



HAL
open science

Caractérisation par imagerie TEP 18F-FDG de la maladie d'Alzheimer à début précoce

Matthieu Vanhoutte

► **To cite this version:**

Matthieu Vanhoutte. Caractérisation par imagerie TEP 18F-FDG de la maladie d'Alzheimer à début précoce. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2018. Français. NNT : 2018LILUS026 . tel-02058920

HAL Id: tel-02058920

<https://theses.hal.science/tel-02058920>

Submitted on 6 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Lille
École Doctorale Biologie Santé

Thèse

En vue de l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Lille

Spécialité Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement par

Matthieu Vanhoutte

Le 13 Décembre 2018

Caractérisation par imagerie TEP ^{18}F -FDG de la maladie d'Alzheimer à début précoce

Composition du jury

Rapporteurs

Dr. Olivier COLLIOT – Directeur de recherches CNRS, Paris

Pr. Florence LE JEUNE – Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Rennes

Examineur

Pr. Marie SARAZIN – Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Paris

Encadrant de thèse

Dr. Renaud LOPES – Ingénieur de recherche, Lille

Directeur de thèse

Pr. Franck SEMAH - Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Lille

A Noé,

Cette thèse a été financée par Siemens Healthineers dans le cadre d'une bourse CIFRE « Conventions Industrielles de Formation par la Recherche », plaçant le doctorant au cœur d'une collaboration de recherche avec un laboratoire public. Dans ce cadre, une étroite collaboration a été mise en œuvre avec l'équipe du Dr. Rachid Fahmi (Siemens Healthineers, Molecular Imaging, Knoxville, TN, USA).

Remerciements

J'exprime mes sincères remerciements au Pr. Franck Semah pour m'avoir proposé cette étude. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée ainsi que pour le soutien et l'aide apportés à la réalisation de cette thèse.

Je remercie très chaleureusement le Dr. Renaud Lopes pour l'encadrement de cette thèse durant ces trois années. Merci Renaud pour ta rigueur, ton implication et ton esprit critique qui ont été des facteurs clés dans la réalisation de ce travail.

Je remercie vivement le Pr. Florence Le Jeune et le Dr. Olivier Colliot de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail. Vos expertises cliniques et méthodologiques, votre implication et vos conseils précieux m'ont permis d'avancer année après année de manière positive et constructive.

Je remercie sincèrement le Pr. Marie Sarazin d'avoir accepté avec enthousiasme d'être examinatrice de cette thèse. Votre expertise dans l'étude de la maladie d'Alzheimer constitue un atout indéniable dans l'évaluation du travail ainsi réalisé.

Je remercie particulièrement le Dr. Rachid Fahmi, collaborateur Siemens Healthineers aux États-Unis, qui malgré la distance a toujours su trouver le temps et l'énergie de suivre mensuellement mon travail, de m'apporter son expertise scientifique en imagerie TEP et sa maîtrise de l'anglais primordiales pour nos publications.

Un grand merci au Dr. Alice Jaillard pour sa contribution aux prétraitements des données d'imagerie ainsi que pour nos collaborations fructueuses sur l'étude des patients Alzheimer à début précoce.

Merci au Pr. Xavier Leclerc et au Dr. Grégory Kuchcinski pour vos relectures attentives à forte valeur ajoutée des publications.

Je souhaite remercier l'ensemble des personnes travaillant au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, pour leur implication sur la cohorte des patients COMAJ. Merci particulièrement au Pr. Florence Pasquier pour votre expertise sur cette maladie, et aux Dr. Adeline Rollin-Sillaire et Dr. Xavier Delbeuck pour votre aide dans la récupération des données cliniques et neuropsychologiques de ces patients. Enfin merci aux patients de cette cohorte pour leur implication dans la recherche malgré leur maladie.

J'adresse mes remerciements à Julien Dumont, pour sa maîtrise de l'installation informatique du laboratoire, sans qui nombre de traitements de données n'auraient pu être réalisés.

Un grand merci à mes collègues qui ont partagé et égayé mon quotidien, Sabine, Julien, Romain, Clément et Jean-Baptiste, ainsi qu'au personnel des services de médecine nucléaire et neuroradiologie pour leur disponibilité.

Merci à ma famille et mes amis pour m'avoir soutenu et accompagné durant ces trois années.

Enfin, un grand merci à Élise, pour ta patience, ton soutien, ta compréhension, ta présence... durant ces trois années intenses. Sans toi, je n'en serais pas là et je mesure chaque jour ma chance et celle de Noé.

Abréviations

AD	Alzheimer's disease
APP	Amyloid precursor protein
Beery VMI	Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration
CDR	Clinical dementia rate
COMAJ	Cohorte de malades Alzheimer jeunes
CSF	Cerebrospinal fluid
DO80	Dénomination orale de 80 images
EOAD	Early-onset Alzheimer's disease
¹⁸ F-FDG	Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose
FDR	False discovery rate
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
FWE	Familywise error rate
FWHM	Lageur à mi-hauteur
GBDT	Gradient boosting decision tree
GNB	Gaussian Naive Bayes
HCP	Human connectome project
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDA	Linear discriminant analysis
LME	Linear Mixed-Effects
LOAD	Late-onset Alzheimer's disease
LR	Logistic regression

LvPPA	Logopenic variant primary progressive aphasia
MCI	Mild cognitive impairment
MLP	Multi-layer perceptron
MMSE	Mini-mental state examination
MNI	Montreal neurological institute
MVPA	Multivariate pattern analysis
NIA-AA	National institute on aging-Alzheimer's association
NFT	Neurofibrillary tangles
OSEM	Ordered subset expectation maximization
PALM	Permutation analysis of linear models
PCA	Posterior cortical atrophy OR Principal component analysis
PSEN1	Presenilin1
PSEN2	Presenilin 2
PSF	Point spread function
PVE	Partial volume effect
RF	Random Forest
ROI	Région d'intérêt
SPM	Statistical parametric mapping
SUV	Standard uptake value
SVM	Support vector machine
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons
TFCE	Threshold-free cluster enhancement

TOF	Time of flight
VAT	Visual association test

Résumé

La maladie d'Alzheimer (AD) est la principale cause de démence neurodégénérative, caractérisée à 95% par des formes tardives (LOAD) qui présentent des troubles mnésiques et progressent lentement. Cependant, environ 5% des patients atteints d'AD présentent une forme précoce de la maladie (EOAD) débutant avant 65 ans. Bien que le substratum lésionnel soit identique à la LOAD, l'EOAD est caractérisée par une plus grande sévérité des dépôts de plaques amyloïdes, des enchevêtrements neurofibrillaires et de l'atrophie cérébrale. De plus, l'EOAD est plus hétérogène que la LOAD, car même si la majorité des troubles sont mnésiques il existe une proportion importante de formes atypiques affectées par des troubles du langage, visuospatiaux ou exécutifs. Bien que de nombreuses études en imagerie TEP ^{18}F -FDG aient permis de caractériser métaboliquement l'EOAD par rapport à la LOAD ou à un groupe de contrôles sains, très peu différenciaient pas les formes typiques (mnésiques) des formes atypiques.

Dans ce travail de thèse, nous avons examiné les données d'imagerie TEP ^{18}F -FDG, complémentées par l'IRM structurelle, afin d'améliorer la caractérisation et la compréhension des formes typiques et atypiques d'EOAD.

Suite à un premier travail d'harmonisation des reconstructions TEP ^{18}F -FDG entre deux machines GE et Siemens ayant toutes deux servies à l'acquisition des données patients, notre second objectif a été d'étudier à l'inclusion sur le cerveau entier les patterns hypométaboliques caractéristiques des différentes formes d'EOAD et leurs corrélations potentielles avec la performance neuropsychologique. Cette étude a

montré que chaque forme clinique d'EOAD était caractérisée par des patterns hypométaboliques spécifiques fortement corrélés aux symptômes cliniques et aux scores neuropsychologiques du domaine cognitif associé.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la progression sur 3 ans de l'hypométabolisme sur la surface corticale en fonction des formes typiques ou atypiques d'EOAD. Bien que des patterns similaires d'évolution de l'hypométabolisme entre les formes typiques et atypiques aient été observés au niveau du cortex pariétal, seules les formes atypiques ont présenté une réduction du métabolisme bilatérale plus importante au niveau du cortex orbito-frontal latéral associée à des déclinés cognitifs plus sévères. Temporellement, les résultats suggèrent que l'hypométabolisme chez les formes typiques progresserait selon un axe antérieur-vers-postérieur en cohérence avec les stades de Braak et Braak, alors que l'hypométabolisme chez les formes atypiques progresserait selon un axe postérieur-vers-antérieur. Pris ensemble, ces résultats confortent l'hypothèse d'une distribution différente de la pathologie tau en termes de charge et d'évolution temporelle entre ces deux formes d'EOAD.

Notre dernier objectif a été de déterminer les capacités discriminatives des données TEP¹⁸F-FDG, seules ou combinées aux données de l'IRM structurelle, afin de classifier de manière automatique et supervisée des patients atteints d'EOAD en forme typique ou atypique. Nous avons mis en application des algorithmes de machine learning combinés à des méthodes de validation croisée afin d'évaluer les influences de diverses composantes sur les performances de classification. Des précisions équilibrées maximales égales à 80,8% en imagerie monomodale TEP¹⁸F-FDG et 92,4%

en imagerie multimodale TEP ^{18}F -FDG/IRM T1 ont été obtenues, validant ainsi la TEP ^{18}F -FDG comme un biomarqueur sensible de l'EOAD et soulignant l'apport incontestable de la multimodalité.

En conclusion, nos travaux ont permis une meilleure caractérisation et compréhension des formes cliniques d'EOAD, ouvrant la voie à un management personnalisé du patient et des traitements plus efficaces pour ces formes distinctes.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of neurodegenerative dementia, characterized at 95% by late-onset forms (LOAD) which present episodic memory impairments and progress slowly. However, 5% of AD patients have an early-onset form (EOAD) of the disease whose onset begins before 65. Although the lesion substratum is similar between EOAD and LOAD, EOAD has more severe neuritic plaque deposits, neurofibrillary tangles and brain atrophy. Moreover, EOAD is more heterogeneous than LOAD, because even if most of the impairments are about episodic memory there is a high proportion of atypical forms impaired in language, visuospatial or executive functions. Although many ^{18}F -FDG PET studies allowed to metabolically characterize EOAD compared to LOAD or healthy controls group, very few differentiated typical from atypical forms.

In this thesis, we examined ^{18}F -FDG PET data, complemented by structural MRI, in order to improve characterization and comprehension of typical and atypical forms of EOAD.

Following a first harmonization work between ^{18}F -FDG PET reconstructions from both GE and Siemens scanners used for the acquisition of patient data, our second aim was to study at baseline on the whole brain hypometabolic patterns characterizing the clinical forms of EOAD and their correlations with neuropsychological performance. This work showed that each clinical form of EOAD was characterized by specific hypometabolic patterns highly correlated with clinical symptoms and neuropsychological performance of the associated cognitive domain.

Then, we focused on the 3-year hypometabolism progression on the cortical surface according to typical or atypical forms of EOAD. Although similar patterns of hypometabolism evolution between typical and atypical forms were observed in parietal cortices, atypical only showed a more severe reduction of metabolism in lateral orbitofrontal cortices associated with more severe cognitive declines. Temporally, the results suggest that hypometabolism in typical forms would progress according to an anterior-to-posterior axis coherently with Braak and Braak stages, whereas in atypical forms hypometabolism would progress according to a posterior-to-anterior axis. Taken together, results consolidate the hypothesis of a different tau distribution in terms of burden and temporal evolution between both forms of EOAD. Our last goal was to determine the discriminative power of ^{18}F -FDG PET data, alone or combined to structural MRI data, in order to automatically classify in a supervised manner EOAD patients into typical or atypical form. We applied machine learning algorithms combined to cross-validation methods to assess influence of some components on classification performances. Maximum balanced accuracies equal to 80.8% in monomodal ^{18}F -FDG PET and 92.4% in multimodal ^{18}F -FDG PET/T1 MRI were obtained, validating ^{18}F -FDG PET as a sensible biomarker of EOAD and highlighting the incontestable contribution of multimodality.

In conclusion, our works allowed a better characterization and comprehension of clinical forms of EOAD, paving the way to personalized patient management and more effective treatments for these distinct clinical forms.

Travaux menés dans le cadre de la Thèse

A. Articles publiés

The relationship between CSF biomarkers and cerebral metabolism in early-onset Alzheimer's disease

Alice Jaillard, Matthieu Vanhoutte, Aurélien Maureille, Susanna Schraen, Emilie Skrobala, Xavier Delbeuck, Adeline Rollin-Sillaire, Florence Pasquier, Stéphanie Bombois, Franck Semah

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Août 2018

<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4113-1>

¹⁸F-FDG PET hypometabolism patterns reflect clinical heterogeneity in sporadic forms of Early-Onset Alzheimer's Disease

Matthieu Vanhoutte, Franck Semah, Adeline Rollin-Sillaire, Alice Jaillard, Grégory Petyt, Grégory Kuchcinski, Aurélien Maureille, Rachid Fahmi, Delbeuck, Xavier Florence Pasquier, Renaud Lopes

Neurobiology of Aging, Août 2017

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.009>

B. Article en cours de révision

3-year changes of cortical ¹⁸F-FDG in typical vs atypical sporadic early-onset Alzheimer's disease

Matthieu Vanhoutte, Franck Semah, Xavier Leclerc, Adeline Rollin-Sillaire, Alice Jaillard, Grégory Petyt, Grégory Kuchcinski, Aurélien Maureille, Rachid Fahmi, Delbeuck, Xavier Florence Pasquier, Renaud Lopes

Neurology

C. Article en préparation

Using EQ-PET to reduce reconstruction-dependent variation in ¹⁸F-FDG PET brain imaging

Matthieu Vanhoutte, Franck Semah, Alice Jaillard, Bruce Spottiswoode, Renaud Lopes, Rachid Fahmi

D.Communications orales et posters

Caractérisation par imagerie multimodale des formes sporadiques typiques et atypiques de la maladie d'Alzheimer à début précoce

Communication orale – Centres of Excellence in Neurodegeneration (CoEN) Conference – Montpellier, Octobre 2018

Évolution TEP-FDG du métabolisme cortical entre les formes sporadiques typiques et atypiques de la maladie d'Alzheimer à début précoce

Communication orale – Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés (RFMASA) – Lille, Juin 2018

¹⁸F-FDG PET changes of cortical glucose metabolism in typical versus atypical sporadic forms of Early-Onset Alzheimer's Disease

Communication orale – European Conference on Clinical Neuroimaging (ECCN) – Bruxelles, Mars 2018

Using EQ-PET to reduce reconstruction-dependent variation in FDG PET brain imaging

Communication orale (prix du meilleur papier dans sa catégorie) – European Association of Nuclear Medicine (EANM) Conference – Vienne, Octobre 2017

Patterns of cortical neuroanatomical abnormalities in typical and atypical sporadic forms of Early-Onset Alzheimer's Disease

Poster – Alzheimer's Association International Conference (AAIC) – Londres, Juillet 2017

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2381>

¹⁸F-FDG hypometabolism patterns mirror clinical heterogeneity in sporadic forms of Early-Onset Alzheimer's Disease

Communication orale – European Conference on Clinical Neuroimaging (ECCN) – Rome, Mars 2017

Hypometabolism Patterns Using Fdg-Pet in Typical and Atypical Sporadic Forms of Early-Onset Alzheimer's Disease

Poster – Alzheimer's Association International Conference (AAIC) – Toronto, Juillet 2016.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.143>

Table des matières

PARTIE I INTRODUCTION	19
CHAPITRE 1 Maladie d'Alzheimer : épidémiologie, facteurs génétiques, physiopathologie, diagnostic et évaluations cliniques	20
1.1. Introduction	20
1.2. Épidémiologie de la démence et de la maladie d'Alzheimer	21
1.3. Risque génétique de maladie d'Alzheimer : susceptibilité individuelle	23
1.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	25
1.5. Diagnostic et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer	29
1.6. La maladie d'Alzheimer à début précoce	36
CHAPITRE 2 Imagerie cérébrale neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer	41
2.1. Introduction	41
2.2. Modalités d'imagerie	42
2.3. Outils quantitatifs	49
2.4. Etat de l'art	60
2.5. Apports et limites actuelles	68
CHAPITRE 3 Objectifs de la thèse	71
3.1. Objectifs principaux	71
3.2. Perspective en cours de réalisation	73
PARTIE II EXPERIENCES	74
CHAPITRE 4 Méthodologie générale	75
4.1. Population étudiée	75
4.2. Protocoles d'imagerie	76
4.3. Batterie de test cliniques et neuropsychologiques	78

CHAPITRE 5	Harmonisation des reconstructions TEP ¹⁸F-FDG	80
5.1.	Matériels et méthodes	81
5.2.	Résultats	89
5.3.	Discussion	110
CHAPITRE 6	Analyse transversale des patterns hypométaboliques des formes sporadiques d'EOAD	117
6.1.	Matériels et méthodes	117
6.2.	Résultats	128
6.3.	Discussion	140
CHAPITRE 7	Analyse longitudinale du métabolisme entre les formes typiques et atypiques d'EOAD	146
7.1.	Matériels et méthodes	147
7.2.	Résultats	155
7.3.	Discussion	162
CHAPITRE 8	Classification automatique supervisée de type Machine Learning	169
8.1.	Matériels et méthodes	169
8.2.	Résultats	184
8.3.	Discussion	198
PARTIE III CONCLUSIONS		204
CHAPITRE 9	Points clés	205
CHAPITRE 10	Perspectives	210
10.1.	Travaux en cours : analyse transversale de la morphométrie corticale	210
10.2.	Perspectives	219
ANNEXES		223
BIBLIOGRAPHIE		235
ARTICLES		268

PARTIE I

INTRODUCTION

CHAPITRE 1

Maladie d'Alzheimer : épidémiologie, facteurs génétiques, physiopathologie, diagnostic et biomarqueurs

1.1. Introduction

La maladie d'Alzheimer – *Alzheimer's Disease* (AD) – est la principale cause de démence et un des plus grands défi de la santé du 21^{ème} siècle. En Décembre 2013, le G8 a déclaré que la démence devait devenir une priorité et a affirmé son ambition d'obtenir un traitement ou une thérapie efficace d'ici 2025. Depuis les découvertes sur les plaques amyloïdes A β et les enchevêtrements tau, la recherche a fourni une information détaillée sur les évènements pathogénétiques moléculaires, cependant les causes de la maladie d'Alzheimer restent fort peu connues et aucun traitement curatif n'est disponible. De plus, bien que la présence de changements pathologiques propres à la maladie d'Alzheimer soit une condition sine qua non au diagnostic, diverses causes coexistent chez les patients devenant symptomatiques après l'âge de 75 ans. Avec l'avènement des techniques modernes d'imagerie cérébrale et des analyses « big data » (incluant les données génétiques et génomiques), les progrès scientifiques devraient s'accroître.

1.2. Épidémiologie de la démence et de la maladie d'Alzheimer

On estime que 40 millions de personnes, la plupart âgées de plus de 60 ans, ont une démence à travers le monde, et on projette un doublement de ce chiffre tous les 20 ans, jusqu'au moins 2050 (Prince *et al.*, 2013). Les études montrent également des patterns similaires de prévalence selon l'âge de l'AD ou de la démence à travers les régions du monde entier, bien que des variations substantielles soient présentes chez les personnes les plus âgées (90 ans ou plus ; Figure 1) (Ferri *et al.*, 2005; Russ *et al.*, 2012; Prince *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2013).

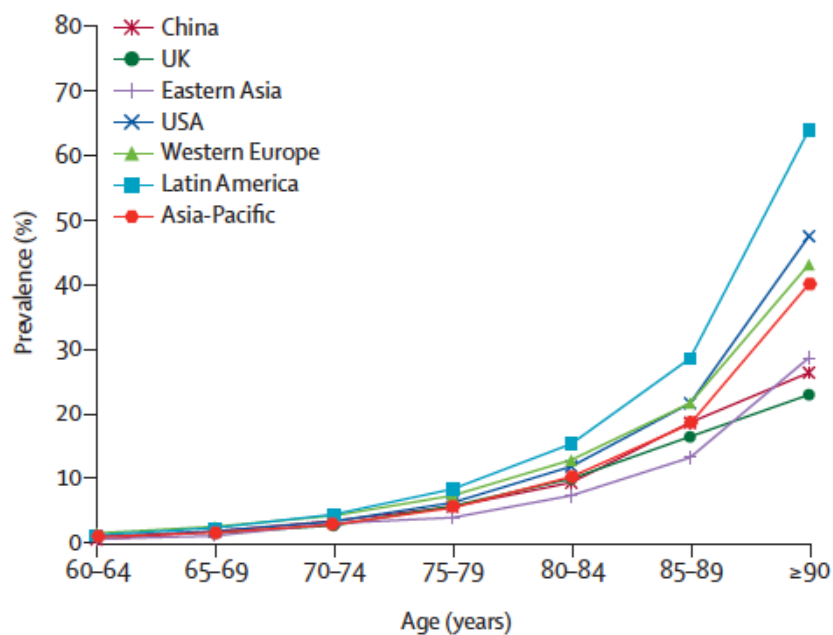


Figure 1 : Prévalence de la démence selon l'âge par région du monde et dans les pays importants. Les patterns de prévalence de la démence selon l'âge sont similaires à travers les régions du monde, mais varient de manière substantielle chez les personnes les plus âgées (âge ≥ 90 ans) (Ferri *et al.*, 2005; Russ *et al.*, 2012; Prince *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2013).

Bien que l'AD totalise 50% à 70% de l'ensemble des cas de démences, les études anatomo-pathologiques ont suggéré que les démences mixtes, incluant les pathologies d'AD neurodégénératives et vasculaires, représentent majorité des cas de démences.

Les revues systématiques et méta-analyses fournissent des estimations plus précises de la prévalence de la démence globale et régionale (Ferri *et al.*, 2005; Wortmann, 2012; Prince *et al.*, 2013), cependant, les données de prévalence de la démence selon la sévérité ou le stade de la maladie sont rares (Fratiglioni *et al.*, 1994; Helmer *et al.*, 2006).

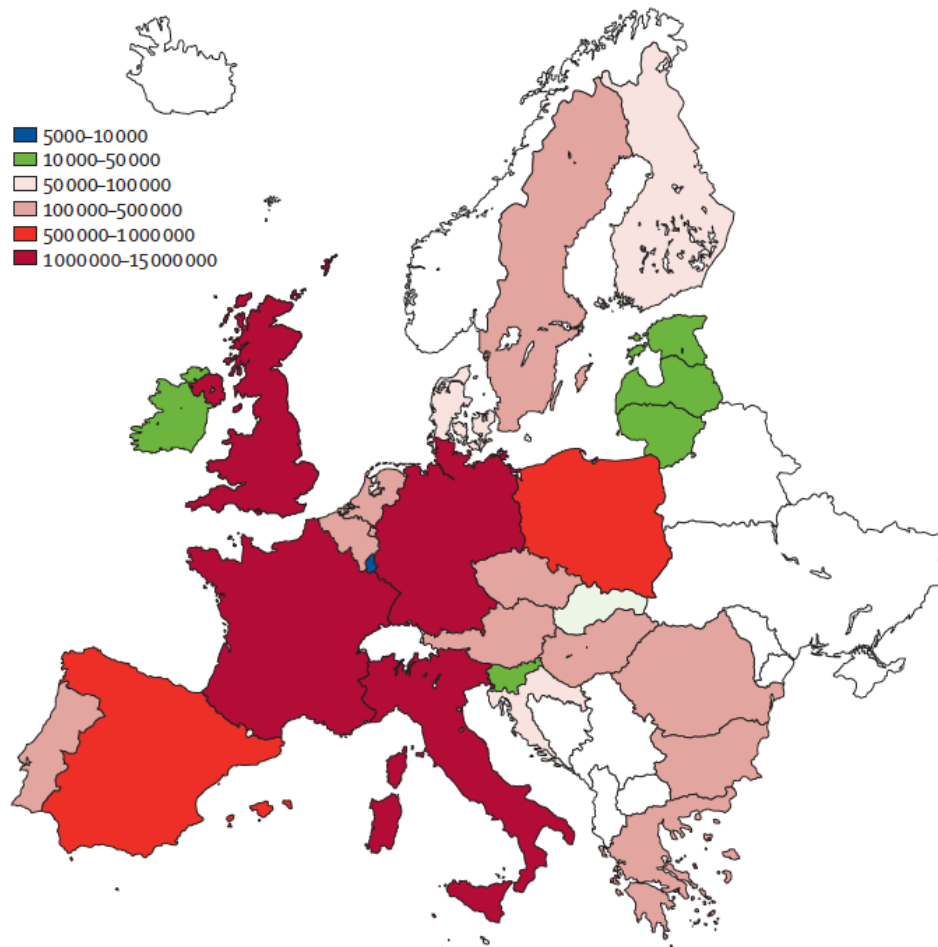


Figure 2: Nombre de personnes ayant une démence dans 28 pays Européens en 2013. Les estimations du nombre total de personnes ayant une démence dans chacun des 28 pays Européens ont été obtenus grâce à Alzheimer Europe (Europe, 2013).

Durant la dernière décennie, le travail du 10/66 *Dementia Research Group* a contribué à la compréhension de l'épidémiologie de la démence dans les pays à revenus faibles ou modérés, tels que le Brésil, l'Inde et la Chine (Kalaria *et al.*, 2008; Rodriguez *et al.*, 2008; Prince *et al.*, 2012). Dans les pays de l'Union Européenne, les prévalences de la

démence en Europe de l'Ouest sont mieux connues que dans l'Europe de l'Est (Figure 2) (Europe, 2013). Cependant, les différences géographiques et les évolutions temporelles de l'incidence et de la prévalence de la démence ne sont rapportées que depuis peu en Europe (Lobo *et al.*, 2007; Schrijvers *et al.*, 2012; Matthews *et al.*, 2013; Qiu *et al.*, 2013; Wiberg *et al.*, 2013). Plusieurs études de cohortes basées sur une population européenne ont fourni la preuve que l'incidence de la démence selon l'âge a diminué ces 20 dernières années. Dans une étude où l'incidence a été directement comparée entre sous-cohortes, l'incidence selon l'âge était 24% plus faible dans la cohorte des années 2000 que celle des années 1990 (Schrijvers *et al.*, 2012). Les profils de facteurs de risques et les examens d'imagerie cérébrale y ont également été comparés : la cohorte des années 2000 avait moins d'atrophie cérébrale généralisée et un meilleur contrôle des maladies des petits vaisseaux cérébraux, en dépit d'une augmentation globale des facteurs de risque vasculaires (i.e., hypertension, diabète et obésité).

1.3. Risque génétique de maladie d'Alzheimer : susceptibilité individuelle

La génétique joue un rôle majeur dans la compréhension des mécanismes de la maladie d'Alzheimer, et aura un rôle important dans la prévention et le soin dans le futur. Par exemple les tests génétiques peuvent être utilisés afin d'identifier et classifier les individus avec des niveaux variés de risque d'AD avant que les symptômes n'apparaissent (test génétique pré-symptomatique prédictif), ainsi que pour le diagnostic précoce dans les états prodromiques de l'AD. Les découvertes génétiques

offrent également des indices sur les processus pathologiques impliqués dans le développement de l'AD, et des approches de traitement potentiel peuvent être développées afin d'intervenir dans ces processus. Ainsi, les études génétiques expliquent comment la variabilité génétique, présente dans l'ADN à partir de la conception, contribue au développement de l'AD plus tard au cours de la vie. L'effet de la susceptibilité génétique individuelle sur l'occurrence de l'AD est substantielle, la part héréditaire de l'AD étant souvent estimée supérieure à 60% (i.e., plus de 60% de la variabilité phénotypique est déterminé génétiquement) (Gatz *et al.*, 2006).

Plusieurs mutations de gènes spécifiques causent l'AD familiale. La mutation du gène APP a été le premier déterminant génétique connu de la maladie. Depuis lors, les mutations des gènes APP, PSEN1 (Sherrington *et al.*, 1995) et PSEN2 (Levy-Lahad *et al.*, 1995) représentent presque la moitié de tous les cas d'AD familiale. La majorité de ces formes héréditaires monogéniques d'AD suit une transmission mendélienne autosomique dominante, affectant au moins un individu dans chaque génération.

Le premier gène de susceptibilité à l'AD sporadique, l'allèle $\epsilon 4$ de l'APOE, fut découvert en 1993 (Corder *et al.*, 1993; Strittmatter *et al.*, 1993). En contraste avec les mutations APP, le polymorphisme de l'allèle APOE $\epsilon 4$ est fréquent dans la population avec un effet codominant sur le risque d'AD. Le risque d'avoir l'AD est environ 3 fois plus grand chez les personnes avec un allèle APOE $\epsilon 4$ que chez les personnes sans cet allèle (Farrer *et al.*, 1997). De nombreux gènes de susceptibilité à l'AD avec des niveaux de risques variés ont été identifiés depuis (Figure 3).



Figure 3 : Aperçu schématique des gènes liés à l'AD (Karch and Goate, 2015). Les couleurs en légende montrent les voies dans lesquelles ces gènes sont impliqués. Les gènes connus pour affecter le métabolisme APP sont cerclés en rouge, alors que ceux affectant la voie de la protéine tau sont cerclés en jaune. Les couleurs intérieures fournissent plus d'informations sur les fonctions des gènes. Lorsqu'il y a deux couleurs, le gène pourrait avoir des rôles fonctionnels dans deux voies biologiques différentes. De nombreux gènes ont été reliés au traitement ou trafic APP (rouge ou bordure rouge), suggérant l'importance centrale du métabolisme APP dans la maladie d'Alzheimer.

1.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

En 1906, Alois Alzheimer a décrit les changements pathologiques présents dans le cerveau du premier patient atteint d'AD, Auguste D. Durant ces 110 dernières années, une connaissance substantielle a été acquise sur les facteurs environnementaux et génétiques qui contribuent à cette maladie. Cependant, le déclencheur de la pathologie caractéristique de l'AD et les mécanismes menant à la progression de cette maladie

restent inconnus. Une compréhension de la biologie fondamentale de la pathogénèse de l'AD ainsi que de la relation entre la démence clinique et la présence de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements tau est nécessaire, afin que les stratégies de traitement et de prévention puissent se développer de manière ciblée.

Une caractéristique distinctive de la pathologie cérébrale de l'AD est l'accumulation extra-neuronale de petites structures sphériques (environ 0.1 mm) appelées plaques amyloïdes. Ces plaques sont composées de fibrilles formées par le fragment A β de la protéine, et sont entourées de neurones dysfonctionnels. Différentes variantes d'A β existent ; une des formes les plus longues, A β ₄₂, est considérée particulièrement toxique. L'autre caractéristique de la pathologie cérébrale de l'AD est l'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée à l'intérieur des neurones, formant des enchevêtrements neurofibrillaires - *Neurofibrillary Tangles* (NFT). Certaines fonctions biologiques de la protéine tau sont bien connues : la protéine régule l'assemblage, la dynamique et l'organisation spatiale du microtubule, et participe au transport axonal d'organites et vésicules (Ebner *et al.*, 1998). L'activité biologique de tau est régulée par son degré de phosphorylation et dans les enchevêtrements neurofibrillaires tau est anormalement hyperphosphorylé (Grundke-Iqbal *et al.*, 1986). Les preuves suggèrent fortement que la neurodégénérescence dans de nombreuses tauopathies résulte de la perte de la fonction biologique de tau, conjointement avec l'initiation d'évènements toxiques. L'hyperphosphorylation promeut l'agrégation de tau en paires de filaments hélicoïdaux, menant à la formation d'enchevêtrements à l'intérieur des neurones et aux déficits correspondants de l'organisation du cytosquelette neuronal et du transport de protéines et d'organites.

La recherche sur la maladie d'Alzheimer durant ces 30 dernières années a fourni des preuves substantielles d'un lien de cause à effet entre l'accumulation de plaques amyloïdes et de protéines tau hyperphosphorylées d'une part et les processus neurodégénératifs dans les cerveaux des patients d'autre part (Karran *et al.*, 2011). Dans les années 1990, les études de cas d'AD familiale due à une mutation d'un des gènes APP, PSEN1 ou PSEN2 ont montré que les protéines encodées par ces trois gènes sont impliquées dans la production d'A β , et la plupart de ces mutations entraînent une surproduction de peptides A β (Shioi *et al.*, 2007; Shepherd *et al.*, 2009). Ces observations neuropathologiques et génétiques ont amené l'hypothèse de la cascade amyloïde, affirmant que l'A β est à l'origine d'une cascade moléculaire d'effets toxiques qui mène à la neurodégénérescence et subséquemment aux manifestations cliniques de la démence (Hardy and Selkoe, 2002) (Figure 4). Bien que les mécanismes par lesquels les mutations rares de l'APP, PSEN1 et PSEN2 mènent à la génération excessive d'A β soient bien compris désormais, les facteurs responsables de l'accumulation d'A β dans les formes sporadiques d'AD plus communes sont toujours inconnus, bien qu'ils résultent probablement d'une combinaison de facteurs environnementaux et de gènes de risque (Figure 4).

