frontal* : Gyri précentraux, Gyrus frontal moyen gauche, Gyrus frontal inférieur partie operculaire gauche, Aire motrice supplémentaire gauche, Gyrus frontal supérieur médial droit, Gyrus rectus gauche, Gyrus orbitaire médial gauche, Gyrus orbitaire antérieur droit, Gyri orbitaires latéraux, Gyrus cingulaire postérieur gauche,
- *Lobe Temporal* : Gyrus de Heschl droit, Gyrus temporal moyen gauche, Gyrus fusiforme gauche et l'Amygdale gauche
- *Lobe Occipital* : Fissure calcarine gauche et Gyrus occipital supérieur gauche
- *Lobe Pariétal* : Gyri postcentraux
- *Structures Sous-corticales* : Noyau caudé gauche, Pallidums

- Cortex Insulaire gauche

Liste 4 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle linéaire basé sur les Index Relatifs

- *Lobe Frontal* : Gyri frontaux inférieurs partie orbitaire et partie triangulaire droite, Opercule rolandique droit, Aire motrice supplémentaire gauche, Cortex olfactif gauche, Gyrus frontal supérieur médial gauche, Gyrus frontal supérieur partie orbitaire médiale droite, Gyri orbitaires médial et latéral gauche, Gyri cingulaires antérieurs et moyen gauche.
- *Lobe Temporal* : Gyrus parahippocampique gauche, Amygdale gauche et Gyrus de Heschl gauche
- *Lobe Occipital* : Gyri occipitaux supérieurs et Gyrus occipital inférieur gauche.
- *Lobe Pariétal* : Gyrus pariétal supérieur gauche
- *Structures Sous-corticales* : Putamen gauche.
- Cortex insulaire gauche

Liste 5 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle linéaire basé sur les Index Absolus

- *Lobe Frontal* : Gyrus précentral gauche, Gyrus frontal inférieur droite partie orbitaire, Opercule rolandique gauche, Cortex olfactif gauche, Gyrus frontal supérieur médial gauche, Gyrus frontal supérieur partie orbitaire médiale droite, Gyrus rectus gauche, Gyri orbitaires médial et latéral gauche, Gyri cingulaires antérieurs et moyen gauche.
- *Lobe Temporal* : Gyrus parahippocampique gauche, Amygdale gauche, Gyri de Heschl et Pôle temporal du gyrus temporal supérieur droit.
- *Lobe Occipital* : Cunéus gauche et Gyri occipitaux supérieurs.
- *Lobe Pariétal* : Gyrus pariétal supérieur droit
- *Structures Sous-corticales* : Noyau caudé droit et Putamen gauche
- Cortex insulaire gauche

Liste 6 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle linéaire basé sur les Index Tanh

- *Lobe Frontal* : Opercule rolandique droite, Aire motrice supplémentaire gauche, Cortex olfactif droit, Gyrus frontal supérieur médial droit, Gyrus rectus droit, Gyri orbitaires antérieurs, Gyrus orbitaire latéral droit et Gyrus cingulaire antérieur gauche
- *Lobe Temporal* : Gyrus temporal supérieur droit, Pôle temporal du gyrus temporal supérieur gauche et Amygdale droit
- *Lobe Occipital* : Fissure calcarine gauche, Cunéus droit et Gyrus lingual droit
- *Lobe Pariétal* : Gyrus pariétal inférieur gauche
- *Structures Sous-corticales* : Noyau caudé droit, Putamens, Pallidum droit et Thalamus gauche.

Liste 7 - Liste par lobe des régions significativement différentes selon le groupe en DSG

- *Lobe Frontal* : les Gyri cingulaires moyens et postérieur gauche, le Gyrus frontal supérieur droit, le Gyrus frontal inférieur partie operculaire droite
- *Lobe Temporal* : Amygdales, les Gyri fusiformes, les Hippocampes, les Gyri parahippocampiques, les Gyri temporaux inférieurs, moyens et supérieur droit, les Pôles temporaux des gyri temporaux moyens et supérieurs
- *Lobe Occipital* : les Cunéus, Gyri occipitaux moyens, supérieurs et inférieur gauche
- *Lobe Pariétal* : les Gyri angulaires, les Gyri pariétaux inférieurs et supérieur gauche, le Gyrus postcentral droit, les Gyri précunéus et les Gyri supramarginaux
- *Structures Sous-corticales* : les Noyaux caudés et les Thalamus
- Cortex insulaire droit