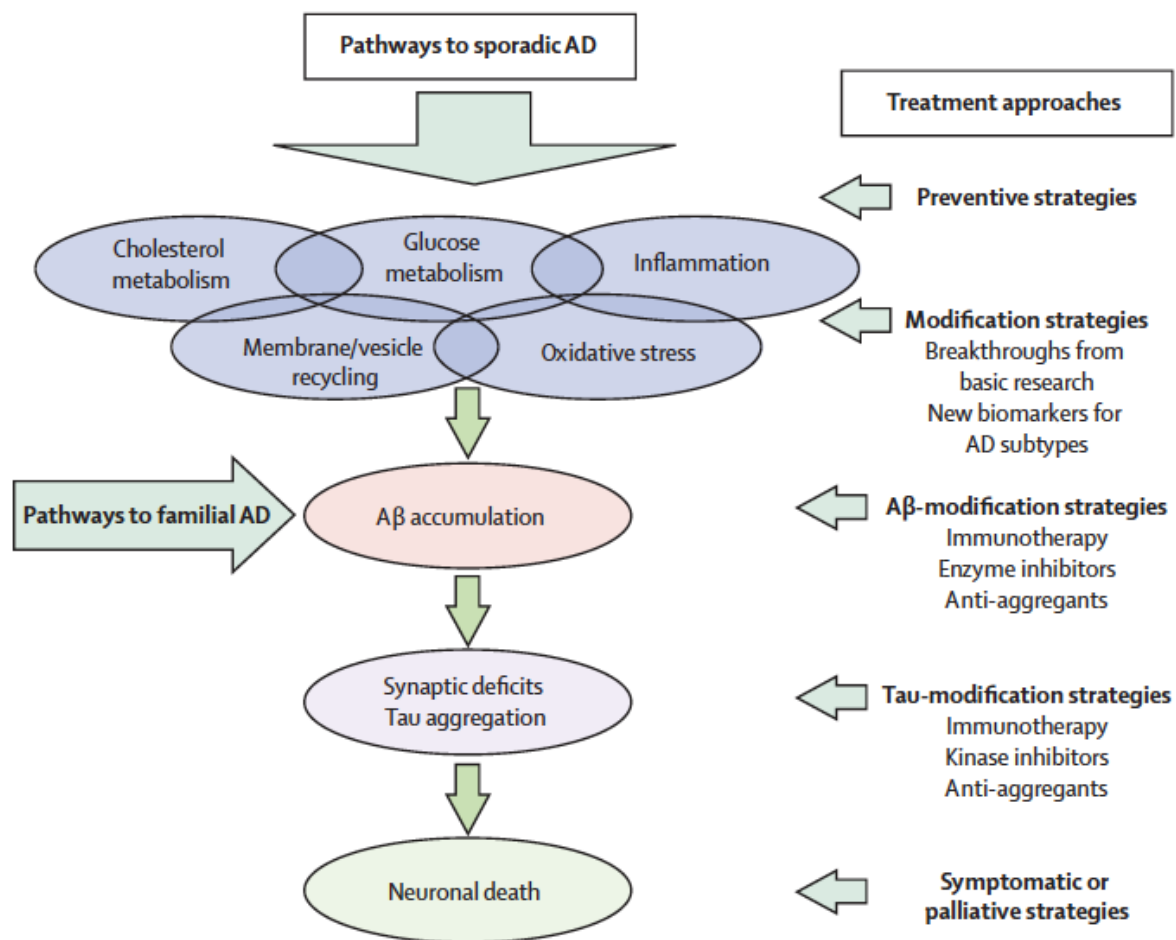


Figure 4 : Les voies de la maladie d'Alzheimer. Les études génétiques et épidémiologiques de personnes atteintes d'AD sporadique ont identifié les mécanismes qui pourraient sous-tendre l'accumulation A β cérébrale, l'hyperphosphorylation tau neuronale, et les déficits synaptiques, menant finalement aux déficits cognitifs et à la démence. Dans l'AD familiale, la maladie commence avec la pathologie A β . Il semble vraisemblablement que différentes voies causales mènent à différents sous-types de la maladie. L'identification des sous-types de patients, ayant une pathogénèse et un pronostic homogènes, facilitera la recherche et conduira à des traitements plus précis et personnalisés pour l'AD sporadique et familiale.

La formation d'enchevêtrements tau dans les neurones cérébraux a historiquement été vue comme un facteur secondaire dans la pathologie de la maladie, en dépit de sa corrélation directe avec la mort neuronale et la progression de la maladie (Iqbal and Grundke-Iqbal, 2006). Cependant, de nombreuses études depuis l'hypothèse de la cascade amyloïde ont démontré la complexité et la multi-causalité de l'AD (Boyle *et al.*, 2013), s'écartant ainsi de la simple hypothèse de causalité linéaire proposée (Small

and Duff, 2008). Bien que les enchevêtrements tau hyperphosphorylé semblaient être des évènements en aval de la déposition A β dans la cascade amyloïde, il est désormais fort probable que tau et A β agissent en synergie (renforçant les effets toxiques de l'un sur l'autre) dans le mécanisme physiopathologique de la maladie d'Alzheimer (Small and Duff, 2008; Bischof *et al.*, 2016; Pascoal *et al.*, 2017).

1.5. Diagnostic et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

1.5.1. Diagnostic clinique et recherche de l'AD

L'AD est un trouble évoluant lentement avec une longue période préclinique asymptomatique, suivie d'une phase prodromique avec des symptômes légers - *Mild Cognitive Impairment* (MCI) - avant que le stade de la démence ne soit atteint. Actuellement, le diagnostic clinique d'AD est majoritairement réalisé au stade de la démence. En Europe, un ensemble de critères de la démence liée à l'AD est fourni par *l'International Classification of Diseases*, révision dix (ICD-10) (Brämer, 1988), dont la fiabilité a été établie en milieu clinique. Cependant les patients diagnostiqués comme atteints d'AD durant leur vie n'ont pas toujours une pathologie de type AD, après l'examen post-mortem, avec environ 20% de classifications erronées (Gaugler *et al.*, 2013). La confirmation neuropathologique est ainsi toujours nécessaire pour un diagnostic définitif, afin de confirmer la présence des dépôts A β extracellulaires et d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires dans les tissus cérébraux selon les critères de l'Institut NIA-Reagan (Coleman and Dickson, 1997) (Figure 5).

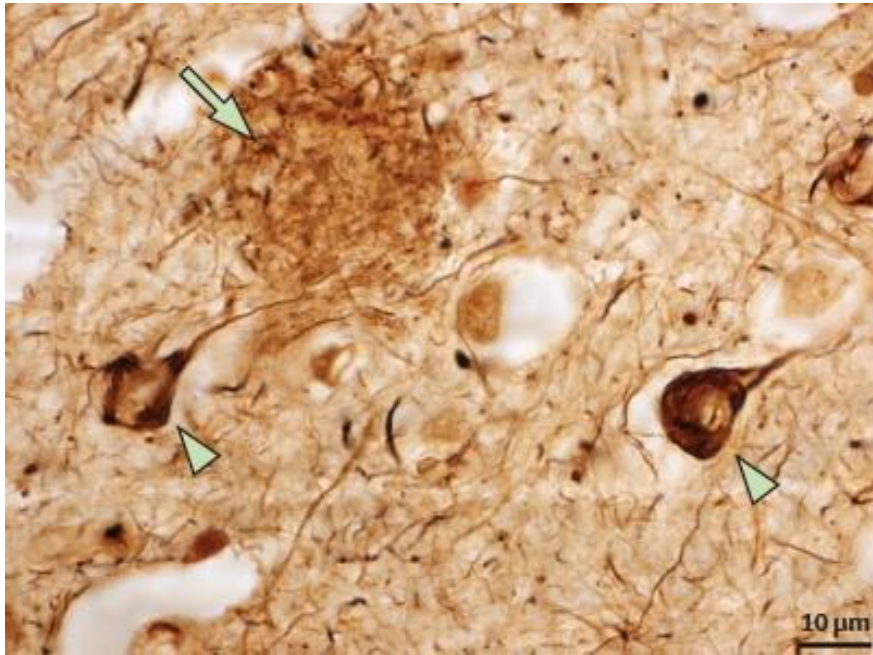


Figure 5 : Signes neuropathologiques révélateurs de la maladie d'Alzheimer. Cortex frontal post-mortem d'un patient ayant l'AD, montrant la présence d'une plaque amyloïde neuritique (flèche), composée d'agrégats extracellulaires de fibrilles amyloïde β , et d'enchevêtrements neurofibrillaires intraneuronaux (têtes de flèche), composés de protéines tau hyperphosphorylées.

La recherche utilise quant à elle des critères diagnostiques du *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) (Albert *et al.*, 2011; McKhann *et al.*, 2011; Sperling *et al.*, 2011) et ceux révisés de l'*International Working Group* (IGW-2) (Dubois *et al.*, 2007; Dubois *et al.*, 2010; Dubois *et al.*, 2014). Deux changements conceptuels majeurs ces dernières années ont été d'une part l'introduction de biomarqueurs en combinaison des définitions du syndrome clinique, et d'autre part, en lien avec ces biomarqueurs, l'inclusion de critères pour les stades pré-démentiels de l'AD. L'accent mis sur les stades pré-démentiels est crucial, car les traitements futurs devront probablement être initiés le plus précocément possible afin d'être efficaces. Dernièrement, le NIA-AA a posé les bases d'une définition biologique de la maladie d'Alzheimer se basant uniquement sur les biomarqueurs par l'intermédiaire du « système A, T, N » (Amyloïde, Tau et Neurodégénérescence) (Jack *et al.*, 2016;

Knopman *et al.*, 2018), démontrant le rôle prédominant attribué aux biomarqueurs dans l'AD.

1.5.2. Biomarqueurs de l'AD

Un biomarqueur est un paramètre physiologique, biochimique ou anatomique qui peut être mesuré objectivement en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathologiques, ou de réponses à une intervention thérapeutique. Des biomarqueurs variés peuvent être utilisés afin de suivre les changements cérébraux associés à la progression de l'AD.

De nombreux biomarqueurs de l'AD sont issus de l'imagerie cérébrale. Ainsi, la structure et le volume cérébraux peuvent être étudiés par tomodensitométrie et par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Les tailles de régions cérébrales particulières liées à l'AD, telles que le lobe temporal et plus précisément l'hippocampe, sont utilisées pour évaluer l'atrophie cérébrale dans l'AD (Braskie and Thompson, 2014). Afin d'étudier l'activité fonctionnelle du cerveau, des techniques d'imagerie telles que la Tomographie par Émission de Positons (TEP) ^{18}F -FDG ou la Tomographie par Émission Monophotonique (TEMP) sont utilisées pour mesurer respectivement le métabolisme du glucose cérébral et le flux sanguin cérébral tous deux corrélés avec la fonction cognitive (Nordberg *et al.*, 2010). L'imagerie moléculaire TEP permet également de détecter la pathologie de l'AD que ce soit pour mesurer le dépôt de plaques amyloïdes (Nordberg *et al.*, 2010) ou les enchevêtrements neurofibrillaires tau (Villemagne *et al.*, 2015; Brosch *et al.*, 2016; Saint-Aubert *et al.*, 2017; Villemagne *et al.*, 2017). Comparativement à la TEP amyloïde, les ligands tau ont montré une topographie de liaison bien corrélée avec le syndrome clinique de l'AD ainsi qu'une

meilleure corrélation avec l'hypométabolisme et l'atrophie (Ossenkoppele *et al.*, 2015d; Ossenkoppele *et al.*, 2016; Chiotis *et al.*, 2017; Whitwell *et al.*, 2018).

Outre les biomarqueurs d'imagerie, les biomarqueurs issus du liquide céphalorachidien - *CerebroSpinal Fluid* (CSF), extrait par ponction lombaire largement utilisée en neurologie clinique (Peskind *et al.*, 2005), sont également essentiels pour l'AD. Ainsi un résultat de test du CSF qui montre des concentrations accrues de protéines tau totale (T-tau) et hyperphosphorylée (P-tau), et des concentrations diminuées de peptides $A\beta_{42}$, suggère une neurodégénérescence de type AD en conjonction avec la pathologie $A\beta$ (Figure 6).

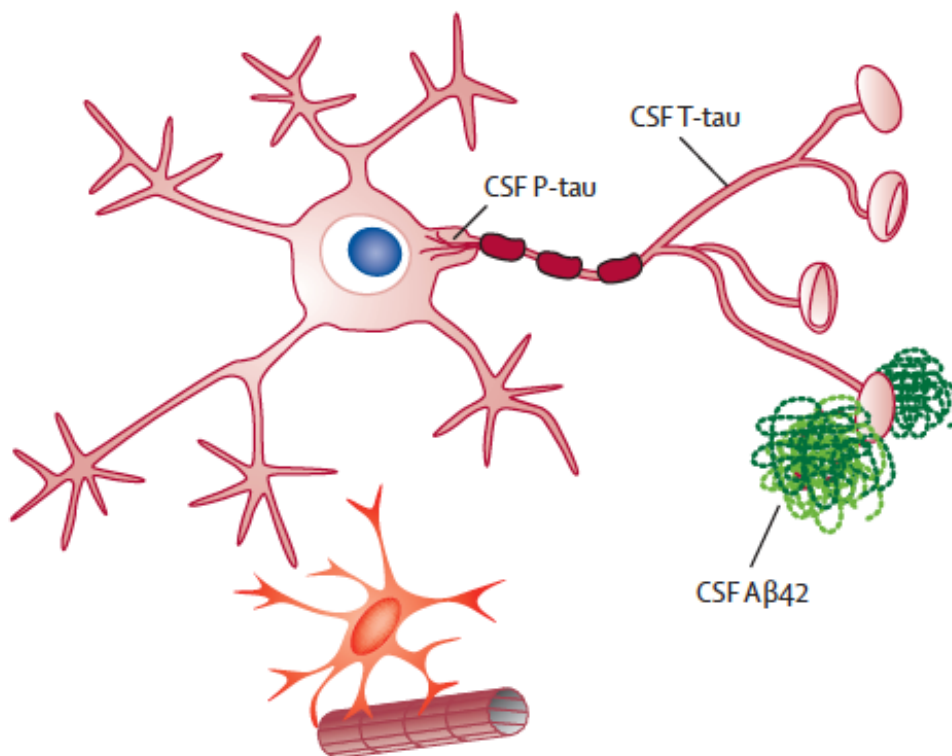


Figure 6 : Changements pathologiques associés aux biomarqueurs CSF de l'AD. Représentation schématique d'un neurone, montrant les changements pathologiques associés aux trois biomarqueurs essentiels du CSF de l'AD. Une concentration CSF élevée de T-tau est un marqueur de dégénérescence axonale, une concentration CSF élevée de P-tau suggère la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires, et une concentration CSF diminuée d' $A\beta_{42}$ est liée à la pathologie des plaques séniles. Dans le futur, les découvertes de nouveaux biomarqueurs du CSF, du sang ou d'imagerie cérébrale (i.e., IRM, TEP) permettront un diagnostic précoce, incluant le sous-type d'AD, et des approches de médecine personnalisée d'un point de vue du traitement et de la prévention.

Les biomarqueurs définis précédemment peuvent être catégorisés en deux types : les biomarqueurs diagnostiques et les biomarqueurs de progression. Les biomarqueurs diagnostiques sont des marqueurs de la pathologie *in-vivo* qui sont présents à tous les stades de la maladie, et ils peuvent ainsi être utilisés afin de détecter les changements pathologiques de l'AD même à l'état asymptomatique. L'imagerie TEP des plaques amyloïdes dans le cerveau et la mesure d'A β ₄₂ et P-tau dans le CSF sont des exemples de marqueurs diagnostiques (Figure 7).

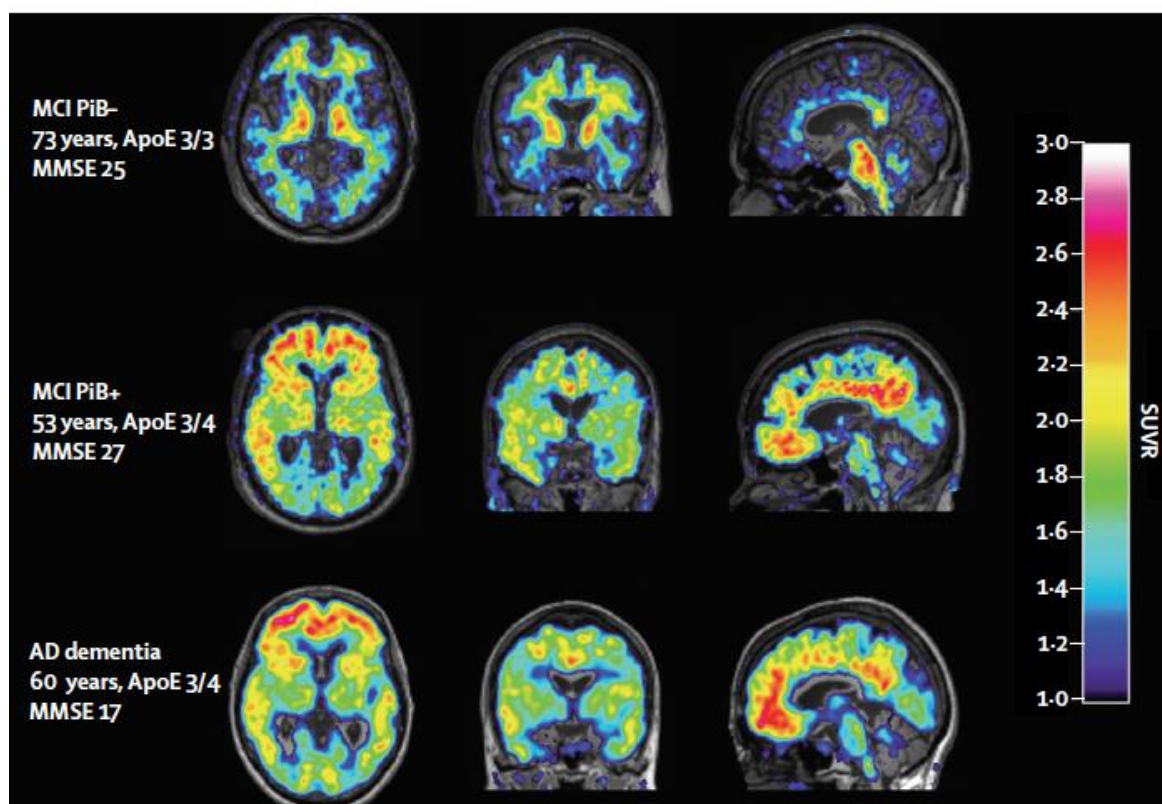


Figure 7 : Dépôts de plaques amyloïdes fibrillaires chez les patients MCI ou AD. Dépôts de plaques amyloïdes mesurés avec TEP PiB (un composant radioactif qui se lie au peptide β amyloïde) chez deux patients MCI et un patient AD. Les images fusionnées des scans IRM et TEP coregistrés sont présentées en coupe axiale (gauche), coronale (milieu) et sagittale (droite). Les patients MCI ont été suivis cliniquement pendant 2,5 ans. Le patient MCI avec une faible rétention de PiB (PiB-) est resté à l'état MCI sans conversion vers l'AD, alors que le patient MCI avec une forte rétention de PiB (PiB+) est devenu AD dans les 2,5 années. Les valeurs standards d'absorption ¹¹C-PiB sont exprimées par rapport aux valeurs du cervelet sur une échelle de couleur.

Les biomarqueurs de progression, qui pourraient avoir une faible spécificité à la maladie et ne pas être présents dans les stades précoces, indiquent la sévérité clinique. Le métabolisme du glucose par imagerie TEP, la mesure de T-tau dans le CSF, ainsi que l'atrophie cérébrale mesurée par IRM sont ainsi des marqueurs de progression de la maladie (Figure 8) (Kadir *et al.*, 2010).

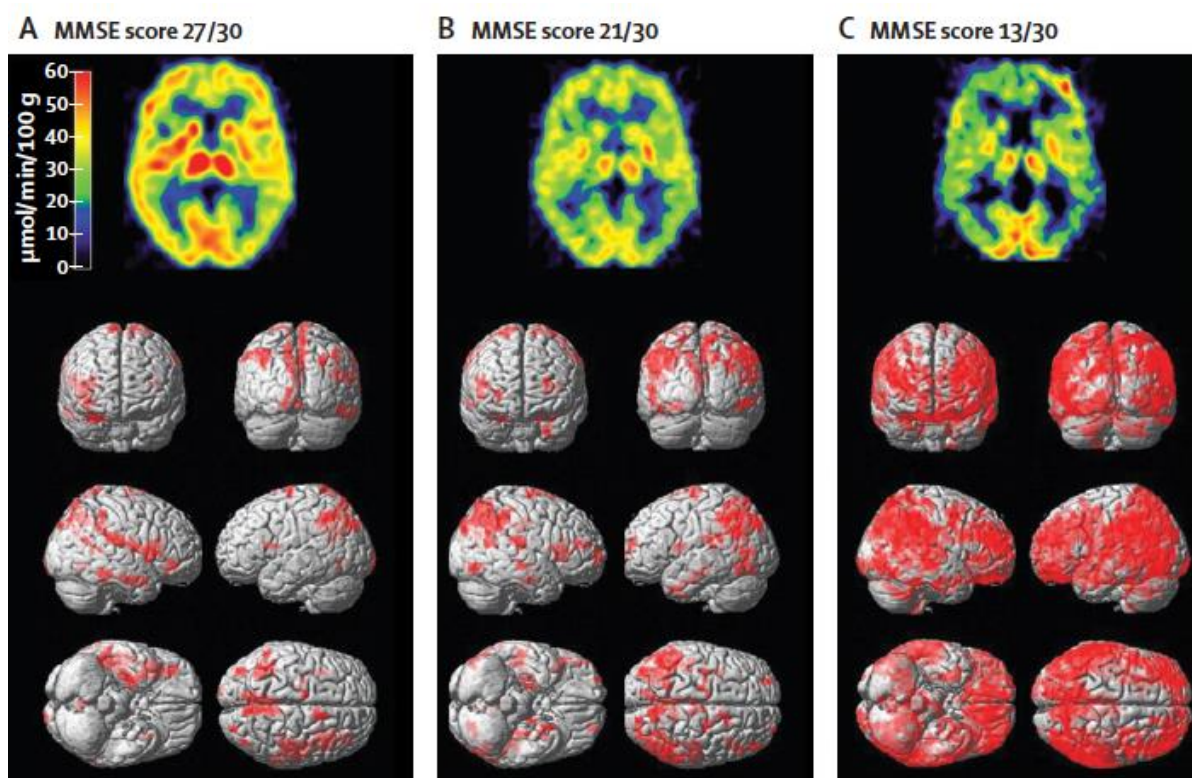


Figure 8 : Réduction progressive du métabolisme du glucose cérébral régional chez un patient ayant l'AD (Kadir *et al.*, 2010). La ligne supérieure montre des images TEP de métabolisme du glucose régional ($\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{ g}$), tel que mesuré par l'absorption du ^{18}F -FDG, chez une femme ayant un diagnostic d'AD à l'âge de 53 ans (A), 56 ans (B) et 58 ans (C). Les valeurs d'absorption ^{18}F -FDG sont exprimées sur une échelle de couleur (le rouge indique une absorption élevée, le jaune une moyenne, et le bleu une faible). La ligne inférieure montre un rendu 3D du cerveau pour ce même patient, où le rouge décrit des zones de métabolisme du glucose cérébral régional significativement réduit durant la progression de l'AD comparativement à celles d'un groupe de participants sains ($p=0.001$).

Les études suggèrent que la combinaison de plusieurs biomarqueurs – i.e., volumétrie hippocampique, TEP ^{18}F -FDG, TEP amyloïde, CSF $\text{A}\beta_{42}$, T-tau et P-tau, comme suggérés dans les critères NIA-AA – a une bonne valeur prédictive positive et négative

afin de différencier l'AD du vieillissement normal chez des patients MCI. Dans une étude clinique multicentrique sur la mémoire, les patients MCI avec des résultats positifs pour l'atrophie hippocampique, l'hypométabolisme temporo-pariétal par TEP ^{18}F -FDG, et l' $\text{A}\beta_{42}$ du CSF ont systématiquement développé une démence par la suite, alors que ceux ayant des résultats négatifs pour ces 3 paramètres ne l'ont presque jamais développée (Prestia *et al.*, 2013). Cette constatation a été soutenue par les résultats sur de larges échantillons indépendants (Vos *et al.*, 2015).

L'utilisation de ces biomarqueurs dans les études longitudinales d'individus cognitivement sains, mais à risque d'AD, a montré que le processus physiopathologique de l'AD commence au moins 20 ans avant l'apparition des symptômes cliniques (Villemagne *et al.*, 2013). Ces analyses longitudinales ont permis l'émergence en 2010 d'un modèle hypothétique de la dynamique des biomarqueurs principaux de l'AD (Jack *et al.*, 2010). Ce modèle a été accueilli avec intérêt car l'évolution temporelle des biomarqueurs de l'AD, les uns par rapport aux autres, en lien avec l'apparition et la progression des symptômes cliniques y a été décrite. Cependant, ce modèle a été révisé depuis puisque certaines hypothèses initiales ont été remises en question (Jack *et al.*, 2013). Les améliorations de ce nouveau modèle incluent : (i) l'indexation des individus selon le temps plutôt que selon la sévérité des symptômes cliniques ; (ii) l'incorporation de la variabilité interindividuelle dans le trouble cognitif associée avec la progression de la physiopathologie de l'AD ; (iii) des modifications de l'apparition temporelle de certains biomarqueurs ; et enfin (iv) la reconnaissance du fait que les deux protéinopathies majeures sous-jacentes aux

changements des biomarqueurs de l'AD, à savoir l'A β et tau, pourraient être déclenchées indépendamment dans l'AD sporadique (Figure 9).

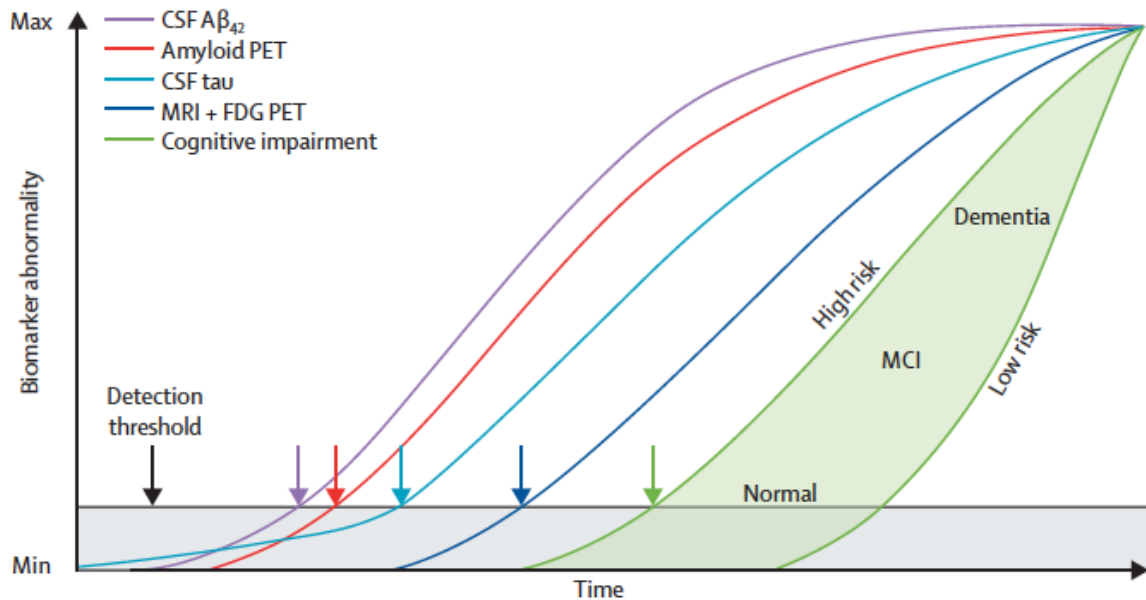


Figure 9 : Modèle révisé de la dynamique des biomarqueurs de la cascade pathologique de l'AD (Jack *et al.*, 2013). La neurodégénérescence est mesurée par la TEP ¹⁸F-FDG et l'IRM structurale, qui sont représentées simultanément sur la courbe bleu foncé. Par définition, toutes les courbes convergent au coin supérieur droit du schéma, point d'anormalité maximal. Le trouble cognitif est illustré par une zone (aire remplie en vert clair) délimitée par des bordures de faible risque et de risque élevé. Le biomarqueur étant le plus anormal à tous temps dans la progression de la maladie est l'A β ₄₂ du CSF. Les personnes à haut risque de trouble cognitif dû à la physiopathologie de l'AD sont représentées par une courbe de trouble cognitif décalée sur la gauche. En contraste, la courbe de trouble cognitif est décalée à droite chez les personnes ayant un profil génétique protecteur, une grande réserve cognitive et l'absence de changements pathologiques de comorbidité dans le cerveau, montrant que deux patients avec le même profil de biomarqueurs à un temps donné peuvent avoir différents aboutissements cognitifs. Le seuil de détection d'un biomarqueur de changements physiopathologiques est dénoté par la ligne horizontale noire.

1.6. La maladie d'Alzheimer à début précoce

1.6.1. Introduction

L'AD représente à l'origine un trouble à début précoce – *Early-Onset Alzheimer's Disease* (EOAD ; <65 ans), puisque la première patiente déclarée avec la neuropathologie

d'AD, Auguste Deter (1850-1906), a connu les premiers symptômes entre 45 et 50 ans avant d'être diagnostiquée comme atteinte de démence à l'âge de 51 ans (Maurer *et al.*, 1997). Ses symptômes incluait perte de mémoire, confusion, trouble du langage, en plus d'un comportement imprévisible, agité, agressif et paranoïaque. A l'autopsie, les biomarqueurs neuropathologiques caractéristiques de l'AD étaient présents. Suite à l'observation d'une neuropathologie similaire associée au déclin cognitif dans des groupes de tous âges, la recherche a élargi subséquemment le diagnostic d'AD afin d'inclure l'AD sporadique à début tardif - *Late-Onset Alzheimer's Disease* (LOAD ; > 65 ans). La LOAD est forme la plus fréquente englobant environ 95% de tous les cas d'AD (Terry and Davies, 1980).

1.6.2. Epidémiologie et génétique

L'EOAD est la démence neurodégénérative à début précoce la plus fréquente. Les quelques études épidémiologiques portant sur l'EOAD indiquent que la grande majorité est non-familiale ou sporadique, représentant approximativement 4% à 6% de l'ensemble des patients atteints d'AD (Nussbaum and Ellis, 2003; Querfurth and LaFerla, 2010; Zhu *et al.*, 2015), avec un taux annuel d'incidence d'approximativement 6.3 pour 100 000 (Bickel *et al.*, 2006) et un taux de prévalence d'approximativement 24.2 pour 100 000 pour les personnes âgées de 45 à 64 ans (Renvoize *et al.*, 2011). Ces taux d'incidence et de prévalence d'EOAD augmentent de manière exponentielle lorsque les patients approchent de l'âge de 65 ans (Lambert *et al.*, 2014). Bien que la majorité des formes d'EOAD soit sporadique, les formes familiales d'AD liées aux mutations autosomiques dominantes d'un des gènes PSEN1, PSEN2 ou APP, représentent 5% de la population EOAD avec une incidence évaluée à 5.3 pour 100 000 (Campion *et al.*,

1999; Mendez, 2012). Ces formes familiales ont une présentation clinique majoritairement mnésique comme observée dans la LOAD.

1.6.3. Neuropathologie, évaluation clinique et problèmes psychosociaux

La définition de l'EOAD n'est pas restreinte à une LOAD dont l'âge d'apparition est plus jeune. D'un point de vue neuropathologique, bien que le substratum lésionnel soit identique l'EOAD est caractérisée par une sévérité plus marquée, avec des dépôts précoces et supérieurs de plaques neuritiques et de NFTs dans les régions temporo-pariétales et précunéus, associée à une atrophie plus importante et une préservation relative des hippocampes comparativement à la LOAD (Hansen et al., 1988; Nochlin et al., 1993; Marshall et al., 2007; Murray et al., 2011; Palasi et al., 2015). D'un point de vue clinique, l'EOAD diffère de la LOAD par la nécessité d'une batterie d'évaluation plus importante pour le diagnostic (Eriksson *et al.*, 2014), un effet majoré des facteurs de risques de démence (Nyberg *et al.*, 2014) et une évolution clinique plus agressive incluant une détérioration des fonctions cognitives plus rapide et une mortalité accrue (Schott et al., 2006; Koedam et al., 2008; van der Vlies et al., 2009; Panegyres and Chen, 2013; Stanley and Walker, 2014; Smits et al., 2015). Cependant, comparativement à la LOAD, les patients atteints d'EOAD ont des comorbidités atténuées, telles que le diabète, l'obésité et les troubles circulatoires (Gerritsen *et al.*, 2016). Enfin, il existe des problèmes psychosociaux spécifiques à l'EOAD (Rosness *et al.*, 2010; Kaiser *et al.*, 2012; Migliaccio *et al.*, 2012; Ducharme *et al.*, 2013; Clemerson *et al.*, 2014) : perte d'indépendance inattendue, sensation de déphasage en activité professionnelle, difficultés à jongler avec les responsabilités quotidiennes.

1.6.4. Présentations cliniques atypiques d'EOAD sporadique

L'EOAD sporadique, comparativement à la LOAD, est composée d'une proportion importante (1/3) de variantes phénotypiques non-mnésiques (Palasi et al., 2015) regroupées sous la dénomination d'AD de « Type 2 » (Figure 10). Ces formes atypiques d'EOAD sporadique diffèrent de l'AD typique (EOAD ou LOAD) non seulement par leurs présentations non-mnésiques (Schott et al., 2006; Alladi et al., 2007; Davidson et al., 2007; Stopford et al., 2008; van der Flier et al., 2011; Palasi et al., 2015; Park et al., 2015), mais également par une prévalence diminuée de l'allèle APOE $\epsilon 4$ (van der Flier et al., 2011; Smits et al., 2015). En raison de la proportion importante de présentations atypiques, un retard diagnostic d'environ 1.6 ans a été évalué chez l'EOAD comparativement aux patients plus âgés atteints de LOAD (van Vliet *et al.*, 2013).

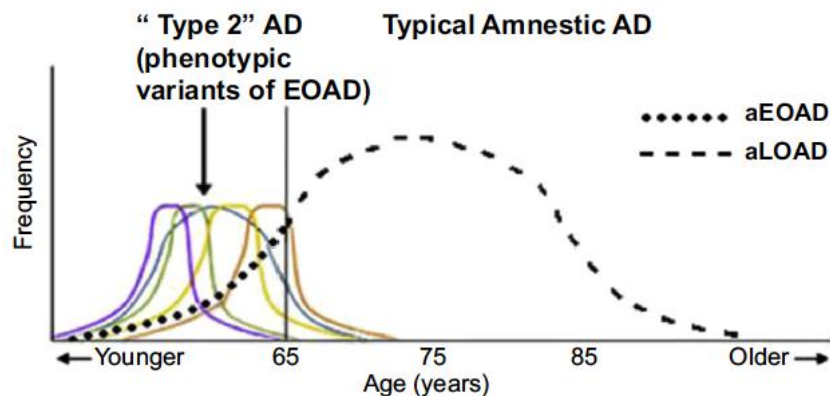


Figure 10 : AD de "Type 2" (phénotypes atypiques d'EOAD) versus AD typique mnésique (aEOAD et aLOAD). Les phénotypes différents non-mnésiques tendent à apparaître à des âges précoces et sont représentées par des lignes en couleur (adapté de (van der Flier *et al.*, 2011)).

Les formes sporadiques atypiques peuvent être regroupées en 3 grandes catégories : un phénotype lié aux troubles du langage proche du syndrome *Logopenic variant Primary Progressive Aphasia* (LvPPA) (Alladi *et al.*, 2007; Gorno-Tempini *et al.*, 2011) ; une variante ayant des déficits visuospatiaux proche du syndrome *Posterior Cortical*

Atrophy (PCA) (Mendez *et al.*, 2002; Tsai *et al.*, 2011; Migliaccio *et al.*, 2012) ; et une variante dysexécutive parfois nommée *Frontal variant AD* (Stopford *et al.*, 2008; Ossenkoppele *et al.*, 2015c). Ces phénotypes, qui semblent pour certains se chevaucher les uns les autres, diffèrent à bien des égards fondamentaux de l'AD typique mnésique (Ahmed *et al.*, 2012; Magnin *et al.*, 2013). Les patients atteints d'EOAD, comparés avec des patients atteints de LOAD ayant des déficiences similaires, ont des meilleurs scores de reconnaissance mnémonique et de mémoire sémantique (Joubert *et al.*, 2015), mais ils tendent à avoir de moins bonnes capacités d'attention, des fonctions exécutives, des fonctions du langage, de la praxie idéomotrice et visuospatiales (Koss *et al.*, 1996; Joubert *et al.*, 2015; Palasi *et al.*, 2015).