Liste 8 - Liste par lobe des régions significativement différentes selon le groupe en SUVR

- *Lobe Frontal* : les Gyri cingulaires antérieurs, moyens et postérieurs, les Gyri frontaux inférieurs parties operculaires, orbitaires et triangulaires, Gyri frontaux supérieurs parties orbitaires médiaux, Gyri frontaux moyens et supérieurs, Gyri supérieurs médiaux, Gyri orbitaires antérieurs, latéraux, médiaux et postérieurs, Cortex olfactif bilatéral, Gyrus précentral droit, Gyrus rectus et Aires motrices supplémentaires

- *Lobe Temporal* : Amygdales, Gyri fusiformes, Gyri de Heschl, Hippocampes, Gyri parahippocampiques, Gyri temporaux inférieurs, moyens et supérieurs, Pôles temporaux des gyri temporaux supérieurs et moyens.
- *Lobe Occipital* : les Fissures calcarines, Cunéus, Gyrus lingual droit, Gyri occipitaux inférieurs, moyens et supérieurs
- *Lobe Pariétal* : les Gyri angulaires, Gyri pariétal inférieur, supérieur, Gyrus postcentral droit, Gyri précunéus et Gyri supramarginaux
- *Structures Sous-corticales* : les Noyaux caudés et Thalamus
- Cortex insulaires

Liste 9 - Liste par lobe des régions significativement différentes selon le groupe en Index Tanh

- *Lobe Frontal* : les Gyri cingulaires antérieurs, moyens et postérieurs, les Gyri frontaux inférieurs parties operculaires, orbitaires et triangulaires, Gyri frontaux supérieurs parties orbitaires médiaux, Gyri frontaux moyens et supérieurs, Gyri supérieurs médiaux, Gyri orbitaires antérieurs, latéraux, médiaux et postérieurs, Cortex olfactif bilatéral, Gyrus précentral droit, Gyri rectus, Opércule rolandique droite et Aires motrices supplémentaires
- *Lobe Temporal* : Amygdales, Gyri fusiformes, Gyri de Heschl, Hippocampes, Gyri parahippocampiques, Gyri temporaux inférieurs, moyens et supérieurs, et Pôles temporaux des gyri temporaux supérieurs et moyens.
- *Lobe Occipital* : la Fissure calcarine droite, Cunéus, Gyri occipitaux inférieurs, moyens et supérieurs et Gyri linguaux
- *Lobe Pariétal* : les Gyri angulaires, Gyri postcentraux, Gyri précunéus, Gyri supramarginaux, Gyri pariétal inférieurs et supérieurs
- *Structures Sous-corticales* : les Noyaux caudés et Thalamus
- Cortex insulaires

Liste 10 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle multinomial basé sur les DSG

- *Lobe Frontal* : les Gyri frontaux supérieur et moyen gauches, les Gyri frontaux inférieurs parties operculaires, et partie orbitaire gauche, les Opércules rolandiques, le Cortex olfactif bilatéral, le Gyrus frontal supérieur médial gauche, le Gyrus rectus droit,

les Gyri orbitaires médial et postérieur gauche et latéral droit, les Gyri cingulaires antérieur, moyen et postérieur gauche, et les Lobules paracentraux.

- *Lobe Pariétal* : le Gyrus supramarginal gauche, le Gyrus angulaire gauche, le Gyrus pariétal supérieur droit, inférieur gauche et le Gyrus postcentral droit.
- *Lobe Temporal* : l'Amygdale gauche, les Hippocampes, les Gyri parahippocampiques, le Gyrus temporal supérieur gauche, le Gyrus fusiforme droit, le Pôle temporal du gyrus temporal supérieur droit, les Gyri temporaux moyens, le Pôle temporal du gyrus temporal moyen gauche.
- *Lobe Occipital* : le Cunéus gauche, le gyrus occipital supérieur droit et inférieur gauche et les Fissures calcarines.
- *Structures Sous-corticales et autres* : le Noyau caudé gauche, le Pallidum droit et le Putamen gauche.