CHAPITRE 2

Imagerie cérébrale neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer

2.1. Introduction

Depuis ces 25 dernières années, il y a eu une explosion de l'intérêt porté au développement et à l'utilisation de techniques d'imagerie cérébrale pour l'étude scientifique, la détection précoce, le suivi, le traitement et la prévention de l'AD. Cet intérêt est reflété par : la proportion grandissante de chercheurs en imagerie qui participent et présentent leurs données aux conférences majeures de l'AD ; le développement de techniques d'imagerie afin de mesurer les dépôts A β et les NFTs, caractéristiques neuropathologiques cardinales de l'AD (Braak and Braak, 1991), dans le cerveau humain vivant ; le rôle que les études d'imagerie ont déjà joué dans la reconceptualisation de l'AD (Sperling *et al.*, 2011) ; les opportunités aux chercheurs de participer au combat scientifique contre cette maladie ; et les challenges que ce domaine continue à relever.

Les biomarqueurs de neuro-imagerie peuvent aider dans le diagnostic de l'AD et peuvent fournir une information pronostique. L'IRM structurelle, la TEP ¹⁸F-FDG, et plus récemment la TEP amyloïde et tau peuvent être des adjoints utiles à l'examen clinique. Ces biomarqueurs de l'AD peuvent être classifiés en 2 catégories : ceux qui

mesurent une condition pathologique moléculaire sous-jacente, telles que les TEP amyloïde et tau, et ceux qui mesurent les preuves de la neurodégénérescence, incluant l'IRM structurelle et la TEP ¹⁸F-FDG.

Les imageries cérébrales TEP ¹⁸F-FDG et IRM structurelle sont devenues dans une majorité de directives cliniques et d'activités de recherche des biomarqueurs de référence pour la détection précoce et le diagnostic différentiel de l'AD (Ng *et al.*, 2007; McKhann *et al.*, 2011; Sperling *et al.*, 2011; Bohnen *et al.*, 2012)

2.2. Modalités d'imagerie

On peut approcher la neurodégénérescence de l'AD en imagerie d'un point de vue structurel avec l'IRM et fonctionnel avec la TEP ¹⁸F-FDG.

2.2.1. IRM

Dans l'environnement clinique, l'IRM est de loin la méthode d'imagerie cérébrale la plus utilisée dans l'étude de l'AD. Dans le cadre de l'évaluation initiale de troubles cognitifs, la Haute Autorité de la Santé a émis des recommandations proposant la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale morphologique par IRM, laquelle est un examen assez sensible pour détecter la neurodégénérescence (McDonald *et al.*, 2009; Frisoni *et al.*, 2010). L'IRM anatomique en pondération T1 est utilisée afin de rechercher des zones d'atrophie cérébrale de la matière grise, tant au niveau cortical que sous-cortical. Les séquences en pondération T2, sont davantage consacrées à l'étude de la substance blanche, parmi lesquelles la séquence *FLuid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), permettant une atténuation du signal des fluides (sang, liquide céphalo-rachidien). Cette dernière séquence est plus propice à la détection des

anomalies macro-structurales liées aux facteurs de risque vasculaire. L'IRM est également souvent recommandée afin d'écarter de potentielles anomalies cérébrales réversibles telles que les tumeurs ou les hématomes sous-duraux chez les patients. Les limites de l'IRM incluent des contre-indications chez les patients avec pacemakers ou autres appareils implantés, ainsi qu'une dégradation des conclusions d'imagerie en raison du mouvement du patient.

2.2.2. TEP ^{18}F -FDG

La TEP cérébrale est un examen d'imagerie médicale par scintigraphie réalisé dans un service de médecine nucléaire. La scintigraphie en TEP est obtenue par injection d'un traceur faiblement radioactif par voie intraveineuse. Le marqueur est le plus souvent le fluor 18 (^{18}F) incorporé dans une molécule de glucose formant le ^{18}F -FDG. Ce traceur est semblable au glucose : il se fixe au niveau des tissus qui consomment de grandes quantités de ce sucre, comme le cerveau. Le fluor 18, dont la demi-vie est inférieure à deux heures, émet ensuite de façon temporaire des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme du patient grâce à la caméra TEP. En effet, l'atome radioactif se désintègre en émettant un positon. Celui-ci va s'annihiler avec un électron du milieu, après un très court parcours de l'ordre du millimètre (0,6 mm dans l'eau pour le positon du ^{18}F). Cette annihilation produit deux photons gamma de 511 keV qui partent sur une même direction mais dans un sens opposé, ce qui rend possible le traitement tomographique des données (De Dreuille *et al.*, 2002). En effet, les capteurs situés tout autour du patient détectent les photons d'annihilation en coïncidence (i.e. ceux qui arrivent en même temps), ce qui permet d'identifier la ligne sur laquelle se situe l'émission des photons. La TEP va

détecter ces deux photons et déterminer le lieu de la réaction d'annihilation, permettant ainsi d'évaluer l'activité métabolique locale. La détection photonique est effectuée par un anneau constitué de multiples détecteurs entourant le patient et centré sur l'organe cible. Chaque détecteur est composé d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur propre. Lorsque deux détecteurs opposés reçoivent quasi-simultanément deux photons de 511 keV, il s'agit d'une coïncidence vraie témoignant d'une émission de positon dans une région précise de l'organe étudié que le système va localiser. Les images sont constituées par reconstructions tomographiques à partir des données issues du circuit de coïncidence positionnées sur un sinogramme. Les images ainsi obtenues sont dites « d'émission » (la radioactivité provient du traceur injecté au patient). Il est possible d'améliorer la qualité des images en utilisant le principe de correction d'atténuation. Lors de la traversée du corps, de nombreux photons gamma subissent une atténuation liée aux structures traversées et à leur épaisseur. En effet, un foyer hyperfixant situé en profondeur sera moins visible qu'un même foyer situé en surface. Les TEP sont ainsi fréquemment couplées à une tomодensitométrie permettant, d'une part, une correction efficace du phénomène d'atténuation par le calcul des coefficients d'atténuation linéaire et, d'autre part, l'accès à la résolution spatiale du scanner améliorant significativement la localisation anatomique lésionnelle.

L'imagerie TEP ^{18}F -FDG cérébrale est une technique d'imagerie fonctionnelle qui sera largement étudiée au cours de cette thèse. La distribution du ^{18}F -FDG dans le cerveau dépend du métabolisme et du flux sanguin régionaux, qui changent en réponse à l'activité synaptique et la densité cellulaire. Ainsi dans le cerveau, la consommation de

glucose en situation physiologique ou dans un cadre physiopathologique est un bon reflet de l'activité neuronale. L'activité synaptique et la densité cellulaire sont toutes deux touchées dans l'AD, les différences régionales permettant de discriminer l'étiologie sous-jacente. La sensibilité à l'activité synaptique peut également être une limite de la TEP ^{18}F -FDG, puisque les médicaments à action centrale et la comorbidité psychiatrique, telle que la dépression, peuvent changer ou cacher les patterns de la neurodégénérescence sous-jacente (Panegyres *et al.*, 2009). Enfin, de multiples études ont montré que la TEP ^{18}F -FDG améliore la précision, la confiance dans le diagnostic, et permet une réduction de la variabilité inter-évaluateur comparativement à l'évaluation clinique seule de démence neurodégénérative (Foster *et al.*, 2007; Jagust *et al.*, 2007; Laforce Jr *et al.*, 2010).

2.2.3. Harmonisation des données TEP ^{18}F -FDG

En dépit de l'existence de recommandations qui ont pour but d'aider à l'accomplissement d'une imagerie cérébrale TEP ^{18}F -FDG standard (Varrone *et al.*, 2009), la variabilité systématique dans les images cérébrales TEP ^{18}F -FDG, liée principalement à la résolution spatiale, reste élevée dans les études multicentriques sur l'AD (Joshi *et al.*, 2009; Jagust *et al.*, 2010). En effet, l'utilisation de machines de différentes générations introduit souvent des disparités au niveau de la résolution intrinsèque de l'image. Cependant, même avec des machines similaires, les paramètres des algorithmes de reconstruction itérative généralement utilisés en imagerie cérébrale TEP ^{18}F -FDG, tels que le nombre d'itérations, le nombre de sous-ensembles, et les tailles et formes des noyaux de post-filtrage induisent de manière substantielle des différences dans la distribution de l'activité et causent une variabilité systématique

(Joshi *et al.*, 2009; Akamatsu *et al.*, 2016) dans les images reconstruites. De plus, après l'introduction en 1994 de l'algorithme de reconstruction *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM) communément utilisé (Hudson and Larkin, 1994), des avancées technologiques considérables sur les algorithmes de reconstruction TEP ont été réalisées ces dernières années avec l'introduction à la fois de la technique *Time Of Flight* (TOF) (Conti, 2009) et de la modélisation *Point Spread Function* (PSF) (Panin *et al.*, 2006) dans le processus de reconstruction. Ces deux composantes importantes de la modélisation physique du processus d'imagerie améliorent le *Contrast-to-Noise Ratio* (CNR) et la résolution spatiale des images reconstruites TEP ^{18}F -FDG (Panin *et al.*, 2006; Casey, 2008; Conti, 2009, 2011), mais augmentent également la variabilité systématique entre ces images et les rendent moins comparables. Cela est généralement problématique pour l'interprétation visuelle ou les études quantitatives où ces différences doivent être minimisées avant que les données de différents centres ou machines TEP soient mélangées pour l'analyse.

Alors que certaines études multicentriques sur l'AD n'ont pas harmonisé les images cérébrales TEP ^{18}F -FDG, essayant d'atténuer la variabilité liée à la reconstruction par des mesures spécifiques - comme restreindre l'analyse aux voxels de plus haute intensité ou exclure les voxels des coupes les plus hautes et basses - (Herholz *et al.*, 2002; Mosconi *et al.*, 2008), seuls quelques travaux multicentriques récents en imagerie cérébrale TEP ont optimisé des mesures basées sur des fantômes afin de réduire la variabilité liée à la reconstruction (Joshi *et al.*, 2009; Akamatsu *et al.*, 2016; Habert *et al.*, 2016; Ikari *et al.*, 2016). Une étude précédente (Joshi *et al.*, 2009) a utilisé un critère de distance des moindres carrés voxel-wise et le fantôme cérébral 3D de Hoffman

(Hoffman *et al.*, 1990) pour déterminer le lissage Gaussien additionnel optimal à appliquer aux images reconstruites afin de compenser cette variabilité liée à la reconstruction en dégradant la résolution spatiale à un minimum commun parmi les centres. Les études récentes quant à elles ont nécessité l'acquisition d'une combinaison de deux fantômes (incluant le fantôme cérébral 3D de Hoffman) avant l'étude de patients afin d'optimiser l'acquisition et/ou les paramètres de reconstruction TEP et d'atteindre le meilleur compromis entre la résolution spatiale de l'image, le contraste, l'uniformité et le *Signal-to-Noise Ratio* (SNR), tout en réduisant la variabilité sur l'ensemble des centres (Akamatsu *et al.*, 2016; Habert *et al.*, 2016; Ikari *et al.*, 2016). Bien que ces études récentes semblent avantageuses, elles nécessitent toutes des expériences sur fantôme avant de réaliser les études sur patients et manquent de validation quantitative sur des données humaines, pour lesquelles les résultats pourraient être différents comparativement aux études sur fantômes en raison des variabilités inter-sujets (Joshi *et al.*, 2009). De surcroît, d'après notre connaissance aucune étude antérieure d'imagerie cérébrale TEP ^{18}F -FDG n'a évalué la possibilité d'harmoniser des reconstructions PSF sur des reconstructions OSEM standards.

De telles harmonisations sont bien développées en imagerie oncologique thoracique ou abdominale, où la variabilité liée à la reconstruction impacte fortement les *Standard Uptake Values* (SUV) (Boellaard, 2009). Une méthode d'harmonisation bien établie cliniquement pour la détection de lésion et le suivi de traitement (Lasnon *et al.*, 2013; Boellaard *et al.*, 2015; Quak *et al.*, 2015) est la stratégie d'harmonisation EARL, qui consiste à appliquer une étape de filtrage optimal additionnel déduit à partir

d'expériences utilisant le fantôme corps anthropomorphique *NEMA¹ NU 2* (Boellaard *et al.*, 2014). Malheureusement, cette méthode requiert la reconstruction de deux sets de données : une pour la détection optimale de lésion et une pour la quantification harmonisée (Aide *et al.*, 2017). Un autre outil bien établi et validé cliniquement est la solution logicielle propriétaire nommée « EQ·PET» (Siemens Healthcare, Knoxville, TN, USA), qui a récemment été développée afin de permettre simultanément la détection optimale de lésion et la quantification harmonisée à partir d'un seul set de données (Kelly and Declerck, 2011; Quak *et al.*, 2015; Lasnon *et al.*, 2017). Bien que le fantôme *NEMA NU 2* soit dédié aux études oncologiques corps entier, sa plus grande disponibilité, son prix relativement plus faible et son implémentation plus facile comparativement au fantôme cérébral 3D de Hoffman sont des arguments attractifs menant à se demander si cette harmonisation EARL combinée avec la méthodologie EQ·PET pourraient être appliquées avec succès dans un contexte neurologique, et spécifiquement aux images cérébrales ¹⁸F-FDG.

2.2.4. Imagerie quantitative

Les images médicales ont traditionnellement été interprétées visuellement par des spécialistes en imagerie et des cliniciens référents. Afin de mieux quantifier ces données, plusieurs échelles d'évaluation visuelles ont été développées. Cependant, la plupart des changements vus dans la neurodégénérescence sont difficiles ou impossibles à évaluer à l'œil humain, et la fiabilité inter-évaluateurs peut être fastidieuse à obtenir avec des échelles d'évaluations visuelles. Énormément de travaux depuis lors ont utilisé des outils de calcul semi- ou complètement automatique pour

¹ National Electrical Manufacturers Association

l'extraction ou la quantification de données, permettant une quantification globale ou régionale du volume cérébral de matière grise ou de l'épaisseur corticale à partir de l'IRM (Chan *et al.*, 2003; Frisoni *et al.*, 2005; Frisoni *et al.*, 2007; Ridgway *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2013a; Cho *et al.*, 2013b; Moller *et al.*, 2013; Cavado *et al.*, 2014; Migliaccio *et al.*, 2015) et de la distribution du ^{18}F -FDG à partir de la TEP (Sakamoto *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005; Ishii *et al.*, 2006; Panegyres *et al.*, 2009; Chung *et al.*, 2016; Jaillard *et al.*, 2018). Ces études ont montré la supériorité des approches quantitatives sur les qualitatives.

2.3. Outils quantitatifs

2.3.1. Approches univariées

2.3.1.1. *Épaisseur corticale*

L'épaisseur corticale est une mesure neuroanatomique directe donnant en millimètres l'épaisseur du ruban cortical. Une approche surfacique est utilisée pour calculer cette épaisseur corticale, définie comme la distance entre la surface corticale interne modélisant l'interface substance blanche/substance grise et la surface externe modélisant l'interface substance grise/CSF. Cette approche est particulièrement bien adaptée à la morphologie 2D du cortex qui se résume essentiellement à une feuille plissée. Une excellente concordance a été trouvée entre les mesures de l'épaisseur corticale *in vivo* et histologiques des mêmes patients (Cardinale *et al.*, 2014), et l'approche surfacique est plus sensible et spécifique à l'atrophie corticale que la *Voxel-Based Morphometry* (Hutton *et al.*, 2009; Winkler *et al.*, 2010; Palaniyappan and Liddle, 2012).

Le logiciel Freesurfer² est parmi les plus populaires pour l'extraction de l'épaisseur corticale (Dale, 1999; Fischl *et al.*, 1999a; Fischl and Dale, 2000). Il construit tout d'abord la surface corticale interne à partir du masque de substance blanche. Ainsi, les noeuds de cette surface sont placés sur le contour du masque de substance blanche (tessellation), puis la surface est lissée et légèrement déplacée pour suivre le gradient maximal du signal à l'interface des tissus. La surface corticale externe est obtenue par inflation de la surface corticale interne jusqu'à l'interface substance grise/CSF où le gradient du signal est maximal. Enfin, une méthode de recalage non-linéaire surfacique est appliquée afin d'établir une correspondance anatomique entre les sujets sur un même template surfacique dans le cadre d'analyses de groupe (Fischl *et al.*, 1999b; Lyttelton *et al.*, 2007).

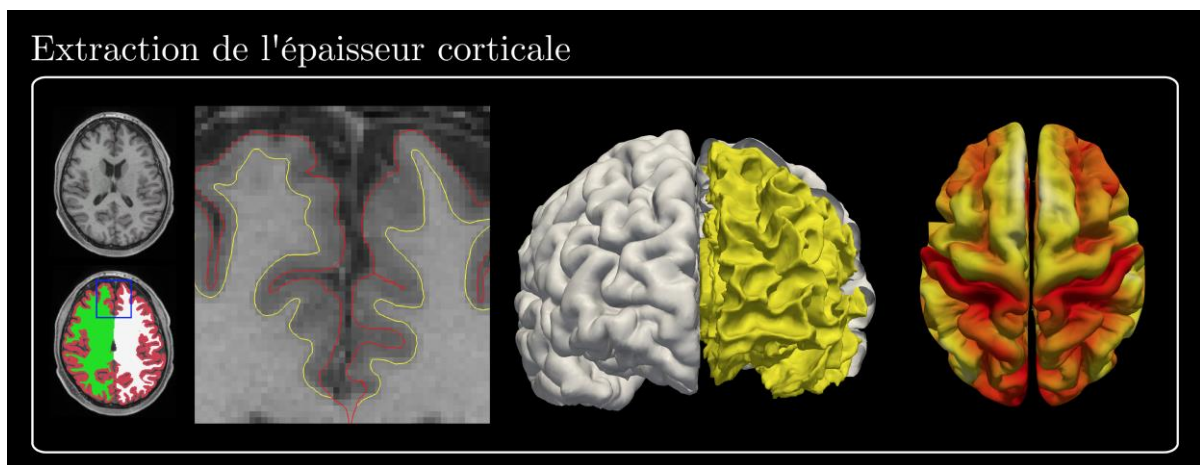


Figure 11 : Extraction de l'épaisseur corticale avec le logiciel Freesurfer (Besson, 2014). Une IRM pondérée T1 est acquise pour chaque sujet. L'image est corrigée pour l'inhomogénéité du signal, normalisée en intensité et spatialement. Le crâne est masqué puis les tissus sont segmentés (substance grise, substance blanche et CSF). La surface interne du cortex (en jaune) est extraite par tessellation et la surface corticale externe est obtenue par expansion de la surface interne. L'épaisseur corticale est définie comme la distance entre la surface interne et la surface externe du cortex.

² <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

L'algorithme de recalage minimise la différence entre la courbure de la surface de l'individu et celle du template, tendant ainsi à aligner les sillons et les gyrus sans avoir à les identifier explicitement.

2.3.1.2. *Métabolisme*

De par la nature volumique des images natives, de nombreuses analyses quantitatives du métabolisme du glucose cortical, par l'intermédiaire d'images TEP ^{18}F -FDG, sont réalisées à l'échelle du voxel. Cependant le nombre d'analyses quantitatives du métabolisme réalisées sur la surface corticale à l'échelle du vertex ne cesse de croître (Park *et al.*, 2006; Greve *et al.*, 2014; Vercllytte *et al.*, 2015) : la majorité des prétraitements des données TEP ^{18}F -FDG sont réalisées en volume, puis ces données prétraitées sont projetées sur la surface corticale native du sujet, avant d'opérer un recalage non-linéaire sur un template surfacique et d'appliquer un lissage spatial avant l'analyse statistique en surface. L'originalité méthodologique mise en avant dans cette thèse est l'analyse surfacique des cartes métaboliques sur le ruban cortical. Par rapport à l'analyse volumique standard (voxel-wise), le traitement sur la surface du ruban cortical (vertex-wise) a montré plusieurs avantages tels que le lissage spatial bidimensionnel (2D) des données (Hagler *et al.*, 2006) (en raison de la topologie du cortex) et le recalage inter-sujets (Frost *et al.*, 2014). Par conséquent, une amélioration de la fiabilité et la détectabilité des effets statistiques en imagerie TEP (Greve *et al.*, 2014) a été démontrée dans le cadre de l'analyse surfacique comparativement à l'analyse volumique standard.

L'analyse quantitative du métabolisme des structures sous-corticales quant à elle ne peut être réalisée qu'en volume. En effet, compte-tenu de leur géométrie, elles sont

mieux analysées dans l'espace 3D tant au point de vue du lissage spatial que des comparaisons entre sujets (Glasser *et al.*, 2013). Cependant, chez les patients ayant une forte atrophie de la matière grise, des problèmes apparaissent lors de la normalisation spatiale des données en volume sur un template commun. En effet, les méthodes classiques de normalisation ne parviennent pas à déformer convenablement les sujets fortement atrophiés jusqu'à l'obtention d'un bon matching avec le template commun, souvent issu d'une moyenne de sujets sains sans atrophie comme cela est le cas avec le template standard du logiciel répandu et validé *Statistical Parametric Mapping*³. Le choix d'un algorithme rapide de recalage non-linéaire (DARTEL) (Ashburner, 2007) créant un template moyen de cartes de probabilités de tissus de la population atrophiée, permet l'obtention de résultats supérieurs par une meilleure gestion du biais introduit par cette atrophie.

La résolution spatiale étant limitée en imagerie fonctionnelle, la taille des voxels doit également être plus grande que dans le cas de l'imagerie anatomique haute résolution comme l'IRM. Ceci est nécessaire afin de ne pas générer des images trop bruitées ainsi que des artefacts dus au sur-échantillonnage. De façon évidente, les contours des voxels ne correspondent pas parfaitement aux contours réels de la distribution du traceur et les contributions des différents compartiments tissulaires, ayant des fixations différentes et des métabolismes différents, peuvent être combinées au sein d'un même voxel. Ainsi, l'importance de la correction du *Partial Volume Effect* (PVE) a été démontrée en imagerie cérébrale TEP ¹⁸F-FDG (Fazio and Perani, 2000), ce

³ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

problème étant fortement majoré dans le cas de patients ayant une atrophie de la matière grise.

Afin de contrôler les différences interindividuelles de consommation de ^{18}F -FDG, la normalisation des intensités acquises doit être appliquée mais il existe toujours un débat sur la région de référence à utiliser (matière grise du cervelet, pont, moyenne globale, etc.). La matière grise du cervelet est souvent utilisée pour la normalisation d'intensités puisque le métabolisme du glucose n'y semble pas être affecté par l'AD (Landau *et al.*, 2011). Cependant la normalisation globale est aussi largement répandue car elle peut être facilement appliquée dans un environnement clinique. La région de référence doit être stable, susceptible aux stimuli externes de manière minimale et non touchée par la maladie : l'aire de référence doit fournir ainsi un maximum de contraste (Dukart *et al.*, 2010). Récemment, il a été ainsi démontré que la normalisation avec la matière grise du cervelet était supérieure dans la différenciation entre des patients atteints d'AD et des sujets contrôles (Dukart *et al.*, 2010). Mais la normalisation globale semble fournir de meilleurs contrastes dans la différenciation de patients atteints d'AD à différents stades (Küntzelmann *et al.*, 2013).

Finalement, l'atrophie de la matière grise impactant fortement le niveau de métabolisme quantifié, il sera important lorsque cela est possible d'inclure l'épaisseur corticale (ou le volume de matière grise) en tant que covariable d'imagerie du modèle statistique afin de régresser l'effet de l'atrophie. Ces approches sont actuellement possibles avec les logiciels *robust Biological Parametric Mapping* (rBPM) (Casanova *et al.*, 2007; Yang *et al.*, 2011) ou encore *Permutation Analysis of Linear Models* (PALM) (Winkler *et al.*, 2014).

2.3.2. Approches multivariées et machine learning

L'émergence de nouvelles modalités d'imagerie fournissant des représentations hautes résolutions de l'anatomie (Liang and Lauterbur, 2000; Atlas, 2009; Hsieh, 2009) et du fonctionnement (Detre *et al.*, 1992; Phelps, 2000; Buxton, 2009) du cerveau sain ou malade a conduit l'imagerie médicale à devenir de plus en plus un outil indispensable pour la santé des patients. La façon dont les images médicales sont analysées a été fortement modelée par le machine learning qui a trouvé des applications dans de nombreux domaines, incluant la segmentation d'image (Pham *et al.*, 2000; Heimann and Meinzer, 2009), le recalage d'image (Maintz and Viergever, 1998; Sotiras *et al.*, 2013), la fusion d'image, et le diagnostic assisté par ordinateur (Sajda, 2006).

Le succès du machine learning en imagerie médicale est dû à une automatisation de plus en plus poussée, ainsi que des sensibilités et spécificités élevées. Le machine learning a mis en place des approches automatiques fournissant des mesures en contournant les procédures manuelles sources d'erreurs et de travail intensif, typiquement impliquées dans les analyses traditionnelles d'intérêt. De plus, contrairement aux approches automatisées conventionnelles, telles que les analyses de masse univariées, les méthodes basées sur des analyses de patterns multivariées (Norman *et al.*, 2006; McIntosh and Mišić, 2013) – *MultiVariate Pattern Analysis* (MVPA) – exploitent complètement le potentiel de la haute dimensionnalité des données en examinant les relations statistiques entre les éléments de l'image entière.

L'intégration de l'information à partir de l'image entière tout en tirant profit de la connaissance à priori permet aux techniques MVPA d'identifier et mesurer des

changements fonctionnels et structurels subtils et spatialement complexes dans le cerveau, induits par la maladie ou les interventions pharmacologiques, en dépit d'une variabilité normale importante. En conséquence, des techniques d'analyse de pattern sophistiquées ont été employées afin d'identifier les signatures spécifiques des maladies et d'élucider la vulnérabilité sélective de réseaux cérébraux associés à différentes pathologies (Mourao-Miranda *et al.*, 2005; Davatzikos *et al.*, 2008; Duchesne *et al.*, 2008; Klöppel *et al.*, 2008; Vemuri *et al.*, 2008; Zhu *et al.*, 2008; Sun *et al.*, 2009; Zeng *et al.*, 2012). Cela a mené à la construction de biomarqueurs sensibles capables de quantifier le risque de développer une maladie, suivre la progression de la maladie ou l'effet des interventions pharmacologiques dans les essais cliniques, ainsi que de délivrer un diagnostic spécifique au patient avant que les effets cliniques mesurables apparaissent.

La neuro-imagerie fournit des informations utiles afin d'identifier l'AD (Ewers *et al.*, 2011), à savoir l'atrophie résultante de la perte de matière grise avec l'IRM structurelle et l'hypométabolisme avec la TEP ¹⁸F-FDG. L'intérêt majeur est alors d'analyser ces marqueurs afin d'identifier l'AD à un stade précoce. En particulier, les méthodes de machine learning ont le potentiel d'aider à l'identification de patients atteints d'AD par apprentissage de patterns discriminants provenant des données de neuro-imagerie. Un grand nombre d'approches de machine learning, décrites dans des revues récentes, ont été proposées afin de classifier et prédire les stades de l'AD (Falahati *et al.*, 2014; Arbabshirani *et al.*, 2017; Rathore *et al.*, 2017). Certaines d'entre elles n'utilisent qu'une seule modalité d'imagerie, à savoir très fréquemment l'IRM structurelle (Fan *et al.*, 2008b; Klöppel *et al.*, 2008; Cuingnet *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2012;

Tong *et al.*, 2014) ou parfois la TEP ¹⁸F-FDG (Hinrichs *et al.*, 2009; Gray *et al.*, 2012; Padilla *et al.*, 2012; Toussaint *et al.*, 2012; Cabral *et al.*, 2015; Pagani *et al.*, 2015b) ; alors que d'autres ont proposé de combiner plusieurs modalités telles que l'IRM structurelle, la TEP ¹⁸F-FDG et les biomarqueurs du CSF (Dukart *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2011; Dukart *et al.*, 2013; Gray *et al.*, 2013; Young *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2014; Jie *et al.*, 2015; Teipel *et al.*, 2015b; Yun *et al.*, 2015).

Les études en imagerie multimodale peuvent apporter certains avantages. Elles permettent l'étude des relations temporelles et topographiques entre un grand nombre de variables pathologiques, et de ce fait améliorer notre compréhension des interactions physiopathologiques *in vivo*. Cette approche permet des comparaisons directes de la puissance du diagnostic de différentes modalités d'imagerie sur des échantillons de patients identiques. De plus, elle offre potentiellement l'avantage de combiner les forces complémentaires de chacune des modalités d'imagerie, améliorant ainsi la précision du diagnostic comparé aux examens d'imagerie monomodale. Ainsi, combinés ensemble, TEP ¹⁸F-FDG et IRM structurelle ont un effet synergique dans l'évaluation multimodale du patient avec déclin cognitif ou démence (Mosconi *et al.*, 2007; Padovani *et al.*, 2011; Nasrallah and Wolk, 2014; Teipel *et al.*, 2015a).

Cependant, en dépit de progrès et succès importants, les études en imagerie cérébrale monomodale et d'autant plus multimodale restent un défi méthodologique, en raison du grand nombre de marqueurs d'imagerie qui sont des candidats potentiels pour la prédiction ou classification. En effet, avec un nombre croissant d'attributs – *features* – (ex. voxel ou vertex) et une taille d'échantillon souvent faible en neuro-imagerie, le risque de surapprentissage ou – *overfitting* – des données augmente, un phénomène

connu depuis 1961 en tant que « *curse of dimensionality* » ou problème « *small n-large-p* » (Bellman, 2015). Ce problème est de plus exacerbé par la résolution de plus en plus fine des données d'imagerie, ainsi que la disponibilité augmentée d'imagerie multiparamétrique qui majore la dimensionnalité et la complexité des données. Afin de surpasser ce problème, la littérature sur l'apprentissage statistique (Géron, 2017; Raschka and Mirjalili, 2017) propose d'une part l'adoption de procédures strictes de sets d'entraînement et de test séparés. D'autre part, une réduction de dimensionnalité peut être envisagée afin de supprimer la redondance des attributs et le bruit expérimental, tout en conservant l'information nécessaire qui permettra au système d'apprentissage de reconnaître des patterns d'imagerie pertinents (Mwangi *et al.*, 2014).

La bibliothèque logicielle scikit-learn semble être un outil adapté à l'utilisation du machine learning en neuro-imagerie. Cette bibliothèque propose une grande variété d'algorithmes de machine learning, à la fois supervisés et non-supervisés, en utilisant une interface cohérente et adaptée aux tâches permettant une comparaison facilitée des méthodes pour une application donnée (Figure 12). Puisqu'elle repose sur l'écosystème Python scientifique, elle peut être facilement intégrée dans des applications en dehors du domaine traditionnel des analyses de données statistiques. De manière importante, les algorithmes, implémentés dans un langage haut-niveau, peuvent être utilisés comme des blocs de construction pour des approches spécifiques comme par exemple dans l'imagerie médicale.

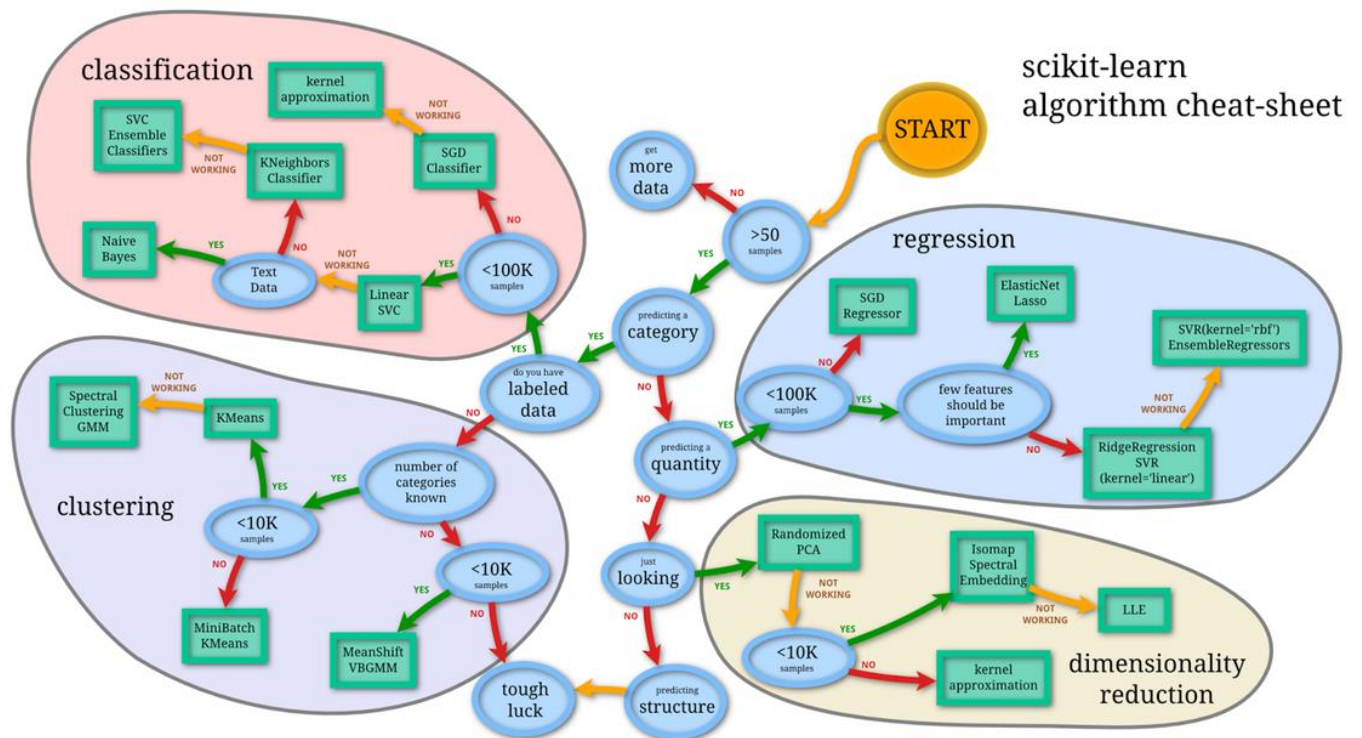


Figure 12 : Diagramme de flux permettant de guider les utilisateurs, dans l'utilisation de la bibliothèque scikit-learn, afin d'approcher chaque problème de machine learning avec un estimateur adapté aux données (Pedregosa *et al.*, 2011).

2.3.3. Approches longitudinales

Par rapport aux études transversales, une étude longitudinale peut réduire considérablement l'effet parasite de la variabilité morphologique inter-individuelle en utilisant chaque sujet comme son propre contrôle. En conséquence, la popularité et l'intérêt des études longitudinales en neuro-imagerie augmentent dans divers aspects des neurosciences. Le pipeline par défaut du logiciel FreeSurfer est conçu pour le traitement de données individuelles transversales et n'est donc pas optimal pour le traitement de séries de données longitudinales. Il est ainsi nécessaire de rajouter des informations supplémentaires temporelles afin de traiter ces données longitudinales convenablement et d'obtenir des mesures morphologiques corticales et sous-corticales robustes et fiables.

Le pipeline longitudinal de Freesurfer⁴ a donc été conçu pour être non-biaisé par rapport à n'importe quel point temporel. Au lieu de l'initialiser avec des informations d'un point temporel spécifique, un template volumique non-biaisé propre à chaque patient est créé par ce pipeline longitudinal (Reuter *et al.*, 2012). Les étapes de prétraitements sont ensuite initialisées avec des informations communes provenant de ce template propre à chaque patient, augmentant considérablement la robustesse et la sensibilité de l'ensemble de l'analyse longitudinale (notamment la détection de changements légers ou subtils).

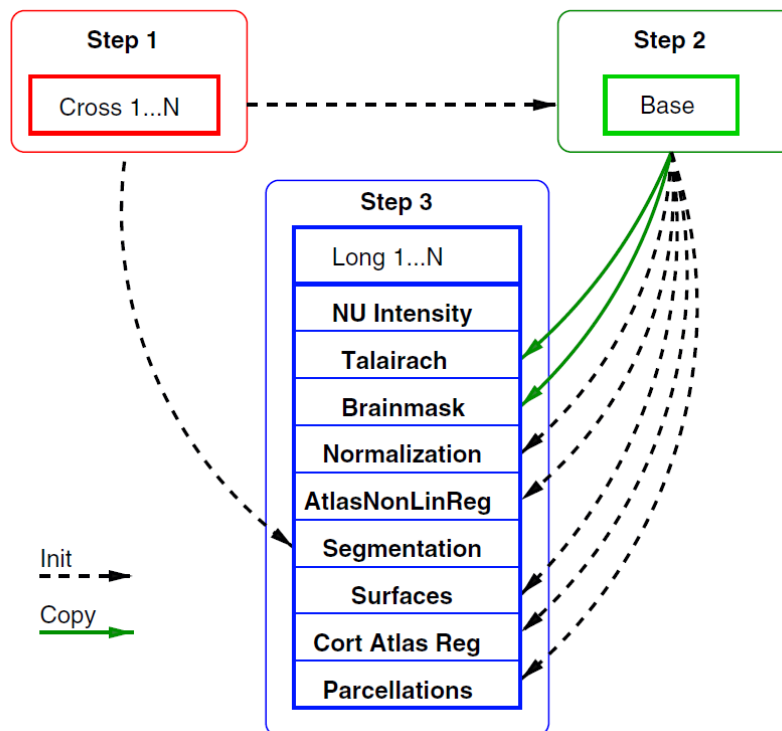


Figure 13 : Diagramme simplifié des trois étapes impliquées dans le processus longitudinal de Freesurfer. Ligne en pointillés : l'information est utilisée pour l'initialisation. Ligne pleine : l'information est copiée.

Du point de vue des analyses statistiques et comparativement à l'approche transversale, le design longitudinal peut fournir une puissance statistique augmentée

⁴ <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalProcessing>

en réduisant les effets confondants de la variabilité inter-sujet (Thompson *et al.*, 2011). De plus, les études longitudinales fournissent des connaissances uniques sur les dynamiques temporelles du processus biologique sous-jacent (Sabuncu *et al.*, 2011; Jack *et al.*, 2012).

L'utilisation du modèle linéaire à effets-mixtes (LME) est préconisée dans ce cadre longitudinal, puisqu'il fournit une approche statistique flexible et puissante pour l'analyse des données longitudinales (Verbeke, 1997; Fitzmaurice *et al.*, 2011). Il existe deux approches alternatives largement appliquées auparavant dans les analyses de données de neuro-imagerie. L'une d'elle est l'analyse de variance à mesures répétées (ou *within-subject ANOVA*) (Girden, 1992), et l'autre l'analyse transversale de mesures synthétiques telles que la différence annualisée de pourcentage (Desikan *et al.*, 2011). Cependant, ces méthodes sont connues pour être sous-optimales pour les données longitudinales réelles puisqu'elles ne modélisent pas correctement la structure de covariance des mesures en série et ne permettent pas de gérer les écarts de temps non-uniformes entre points temporels et les données non-équilibrées (points temporels manquants), en particulier les cas avec un point temporel unique (Fitzmaurice *et al.*, 2011). Le modèle LME développé par Freesurfer répond parfaitement à ces attentes et permet à la fois des analyses univariées ou de masse-univariées sur des données de neuro-imagerie (Bernal-Rusiel *et al.*, 2013).

2.4. Etat de l'art

L'imagerie et ses marqueurs quantitatifs ont permis d'avancer sur la compréhension de l'EOAD. De plus, l'âge étant un facteur important dans l'EOAD du fait du

vieillessement cérébral non pathologique, l'évaluation de ces biomarqueurs doit être considérée dans le cadre des pertes de volume, neurales et synaptiques dues au vieillissement.

2.4.1. Neurodégénérescence liée à l'âge

La perte de volume cérébral est typique durant le vieillissement normal. Ces changements incluent à la fois une perte de volume cérébral global et régional (Figure 14), impliquant particulièrement le cortex préfrontal (Fjell *et al.*, 2009).

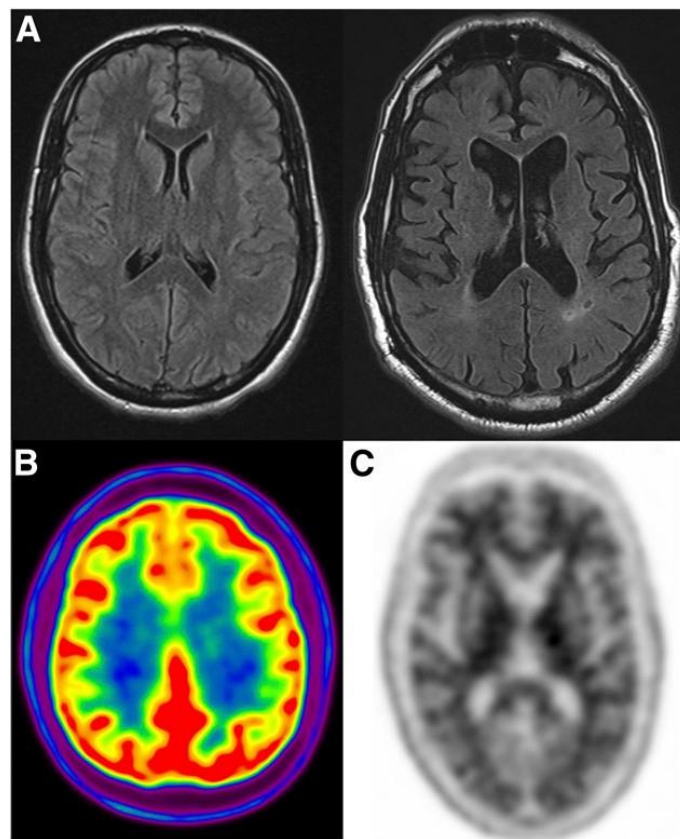


Figure 14 : Imagerie d'individus cognitivement sains. (A) L'IRM axiale cérébrale basée sur la séquence *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) montre l'apparence typique chez un adulte dans sa troisième décennie de vie (gauche ; résultats normaux) et chez un adulte dans sa huitième décennie de vie (droite ; atrophie et hyper-intensités de la matière blanche légères). (B) Les résultats TEP ^{18}F -FDG normaux chez un troisième individu montrent une forte absorption dans les structures de la matière grise. (C) Les résultats TEP ^{18}F -florbetapir amyloïde normaux chez un quatrième individu montrent une absorption typique de la matière blanche mais pas de preuve de charge amyloïde corticale élevée.

L'atrophie hippocampique est également plus importante que l'atrophie cérébrale globale chez les individus cognitivement sains et elle augmente avec l'âge (Fjell *et al.*, 2009; Nosheny *et al.*, 2015). Concernant le métabolisme, la matière grise montre une haute absorption en glucose mais il existe des diminutions régionales légères avec le vieillissement (Herholz *et al.*, 2002), qui ne correspondent pas aux patterns typiques associés avec la neurodégénérescence.

2.4.2. Neurodégénérescence liée à la LOAD

Les patients cliniquement atteints de LOAD ont une réduction significative des volumes de la matière grise et de l'épaisseur corticale respectivement hippocampique (25% chez la LOAD et 10%-15% chez les MCI) et du cortex entorhinal (Figure 15) ; une augmentation des volumes ventriculaires et des sillons ; une réduction de la matière grise ou de l'épaisseur corticale dans d'autres régions cérébrales, telles que les précunéus et les cortex cingulaires postérieurs, pariétaux et temporaux ; ainsi qu'une accélération des taux de déclin dans ces régions et au niveau du cerveau entier au fil du temps (Dickerson *et al.*, 2001; Jack Jr *et al.*, 2009; Shi *et al.*, 2009; Jack *et al.*, 2010). Ces patterns caractéristiques de la LOAD sont corrélés avec la sévérité du déclin cognitif (Davatzikos *et al.*, 2009; Da *et al.*, 2014). Les réductions de taille des hippocampes et du cortex entorhinal semblent correspondre au déclin précoce de la mémoire et anticiper la progression vers des stades cliniques plus sévères, incluant MCI et LOAD (De Leon *et al.*, 1989; Kaye *et al.*, 1997; Dickerson *et al.*, 2001; Jack *et al.*, 2004; Jack *et al.*, 2005). Bien que l'atrophie du lobe temporal médian sur l'IRM ne soit pas spécifique à la pathologie LOAD (Jack *et al.*, 2002; Barnes *et al.*, 2006), le pattern différentiel d'atrophie cérébrale permet la discrimination précise entre les patients atteints de LOAD avec confirmation

pathologique et les sujets sains d'une part (Kloppel *et al.*, 2008), et les patients ayant des démences avec des changements pathologiques sous-jacents différents d'autre part, incluant la dégénérescence lobaire fronto-temporale et la démence à corps de Lewy (Vemuri *et al.*, 2011).

La TEP ^{18}F -FDG est actuellement la méthode d'imagerie cérébrale fonctionnelle la mieux caractérisée dans l'étude de la LOAD (Semah, 2018). Les études montrent un hypométabolisme caractéristique au niveau des hippocampes ou des lobes temporaux médians, des cortex cingulaires postérieurs, du précunéus, et du cortex temporo-pariétal latéral. L'hypométabolisme est habituellement bilatéral mais peut être asymétrique (Drzezga *et al.*, 2003) et épargne les ganglions de la base, les cortex somato-sensitifs et occipitaux (Teune *et al.*, 2010; Kadir *et al.*, 2012).

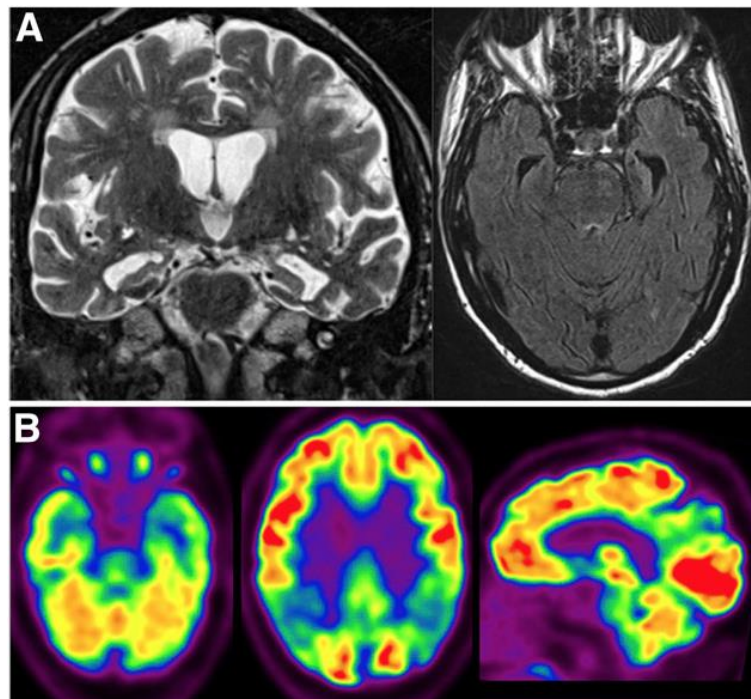


Figure 15 : Neuro-imagerie de l'AD. (A) Les images IRM FLAIR coronale et axiale pondérées T2 montrent une atrophie marquée du lobe temporal médian, impliquant l'hippocampe et le cortex entorhinal sous-jacent, disproportionnée par rapport à la perte de volume globale. (B) Les images TEP ^{18}F -FDG axiale et sagittale montrent un hypométabolisme typique bilatéral du cortex temporo-pariétal latéral, cingulaire postérieur et du lobe temporal médian.

Les changements précoces les plus fiables sont remarqués au niveau du cortex cingulaire postérieur, et l'atteinte du cortex frontal et cérébrale globale apparaît lorsque la maladie devient plus sévère (Figure 15) (Foster *et al.*, 1983; Minoshima *et al.*, 1997; Hoffman *et al.*, 2000; Alexander *et al.*, 2002; Herholz *et al.*, 2002; Drzezga *et al.*, 2005; Mosconi *et al.*, 2005; Choo *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2008; Langbaum *et al.*, 2009; Mosconi *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2010; Kadir *et al.*, 2012). Les réductions de métabolisme sont corrélées avec la sévérité clinique (Haxby *et al.*, 1990; Bokde *et al.*, 2005; Choo *et al.*, 2007; Langbaum *et al.*, 2009; Landau *et al.*, 2011), et prédisent le déclin clinique subséquent et/ou le diagnostic neuropathologique de LOAD (Jagust *et al.*, 1988; Herholz *et al.*, 1999; Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001; Alexander *et al.*, 2002). D'un point de vue longitudinal, des études précédentes ont montré une réduction progressive du métabolisme du glucose prenant son origine dans le cortex antérieur (incluant de manière bilatérale le cortex temporal médian et orbito-frontal latéral) et s'étendant aux cortex temporaux avant l'implication des néocortex postérieurs (Alexander *et al.*, 2002; Mosconi *et al.*, 2009; Ossenkoppele *et al.*, 2012a).

2.4.3. Neurodégénérescence liée à l'EOAD

2.4.3.1. Analyse transversale : EOAD versus LOAD

Plusieurs études en imagerie TEP ¹⁸F-FDG ont été réalisées afin de comparer les patterns hypométaboliques entre l'EOAD sporadique (toutes formes confondues) et la LOAD (Sakamoto *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005; Rabinovici *et al.*, 2010; Kaiser *et al.*, 2012; Mendez *et al.*, 2012; Ossenkoppele *et al.*, 2012b; Joubert *et al.*, 2015; Chiaravalloti *et al.*, 2016). Les résultats suggèrent qu'à sévérité de démence égale l'hypométabolisme glucidique est plus marqué et d'étendue plus large chez l'EOAD sporadique que chez

la LOAD préférentiellement au niveau des aires temporo-pariétales associatives, des cortex cingulaires postérieurs et des précunéus ; alors qu'il serait plus important au niveau des cortex temporaux médians chez la LOAD que chez l'EOAD (Figure 16).

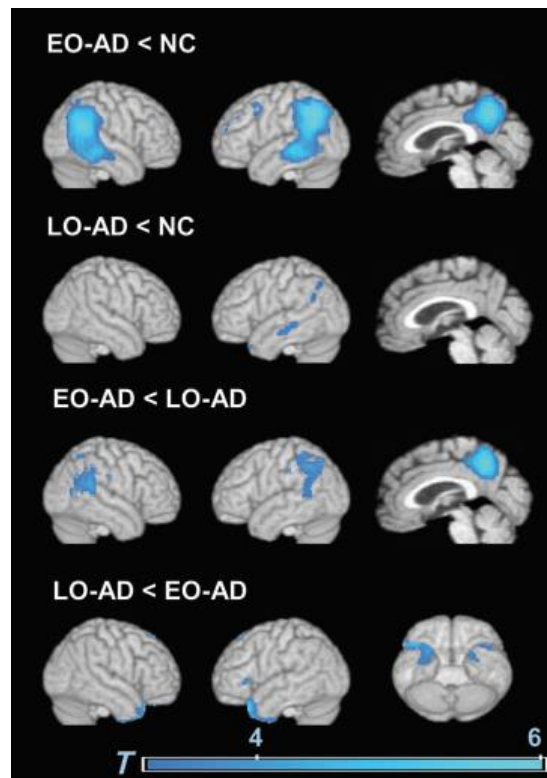


Figure 16 : Patterns d'hypométabolisme glucidique chez l'EOAD et la LOAD comparativement aux sujets sains (NC) et de l'un par rapport à l'autre (Rabinovici *et al.*, 2010). Comparaisons voxel-wise incluant genre, niveau d'éducation et MMSE en tant que variables nuisibles. Cartes de T-score après correction de volume partiel visualisées sur un rendu 3D. Tous les résultats sont présentés à un seuil de $p < 0.001$, non corrigé pour les comparaisons multiples.

D'un point de vue structurel, des études en IRM montrent que l'EOAD (toutes formes confondues) comparativement à la LOAD a une atrophie moins marquée des régions temporales internes (en particulier du cortex entorhinal et des hippocampes), contrastant avec une atrophie néocorticale plus sévère au niveau des cortex temporo-pariétaux, mais également des gyrus cingulaires postérieurs et des précunéus (Frisoni *et al.*, 2005; Ishii *et al.*, 2005; Frisoni *et al.*, 2007; Karas *et al.*, 2007; Shibuya *et al.*, 2013; Cavado *et al.*, 2014). De plus, l'IRM montre des ouvertures de sillons plus larges au

niveau du cortex temporo-pariétal chez l'EOAD avec une préservation des volumes hippocampiques comparativement à la LOAD (Hamelin *et al.*, 2015).

2.4.3.2. Analyse transversale : Sous-formes d'EOAD

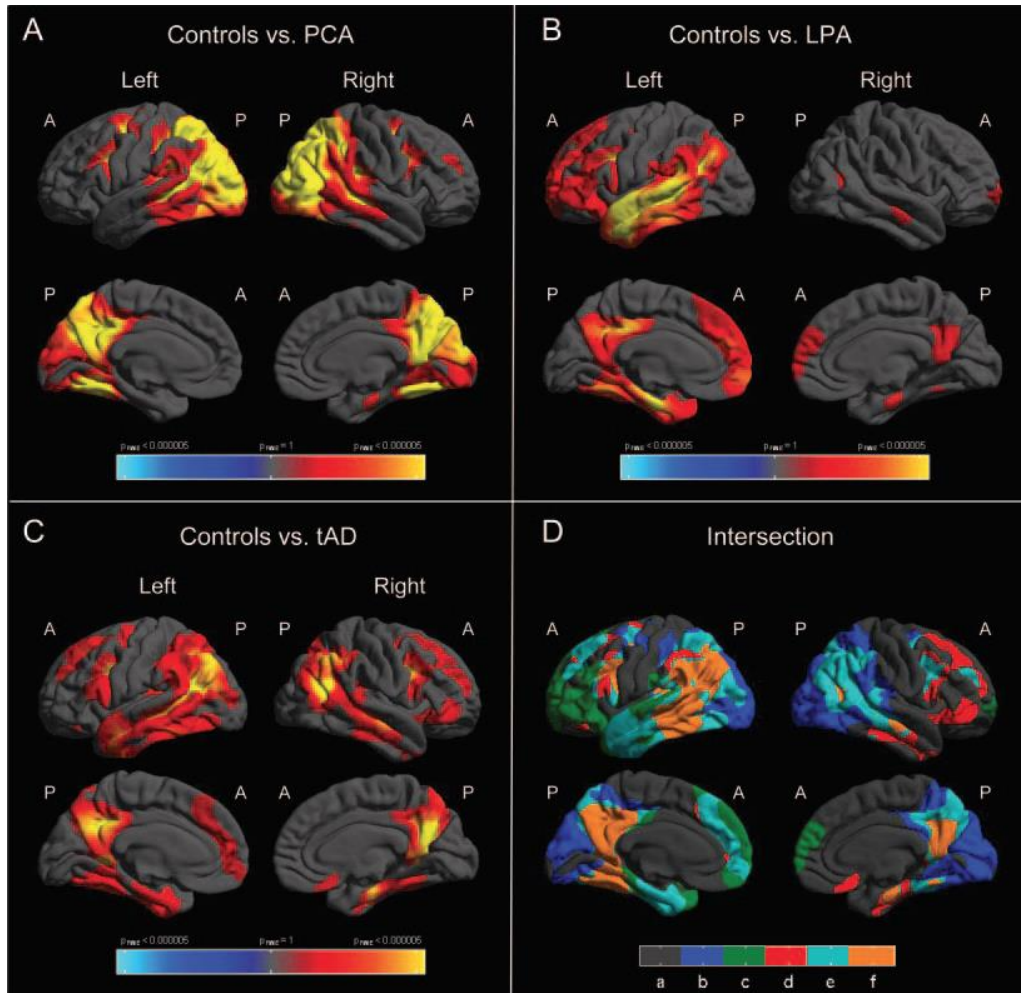


Figure 17 : Différences régionales d'épaisseur corticale entre des sujets contrôles et des patients atteints (A) de PCA, (B) de LvPPA, et (C) d'EOAD typique (Ridgway *et al.*, 2012). L'échelle de couleurs représente les p-values corrigées par méthode FamilyWise Error (FWE) et seuillées à 0,05. Le rouge et le jaune représentent des valeurs plus faibles d'épaisseur corticale chez les groupes de patients comparativement aux sujets contrôles. (D) : Analyse de conjonction avec a : absence de réduction d'épaisseur corticale, b : réduction chez les PCA, c : réduction chez les LvPPA, d : réduction chez les EOAD typiques, e : réduction dans 2 groupes, f : réductions dans 3 groupes.

Les variantes cliniques d'EOAD présenteraient des zones d'atrophie spécifiques focalisées, situées dans les gyrus pariétaux supérieurs et les lobes occipitaux pour les PCA (Figure 17A), dans les gyrus temporaux supérieurs et moyens pour les LvPPA

(Figure 17B), et dans les régions temporales internes, pariétales postérieures et préfrontales pour les formes amnésiques, les plus fréquentes (Figure 17C). Cependant, chaque forme clinique d'EOAD est associée à un pattern commun d'atrophie touchant les lobes pariétaux et temporaux, le cortex cingulaire postérieur et les précunéus (Figure 17D) (Migliaccio *et al.*, 2009; Ridgway *et al.*, 2012; Ossenkoppele *et al.*, 2015a). Une étude précédente semble avoir montré des patterns hypométaboliques similaires entre ces trois variantes cliniques d'EOAD (Lehmann *et al.*, 2013).

2.4.3.3. Analyse longitudinale : EOAD typique versus LOAD

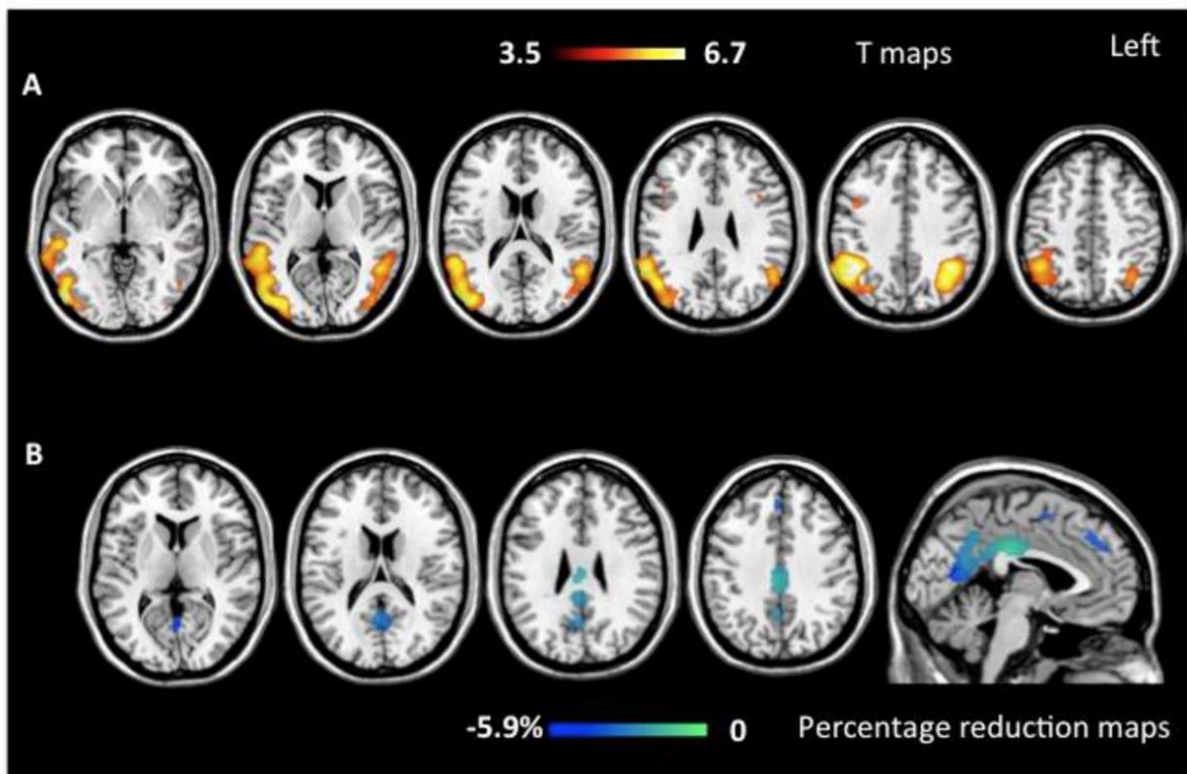


Figure 18 : Atrophie de la matière grise à l'inclusion (en haut ; $p < 0.05$ FWE) et progression de l'atrophie après un an (en bas) chez l'EOAD comparativement aux sujets contrôles appariés (Migliaccio *et al.*, 2015). Les résultats sont représentés dans le template du Montreal Neurological Institute (MNI). Les échelles de couleurs représentent les T-values (en haut) et le pourcentage de réduction de matière grise dans le suivi (en bas).

Des études longitudinales en IRM suggèrent une progression de l'atrophie de la matière grise plus rapide et plus étendue dans certaines structures sous-corticales et au niveau des cortex associatifs chez l'EOAD typique comparativement à la LOAD (Cho *et al.*, 2013a; Cho *et al.*, 2013b). De plus, l'atrophie progresserait chez l'EOAD typique et la LOAD selon les mêmes régions cérébrales caractéristiques du réseau du mode par défaut, le cortex pariétal médian étant le siège d'une progression significative chez ces deux groupes (Figure 18) (Migliaccio *et al.*, 2015).

2.5. Apports et limites actuelles

2.5.1. Apports de l'imagerie neurodégénérative et de ses biomarqueurs dans la compréhension de l'EOAD

De manière transversale, les imageries TEP ¹⁸F-FDG et IRM structurelle ont montré que l'EOAD, toutes formes cliniques confondues, a un hypométabolisme et une atrophie de la matière grise plus sévères et étendus comparativement à la LOAD au niveau des néocortex associatifs temporo-pariétaux et des cortex pariétaux médians (précunéus et cingulaire postérieur), avec une préservation relative des cortex temporaux médians contrairement à la LOAD. De plus, l'IRM structurelle a montré que ces zones d'atteintes plus sévères chez l'EOAD constituaient un pattern commun d'atrophie pour trois formes cliniques d'EOAD (typique, lvPPA et PCA), bien que chacune ait de surcroît des zones d'atrophie spécifiques focalisées corrélées à la clinique. Ces derniers résultats obtenus par IRM structurelle semblent avoir été confortés dans une étude TEP ¹⁸F-FDG.

D'un point de vue longitudinal, les études en IRM structurelle ont suggéré que bien que l'EOAD typique et la LOAD aient une progression de l'atrophie selon les mêmes régions caractéristiques du mode par défaut, cette progression serait plus sévère et étendue chez l'EOAD typique au niveau des cortex associatifs comparativement à la LOAD.

2.5.2. Limites actuelles

L'hétérogénéité des formes cliniques sporadiques d'EOAD n'a jusqu'à présent peu été prise en compte dans les études TEP ¹⁸F-FDG. En effet, à notre connaissance, ni l'évaluation transversale ni l'évaluation longitudinale de la distribution des patterns hypométaboliques sur le cerveau entier (à l'échelle du voxel/vertex) n'ont été étudiées de manière approfondie en fonction des formes sporadiques typiques ou atypiques (incluant les trois formes : langagières, visuospatiales et exécutives) d'EOAD. Ces analyses, incluant l'étude des potentielles associations du métabolisme avec la performance neuropsychologique ainsi que la prise en compte de l'effet de l'atrophie sur le métabolisme, devraient aider à mieux comprendre de manière sous-jacente la physiopathologie ainsi que l'évolution clinique des formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD.

Cette hétérogénéité clinique de l'EOAD sporadique a souvent été ignorée également dans les précédentes études de classification automatique de type machine learning, principalement centrées sur la discrimination entre les sujets sains et les patients atteints d'AD ou entre les différents stades de la maladie d'Alzheimer (MCI/AD ou sMCI/pMCI). Les patterns hypométaboliques caractéristiques des formes typiques et

atypiques d'EOAD sporadique obtenus à partir des analyses transversales ci-dessus, nous permettrons d'évaluer par le biais de différents algorithmes de classification la sensibilité de la TEP ¹⁸F-FDG en tant que biomarqueur des formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD. Combinée avec l'IRM structurelle, nous pourrions également évaluer le potentiel effet synergique de la multimodalité dans la discrimination automatique entre les formes typiques et atypiques d'EOAD.

La physiopathologie, la précision du diagnostic et l'évolution clinique des formes typiques et atypiques de l'EOAD sporadique, sont des points qui nécessitent d'être mieux compris afin de permettre dans le futur une prise en charge personnalisée et adaptée de cette maladie précoce à fort impact sur la société. Les analyses en imagerie TEP ¹⁸F-FDG et IRM structurelle chez ces patients devraient permettre de mieux appréhender ces questions.

CHAPITRE 3

Objectifs de la thèse

L'objectif global de cette thèse est d'améliorer la caractérisation et la compréhension par imagerie TEP ^{18}F -FDG, complétementée par l'IRM structurelle 3D T1, des formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD. En effet, les études précédentes TEP ^{18}F -FDG ont souvent eu pour habitude de mélanger l'ensemble des présentations cliniques d'EOAD dans un seul groupe, lequel était comparé soit à un groupe de LOAD soit à groupe de sujets contrôles appariés en âge et sexe (Sakamoto *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005; Rabinovici *et al.*, 2010; Kaiser *et al.*, 2012; Ossenkoppele *et al.*, 2012b; Joubert *et al.*, 2015; Aziz *et al.*, 2017).

Afin d'atteindre cet objectif global, plusieurs objectifs principaux et une perspective en cours de réalisation ont été déterminés pendant le déroulement de cette thèse.

3.1. Objectifs principaux

Le premier objectif de cette thèse était d'harmoniser les reconstructions TEP ^{18}F -FDG en provenance de deux machines différentes. En effet, de 2009 à fin 2015 les acquisitions de patients atteints d'EOAD ont été réalisées sur une machine GE RX Discovery HD 16 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), alors qu'à partir de fin 2015 ces acquisitions ont été réalisées sur une machine Siemens Biograph mCT-Flow

(Siemens Medical Solutions, Malvern PA, USA) en raison du renouvellement du parc de machines. Cette harmonisation a permis par la suite de réaliser des analyses transversales ou longitudinales à partir d'images en provenance des deux machines citées ci-dessus.

Le deuxième objectif de cette thèse était d'étudier les patterns d'hypométabolisme caractéristiques de chaque présentation clinique sporadique d'EOAD et les corrélations potentielles avec la performance neuropsychologique, tout en régressant l'effet de l'atrophie de la matière grise qui peut influencer de façon importante le métabolisme. Nous avons fait l'hypothèse que (1) l'imagerie TEP ^{18}F -FDG révélerait des patterns hypométaboliques distincts selon les variantes cliniques de l'EOAD sporadique ; (2) l'intensité et la topographie des ces patterns hypométaboliques seraient corrélées avec les scores de performance neuropsychologique.

Le troisième objectif de cette thèse était d'examiner et de comparer, à l'échelle du vertex sur la surface corticale, les changements longitudinaux du métabolisme du glucose cérébral chez les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD, évaluant simultanément les associations potentielles avec la performance neuropsychologique sur une période de 3 ans. Nous avons fait l'hypothèse que (1) la progression de l'hypométabolisme aurait lieu dans des régions similaires mais de manière plus étendue et sévère chez les formes atypiques que typiques d'EOAD sporadique, en association avec un déclin des scores neuropsychologiques plus rapide ; (2) cependant

la progression de l'hypométabolisme chez les formes atypiques suivrait un axe postérieur-vers-antérieur, à l'inverse de celui des formes typiques.

Le dernier objectif de cette thèse était d'évaluer des algorithmes de machine learning, permettant la classification automatique supervisée de patients atteints d'EOAD sporadique en forme typique ou atypique à partir de *features* extraites des images TEP ¹⁸F-FDG et/ou IRM T1 à l'inclusion. Les influences de diverses composantes sur les performances de classification ont été testées : modalité(s) (TEP ¹⁸F-FDG et/ou IRM T1), extraction de *features* (vertex-wise ou régionales), méthodes de sélection/réduction de *features*, algorithme de classification.

3.2. Perspective en cours de réalisation

La perspective en cours de réalisation est l'étude transversale à l'inclusion de certaines mesures morphométriques (épaisseur corticale, gyrification, dimension fractale et profondeur des sillons) extraites de l'IRM T1 en fonction des formes sporadiques d'EOAD. Les résultats seront brièvement discutés dans le paragraphe 10.1 des perspectives, mais des analyses complémentaires seront encore à réaliser après thèse. Cependant, les patterns morphométriques caractéristiques des différentes formes sporadiques d'EOAD ont été utilisés dans le Chapitre 8 sur la classification automatique supervisée afin d'évaluer l'influence de la multimodalité sur les performances de l'algorithme.