Liste 11 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle multinomial basé sur les SUVR

- *Lobe Frontal* : Gyri précentraux, Gyrus frontal supérieur gauche, Gyrus frontal inférieur partie orbitaire gauche, Gyrus frontal supérieur partie orbitaire médiale gauche, Lobule paracentral droit, Gyri orbitaires médiaux, Gyri cingulaires moyens et antérieur droit.
- *Lobe Pariétal* : Gyrus pariétal inférieur droit, Gyrus supramarginal gauche et Précunéus droit
- *Lobe Temporaux* : Gyri de Heschl, Gyrus fusiforme droit, Gyrus temporal supérieur gauche, Pôles temporaux des gyri temporaux supérieurs, Gyrus temporal moyen droit, Pôles temporaux des gyri temporaux moyens, Gyri temporaux inférieurs, Hippocampe droit, Gyrus parahippocampique droit et Amygdales
- *Lobe Occipital* : Gyri occipitaux supérieurs et Gyrus lingual gauche
- *Structures Sous-corticales* : Noyau caudé gauche, Pallidums et Thalamus droit

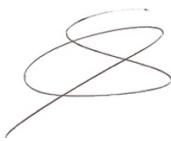
Liste 12 - Liste par lobe des régions significatives dans le modèle multinomial basé sur les Index Absolus

- *Lobe Frontal* : les Gyri précentraux, les Gyri frontaux supérieurs, Gyrus frontal supérieur partie orbitaire médiale droite, Gyrus frontal supérieur médial droit, Gyri orbitaires médial et latéral droit, le Gyrus frontal inférieur partie triangulaire et partie

operculaire droite et orbitaires, l'Aire motrice supplémentaire droite, les Gyri rectus, les Gyri cingulaires moyen et postérieur gauche.

- *Lobe Pariétal* : le Gyrus pariétal inférieur gauche, Gyrus postcentral droit et le Gyrus supramarginal gauche.
- *Lobe Temporal* : l'Amygdale droite, l'Hippocampe gauche, Gyrus parahippocampique droit, le Gyrus de Heschl gauche, les Gyri fusiformes, le Gyrus temporal supérieur droit, le Pôle temporal du gyrus temporal supérieur droit, le Gyrus temporal moyen gauche, le Pôle temporal du gyrus temporal moyen gauche, et le Gyrus temporal inférieur droit.
- *Lobe Occipital* : les Cunéus.
- *Structures Sous-corticales* : le Putamen droit, les Pallidums, et le Thalamus droit.

Vu, le Directeur de Thèse Professeur Thomas DESMIDT,

T. DESMIDT 

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours,
Le**

CAMPION Jacques-Yves

79 pages – 5 tableaux – 14 figures – 92 références

Résumé :

L'apport de l'imagerie médicale pour le diagnostic des maladies neurodégénératives (MND) a été considérable ces dernières années, mais le développement récent des algorithmes d'intelligence artificielle (IA) pourrait permettre aux cliniciens d'optimiser encore davantage la précision diagnostique. Les recherches actuelles, rendues possibles notamment grâce aux banques de données internationales sur les MND, ont cependant montré certaines limites dans les capacités de prédiction des algorithmes d'IA en imagerie médicale. Des méthodes analysant différentes modalités d'imagerie pourraient s'avérer plus performantes pour le diagnostic et le pronostic des patients avec MND. L'objectif de notre travail a été de développer des indices basés sur la discordance entre données morphologiques en IRM et métaboliques en TEP-FDG et d'en évaluer la performance à prédire 1) l'âge et 2) la classe diagnostique (sujet sain, trouble cognitif léger précoce, tardif ou maladie d'Alzheimer (MA)) sur la base d'algorithmes d'IA, à partir de la banque de données ADNI. Nous avons proposé trois index de discordance portant chacun un ensemble de caractéristiques mathématiques différentes : Index Absolu, Relatif et Tanh. Concernant l'analyse de prédiction de l'âge portant sur 548 sujets, les modèles entraînés avec le TEP-FDG et celui entraîné avec l'Index Tanh ont eu des performances proches. Concernant l'analyse sur la catégorisation nosographique portant sur la même population, le modèle entraîné avec l'index Tanh s'est avéré le plus performant, notamment sur la discrimination des stades précoces de la MA. Ces résultats montrent l'informativité et l'intérêt des marqueurs de discordance d'imageries multimodales pour des approches de diminution du nombre de dimensions et pourraient être testés dans des études dédiées.

Mots clés :

TEP-FDG – IRM – Biomarqueurs de Neurodégénérescence – *Mild Cognitive Impairment* – Maladie d'Alzheimer – Vieillesse normale – *Statistical parametric mapping* – Index de Discordance

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Professeur Thomas DESMIDT

Membres du Jury : Professeur Maria-Joao SANTIAGO-RIBEIRO

Docteur Anna-Chloé BALAGEAS

Docteur Jacques-Alexis NKODO

Date de soutenance : 05/09/2024