PARTIE II

EXPERIENCES

CHAPITRE 4

Méthodologie générale

4.1. Population étudiée

Dans cette étude prospective, tous les patients atteints d'EOAD ont été recrutés et étudiés au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de l'Hôpital universitaire de Lille, un centre de référence français pour la démence à début précoce, et font partie de la cohorte COMAJ (cohorte de malades Alzheimer jeunes) qui a débuté en 2009. Cette étude longitudinale multimodale sur 3 ans identifie des patients âgés d'au plus 60 ans à l'apparition de la maladie, satisfaisant aux critères de NIA-AA (McKhann *et al.*, 2011) et IWG2 (Dubois *et al.*, 2014) d'AD probable avec des preuves intermédiaires du processus physiopathologique d'AD sur la base d'examens rétrospectifs individuels. Ces examens rétrospectifs individuels comprennent l'histoire clinique, les examens neurologiques et neuropsychologiques, le génotypage, l'IRM et la TEP ¹⁸F-FDG, l'évolution clinique et/ou la neuropathologie, et les biomarqueurs du CSF positifs pour tous les patients (i.e. diminution de la protéine A β ₄₂ inférieure à 700 pg/mL et une augmentation des protéines T-tau ou P-tau, respectivement supérieures à 400 et 60 pg/mL) (Lehmann *et al.*, 2014). Les antécédents familiaux de chacun des patients atteints d'EOAD identifiés ont fait l'objet d'un examen approfondi afin d'exclure les

patients atteints de démence précoce chez des parents de premier degré ou qui se sont révélés avoir une mutation PSEN1, PSEN2 ou APP. De plus, les individus atteints de maladie vasculaire cérébrale ont été exclus de cette étude. Ces critères d'exclusion ont été appliqués afin de garantir que les patients recrutés présentent des formes sporadiques d'EOAD. Des examens rétrospectifs pluridisciplinaires individuels ont été utilisés pour déterminer le trouble cognitif initial prédominant basé sur la plainte principale, les symptômes ou la déficience communiquée par l'aidant et également le profil neuropsychologique lors de la première évaluation clinique et cognitive. Selon ce trouble cognitif initial prédominant, les présentations cliniques des patients ont ainsi été classifiées en formes typiques (trouble mnésique) ou atypiques (déficit langagier, visuospatial ou exécutif) (McKhann *et al.*, 2011).

La présente étude a été approuvée par un comité d'examen expérimental local (*CPP Ile-de-France VI Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière*; reference: 110-05). Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit.

4.2. Protocoles d'imagerie

Les acquisitions TEP ¹⁸F-FDG et IRM ont été réalisées à l'inclusion puis de manière annuelle pendant 3 ans. L'intervalle de temps moyen entre les acquisitions TEP ¹⁸F-FDG et IRM était de 2 mois.

4.2.1. IRM

L'ensemble des examens ont été effectués sur une IRM 3 Tesla Philips Achieva (Philips Healthcare, Best, the Netherlands), avec une antenne tête réceptrice à 8 canaux en réseau phasé et une antenne émettrice corps entier. Le protocole d'acquisition incluait

systématiquement une séquence anatomique tridimensionnelle (3D) pondérée T1 ainsi qu'une séquence *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (FLAIR) pondérée T2 afin d'évaluer l'existence ou non de maladie vasculaire cérébrale. La séquence 3D T1 était de type écho de gradient (Turbo Field Echo), acquise selon une série de 160 coupes sagittales composée de voxels isotropiques de 1 mm³ selon les paramètres suivants : champ de vue (FOV) = 256 x 256 x 160 mm³, matrice = 256 x 256, TE = 4,6 ms, TR = 9,9 ms et angle de bascule=8°.

4.2.2. TEP ¹⁸F-FDG

De 2009 à Décembre 2015, les examens ont été réalisés sur une TEP/CT GE RX Discovery HD 16 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) en mode d'acquisition 3D avec un champ de vue transaxial de 30 cm. Il a été demandé aux patients de jeûner et de se reposer avant l'examen TEP. Trente minutes après l'injection intraveineuse de 185 MBq de ¹⁸F-FDG, une tomодensitométrie du cerveau à faible dose a été acquise pour corriger l'atténuation des données TEP, et des images d'émission ont subséquemment été acquises durant 15 minutes. Les données TEP ¹⁸F-FDG ont été reconstruites de manière itérative en utilisant un algorithme OSEM à 2 itérations et 35 sous-ensembles et les paramètres suivants : 47 coupes axiales, FOV = 300 x 300 x 154 mm³, matrice = 256 x 256 x 47, and voxel = 1,17 x 1,17 x 3,27 mm³. Des corrections de désintégration, de dispersion et aléatoires et un lissage Gaussien de 2 mm de largeur à mi-hauteur (FWHM) ont été appliqués également dans le processus de reconstruction. Depuis Décembre 2015, les examens ont été réalisés sur la nouvelle TEP Siemens Biograph mCT-Flow (Siemens Medical Solutions, Malvern PA, USA) en utilisant un protocole d'acquisition similaire à celui utilisé précédemment sur la

machine GE, et reconstruits en utilisant un algorithme itératif OSEM à 3 itérations et 21 sous-ensembles et les paramètres suivants : 69 coupes axiales, FOV = 300 x 300 x 224 mm³, matrice = 256 x 256 x 69, voxel = 1,17 x 1,17 x 3,25 mm³. Une procédure d'harmonisation des images a été réalisée afin de faire correspondre la résolution spatiale des images reconstruites Siemens avec celles de la GE, dans le but de réduire les variations quantitatives entre les deux jeux d'images et d'harmoniser les mesures en provenance des deux machines (voir Chapitre 5). Cette harmonisation a été accomplie par l'application d'un lissage optimal post-reconstruction de 1,5 mm FWHM sur les images reconstruites Siemens. Les corrections de désintégration, de dispersion et des effets aléatoires ont également été incluses dans le processus de reconstruction des données TEP Siemens.

4.3. Batterie de test cliniques et neuropsychologiques

Dans un intervalle de temps moyen de deux mois par rapport à leurs examens TEP ¹⁸F-FDG, les patients ont été soumis à une batterie de tests cliniques et neuropsychologiques à l'inclusion puis annuellement pendant 3 ans. Tous les patients ont été évalués sur leurs capacités cognitives générales par le *Clinical Dementia Rate* (CDR) (Hughes *et al.*, 1982) et le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975). Dans le cas d'un score MMSE supérieur ou égal à 10, une évaluation neuropsychologique plus détaillée a été réalisée. En premier lieu, les tests de l'échelle de Mattis ont été effectués pour avoir une représentation globale de l'altération du fonctionnement cognitif et sa progression chez les patients EOAD (Marson *et al.*, 1997).

Deuxièmement, des tests neuropsychologiques spécifiques et plus fins ont été réalisés pour couvrir quatre domaines cognitifs majeurs :

- **Mémoire épisodique** : rappel libre/rappel indicé à 16 items (Van der Linden *et al.*, 2004) ; portes A du *doors and people test* (Baddeley *et al.*, 1994) ; *Visual Association Test* (VAT) (Lindeboom *et al.*, 2002) ;
- **Langage** : dénomination orale de 80 images (DO80) (Deloche and Hannequin, 1997) ;
- **Fonctions visuospatiales** : évaluation de la praxie des membres supérieurs (Peigneux and Van der Linden, 2000) ; évaluation des capacités visuo-constructives en utilisant le test de copie d'une figure complexe (Rey, 1964), *Beery-Buktenica developmental test of Visual-Motor Integration* (Beery VMI) (Lim *et al.*, 2015), et le test de détection de formes et de lettres incomplètes de la *Visual Object and Space Perception Battery* (Warrington and James, 1991) ;
- **Fonctions exécutives** : évaluation de la mémoire de travail en utilisant le *forward and backward digit span task* de l'échelle de mémoire de Wechsler (troisième édition, (Wechsler, 2000)) ; batterie rapide d'évaluation frontale (Dubois *et al.*, 2000) ; fluences verbales catégorielles (animaux) et littérales (letter P) (Godefroy, 2008).

CHAPITRE 5

Harmonisation des reconstructions TEP ^{18}F -FDG

Ce chapitre est dédié à l'harmonisation des reconstructions TEP ^{18}F -FDG de la nouvelle machine Siemens Biograph mCT-Flow (Siemens Medical Solutions, Malvern PA, USA) sur celles de la précédente machine GE RX Discovery HD 16 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) utilisées de manière séquentielle pour l'acquisition des données du protocole COMAJ.

Dans ce travail, nous avons inclus des patients atteints d'EOAD avec des acquisitions TEP ^{18}F -FDG sur ces deux machines à un an d'intervalle. Nous avons simulé un scénario dans lequel ces patients seraient soumis à des examens cérébraux TEP ^{18}F -FDG sur différents systèmes TEP potentiellement de générations différentes, en reconstruisant les mêmes données TEP brutes acquises sur la machine Siemens avec un algorithme OSEM+TOF et un nombre variable d'itérations, ou avec des algorithmes OSEM+TOF et OSEM+TOF+PSF ayant des paramètres fixés. En se basant sur l'étude du fantôme *NEMA NU 2*, nous avons déterminé avec le logiciel EQ·PET le filtrage optimal additionnel nécessaire afin de réduire la variabilité liée à la reconstruction entre les différents sets d'images reconstruites. Pour savoir quelle fiabilité l'harmonisation basée sur EQ·PET dans ce contexte neurologique pouvait avoir, nous

avons évalué ses performances sur des critères qualitatifs et quantitatifs à partir des reconstructions cérébrales TEP ^{18}F -FDG avant et après application du filtre EQ-PET additionnel. Parallèlement à l'évaluation de l'outil EQ-PET, une routine permettant l'estimation de la résolution spatiale des images TEP a été utilisée afin de comparer les résultats en provenance des deux approches méthodologiques.

Cette validation partielle, puisque seule la machine TEP Siemens est utilisée afin de simuler des reconstructions en provenance de systèmes différents, a été ensuite transposée à notre cas particulier d'harmonisation des reconstructions de la machine Siemens sur les reconstructions moins résolues de la machine GE.

5.1. Matériels et méthodes

5.1.1. Préparation du système TEP

Les données fantômes et cliniques ont été acquises sur un système hybride à 4 anneaux Biograph mCT-Flow (Siemens Medical Solutions, Malvern PA, US). Les caractéristiques techniques et de performance de ce système TEP peuvent être trouvées ici (Jakoby *et al.*, 2011; Rausch *et al.*, 2015). La calibration journalière du système TEP a été réalisée avec une source ^{68}Ge selon le protocole intégré du fabricant. La calibration croisée trimestrielle a été réalisée selon les directives générales de l'EANM, comme décrit dans (Boellaard *et al.*, 2015).

5.1.2. Études sur fantôme et calcul du filtre EQ·PET

5.1.2.1. Préparation du fantôme

Le fantôme corps NEMA NU 2 (Figure 19), installé avec six sphères coaxiales iso-centrées de diamètres internes respectifs égaux à 10, 13, 17, 22, 28 et 37 mm, a été préparé selon les directives générales de l'EANM avec une solution au ^{18}F -FDG afin d'obtenir un ratio sphère/fond égal à 10 (Boellaard *et al.*, 2015).



Figure 19 : Images du fantôme NEMA : remplissage des 6 sphères de différentes tailles avec une concentration de ^{18}F -FDG variable. Le fond du fantôme est également rempli avec une dose de ^{18}F -FDG correspondant à 1/10 de celle des sphères.

5.1.2.2. Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP/CT

Les scans TEP ^{18}F -FDG du fantôme ont été acquis en mode d'acquisition 3D, avec un champ de vue transaxial de 30 cm. Un scan CT à faible dose a été acquis pour la correction d'atténuation des données TEP, suivi d'une acquisition d'une image par émission de 15 minutes. Les données TEP brutes du fantôme acquises ont été reconstruites avec 3 différents protocoles de reconstruction utilisés en imagerie cérébrale clinique ^{18}F -FDG (Prieto *et al.*, 2015) : (R_1) OSEM tridimensionnelle (3D) avec temps de vol (TOF), 2 itérations et 21 sous-ensembles ; (R_2) OSEM 3D avec TOF, 6 itérations et 21 sous-ensembles ; et (R_3) OSEM 3D avec *Point Spread Function* (PSF), TOF, 8 itérations et 21 sous-ensembles. Les 3 reconstructions ont inclus les corrections

de désintégration, de diffusion et des effets aléatoires, ainsi qu'un post-filtre Gaussien de 2 mm FWHM. Les images reconstruites sont ainsi constituées d'une série de 69 coupes axiales avec les paramètres suivants : FOV = 300 x 300 x 224 mm³, matrice = 256 x 256 x 69, taille des voxels = 1,17 x 1,17 x 3,25 mm³.

5.1.2.3. Calcul du filtre EQ·PET

Nous avons utilisé EQ·PET afin d'aligner de manière indépendante les *Recovery Coefficients* (RCs) des deux reconstructions R_2 et R_3 avec les RCs de la reconstruction R_1 , qui avait la plus faible résolution spatiale. La reconstruction R_1 est la reconstruction de référence dans ce contexte. Pour chaque reconstruction, le RC du voxel maximum dans chaque sphère a été calculé comme le ratio entre la concentration de l'activité mesurée et celle de l'activité réelle dans la sphère selon l'équation :

$$RC^{max} = A_{measured}/A_{true} \quad (\text{Eq. 1})$$

Où $A_{measured}$ est la concentration de l'activité maximale ($Bq.ml^{-1}$) mesurée dans un voxel d'un volume d'intérêt automatiquement dessiné afin de délimiter la sphère, et A_{true} est la concentration de l'activité réelle ($Bq.ml^{-1}$) dans la sphère.

En général, afin d'aligner les RCs d'une reconstruction cible, R_{target} , avec celle d'une reconstruction de référence, R_{ref} , nous appliquons de manière itérative un filtre de lissage Gaussien additionnel aux images reconstruites avec la méthode R_{target} , recalculons les RCs correspondantes à chaque pas de lissage, et les comparons encore aux RCs calculés à partir des images reconstruites avec la méthode R_{ref} . La taille du filtre Gaussien appliqué de manière itérative est augmentée par pas de 0,1 mm FWHM et la comparaison entre les RCs des deux reconstructions est effectuée jusqu'à ce que

leur *Mean Absolute Percentage Difference* (MAPD) soit minimisé, selon l'équation suivante,

$$MAPD = \frac{\sum_{i=1}^N |RC_{target}^{i,max} - RC_{ref}^{i,max}| / RC_{ref}^{i,max}}{N} \quad (\text{Eq. 2})$$

Où $RC_{target}^{i,max}$ et $RC_{ref}^{i,max}$ sont les RCs cible et de référence pour la $i^{\text{ème}}$ sphère ($i=1, \dots, N$), et ($N=6$) est le nombre total de sphères dans le fantôme *NEMA NU 2*. Pour chaque reconstruction, la taille du noyau qui minimise le MAPD serait le paramètre recommandé afin d'aligner la reconstruction cible considérée avec la reconstruction R_{ref} .

Dans nos expériences, deux façons différentes de calculer les filtres EQ·PET ont été évaluées. La première a utilisé l'alignement direct des RCs des reconstructions R_j ($j = 2, 3$) avec les RCs de R_1 , résultant au filtre $FWHM_j^{EQ.PET}$ à appliquer à R_j ($j = 2, 3$) afin de l'aligner avec R_1 comme décrit au-dessus. La seconde méthode consiste à aligner les RCs des 3 reconstructions R_j ($j = 1, 2, 3$) avec les RCs du standard EANM (voir les directives générales de l'EANM (Boellaard *et al.*, 2015) pour plus de détails), déduisant ainsi le filtre $FWHM_j^{EQ.PET.EANM}$ à appliquer à R_j ($j = 2, 3$) pour l'aligner à R_1 en utilisant l'équation suivante :

$$FWHM_j^{EQ.PET.EANM} = \sqrt{FWHM_{j \rightarrow EANM}^2 - FWHM_{1 \rightarrow EANM}^2} \quad (\text{Eq. 3})$$

Où $FWHM_{j \rightarrow EANM}$ sont les filtres à appliquer à R_j ($j = 1, 2, 3$) afin de l'aligner avec le standard EANM.

5.1.3. Étude des données cliniques

L'impact du filtre EQ·PET sur la variation dans la quantification due aux différences de reconstructions a été investiguée en utilisant des données cliniques.

5.1.3.1. Population de patients

Durant 1 année d'acquisition, N=35 patients atteints d'EAD ont été recrutés et investigués dans cette étude. Ces patients ont été soumis à des examens TEP ^{18}F -FDG et IRM T1.

5.1.3.2. Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP/CT

Le protocole d'acquisition TEP a été identique à celui décrit dans le Chapitre 4. Tous les sets de données ont été acquis sur la même machine, et les scans TEP collectés ont été reconstruits avec les 3 protocoles de reconstruction décrits dans l'étude fantôme au-dessus (voir 5.1.2.2). Les filtres EQ·PET appropriés ont été obtenus à partir des expériences sur fantôme et ont été appliqués afin d'aligner les reconstructions R_2 et R_3 avec la reconstruction R_1 . Les filtres EQ·PET résultant, déterminés soit par la méthode directe ou indirecte décrites au-dessus, sont désignés respectivement par

$$F_j^* = FWHM_j^{EQ.PET} \text{ et } F_j^* = FWHM_j^{EQ.PET.EANM}, j = 2, 3 \quad (\text{Eq. 4})$$

Finalement, afin d'évaluer si ces filtres étaient optimaux pour les reconstructions R_j ($j = 2, 3$), nous avons ajouté de manière itérative une étape de lissage aux reconstructions R_j en combinant en premier le filtre Gaussien incrémental, F_j^i à chaque itération i , avec le filtre post-reconstruction initial $FWHM_{init}$ de la reconstruction R_j selon l'équation :

$$FWHM_j^i = \sqrt{FWHM_{init}^2 + (F_j^i)^2} \quad (\text{Eq. 5})$$

Et en appliquant ensuite le filtre résultant, $FWHM_j^i$, directement comme filtre post-reconstruction afin de reconstruire les données TEP brutes. Ces reconstructions

intermédiaires sont dénotées R_j^i , et le cas particulier de la reconstruction correspondant au filtre EQ-PET optimal est dénotée R_j^* .

5.1.3.3. *Protocole d'acquisition IRM*

Le protocole d'acquisition IRM a été identique à celui décrit dans le Chapitre 4.

5.1.3.4. *Traitement des données d'imagerie*

Les cartes surfaciques métaboliques, non-corrigées et corrigées du PVE, dans les espaces natif et commun, ont été générées pour toutes les reconstructions TEP et tous les patients en utilisant le pipeline transversal décrit au Chapitre 6. Pour chaque patient, un recalage rigide a été effectué afin d'aligner les images reconstruites TEP R_j^i ($j = 1, 2, 3$) avec leur image IRM correspondante. Pour minimiser les effets de la reconstruction sur ces recalages inter-sujets, une méthode d'alignement rigide a été appliquée afin d'aligner l'image TEP reconstruite R_1 d'un patient donné avec son image IRM correspondante, et la transformation géométrique résultante a été appliquée aux autres images TEP reconstruites pour ce même patient. Finalement, pour chaque patient et chaque reconstruction TEP, le signal moyen TEP à l'intérieur de 148 régions d'intérêt (ROIs) définies par la parcellisation de Destrieux (Destrieux *et al.*, 2010) a été calculé à partir des cartes surfaciques métaboliques, non-corrigées et corrigées du PVE, dans les espaces natif et commun.

5.1.3.5. *Métriques quantitatives et analyse statistique*

Nous avons utilisé le *Root Mean Square Error* (RMSE) pour quantifier les différences entre la reconstruction R_1 et chacune des deux autres reconstructions avant (R_j ($j = 2, 3$)) et après (R_j^i ($j = 2, 3$)) application du filtre Gaussien incrémental. Cette métrique a été calculée pour chaque patient en se basant sur (i) le signal moyen TEP

dans les ROIs de la parcellisation de Destrieux, et sur (ii) les intensités vertex-wise TEP des cartes surfaciques métaboliques, non-corrigées et corrigées du PVE, dans les espaces natif et commun selon l'équation suivante :

$$RMSE_j^{i,k} = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^M (\overline{Y_j^{i,k}[t]} - \overline{Y_1^k[t]})^2}{M}} \quad (\text{Eq. 6})$$

Où $RMSE_j^{i,k}$ est le RMSE du patient k entre les reconstructions R_1 et R_j^i ; $\overline{Y_1^k}$ et $\overline{Y_j^{i,k}}$ sont soit : (i) les vecteurs des valeurs moyennes TEP lexicographiquement arrangées à partir de la parcellisation de Destrieux sur les cartes surfaciques métaboliques des reconstructions R_1 et R_j^i du patient k, respectivement ; ou (ii) les vecteurs des valeurs de vertex lexicographiquement arrangées à partir des cartes surfaciques métaboliques des reconstructions R_1 et R_j^i du patient k, respectivement ; et M est soit : (i) le nombre total de ROIs dans la parcellisation de Destrieux ; ou (ii) le nombre total de vertex de la surface corticale.

Nous avons tracé l'évolution des RMSE moyens sur l'ensemble des patients avec les écarts-types selon le lissage Gaussien $FWHM_j^i$ appliqué en sortie de reconstruction R_j^i (Eq. 5), afin d'évaluer si le filtre EQ·PET (alignement direct ou indirect) était le lissage optimal minimisant le RMSE considéré. Des t-tests appariés ont alors été calculés avec MATLAB (R2014a) pour comparer les métriques RMSE avant et après alignement EQ·PET.

Pour les comparaisons visuelles, une soustraction voxel-wise appariée par sujet a été réalisée comparant chaque reconstruction native normalisée en intensité R_j ($j = 2, 3$) à la reconstruction de référence R_1 avant et après l'alignement EQ·PET, résultant en une image de différence pour chaque patient individuel. Nous avons tracé subséquemment la réduction des RMSE patients avant et après alignement EQ·PET,

basée sur les cartes surfaciques métaboliques, non-corrigées et corrigées du PVE, dans les espaces natif et commun selon l'équation suivante :

$$\%RMSE_j^k = \left(1 - \frac{RMSE_j^{*,k}}{RMSE_j^k}\right) \times 100 \quad (\text{Eq. 7})$$

Où $\%RMSE_j^k$ est le pourcentage de RMSE pour la reconstruction j du patient k après l'alignement EQ.PET, $RMSE_j^k$ est l'erreur entre les reconstructions R_1 et R_j ; et $RMSE_j^{*,k}$ est l'erreur entre les reconstructions R_1 et R_j^* (pour des filtres déterminés soit par la méthode directe ou indirecte donnés par Eq. 4).

Par la suite, des cartes vertex-wise de RMSE entre les paires correspondantes de reconstructions R_1 et R_j ($j = 2, 3$) ont été calculées pour chaque patient avant et après alignement EQ.PET, basées sur les cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE dans l'espace commun. Ces cartes RMSE ont été lissées en utilisant un noyau Gaussien 2D isotrope de 10 mm FWHM. Le paquet logiciel PALM (Winkler *et al.*, 2014) a été utilisé afin de réaliser des t-tests appariés basés sur les statistiques TFCE (Smith and Nichols, 2009), où les cartes RMSE lissées avant et après alignement EQ.PET ont été appariées par sujet. La méthode FWE a ensuite été utilisée pour corriger les comparaisons multiples (Holmes *et al.*, 1996) et les clusters significatifs ont été reportés pour les p-values corrigées inférieures à 0,05. Considérant la taille de l'échantillon, le nombre de permutations a été fixé à 10 000 en bon accord avec des p-values par permutation précises (Winkler *et al.*, 2014).

Finalement, les cartes RMSE moyennes sur l'ensemble des patients entre les paires correspondantes de reconstructions R_1 et R_j^* ($j = 2, 3$) ont été calculées avant et après alignement EQ.PET, basées sur les cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE dans l'espace commun selon l'équation suivante :

$$\overline{RMSE}_j = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (\overline{Y}_1^k - \overline{Y}_j^k)^2}{N}} \text{ et } \overline{RMSE}_j^* = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (\overline{Y}_1^k - \overline{Y}_j^{*,k})^2}{N}} \quad (\text{Eq. 8})$$

Où \overline{RMSE}_j et \overline{RMSE}_j^* sont les vecteurs des valeurs de vertex lexicographiquement arrangées des cartes RMSE moyennes sur l'ensemble des patients entre les reconstructions (R_1 et R_j) et (R_1 et R_j^*) respectivement ; $\overline{Y}_1^k, \overline{Y}_j^k$ et $\overline{Y}_j^{*,k}$ sont les vecteurs des valeurs de vertex lexicographiquement arrangées des cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE dans l'espace commun des reconstructions R_1, R_j et R_j^* du patient k , respectivement ; et N est le nombre total de patients.

5.2. Résultats

5.2.1. Études sur fantôme

Les filtres EQ·PET calculés pour les reconstructions R_2 et R_3 , afin de minimiser les différences de RCs comparativement à R_1 par alignement direct ou indirect, sont présentés au Tableau 1. Dans les deux stratégies d'alignement, la reconstruction R_3 (OSEM+TOF+PSF) a requis un filtre additionnel plus large comparativement à celui requis par la reconstruction R_2 (OSEM+TOF).

Tableau 1 : Filtrés EQ·PET calculés pour les alignements de R_2 et R_3 sur R_1 (OSEM+TOF 2i21s2 mm)

Reconstruction protocol ^a	$FWHM^{EQ.PET.EANM} / \text{Total filtering (mm)}$	$FWHM^{EQ.PET} / \text{Total filtering (mm)}$
OSEM-TOF 6i21s2 mm (R_2)	2.4 / 3.1	1.4 / 2.4
PSF-TOF 8i21s2 mm (R_3)	2.6 / 3.3	4 / 4.5

^ai: number of iterations; s: number of subsets; mm: FWHM in millimeters of Gaussian post-reconstruction filter

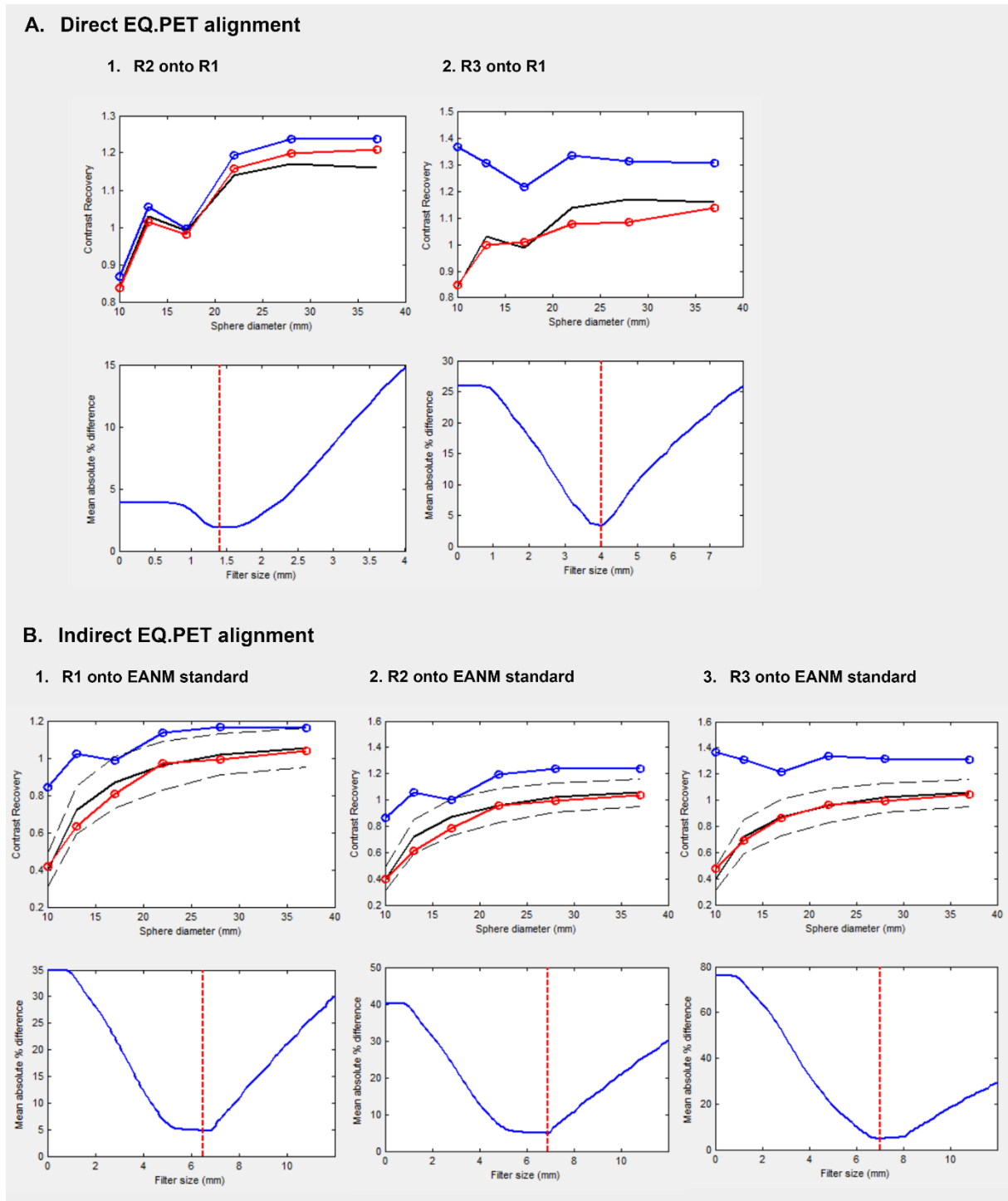


Figure 20 : Alignement EQ·PET des reconstructions cibles R_2 et R_3 sur la reconstruction de référence R_1 basé sur les expériences fantôme NEMA NU 2. Cette procédure d'harmonisation basée sur les expériences fantôme NEMA NU 2 consiste à aligner les RCs (i) des reconstructions cibles (à savoir R_2 et R_3) directement avec les RCs de la reconstruction de référence R_1 (respectivement A1 et A2) afin de calculer le filtre optimal EQ·PET identifié par la ligne verticale rouge en pointillés sur la courbe MADP associée ; ou (ii) des trois reconstructions (à savoir R_1 , R_2 et R_3) avec les RCs du standard EANM de référence (respectivement B1, B2 et B3) afin de calculer indirectement le filtre optimal EQ·PET par soustraction de type Pythagore basée sur les filtres identifiés par les lignes verticales rouges en pointillés sur les courbes MADP associées.

La Figure 20A montre les courbes RCs pour R_2 (gauche) et R_3 (droite) avant (ligne bleue) et après (ligne rouge) alignement direct sur R_1 (ligne noire). La Figure 20B montre les courbes RCs pour R_1 (gauche), R_2 (milieu) et R_3 (droite) avant (ligne bleue) et après (ligne rouge) alignement indirect sur le standard EANM (ligne noire pleine). Les valeurs de RCs des deux plus petites sphères du fantôme *NEMA NU 2* semblent anormales ce qui pourrait être due à l'utilisation du TOF, à un mélange non-uniforme de solution ^{18}F -FDG ou encore à l'utilisation du SUV_{max} moins robuste que le SUV_{peak} . Dans les deux cas, nous pouvons voir que les courbes RCs après application du filtre EQ·PET ont été alignées avec la courbe de référence (R_1 à la Figure 20A ou avec le standard EANM à la Figure 20B). En dessous de chaque tracé des courbes RCs, la mesure associée MADP (Eq. 2) à chaque pas d'itération est tracée et une ligne verticale rouge en pointillés identifie le filtre EQ·PET optimal.

5.2.2. Études de patients

L'évolution du RMSE moyen sur l'ensemble des patients entre les reconstructions R_2^i et R_1 selon le noyau Gaussien appliqué en sortie de reconstruction R_2 est tracée à la Figure 21. Dans le cas particulier du RMSE calculé à partir des valeurs de ROIs corticales des cartes métaboliques non-corrigées du PVE (Figure 21A : courbes verte et magenta), le filtre optimal qui minimise le RMSE est trouvé à 2,9 mm FWHM. Dans tous les autres cas, le filtre optimal est trouvé à 2,4 mm FWHM (Figure 21A : courbes rouge et bleue et Figure 21B : toutes les courbes). Ce dernier correspond au filtre EQ·PET indirect afin d'aligner R_2 sur R_1 (Tableau 1). Les moyennes et déviations standards des métriques RMSE avant et après alignement EQ·PET indirect de R_2 sur R_1 sont présentées au Tableau 2A.

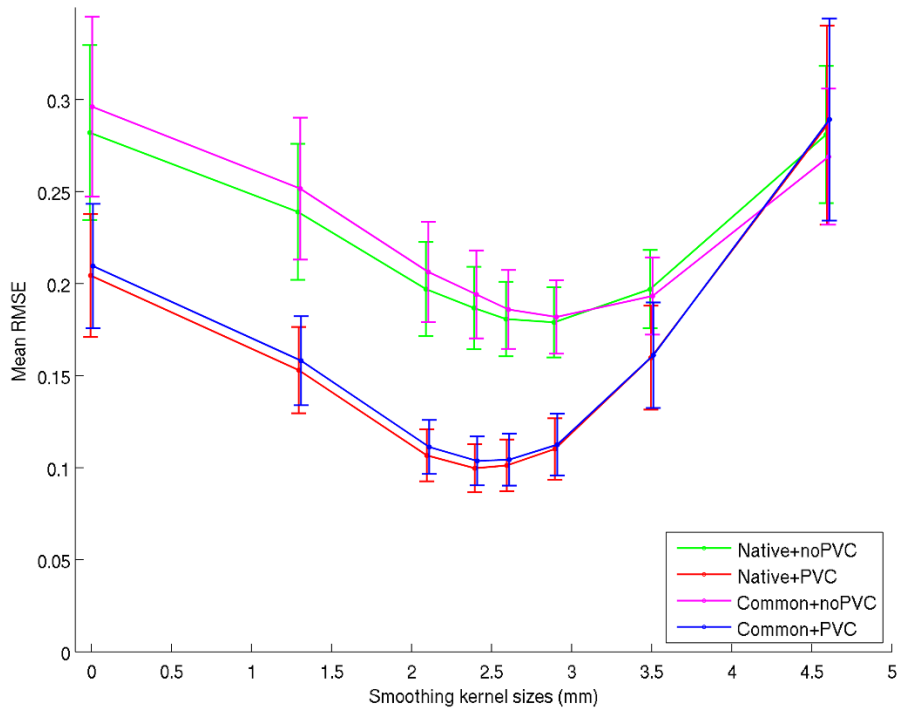
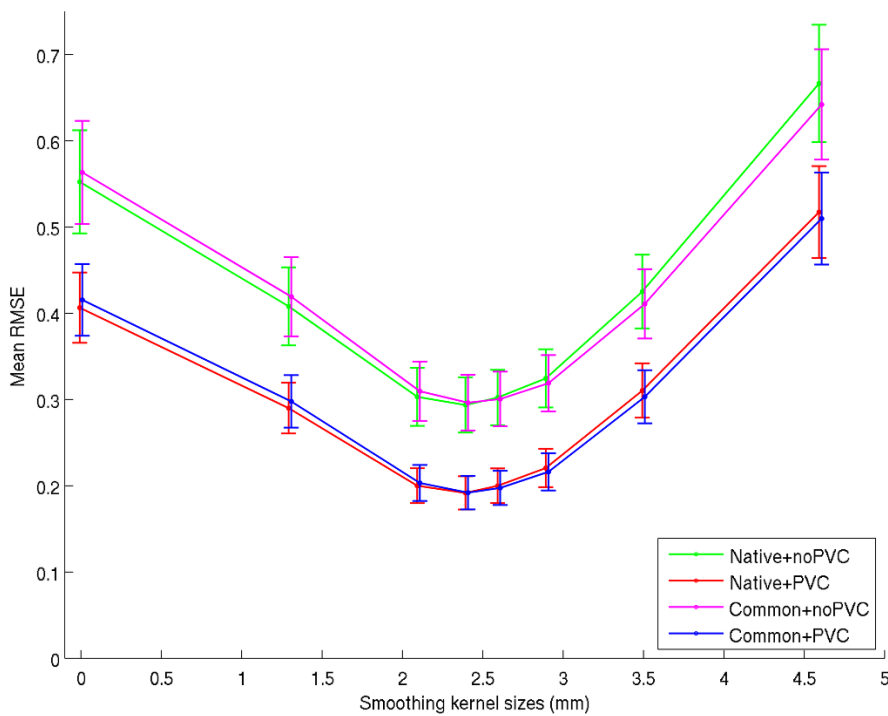
AMean RMSE based on ROIs values across Early-Onset AD dataset according additional gaussian smoothing (R_2/R_1)**B**Mean RMSE based on vertices values across Early-Onset AD dataset according additional gaussian smoothing (R_2/R_1)

Figure 21 : RMSE moyen sur l'ensemble du set de patients atteints d'EOAD entre la reconstruction de référence R_1 et la reconstruction cible filtrée R_2 en fonction de la taille du noyau Gaussien appliqué. Le RMSE a été calculé en fonction du signal TEP moyen dans les ROIs de la parcellisation de Destrieux (A) ou en fonction des intensités vertex-wise TEP (B) à partir des cartes surfaciques métaboliques non-corrigées ou corrigées du PVE dans les espaces natif et commun.

Peu importe que le RMSE soit calculé à partir des valeurs de ROIs ou de vertex, il est toujours plus grand dans le cas des cartes métaboliques non-corrigées du PVE comparativement à celles corrigées du PVE (Figure 21, Tableau 2A).

Tableau 2 : Métriques RMSE quantitatives avant et après alignement EQ·PET selon les paramètres de reconstructions et les mesures utilisées

A. R2 alignment onto R1	Mean RMSE before indirect	Mean RMSE after indirect	p-value
	EQ.PET alignment	EQ.PET alignment	
ROIs + native space + noPVC	0.282 ± 0.048	0.187 ± 0.022	8.72e ⁻²⁰
ROIs + common space + noPVC	0.296 ± 0.049	0.194 ± 0.024	9.073e ⁻²¹
ROIs + native space + PVC	0.204 ± 0.033	0.1 ± 0.013	4.4e ⁻²³
ROIs + common space + PVC	0.21 ± 0.034	0.104 ± 0.013	1.582e ⁻²³
Vertices + native space + noPVC	0.552 ± 0.06	0.294 ± 0.032	7.749e ⁻³¹
Vertices + common space + noPVC	0.563 ± 0.06	0.296 ± 0.032	7.585e ⁻³²
Vertices + native space + PVC	0.407 ± 0.041	0.192 ± 0.019	6.937e ⁻³²
Vertices + common space + PVC	0.416 ± 0.042	0.192 ± 0.02	1.681e ⁻³²
B. R3 alignment onto R1	Mean RMSE before direct	Mean RMSE after direct	p-value
	EQ.PET alignment	EQ.PET alignment	
ROIs + native space + noPVC	0.45 ± 0.056	0.208 ± 0.025	1.381e ⁻²³
ROIs + common space + noPVC	0.431 ± 0.063	0.195 ± 0.022	3.451e ⁻²²
ROIs + native space + PVC	0.443 ± 0.086	0.12 ± 0.012	4.865e ⁻²³
ROIs + common space + PVC	0.455 ± 0.089	0.115 ± 0.012	4.745e ⁻²³
Vertices + native space + noPVC	1.294 ± 0.15	0.587 ± 0.052	1.462e ⁻²⁹
Vertices + common space + noPVC	1.245 ± 0.143	0.575 ± 0.05	1.658e ⁻²⁹
Vertices + native space + PVC	0.957 ± 0.108	0.406 ± 0.036	3.467e ⁻²⁹
Vertices + common space + PVC	0.946 ± 0.11	0.399 ± 0.034	1.174e ⁻²⁸

Continuous values are presented as mean ± SD

Differences of RMSE metrics before and after EQ.PET alignment were assessed using paired-sample t-tests

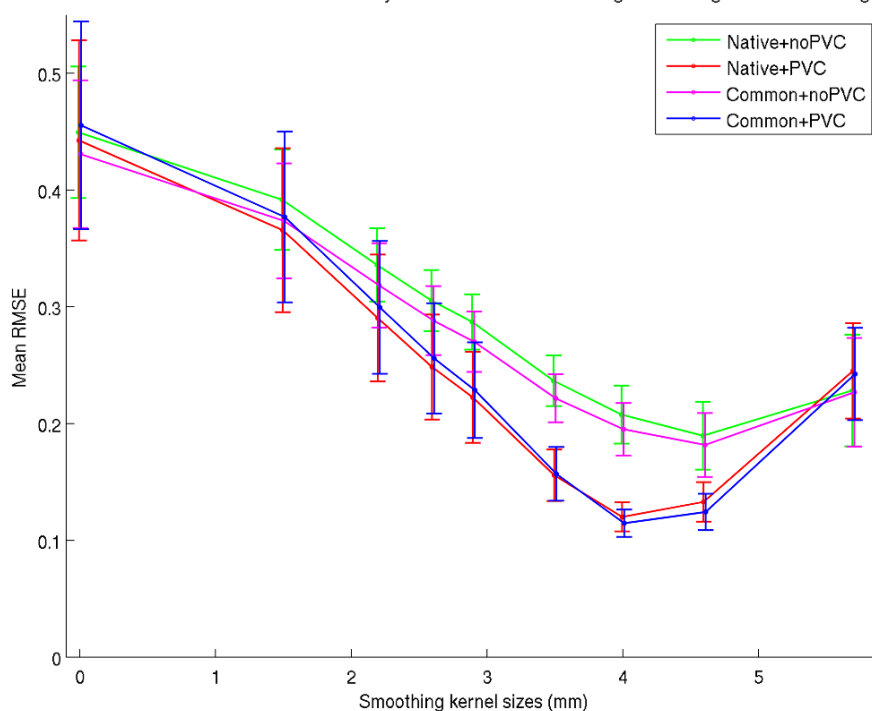
PVC: partial volume correction; RMSE: root mean square error; ROI: region of interest

De plus, les réductions de moyenne et déviation standard du RMSE après alignement EQ·PET indirect sont significatives, mais ces réductions le sont plus dans les cas où le RMSE est calculé en utilisant les valeurs de vertex plutôt que celles des ROIs (Tableau 2A).

De manière similaire, l'évolution du RMSE moyen sur l'ensemble des patients entre les reconstructions R_3^i et R_1 selon le noyau Gaussien appliqué en sortie de reconstruction R_3 est tracé à la Figure 22. Dans le cas particulier du RMSE calculé à partir de valeurs de ROIs ou de vertex des cartes métaboliques non-corrigées du PVE (Figure 22A-B : courbes verte et magenta), le filtre optimal qui minimise le RMSE est trouvé à 4.6 mm FWHM. Cependant, lorsque la correction PVE a été appliquée, le filtre optimal est égal à 4 mm FWHM (Figure 22A-B : courbes rouge et bleue), ce qui coïncide avec la taille du filtre EQ·PET direct afin d'aligner R_3 avec R_1 (Tableau 1). Les moyennes et déviations standards des métriques RMSE avant et après alignement EQ·PET direct de R_3 sur R_1 sont présentées au Tableau 2B. Lorsque le RMSE est basé sur les valeurs de vertex, il est plus grand pour les cartes métaboliques non-corrigées du PVE comparativement à celles corrigées du PVE (Figure 22, Tableau 2B). De plus, les réductions de moyenne et déviation standard du RMSE après alignement EQ·PET direct sont significatives dans tous les cas, mais ces réductions le sont plus dans le cas des valeurs de vertex que celles de ROIs (Tableau 2B).

A

Mean RMSE based on ROIs values across Early-Onset AD dataset according additional gaussian smoothing (R3/R1)

**B**

Mean RMSE based on vertices values across Early-Onset AD dataset according additional gaussian smoothing (R3/R1)

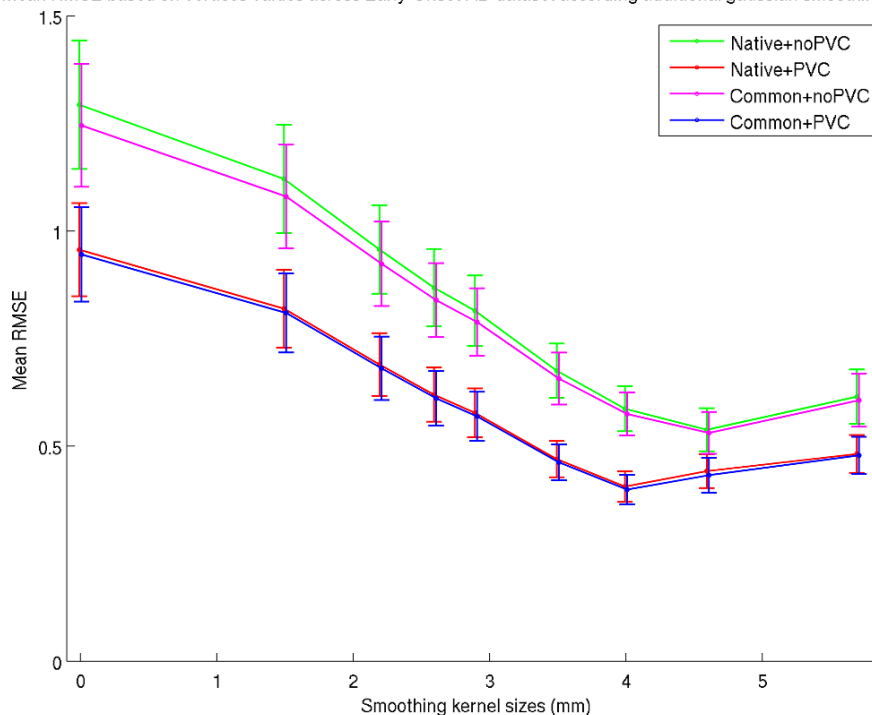


Figure 22 : RMSE moyen sur l'ensemble du set de patients atteints d'EOAD entre la reconstruction de référence R_1 et la reconstruction cible filtrée R_3 en fonction de la taille du noyau Gaussien appliqué. Le RMSE a été calculé en fonction du signal TEP moyen dans les ROIs de la parcellisation de Destrieux (A) ou en fonction des intensités vertex-wise TEP (B) à partir des cartes surfaciques métaboliques non-corrigées ou corrigées du PVE dans les espaces natif et commun.

Dans les alignements de R_2 et R_3 avec R_1 , peu importe si les valeurs de vertex ou ROIs sont utilisées, les évolutions du RMSE sur l'ensemble des patients sont proches (et plus encore dans le cas des calculs vertex-wise) dans les deux espaces natif et commun. Cependant, ces mesures d'erreur diffèrent en fonction de l'application ou non de la correction PVE. Nous déduisons de ces analyses de RMSE que dans toutes les expériences d'alignement de la reconstruction R_2 (OSEM+TOF) avec R_1 (excepté le cas des ROIs corticales à partir des cartes TEP non corrigées du PVE) le RMSE moyen est minimal lorsque la taille du filtre de lissage incrémental est égale à celle du filtre EQ·PET calculé en utilisant l'approche indirecte. De plus, lors de l'alignement de la reconstruction R_3 (OSEM+TOF+PSF) avec R_1 , la taille du filtre incrémental qui minimise le RMSE moyen coïncide avec celui du filtre EQ·PET calculé en utilisant l'approche directe, seulement lorsque la correction PVE a été appliquée. Cependant, on peut noter que même pour les cas où la taille du filtre optimal (minimisant le RMSE) ne coïncide pas exactement avec celle du filtre EQ·PET, la différence n'excède pas 0,6 mm.

La Figure 23 montre les différences de résolution entre les images natives normalisées en intensité reconstruites par les 3 reconstructions R_j ($j = 1, 2$ et 3), pour deux patients dans trois plans axiaux, avant (côté gauche) et après (côté droit) alignement EQ·PET. En dépit des différences de résolution spatiale avant l'application du filtre EQ·PET, les valeurs d'absorption dans les images R_2 semblent être similaires à celles des images R_1 . De plus, les images R_3 montrent globalement les mêmes patterns d'absorption que les images R_1 , bien que les valeurs réelles des voxels semblent différer avec une

absorption plus élevée dans les régions de matière grise et une absorption plus faible dans les régions de matière blanche.

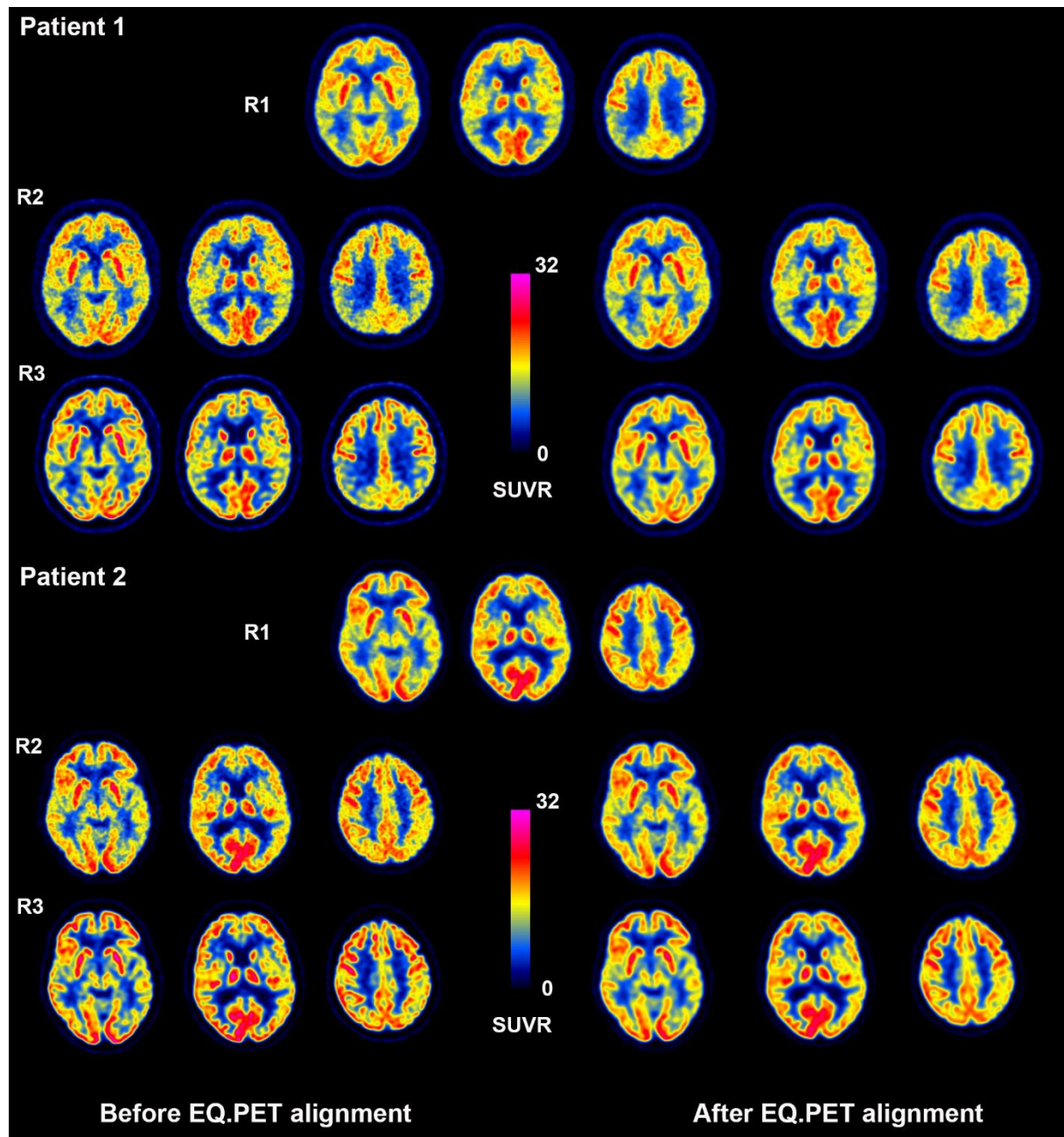


Figure 23 : Réduction de la variabilité liée à la reconstruction pour deux patients dans trois plans axiaux, entre les reconstructions normalisées en intensité R_2 et R_3 comparativement à R_1 , avant (côté gauche) et après (côté droit) alignement EQ·PET.

La Figure 24 montre des soustractions voxel-wise des reconstructions natives normalisées en intensité $R_2 - R_1$ et $R_3 - R_1$ dans trois plans axiaux pour les deux patients utilisés sur la Figure 23 avant et après alignement EQ·PET.

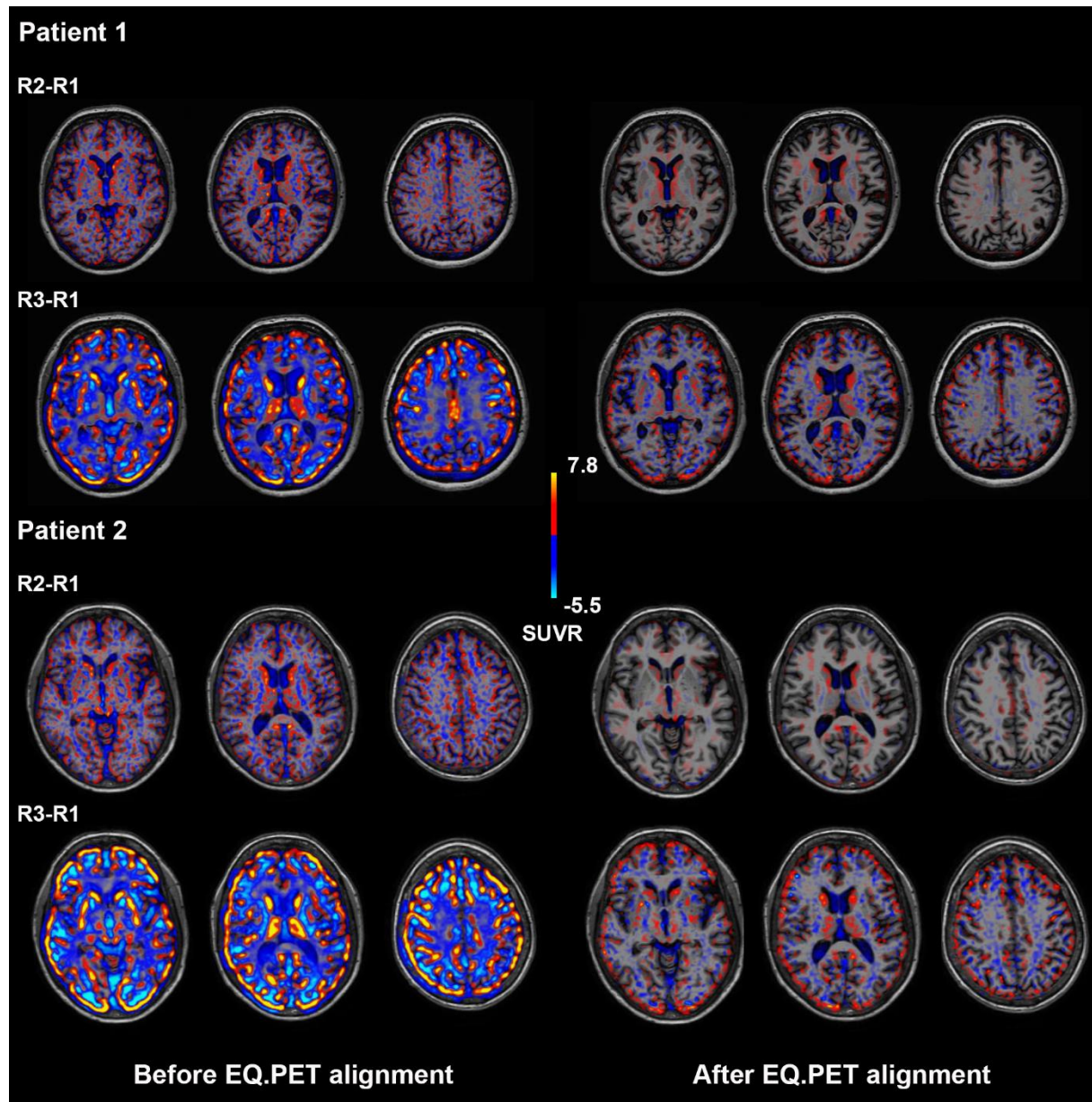


Figure 24 : Soustraction voxel-wise des reconstructions natives normalisées en intensité $R_2 - R_1$ et $R_3 - R_1$ pour deux patients dans 3 plans axiaux, avant (côté gauche) et après (côté droit) alignement EQ·PET.

Avant l'application du filtre EQ·PET (côté gauche de la Figure 24) l'absorption corticale est modérément plus haute dans les images reconstruites R_2 que R_1 , alors que cette absorption est largement plus élevée dans les images reconstruites R_3 que R_1 . Après alignement EQ·PET (côté droit de la Figure 24), ces différences d'absorption corticale sont nettement réduites chez les deux patients. En plus d'une absorption corticale plus élevée, les reconstructions R_3 , aussi bien avant qu'après l'alignement EQ·PET, montrent un artefact de Gibbs au niveau des régions corticales.

Les réductions de la variabilité liée à la résolution entre les reconstructions R_2 et R_1 , après alignement EQ·PET, sont résumées par les tracés montrés à la Figure 25 pour tous les patients. Les données à la Figure 25 sont normalisées de telle manière que l'erreur $RMSE_2^k$ entre les reconstructions R_2 et R_1 , pour un patient k , avant l'alignement EQ·PET est égal à 100% (Joshi *et al.*, 2009). Les courbes de réduction RMSE à la Figure 25 sont proches dans les espaces natif et commun que l'on utilise des valeurs ROIs ou de vertex, mais différent selon l'utilisation ou non de la correction PVE. La réduction de RMSE est toujours plus faible pour les cartes non-corrigées comparativement à celles corrigées du PVE mais plus nettement dans les cas d'utilisation de valeurs ROIs. En résumé, l'alignement EQ·PET réduit la variabilité entre les reconstructions R_2 et R_1 en termes de (moyenne \pm écart-type)% respectivement dans les espaces natif et commun de : $(33,17 \pm 5,04)\%$ et $(33,9 \pm 4,68)\%$ dans les cas de valeurs ROIs non corrigées du PVE ; $(50,66 \pm 5,91)\%$ et $(50,01 \pm 5,5)\%$ dans les cas de valeurs ROIs corrigées du PVE ; $(46,75 \pm 3,24)\%$ et $(47,34 \pm 2,92)\%$ dans les cas de valeurs de vertex non-corrigées du PVE ; et $(52,73 \pm 3,07)\%$ et $(53,7 \pm 2,84)\%$ dans les cas de valeurs de vertex corrigées du PVE.

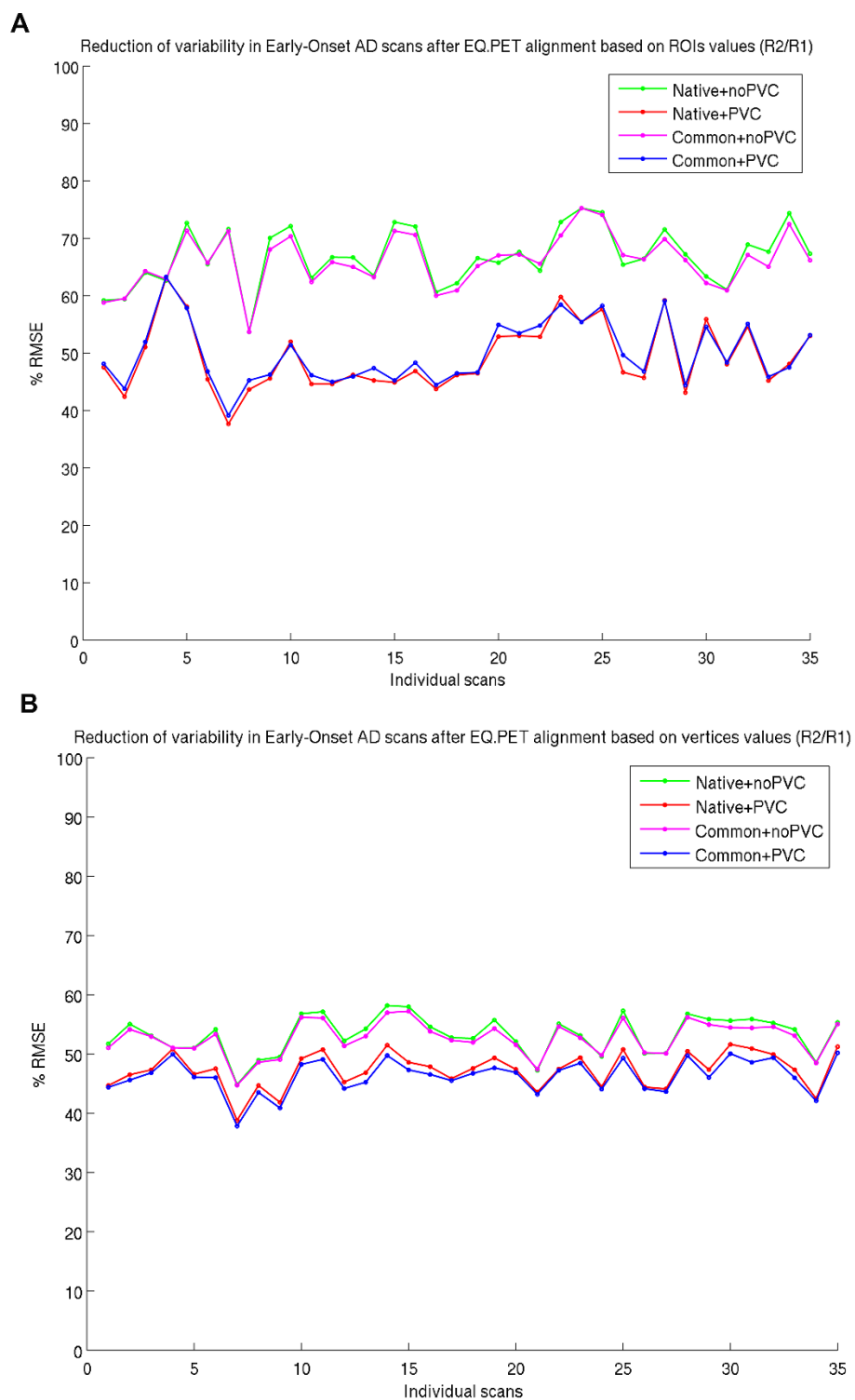


Figure 25 : Réduction de la variabilité liée à la reconstruction entre les reconstructions R_2 et R_1 grâce à l'alignement EQ-PET pour les scans TEP ^{18}F -FDG des patients. Le filtre EQ-PET dérivé des données fantôme NEMA NU 2 est appliqué à la reconstruction cible R_2 afin de l'aligner avec la reconstruction de référence R_1 . Les données sont normalisées de telle manière que le RMSE moyen pour chacun des 35 patients avec alignement EQ-PET est égal à 100%. Le RMSE a été calculé en se basant soit sur le signal TEP moyen des ROIs de la parcellisation de Destrieux (A) ou sur les intensités TEP vertex-wise (B) des cartes surfaciques métaboliques non-corrigées et corrigées du PVE dans les espaces natif et commun.

Nous remarquons plus de variations dans la réduction du RMSE entre les patients dans les cas de valeurs ROIs comparativement aux valeurs de vertex.

La réduction de variabilité liée à la résolution entre les reconstructions R_3 et R_1 comme résultat de l'alignement EQ-PET pour tous les patients peut être observée à la Figure 26. Encore une fois, nous pouvons voir que les courbes de réduction RMSE sont très proches lorsque les valeurs de vertex sont utilisées dans les espaces natif et commun, avec quelques légères différences dépendantes de l'utilisation ou non de la correction PVE (Figure 26B). Cette dernière observation pourrait également être faite pour le cas des valeurs ROIs où les courbes de réduction RMSE sont moins proches les unes des autres dans les espaces natif et commun comparativement au cas de valeurs de vertex (Figure 26A). De plus, la réduction de RMSE est toujours plus faible dans le cas de cartes TEP non corrigées du PVE, et d'autant plus lors de l'utilisation de valeurs ROIs. En résumé, l'alignement EQ-PET réduit la variabilité entre R_3 et R_1 en termes de (moyenne \pm écart-type)% respectivement dans les espaces natif et commun de : (53,23 \pm 7,08)% et (53,97 \pm 7,28)% dans les cas de valeurs ROIs sans correction du PVE ; (72,17 \pm 4,49)% et (74,12 \pm 4,46)% dans les cas de valeurs ROIs avec correction du PVE ; (54,39 \pm 3,19)% et (53,61 \pm 3,21)% dans les cas de valeurs de vertex sans correction PVE ; et (57,33 \pm 3,35)% et (57,55 \pm 3,44)% dans les cas de valeurs de vertex avec correction PVE. Une fois de plus, une variabilité plus importante de la réduction de RMSE entre les patients est remarquable lorsque les valeurs ROIs sont utilisées comparativement aux vertex.

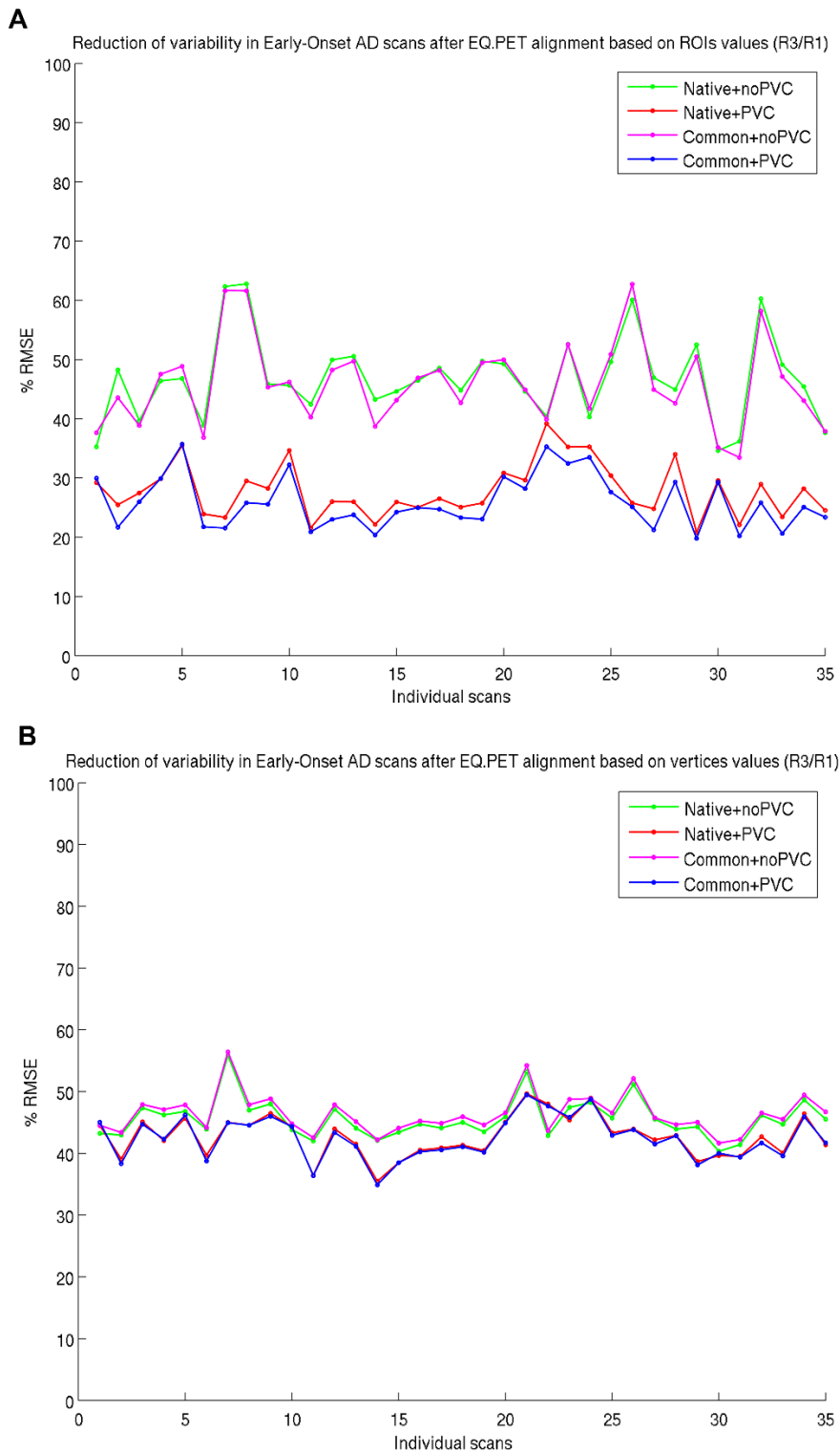


Figure 26 : Réduction de la variabilité liée à la reconstruction entre les reconstructions R_3 et R_1 grâce à l'alignement EQ-PET pour les scans TEP ^{18}F -FDG des patients. Le filtre EQ-PET dérivé des données fantôme NEMA NU 2 est appliqué à la reconstruction cible R_3 afin de l'aligner avec la reconstruction de référence R_1 . Les données sont normalisées de telle manière que le RMSE moyen pour chacun des 35 patients avec alignement EQ-PET est égal à 100%. Le RMSE a été calculé en se basant soit sur le signal TEP moyen des ROIs de la parcellisation de Destrieux (A) ou sur les intensités TEP vertex-wise (B) des cartes surfaciques métaboliques non-corrigées et corrigées du PVE dans les espaces natif et commun.

Finally, paired t-tests based on the vertex-wise RMSE maps revealed that the RMSE measured on the cortical surface was significantly lower after the EQ-PET alignment of R_2 with R_1 (Figure 27A.1) or R_3 with R_1 (Figure 27B.1). Before the EQ-PET alignment, the mean vertex-wise RMSE on the cortical surface of the entire patient population between the reconstructions R_2 and R_1 was primarily between 0.1 and 0.8, with the highest values localized to the medial cortex (Figure 27A.2). After the EQ-PET alignment, these RMSE values were significantly reduced across the entire cortex, with the highest values between 0.1 and 0.4 localized to the medial cortex (Figure 27A.3). Regarding the variability between the reconstructions R_3 and R_1 , the mean vertex-wise RMSE on the cortical surface of the entire patient population before the EQ-PET alignment was primarily between 0.2 and 2, with the highest values covering almost the entire cortical surface (Figure 27B.2). After the EQ-PET alignment, the mean RMSE values were significantly reduced with values primarily between 0.2 and 0.8 on the cortical surface (Figure 27B.3).

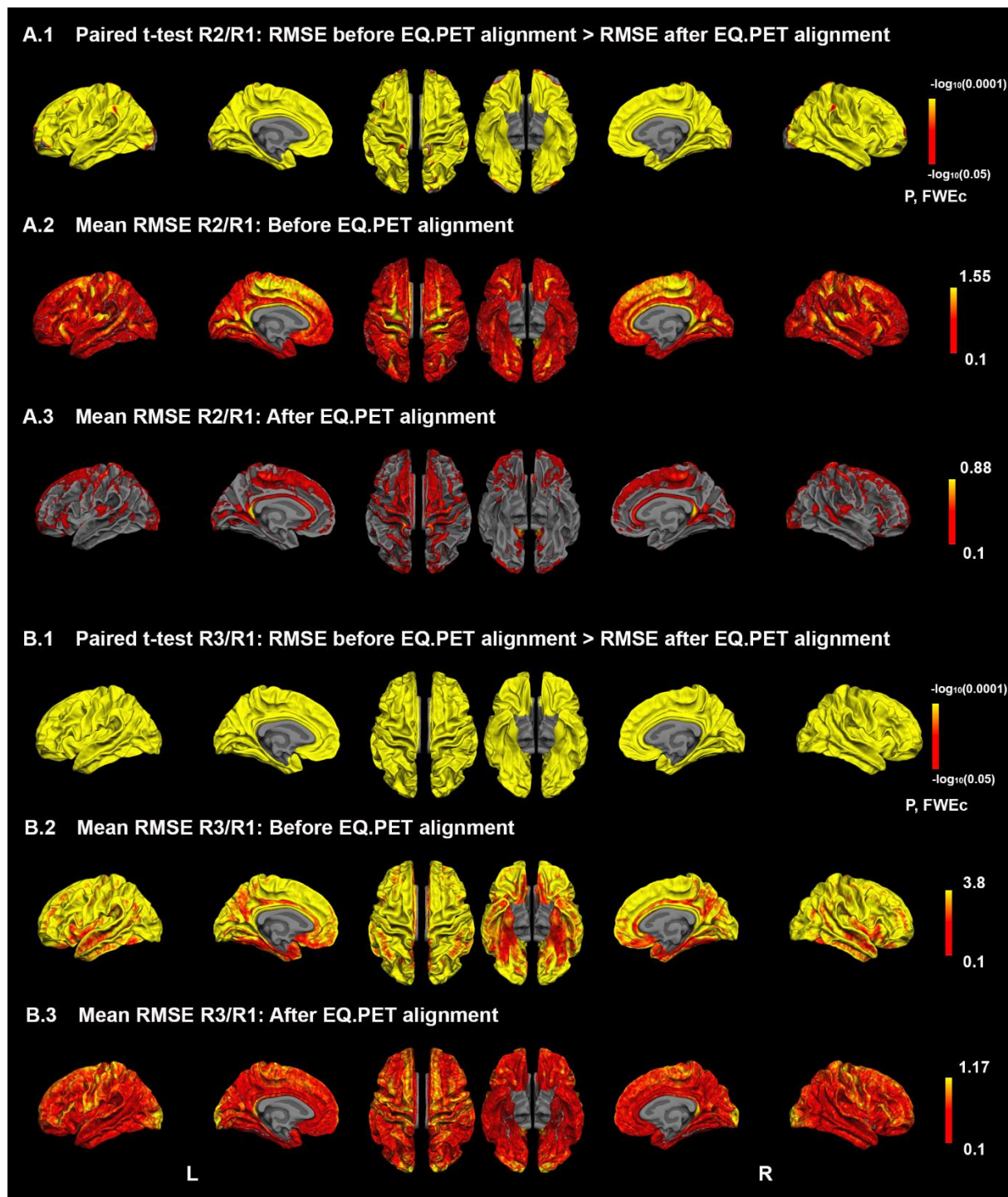


Figure 27 : T-tests appariés basés sur les cartes vertex-wise de RMSE et cartes vertex-wise de RMSE moyen sur l'ensemble des patients avant et après alignement EQ.PET entre les reconstructions cible et référence. Pour les comparaisons statistiques, les cartes vertex-wise de RMSE ont été obtenues à partir des cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE dans l'espace commun, lissées avec un noyau Gaussien 2D de 10 mm FWHM, et appariées par patient avant et après alignement EQ.PET. Tous les clusters montrés ont une p-value <0,05 après correction FWE. Les cartes de RMSE moyen sur l'ensemble des patients ont été obtenues à partir des cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE dans l'espace commun.

5.2.3. Transposition des résultats de la validation partielle à l'harmonisation des reconstructions Siemens/GE

La machine Siemens étant la plus récente, la résolution spatiale intrinsèque de cette machine est supérieure à celle de la machine GE. L'harmonisation aura donc lieu de la reconstruction cible Siemens vers la reconstruction de référence GE.

5.2.3.1. Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP/CT de la machine GE

Les 35 patients atteints d'EOAD utilisés dans cette étude ont été également acquis sur la machine GE RX Discovery un an avant leur acquisition sur la machine Siemens Biograph mCT-Flow. Les paramètres d'acquisition utilisés sont les mêmes que ceux explicités dans la partie 5.1.3.2 concernant l'étude clinique. Les données TEP ont été reconstruites par le biais d'un algorithme 3D OSEM+TOF avec 2 itérations et 35 sous-ensembles et sont constituées d'une série de 47 coupes axiales avec les paramètres suivants : FOV = $300 \times 300 \times 154 \text{ mm}^3$, matrice = $256 \times 256 \times 47$, taille des voxels = $1,17 \times 1,17 \times 3,27 \text{ mm}^3$. Ces reconstructions ont inclus les corrections de désintégration, de diffusion et des effets aléatoires, ainsi qu'un post-filtre Gaussien de 2 mm FWHM.

5.2.3.2. Alignement des reconstructions Siemens/GE

La validation partielle réalisée précédemment sur différentes reconstructions de la machine Siemens tend à mettre en avant l'harmonisation effectuée grâce à l'alignement EQ-PET par le moyen d'expériences sur le fantôme NEMA NU 2.

Les images Siemens ont ainsi été initialement reconstruites en utilisant une méthode itérative 3D OSEM+TOF avec les paramètres suivants déterminés de manière empirique afin d'atteindre une résolution spatiale correspondant grossièrement à celle des images reconstruites GE : 3 itérations et 21 sous-ensembles, 69 coupes axiales, FOV = $300 \times 300 \times 224 \text{ mm}^3$, matrice = $256 \times 256 \times 69$, taille des voxels = $1,17 \times 1,17 \times 3,25$

mm³. L'ensemble des corrections appliquées aux reconstructions GE l'ont également été aux reconstructions Siemens. Par la suite, des expériences avec le fantôme *NEMA NU 2* ont été réalisées à la fois sur la machine GE et Siemens, en utilisant les paramètres de reconstructions propres à chaque machine, afin de déterminer par alignement EQ·PET le filtre Gaussien optimal à appliquer aux reconstructions cibles Siemens. L'alignement EQ·PET indirect sur le standard EANM est utilisé ici puisqu'il a démontré l'obtention du filtre optimal pour l'harmonisation entre reconstructions de même type OSEM+TOF.

Nous avons déduit de l'alignement des reconstructions GE et Siemens sur le standard EANM (Figure 28), le filtre Gaussien optimal à appliquer aux reconstructions

$$\text{Siemens : } \sqrt{FWHM_{Siemens \rightarrow EARL}^2 - FWHM_{GE \rightarrow EARL}^2} = \sqrt{7^2 + 4.8^2} = 5.1 \text{ mm FWHM.}$$

La comparaison qualitative pour chaque patient des images TEP ¹⁸F-FDG reconstruites sur la machine GE par rapport à celles reconstruites sur la machine Siemens un an plus tard avec l'harmonisation fournie par EQ·PET nous révèle que l'image Siemens résultante après alignement est trop lissée comparativement à l'image GE initiale. Cette observation est visible sur la Figure 29 lorsque l'on compare la reconstruction GE d'un patient en 2015 (A) à la reconstruction Siemens de ce patient en 2016 suite à l'harmonisation EQ·PET (C).

Indirect EQ.PET alignment

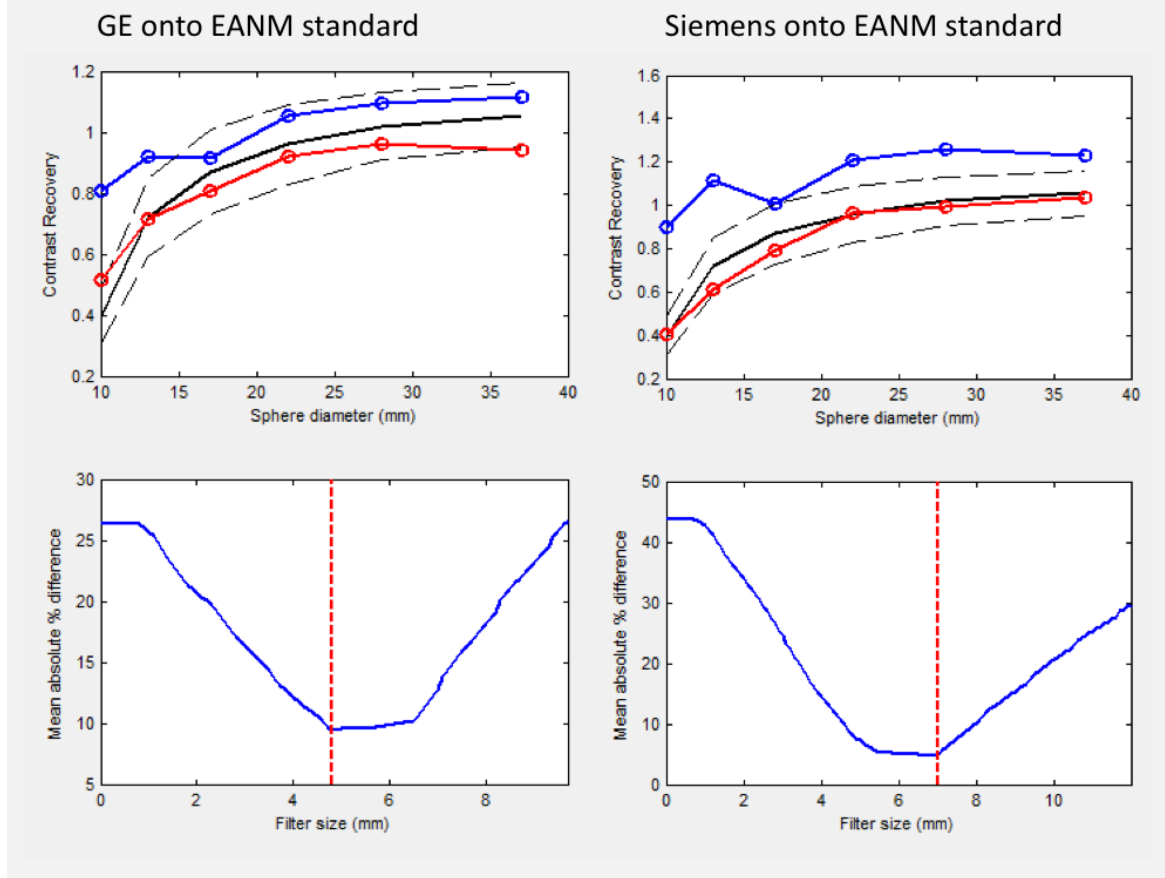


Figure 28 : Alignement EQ·PET des reconstructions GE (à gauche) et Siemens (à droite) avec le standard EANM de référence afin de calculer indirectement le filtre optimal EQ·PET par soustraction de type Pythagore basé sur les filtres identifiés par les lignes verticales rouges en pointillés sur les courbes MADP associées.

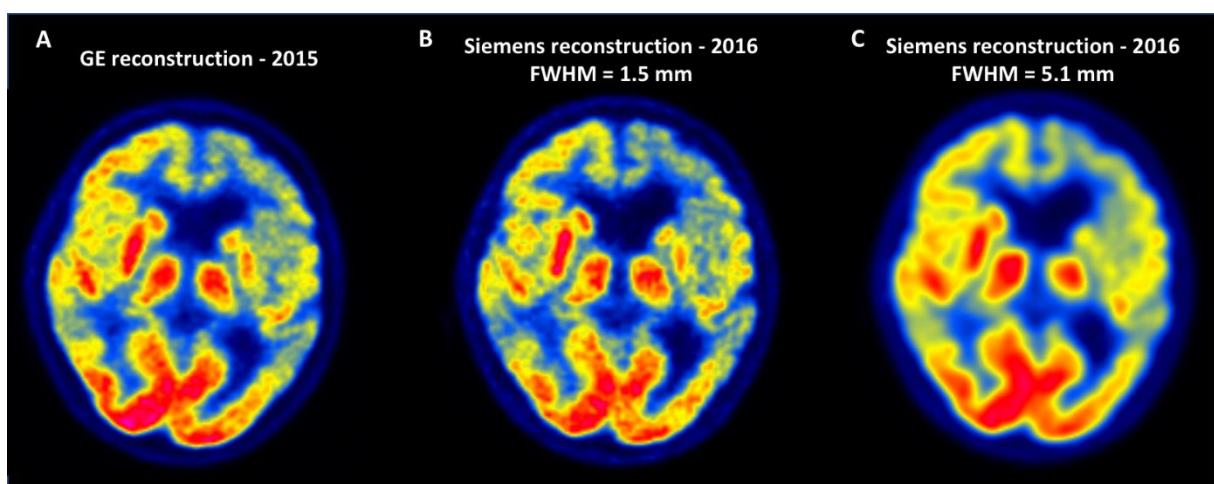


Figure 29 : Reconstructions d'un même patient sur la machine GE en 2015 (A) et sur la machine Siemens un an plus tard en 2016 avec un filtre gaussien en sortie de reconstruction égal à 1,5 mm FWHM (B) et 5,1 mm FWHM (C).

Le métabolisme des patients atteints d'EOAD ayant potentiellement évolué en un an, les comparaisons d'intensités moyennes définies sur des ROIs ou d'intensités de vertex ne sont plus viables, comme cela l'était pour la validation partielle. Afin de pallier à ce problème de comparaison uniquement qualitative, nous avons utilisé la routine « 3dFWHMx » du paquet logiciel AFNI (version 17.0.12⁵) afin d'estimer la résolution spatiale 3D des images natives reconstruites. Reprenant l'expérience de la validation partielle visant à aligner la reconstruction cible R_2 (OSEM+TOF - 6 itérations) avec la reconstruction de référence R_1 (OSEM+TOF - 2 itérations), la Figure 30 montre que filtre Gaussien optimal, minimisant le RMSE calculé à partir des estimations de résolution spatiale 3D, est égale à 2,1 mm FWHM. Ces résultats très proches de ceux obtenus avec l'alignement EQ-PET indirect (filtre optimal égal à 2,4 mm FWHM), permettent de valider l'utilisation de cette estimation de résolution spatiale en tant que métrique quantitative afin d'harmoniser de manière optimale des reconstructions de type OSEM+TOF.

Cette nouvelle métrique quantitative a ensuite été appliquée sur la base de patients atteints d'EOAD afin d'harmoniser les reconstructions cibles Siemens avec les reconstructions de référence GE. Les reconstructions Siemens ont été lissées itérativement avec un pas croissant et le RMSE basé sur les estimations de résolution spatiale GE et Siemens à chaque itération a été calculé. Le RMSE minimal a été obtenu avec un lissage Gaussien de 1,5 mm FWHM appliqué en sortie de reconstruction Siemens, alors qu'avec un lissage Gaussien de 5,1 mm FWHM (déterminé par EQ-PET) le RMSE était 10 fois supérieur.

⁵ <https://afni.nih.gov/>

Mean RMSE based on spatial resolution values across Early-Onset AD dataset according additional gaussian smoothing (R_2/R_1);

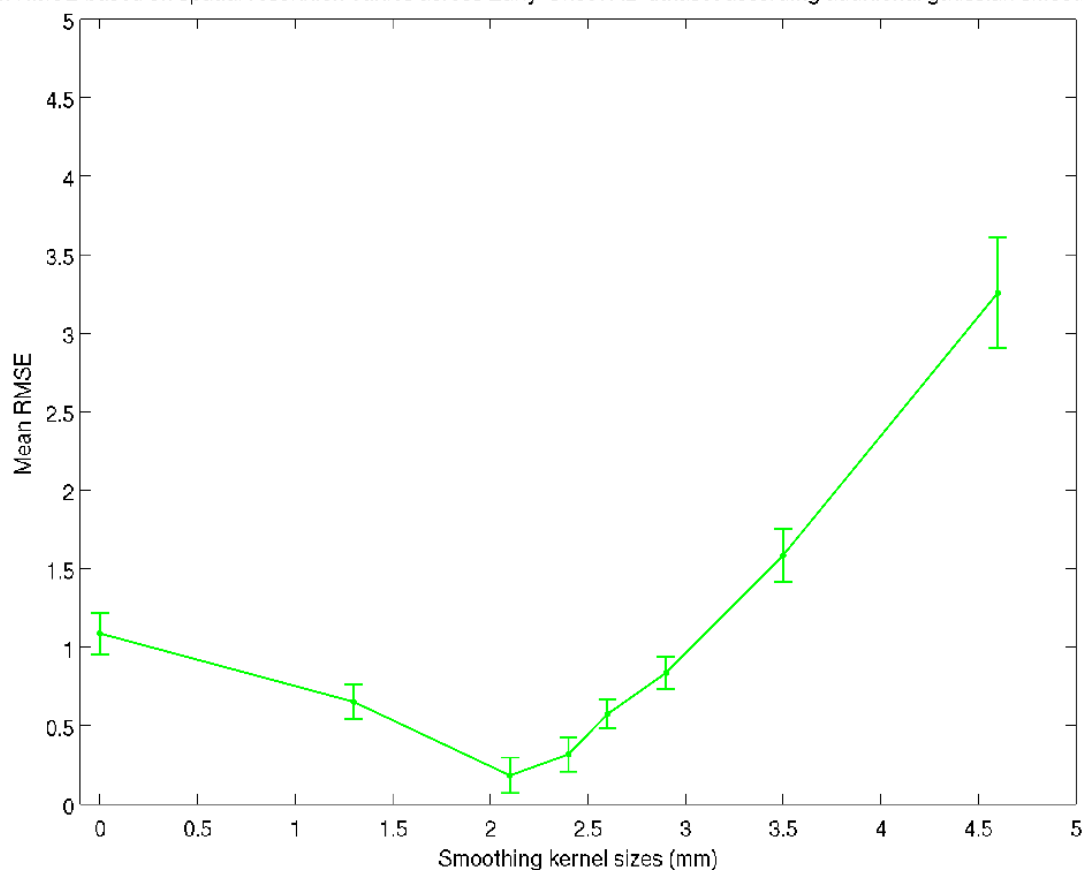


Figure 30 : RMSE moyen sur l'ensemble du set de patients atteints d'EOAD entre la reconstruction de référence R_1 et la reconstruction cible filtrée R_2 selon la taille du noyau Gaussien appliqué. Le RMSE a été calculé en fonction des estimations de résolution spatiale 3D fournies par la routine du logiciel AFNI sur les images natives reconstruites.

Qualitativement, on peut observer la proximité en termes de résolution spatiale entre la reconstruction GE d'un patient en 2015 (Figure 29A) et la reconstruction Siemens de ce même patient harmonisée grâce à la routine AFNI en 2016 (Figure 29B). Ces résultats ont été confirmés qualitativement sur plusieurs patients par trois cliniciens de médecine nucléaire spécialisés en imagerie cérébrale ayant effectué à l'aveugle et de manière indépendante ces comparaisons.

Une dernière vérification a été réalisée afin de valider cette procédure d'harmonisation et par conséquent la possibilité d'une analyse longitudinale TEP ^{18}F -FDG contenant à la fois des données GE et Siemens harmonisées. Nous avons défini pour chaque paire

de TEP ^{18}F -FDG natives GE et Siemens harmonisées, associée à chaque patient EOAD, deux sphères de rayon égal à 1 cm (volume = 4.19 cm³) dans chaque hémisphère au niveau de la matière blanche près des noyaux gris centraux avec le module MI Oncology (© Siemens Healthineers). Bien que le nombre de coups change d'une machine à l'autre, le nombre de coups volumique (Bq/mL) et le SUV moyen au sein de ces deux régions doivent être à peu près similaires si les machines sont correctement alignées. Les résultats présentés au Tableau 3 confirment la similarité du nombre de coups volumique et du SUV moyen dans ces régions entre les deux machines alignées, validant ainsi l'utilisation de données longitudinales contenant données GE et Siemens harmonisées par la méthode d'estimation de la résolution spatiale.

Tableau 3 : Vérification de l'homogénéité des données longitudinales avec le module MI Oncology (© Siemens Healthineers)

Volume d'intérêt	Mesures	GE OSEM+TOF_i2s35_g2	Siemens OSEM+TOF_i3s21_g1.5
Sphère WM gauche	Nb coups/volume (Bq/mL)	4952.9 ± 55.2	5008.91 ± 44.3
	SUV	2.48 ± 0.04	2.51 ± 0.03
Sphère WM droite	Nb coups/volume (Bq/mL)	5139.16 ± 42.1	5096.34 ± 39.3
	SUV	2.57 ± 0.05	2.55 ± 0.04

Les données quantitatives sont présentées sous la forme moyenne ± écart-type

5.3. Discussion

Le problème de la dépendance du SUV selon la reconstruction (ou le système d'acquisition) peut entraver la comparaison de données collectées avec des machines TEP différentes et gêner l'analyse de données longitudinales reconstruites avec des

algorithmes de reconstruction différents. Il a été montré que ce problème peut être résolu dans différentes applications oncologiques grâce au logiciel propriétaire EQ·PET pour la quantification harmonisée et le diagnostic optimal. Dans cette étude, nous avons examiné si EQ·PET pouvait être utilisé afin d'harmoniser l'absorption des images cérébrales TEP ^{18}F -FDG en minimisant les variabilités liées à la reconstruction, facilitant par conséquent la comparaison de données longitudinale de patients AD acquises sur deux machines différentes ou reconstruites en utilisant des algorithmes de reconstruction différents. A notre connaissance, c'est la première tentative d'utilisation d'EQ·PET sur des données cliniques cérébrales TEP ^{18}F -FDG.

Nous avons réalisé l'alignement EQ·PET en utilisant deux approches différentes (directe et indirecte) afin d'aligner des paires d'images cérébrales TEP ^{18}F -FDG reconstruites selon 3 protocoles différents : deux reconstructions avec OSEM+TOF mais un nombre d'itérations différent et une reconstruction avec OSEM+TOF+PSF. Le nombre de sous-ensembles a été fixé pour toutes ces reconstructions. Les analyses qualitatives et quantitatives des images TEP ^{18}F -FDG des 35 patients atteints d'AD, avant et après alignements EQ·PET, ont montré la capacité de la méthodologie EQ·PET à minimiser les variabilités induites par la reconstruction, menant par conséquent à des comparaisons harmonisées dans un contexte neurologique avec une performance relativement meilleure pour les reconstructions TOF que pour les reconstructions TOF+PSF. De plus, alors que la plupart des études récentes d'harmonisation sont basées uniquement sur des validations fantôme (Akamatsu *et al.*, 2016; Habert *et al.*, 2016; Ikari *et al.*, 2016), cette étude a utilisé des données cliniques cérébrales TEP, avec leurs variabilités inter-sujets inhérentes additionnées, et a montré le potentiel

important et la fiabilité de la technologie EQ-PET afin d'harmoniser quantitativement des images cérébrales reconstruites différemment. Cela a été réalisé en utilisant une approche surfacique pour analyser les données corticales, ce qui a optimisé le lissage spatial (en raison de la topologie de la feuille corticale) et le recalage inter-sujet (Hagler *et al.*, 2006; Frost *et al.*, 2014) comparativement à l'utilisation d'une approche volumique, particulièrement dans le cas de patients atrophiés. Cette analyse surfacique correspond à celle de l'étude transversale des patterns hypométaboliques chez les formes sporadiques d'EOAD présentée au Chapitre 6.

L'harmonisation selon les machines ou les centres pour les essais multicentriques en imagerie cérébrale TEP a été l'un des accomplissements des études *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) précédentes (Jagust *et al.*, 2010; Weiner *et al.*, 2013). Les analyses des sous-groupes de données acquises potentiellement avec des machines TEP différentes ont nécessité l'uniformisation de la résolution sur l'ensemble des machines afin de garantir la robustesse des analyses longitudinales. En effet, les différences hautes fréquences, principalement liées à la résolution de l'image, ont été montrées comme le facteur le plus influent (ou dominant) dans la variabilité liée à la reconstruction et ont été corrigées par application d'un lissage optimal, déterminé par des expériences sur le fantôme Hoffman 3D afin d'harmoniser la résolution (Joshi *et al.*, 2009). La méthodologie EQ-PET est similaire à cette correction hautes fréquences en essayant d'aligner une reconstruction cible avec une reconstruction de référence par application d'un lissage optimal déterminé par des expériences sur le fantôme NEMA NU 2 (Kelly and Declerck, 2011). Peu importe l'alignement EQ-PET direct ou indirect sur la reconstruction de référence, le filtre optimal estimé était toujours plus large pour

les reconstructions OSEM+TOF+PSF que OSEM+TOF. Cela était attendu en raison de la plus haute résolution et du plus haut contraste induits par la modélisation PSF (Panin *et al.*, 2006; Prieto *et al.*, 2015). Ces améliorations de résolution et de contraste dans les images OSEM+TOF+PSF étaient visuellement appréciables sur les images natives normalisées en intensité comparativement aux images OSEM+TOF. En général, plus les images sont spatialement résolues, en raison d'un nombre plus élevé d'itérations ou de l'utilisation de la modélisation PSF, plus l'absorption corticale ^{18}F -FDG est élevée. Ce phénomène est remarquable qualitativement à la fois sur les images natives normalisées en intensité ou les images de soustraction voxel-wise des images de référence à celles reconstruites avec PSF avant l'harmonisation EQ·PET. EQ·PET a permis, pour les deux types de reconstructions OSEM+TOF et OSEM+TOF+PSF, la détermination d'un lissage Gaussien optimal additionnel nécessaire pour minimiser les métriques RMSE lorsque la correction du PVE était appliquée. La validation de la méthodologie EQ·PET sur des patients atrophiés a permis de mettre en évidence l'importance de la correction du PVE en imagerie cérébrale TEP ^{18}F -FDG (Fazio and Perani, 2000). En effet, non seulement l'absence de correction des effets de volume partiel a toujours mené à des métriques RMSE plus élevées, mais également à une estimation non précise du filtre EQ·PET optimal, celui qui optimise le RMSE entre les reconstructions alignées. De plus, les métriques RMSE basées sur les intensités vertex-wise sont apparues plus fiables et moins sensibles à la variabilité que celle basées sur les intensités moyennes à l'intérieur de ROIs en raison de l'échelle plus fine de l'évaluation. Cela est en accord avec les résultats sur le fantôme digital 3D de Hoffman publié précédemment par Joshi *et al.* (Joshi *et al.*, 2009). Les métriques RMSE basées

sur les intensités vertex-wise ont été moins impactées par le PVE, moins dispersées entre les patients, moins fluctuantes entre l'espace natif et l'espace commun, et la réduction de RMSE a été significativement plus grande comparativement aux métriques RMSE basées sur les intensités moyennes à l'intérieur des ROIs. Finalement, le choix de l'espace natif ou commun a eu peu d'impact sur le calcul des métriques RMSE. Cela pourrait s'expliquer premièrement par l'utilisation de la même transformation rigide sur toutes les reconstructions TEP vers l'image IRM T1 correspondante pour chaque patient, et deuxièmement par la normalisation spatiale optimisée dans l'approche surfacique comparativement à l'approche volumique classique (Frost *et al.*, 2014).

Cependant, des différences existent selon que l'alignement EQ·PET ait été réalisé entre des reconstructions OSEM+TOF avec un nombre d'itérations différent, ou entre des reconstructions OSEM+TOF+PSF et OSEM+TOF. Alors que le filtre EQ·PET dans le premier cas a été indirectement déduit de l'alignement des deux reconstructions sur le standard EANM, dans le deuxième cas le filtre EQ·PET optimal a été calculé directement de l'alignement des reconstructions OSEM+TOF+PSF avec OSEM+TOF. Cela pourrait s'expliquer par les changements importants dans la distribution de l'activité (résolution et contraste) induits par l'algorithme PSF comparativement à l'OSEM classique. Dans les deux cas, les courbes MAPD étaient strictement convexes avec un minimum global clair correspondant à la taille du filtre EQ·PET optimal. De plus, la réduction de la variabilité liée à la reconstruction, mesurée par la réduction de RMSE entre chaque paire de reconstructions avant et après alignement, a été significative à la fois pour les reconstructions OSEM+TOF et les reconstructions

OSEM+TOF+PSF. Même si la réduction de RMSE a été relativement plus importante lors de l'alignement des reconstructions OSEM+TOF+PSF avec la reconstruction OSEM+TOF, EQ·PET n'a pas semblé apporter de réduction de variabilité à un niveau satisfaisant entre ces deux reconstructions au niveau du cortex. Cela pourrait être un effet potentiel de l'artéfact de Gibbs se manifestant comme un artéfact d'hypermétabolisme sur le ruban cortical induit par l'algorithme PSF (Snyder *et al.*, 1987; Zeng, 2011; Rahmim *et al.*, 2013). Dans un tel cas, une attention doit être apportée lors de l'interprétation visuelle ou de la quantification des différences entre les images OSEM+TOF+PSF avec OSEM+TOF qui ont été alignées avec l'outil EQ·PET. Les corrections hautes fréquences ne devraient pas être appliquées afin d'harmoniser les reconstructions PSF avec le standard OSEM ou devraient être restreintes à l'harmonisation entre reconstructions basées uniquement sur l'algorithme PSF.

Cette étude a cependant quelques limites. Le fantôme *NEMA NU 2* ne représente pas fidèlement les structures cérébrales, puisqu'il est utilisé habituellement dans un contexte oncologique où les sphères représentent des petites lésions. De plus, une variabilité de reconstruction résiduelle était toujours présente après l'alignement EQ·PET des reconstructions OSEM+TOF des données cérébrales TEP ^{18}F -FDG. Cela pourrait être dû à l'absence de correction basse fréquence, au choix d'un noyau de lissage isotrope pour la correction haute fréquence, ou bien aux variations inter-sujets d'absorption du ^{18}F -FDG. Enfin, lors de la transposition des résultats de la validation partielle à l'harmonisation des reconstructions Siemens sur les reconstructions GE, l'alignement EQ·PET s'est révélé biaisé car les reconstructions harmonisées par cette méthode sont apparues trop lissées par rapport aux reconstructions GE. Cette contre-performance

de l'outil EQ·PET lorsqu'il a été appliqué à la réduction de la variabilité liée à la reconstruction entre machines TEP de constructeurs différents pourrait s'expliquer par diverses raisons : (i) erreur de dosage du ^{18}F -FDG ou mélange non uniforme de la solution dans le fantôme *NEMA NU 2* pour l'acquisition GE ; ou (ii) erreur de calibration lors de la préparation du fantôme *NEMA NU 2* pour l'acquisition GE.

En conclusion, cette étude a évalué le potentiel de la méthodologie EQ·PET, une procédure d'harmonisation bien connue en oncologie corps-entier basée sur des expériences sur le fantôme *NEMA NU 2*, afin de réduire la variabilité liée à la reconstruction entre les images cérébrales TEP ^{18}F -FDG. EQ·PET a réussi à trouver le lissage optimal minimisant les métriques RMSE calculées sur un set de données TEP ^{18}F -FDG cérébrales de patients atteints d'EOAD. Cependant, des variabilités modérées persistaient après l'harmonisation des reconstructions PSF avec des reconstructions standard non-PSF OSEM, suggérant que des précautions devraient être prises lors de l'utilisation de la modélisation PSF. Des études plus approfondies devront être mises en œuvre afin de transposer l'utilisation de la méthodologie EQ·PET pour l'harmonisation de reconstructions provenant de machines TEP de constructeurs différents.

CHAPITRE 6

Analyse transversale des patterns hypométaboliques des formes sporadiques d'EOAD

Ce chapitre est dédié à l'étude des patterns hypométaboliques caractéristiques des différentes formes sporadiques d'EOAD et des corrélations avec la performance neuropsychologique à l'inclusion, tout en régressant l'effet de l'atrophie de la matière grise compte tenu de son impact potentiel majeur sur le métabolisme. L'originalité méthodologique mise en avant dans cette étude est l'analyse surfacique des cartes métaboliques sur le ruban cortical.

6.1. Matériels et méthodes

6.1.1. Participants

Un total de 119 patients issus de la cohorte COMAJ remplissaient le critère d'AD probable et ont été inclus dans cette étude prospective en Février 2016. 65 patients ont été classifiés comme forme sporadique d'EOAD avec la disponibilité à l'inclusion des données TEP ¹⁸F-FDG et IRM T1. Après vérification de la qualité des images prétraitées, seuls 54 patients atteints de forme sporadique d'EOAD ont été conservés dans l'étude. Parmi ces 54 patients, 29 ont été classifiés comme formes typiques et les

25 restants comme formes atypiques (trouble langagier : 5 ; trouble visuospatial : 10 ; trouble exécutif : 10).

La Figure 31 ci-dessous décrit le processus séquentiel d'inclusion avec des informations chiffrées de la perte progressive de patients en fonction des critères d'inclusion, de la disponibilité des données d'imagerie ainsi que du contrôle qualité des prétraitements effectués sur ces données.

6.1.2. Évaluation neuropsychologique

La batterie de tests cliniques et neuropsychologiques a été identique à celle décrite dans le Chapitre 4.

6.1.3. Acquisition des données d'imagerie

Les protocoles d'acquisition TEP et IRM ont été identiques à ceux décrits dans le Chapitre 4.

6.1.4. Traitement des données d'imagerie et analyses statistiques

6.1.4.1. Stratégie de traitement

Pour chaque patient, les cartes métaboliques corticales et sous-corticales furent générées et analysées en plusieurs étapes, en utilisant des approches respectives basées sur la surface et le volume. Ces étapes incluaient le prétraitement des images IRM T1 et TEP ^{18}F -FDG, la génération de cartes d'atrophie de la matière grise et métaboliques, la normalisation spatiale des images dans un espace commun, et les analyses statistiques basées sur des méthodes de permutation.

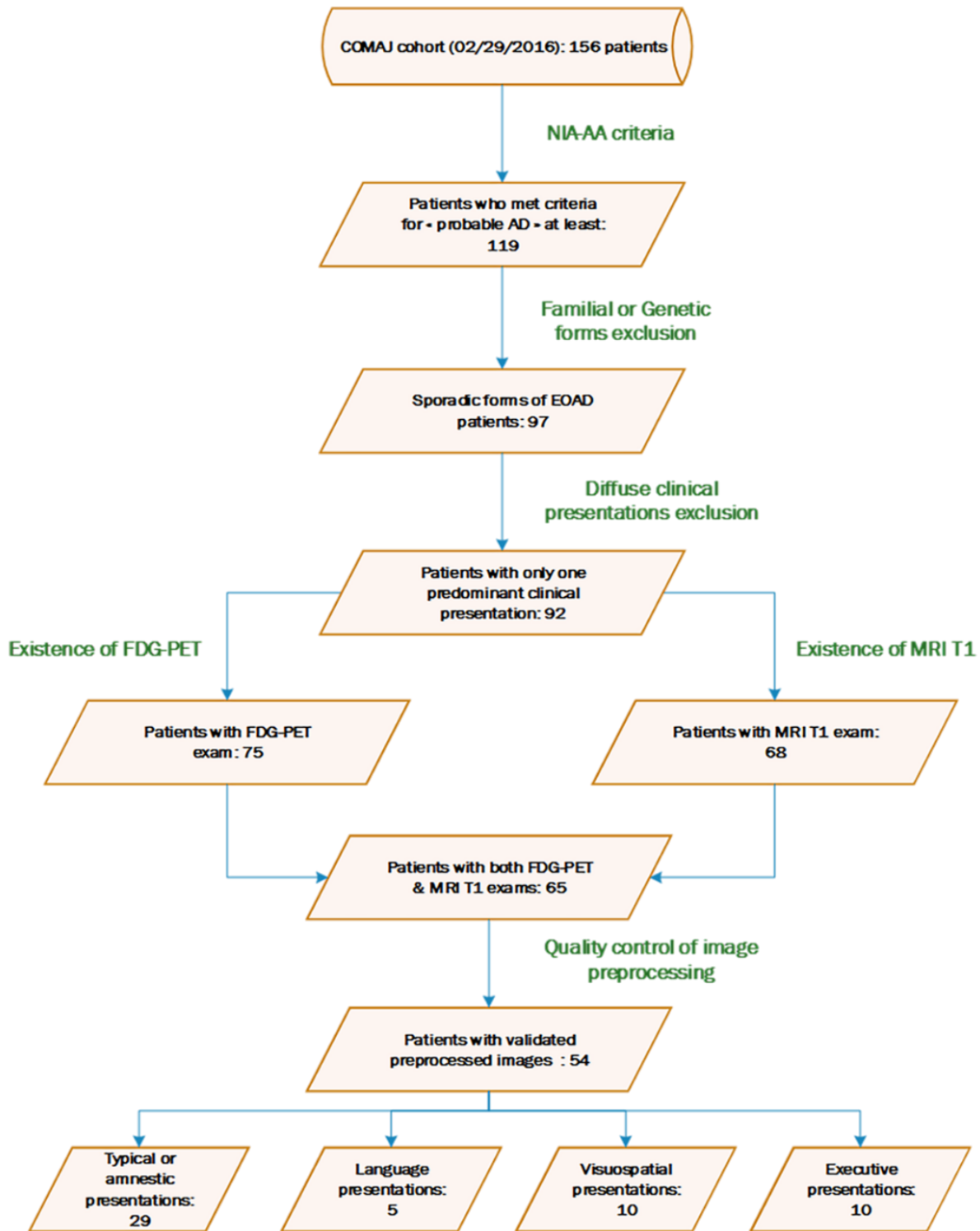


Figure 31 : Diagramme séquentiel décrivant étape par étape le processus de sélection des données d'imagerie de l'inclusion initiale des patients jusqu'à l'obtention finale des variantes cliniques sporadiques d'EOAD disponibles pour les analyses de groupes en imagerie

Les principaux objectifs de cette approche étaient :

1. De comparer les patterns métaboliques des formes typiques et atypiques et par la suite de chaque paire de sous-types sporadiques (typique, langagier, visuel ou exécutif), tout en régressant l'effet de l'épaisseur corticale (pour les cartes corticales) ou du volume de matière grise (pour les cartes sous-corticales)
2. D'évaluer les corrélations linéaires entre les cartes métaboliques et les scores neuropsychologiques, tout en régressant de nouveau l'effet de l'épaisseur corticale ou du volume de matière grise
3. De réaliser des analyses de conjonction sur les résultats obtenus aux étapes (1) et (2).

Contrairement aux structures corticales dont l'analyse surfacique est avantageuse (Hagler *et al.*, 2006; Frost *et al.*, 2014), les structures sous-corticales de par leur géométrie sont mieux analysées dans l'espace 3D tant au point de vue du lissage spatial que des comparaisons entre sujets (Glasser *et al.*, 2013). Dans la présente étude, nous avons considéré les structures sous-corticales suivantes : les noyaux thalamiques, caudés et accumbens, les putamens, les pallidums, les hippocampes et amygdales. Le diagramme de flux séquentiel détaillant l'ensemble des traitements est présenté à la Figure 32.

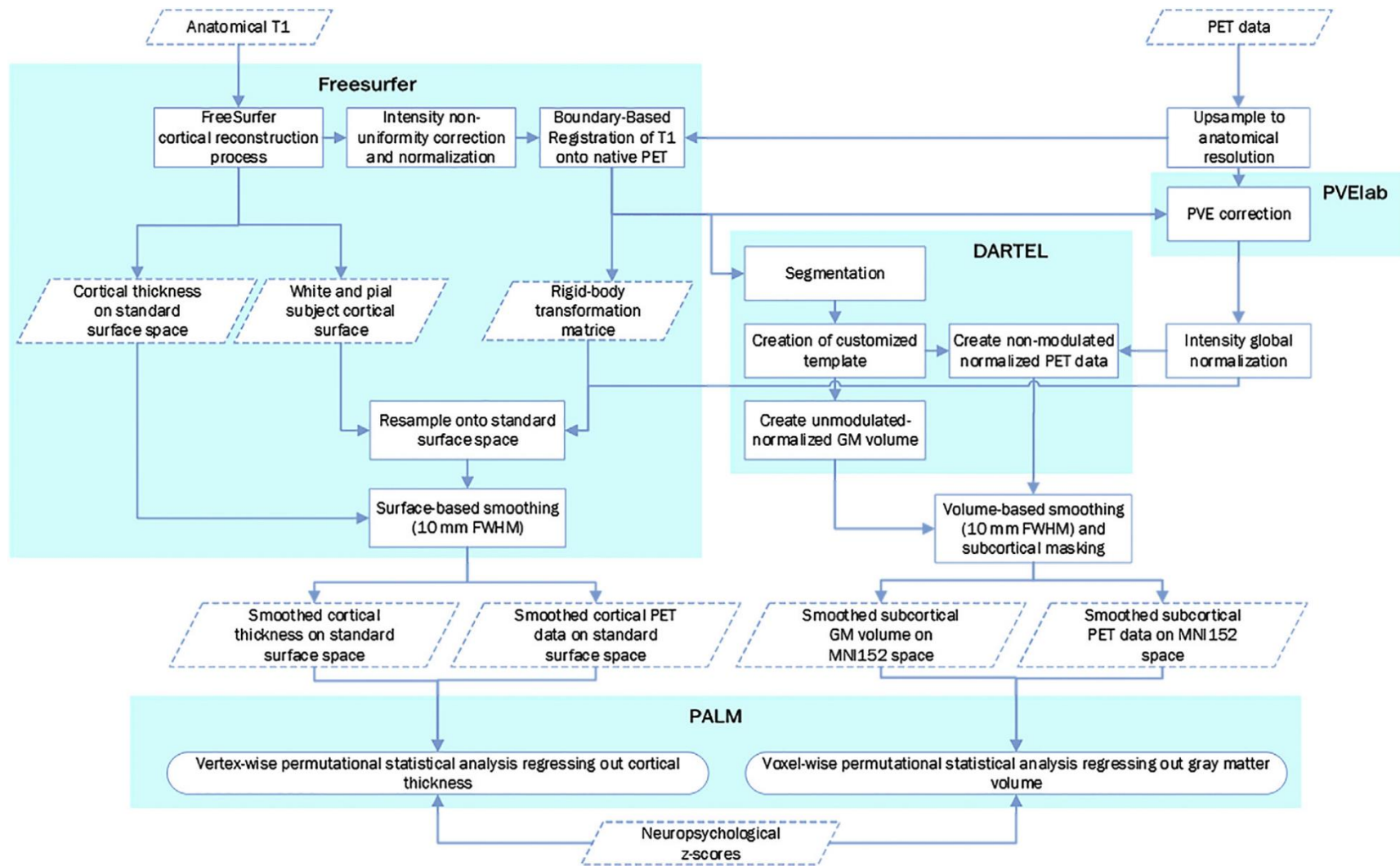


Figure 32 : Diagramme de flux décrivant étape par étape les prétraitements des données TEP ¹⁸F-FDG/IRM T1 et les analyses statistiques

6.1.4.2. Analyse des données d'imagerie

Prétraitements des IRM T1

Les IRM structurales pondérées T1 ont été traitées avec le logiciel Freesurfer (version 5.3.0⁶), utilisant l'outil intégré de reconstruction corticale. Cela inclut des prétraitements : correction des non-uniformités de signal, normalisations spatiales et des signaux, extraction de cerveau, segmentation des tissus cérébraux, et modélisation des surfaces corticales internes (white) et externes (pial) en surfaces constituées de triangles (Dale, 1999). L'outil Freesurfer permet également de déterminer l'épaisseur corticale de manière surfacique : à chaque vertex elle est exprimée comme la distance entre les surfaces corticales internes et externes du cortex cérébral (Fischl and Dale, 2000). Après l'inflation et le paramétrage, les modèles de surface corticale ont été recalés sur un template de surface commune (espace standard) en utilisant une procédure de recalage multi-échelle, non rigide et sphérique qui minimise les différences de modèle de pliage d'un individu à l'autre (Fischl *et al.*, 1999b). Par la suite, les IRM T1 ont été recalées sans ré-échantillonnage dans l'espace natif des images TEP en utilisant un recalage rigide avec un affinement basé sur les contours (Greve and Fischl, 2009). La matière grise a été segmentée à partir des images T1 recalées, en utilisant la routine « Segment » implémentée dans le logiciel *Statistical Parametric Mapping* (SPM, version 12⁷). Enfin, l'algorithme *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra* (DARTEL) a été utilisé afin de générer un template spécifique à l'étude en recalant de manière non-linéaire les images de matière grise

⁶ <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

⁷ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

segmentées dans un espace commun, permettant une normalisation spatiale en volume plus précise en cas d'atrophie corticale (Ashburner, 2007).

Chaque fois que des erreurs liées à l'extraction de cerveau, la segmentation, la normalisation d'intensité, au mauvais positionnement de la surface pial ou à un défaut topologique ont été détectées durant le pipeline de prétraitements transversal, des corrections manuelles des données IRM T1 prétraitées⁸ ont été effectuées et les surfaces corticales ont été automatiquement régénérées. Les patients avec des erreurs excessives après ces corrections semi-automatiques ont été exclus des analyses statistiques (Figure 31).

Prétraitements des images TEP ¹⁸F-FDG

Les images TEP ont été interpolées à la même résolution que les IRM T1 recalées, i.e. 1 x 1 x 1 mm³. Cette interpolation n'a pas introduit de bruit additionnel dans les images TEP et a permis une correction de l'effet de volume partiel – *Partial Volume Effect* (PVE) – plus précise avec la méthode modifiée de Müller-Gärtner (Rousset *et al.*, 2007) sur les IRM T1 haute résolution. Le PVE a été corrigé en utilisant le logiciel PVElab (Quarantelli *et al.*, 2004). Finalement, une normalisation d'intensité globale a été appliquée aux images TEP corrigées du PVE afin de contrôler les différences d'absorption du ¹⁸F-FDG entre sujets. Il a été montré que cette normalisation fournissait un plus grand contraste dans la différenciation entre les patients atteints d'AD (Küntzelmann *et al.*, 2013).

⁸ <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Edits>

Génération des cartes surfaciques d'épaisseur corticale et de TEP ¹⁸F-FDG

Les cartes natives d'épaisseur corticale ont été calculées en utilisant l'outil de reconstruction corticale de Freesurfer. Les images TEP ¹⁸F-FDG prétraitées ont été mappées dans l'espace surfacique natif du patient avec une fraction de projection égale à 0,5 (i.e., la moitié de la distance entre les surfaces corticales internes et externes). Les cartes surfaciques d'épaisseur corticale et de TEP ¹⁸F-FDG ont été subséquemment recalées sur le template surfacique commun et lissées en utilisant un noyau Gaussien 2D de 10 mm FWHM.

Génération des cartes volumiques sous-corticales de matière grise et de TEP ¹⁸F-FDG

Les images de matière grise natives ont été normalisées spatialement sur le template spécifique à l'étude créé avec l'algorithme DARTEL, en utilisant les champs de déformations individuels, et par la suite recalées de manière affine dans l'espace du MNI. Les champs de déformations DARTEL calculés à partir des IRM T1 ont été appliqués aux images TEP ¹⁸F-FDG prétraitées correspondantes, afin d'obtenir un recouvrement exact anatomiquement entre la matière grise et les images TEP dans l'espace du MNI. Pour préserver les intensités des images originales et permettre une interprétation plus précise du signal TEP, la modulation n'a pas été appliquée aux cartes normalisées de matière grise ou de TEP prétraitées. Les images de matière grise et TEP non-modulées et normalisées furent par la suite lissées en utilisant un noyau Gaussien 3D isotrope de 10 mm FWHM, après application d'un masque contenant uniquement les structures sous-corticales d'intérêt (Patenaude *et al.*, 2011; Glasser *et al.*, 2013).

6.1.4.3. *Analyses statistiques*

Données démographiques et cliniques à l'inclusion

Toutes les analyses statistiques des données démographiques et cliniques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 3.3.0⁹) (Team, 2016). Les différences entre les groupes ont été évaluées à l'aide d'une ANOVA pour les variables continues, suivie de *post-hoc* t-tests si nécessaires en utilisant la correction *False Discovery Rate* (FDR) pour les comparaisons multiples (Benjamini and Hochberg, 1995). Les statistiques du Chi-deux ont été calculées sur les variables catégorielles afin d'évaluer les différences entre les groupes. La significativité statistique a été déterminée à $p < 0,05$ pour tous les tests.

Analyse par permutation de modèles linéaires : analyses vertex-wise et voxel-wise

Dans un modèle linéaire général, des tests paramétriques peuvent être appliqués si les erreurs sont indépendantes et distribuées de manière normale et identique. Cependant, les échantillons de taille restreinte (comme c'est le cas dans la présente étude) sont moins susceptibles d'avoir une distribution normale et des tests non-paramétriques devraient être appliqués. Ainsi, nous avons appliqué une inférence par permutation pour le modèle linéaire général, un type de méthode non-paramétrique afin de fournir un contrôle exact des faux positifs tout en faisant seulement de faibles hypothèses sur les données (Winkler *et al.*, 2014).

⁹ <https://www.r-project.org>

Le package *Permutation Analysis of Linear Models* (PALM, version alpha95¹⁰) a été préféré en raison de sa capacité à gérer à la fois des données volumiques et surfaciques, ainsi que la possibilité de définir des régresseurs voxel-wise (pour les images volumiques de matière grise) ou vertex-wise (pour les cartes d'épaisseur corticale) (Winkler *et al.*, 2014). Des statistiques de type *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE) ont été calculées (Smith and Nichols, 2009). Celles-ci offrent la possibilité d'effectuer une inférence cluster-wise sans qu'il soit nécessaire de spécifier un seuil arbitraire de formation de cluster, comme cela est nécessaire lors de l'utilisation de la théorie des champs aléatoires gaussiens (Friston *et al.*, 1996). Une correction de type *FamilyWise Error rate* (FWE) a été utilisée pour les comparaisons multiples (Holmes *et al.*, 1996). Les clusters significatifs ont été reportés pour des p-values corrigées inférieures à 0,05 et une surface ou un volume de valeur minimale égale à 90 mm² ou 186 mm³ respectivement (afin de tenir compte de la résolution spatiale de la machine TEP).

Dans le cas de l'analyse du métabolisme sur la surface corticale (respectivement les volumes sous-corticaux), des analyses statistiques ont été effectuées pour évaluer comment le métabolisme était réduit chez les patients atteints d'EOAD sporadique selon la séquence suivante :

1. Une ANOVA avec test F a d'abord été réalisée en utilisant les données corticales TEP ¹⁸F-FDG vertex-wise (respectivement sous-corticales TEP ¹⁸F-FDG voxel-wise) en tant que variable dépendante et l'épaisseur corticale (respectivement

¹⁰ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/PALM>

- le volume de matière grise) en tant que régresseur, tout en masquant uniquement les zones corticales (respectivement les structures sous-corticales).
2. Si le test F était significatif, des *post-hoc* t-tests entre les formes typiques et atypiques ont été réalisés en premier, suivis de comparaisons détaillées entre chaque paire de sous-types sporadiques d'EOAD. Compte tenu de la taille de nos échantillons, le nombre de permutations a été fixé à 10 000 afin d'obtenir des p-values précises (Winkler *et al.*, 2014).
 3. Par la suite, des corrélations linéaires ont été effectuées entre les données corticales TEP ¹⁸F-FDG (respectivement sous-corticales) et les scores neuropsychologiques en utilisant l'épaisseur corticale (respectivement le volume de matière grise sous-cortical) en tant que covariable d'imagerie.
 4. Enfin, des analyses de conjonction ont été réalisées entre les patterns hypométaboliques identifiés chez chaque variante clinique sporadique d'EOAD et ceux révélés par la corrélation linéaire avec les scores neuropsychologiques représentatifs du domaine cognitif associé. En se basant sur les cartes de probabilités corrigées ($p < 0,05$), la conjonction consiste à prendre uniquement les vertex (respectivement les voxels) inclus dans les deux cartes de patterns hypométaboliques et d'attribuer la p-value la moins significative des deux (Winkler *et al.*, 2016).

6.2. Résultats

6.2.1. Participants

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les patients exclus et inclus en ce qui concerne la répartition des formes cliniques, l'âge d'inclusion ou l'éducation. Cependant, la durée de la maladie était significativement plus élevée chez les patients exclus qu'inclus et le stade de la maladie était nettement plus sévère chez les patients exclus qu'inclus (voir Tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4 : Comparaisons entre les caractéristiques des patients atteints d'EOAD inclus et exclus

	Excluded	Included	<i>p</i>
<i>n</i>	65	54	
Clinical form of EOAD (typical/language/visuospatial/executive)	37/4/6/10	29/5/10/10	0.0666
Age at inclusion (years)	59.46 ± 4.54	58.72 ± 3.89	0.3534
Education (years)	10.13 ± 2.69	9.5 ± 2.84	0.2585
Disease duration (years)	6.11 ± 3.04	4.84 ± 2.68	0.0271 ^a
MMSE	11.66 ± 7.63	16.24 ± 6.39	0.0007 ^b

Continuous values are presented as mean ± SD

Differences between groups were assessed using t-tests for continuous variables and χ^2 for categorical data.

^aExcluded group > Included group, $p < 0.05$

^bExcluded group < Included group, $p < 0.001$

MMSE = Mini-Mental State Examination

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints d'EOAD sporadique inclus sont présentées Tableau 5. Les patients atteints d'EOAD étaient dans un stade modéré de la maladie (moyenne MMSE : 16,65 ± 5,96). Aucune différence démographique, de biomarqueurs du CSF ou de sévérité de la maladie n'a été montrée entre les formes typiques, langagières, visuospatiales ou exécutives. Les

tests neuropsychologiques les plus représentatifs d'un domaine cognitif et distinguant significativement les phénotypes cliniques des formes sporadiques d'EOAD étaient : VAT pour la mémoire épisodique, DO80 pour les fonctions langagières et Beery VMI pour les capacités visuospatiales. Toutes les variantes cliniques semblaient être affectées d'un point de vue exécutif et aucun test neuropsychologique des fonctions exécutives ne s'est révélé significatif. Par la suite, les analyses vertex-wise de corrélations entre le métabolisme et ces scores neuropsychologiques ont ainsi été réalisées sur l'ensemble des patients ayant pu effectuer les tests : 38 patients pour le VAT, 34 pour le Beery VMI et 37 pour la DO80 (voir Tableau 5). Seuls les patients visuospatiaux ont été exclus de la corrélation impliquant les fonctions langagières, puisque leurs agnosies visuelles pouvaient interférer avec le test DO80.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques selon les formes cliniques sporadiques d'EOAD

	Typical	Language	Visuospatial	Executive	<i>p</i>
<i>n</i>	29	5	10	10	
Gender (woman/man)	18/11	3/2	5/5	7/3	0.8577
Age at inclusion (years)	59.31 ± 4.19	60.4 ± 4.10	58.84 ± 3.12	56.05 ± 2.52	0.0927
Education (years)	8.9 ± 2.93	10 ± 1.22	10.1 ± 3.25	10.4 ± 2.63	0.4143
Handedness (R/L/A)	28/1/0	5/0/0	9/0/1	10/0/0	0.7163
Age at Onset (years)	53.69 ± 3.46	56.39 ± 2.76	54.13 ± 2.73	52.92 ± 2.6	0.2432
Disease duration (years)	5.61 ± 3.06	4 ± 1.59	4.71 ± 1.94	3.13 ± 1.59	0.0665
Aβ ₄₂ (pg/ml)	443.6 ± 146.5	593 ± 100.7	427.6 ± 174.7	621.6 ± 70.9	0.0816
Total Tau (pg/ml)	728.2 ± 310.7	492.4 ± 273.4	743.6 ± 281.6	655.3 ± 228	0.3418
p-Tau (pg/ml)	106.3 ± 42.6	83.8 ± 21.1	106.6 ± 64.5	84.8 ± 30.8	0.4738
MMSE	15.9 ± 6.34	18.2 ± 3.83	14 ± 7.76	18.5 ± 5.89	0.3948
CDR	1.17 ± 0.75	0.9 ± 0.65	1.4 ± 0.66	1.1 ± 0.7	0.6107
VAT	2.38 ± 2.92 (8 NA)	7.4 ± 4.56	8 ± 5.2 (7 NA)	5.56 ± 4.67 (1 NA)	0.0119 ^a
D080	72.22 ± 9.54 (6 NA)	53 ± 17.58	44.5 ± 20.27 (6 NA)	72.22 ± 7.56 (1 NA)	7.417e-05 ^b
Beery VMI	18.94 ± 4.08 (12 NA)	18.75 ± 0.5 (1 NA)	12.5 ± 2.08 (6 NA)	18.88 ± 4.68 (1 NA)	0.0383 ^c
Letter fluency	10.57 ± 7.16 (6 NA)	6.2 ± 3.96	12.29 ± 11.6 (3 NA)	9.67 ± 8.22 (1 NA)	0.6128

Continuous values are presented as mean ± SD

^aTypical group < Language, Visuospatial and Executive groups, *p* < 0.05

^b(Language group < Typical and Executive groups, *p* < 0.01) & (Visuospatial group < Typical and Executive groups, *p* < 0.001)

^cVisuospatial group < Typical, Language and Executive groups, *p* < 0.05

A = ambidextrous; CDR = Clinical Dementia Rating; MMSE = Mini-Mental State Examination; R = right; L = left; VAT = Visual Association Test; D080 = confrontation naming of 80 images; Beery VMI = Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration; Letter fluency = Lexical (letter P) verbal fluency; NA = Not Available

6.2.2. Contrastes vertex- et voxel-wise entre les sous-formes sporadiques d'EOAD

6.2.2.1. *Comparaison des présentations typiques et atypiques*

L'ANOVA a révélé l'existence de différences entre les groupes de patients. Les *post-hoc* t-tests entre les variantes cliniques ont été calculés afin de comparer le métabolisme entre ces derniers. L'intérêt premier était d'opposer les formes typiques aux formes atypiques d'EOAD. Des patterns hypométaboliques significatifs bilatéraux ont été observés chez les formes atypiques comparativement aux typiques au niveau de la jonction temporo-pariétale, du cortex pariétal supérieur et inférieur, occipital latéral (droite > gauche) et supramarginal (Figure 33A), alors que le métabolisme était significativement réduit chez les présentations typiques par rapport aux présentations atypiques de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral et médian, cingulaire postérieur, entorhinal, parahippocampique, insulaire et temporal supérieur, ainsi que frontal supérieur droit (Figure 33B, haut), et aussi de manière bilatérale au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale (Figure 33B, bas). La localisation anatomique des maxima locaux des clusters hypométaboliques significatifs chez les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD est présentée en Annexes dans le Tableau 9.

6.2.2.2. *Typiques versus sous-formes atypiques et comparaisons entre sous-formes atypiques*

Afin d'évaluer plus précisément les sous-formes atypiques, nous avons comparé la présentation typique avec chaque variante atypique d'EOAD. Une réduction du métabolisme significative est apparue chez les formes langagières d'EOAD, par rapport aux formes typiques, au niveau du cortex gauche temporal supérieur, insula, supramarginal, pariétal inférieur, pars-opercularis, précentral et postcentral incluant

les zones de Wernicke et Broca (Figure 34A, haut) et au niveau du pulvinar du thalamus gauche (Figure 34A, bas).

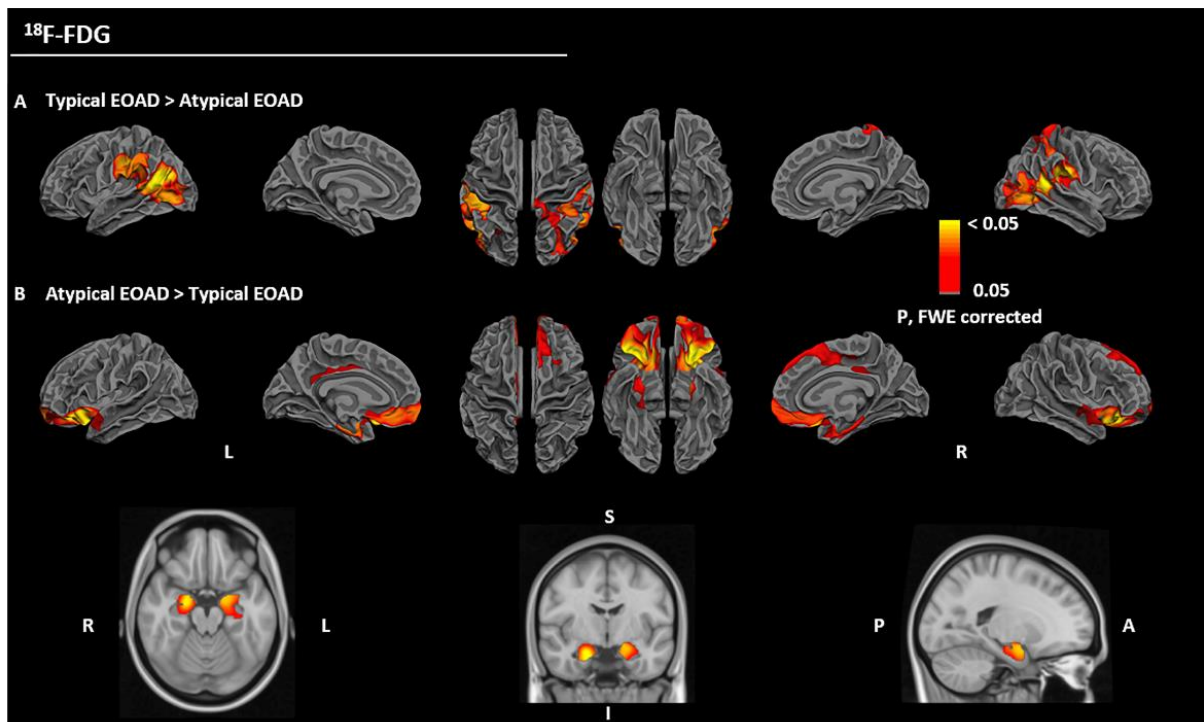


Figure 33 : Patterns hypométaboliques des formes sporadiques typiques versus atypiques d'EOAD. Patterns hypométaboliques chez les formes atypiques comparativement aux formes typiques (A) et chez les formes typiques comparativement aux formes atypiques (B). Les analyses statistiques ont été effectuées sur des surfaces corticales communes avec régression de l'épaisseur corticale (A et ligne supérieure-B), et dans l'espace volumique du MNI pour les structures sous-corticales d'intérêt avec régression du volume de matière grise (ligne inférieure-B). L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) et jaune (plus significatif). Tous les clusters présentés ont une valeur de p-value corrigée par FWE inférieure à 0,05.

Par rapport aux formes typiques, les formes visuospatiales d'EOAD ont montré des patterns hypométaboliques significatifs de manière bilatérale au niveau du cortex pariétal inférieur et supérieur, occipital latéral avec prédominance de l'hémisphère droit, ainsi qu'au niveau du cortex droit supramarginal, cunéus, lingual et fusiforme (Figure 34B). Aucun pattern hypométabolique significatif n'a été révélé chez les formes exécutives par rapport aux formes typiques. Le métabolisme était significativement réduit chez les formes typiques de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-

frontal latéral et médian, insula, entorhinal et parahippocampique (Figure 34C, haut) et dans les hippocampes et amygdales (Figure 34C, bas) par rapport aux formes visuospatiales. Enfin, aucune réduction significative du métabolisme n'a été trouvée chez les formes typiques par rapport aux formes atypiques langagières ou exécutives. Afin de déterminer les patterns hypométaboliques chez les formes exécutives d'EOAD, nous avons comparé le métabolisme des formes exécutives par rapport aux formes visuospatiales qui semblaient les moins affectées cognitivement sur le plan exécutif selon le Tableau 5. Les formes exécutives ont présenté des patterns hypométaboliques significatifs de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral, pôle frontal, latéral et dorsal latéral par rapport aux formes visuospatiales (Figure 34D). La localisation anatomique des maxima locaux des clusters hypométaboliques significatifs dans chaque variante clinique sporadique d'EOAD est présentée en Annexes dans le Tableau 10.

De façon similaire, des comparaisons entre toutes les sous-formes atypiques ont été réalisées. Le métabolisme n'a été significativement réduit que chez les formes visuospatiales par rapport aux formes exécutives (Annexes Figure 62A), chez les formes visuospatiales par rapport aux formes langagières (Annexes Figure 62B) et chez les formes langagières par rapport aux formes visuospatiales (Annexes Figure 62C). Ces patterns hypométaboliques étaient proches de ceux révélés par les comparaisons entre formes typiques versus formes langagières ou visuospatiales, mais de manière moins significative et étendue.

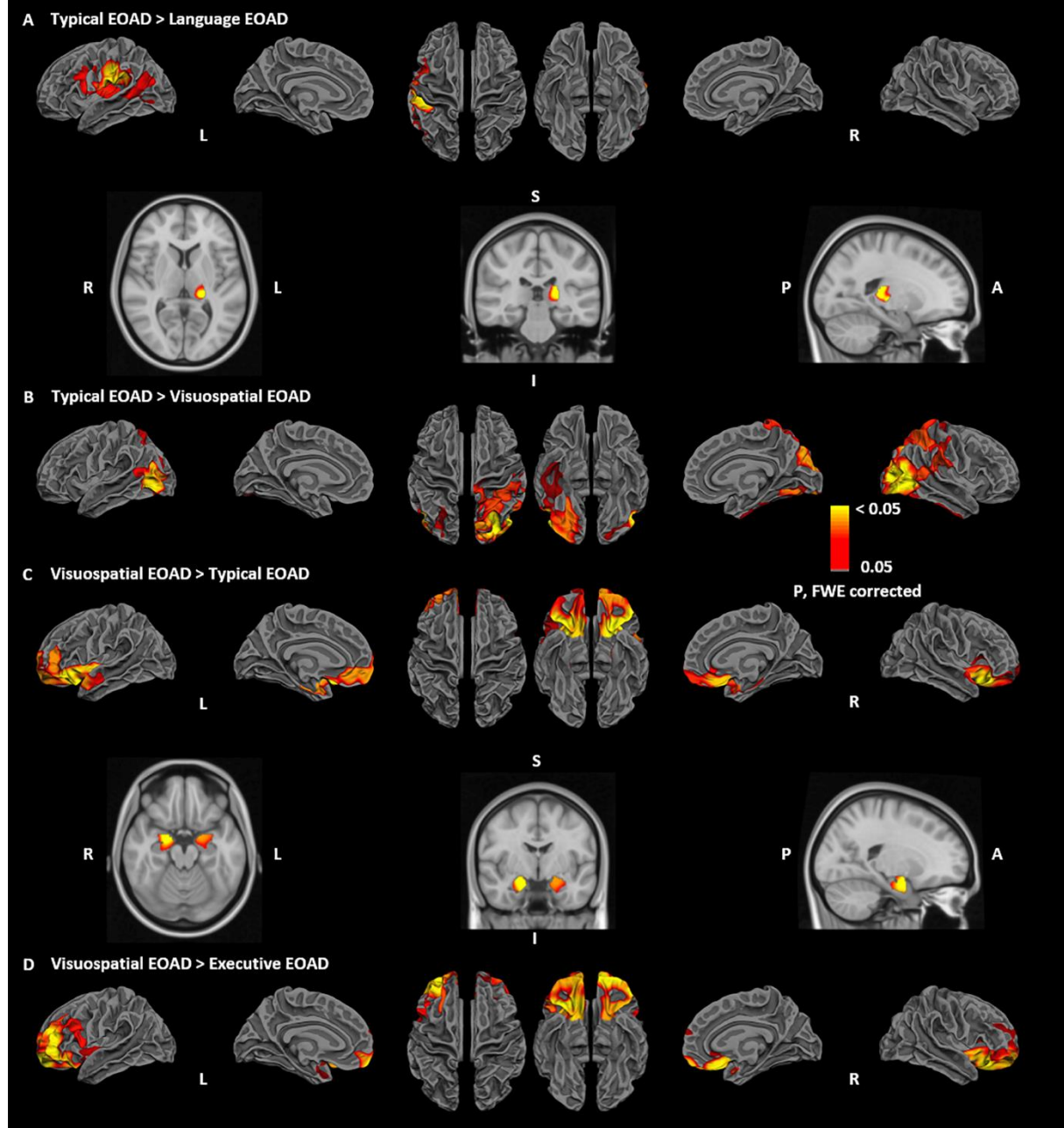


Figure 34 : Patterns hypométaboliques issus des comparaisons des formes typiques versus atypiques et visuospatiales versus exécutives d'EOAD. Patterns hypométaboliques chez les formes langagières (A) et visuospatiales (B) comparativement aux formes typiques d'EOAD. Patterns hypométaboliques chez les formes typiques (C) et exécutives (D) comparativement aux formes visuospatiales d'EOAD. Les analyses statistiques ont été effectuées sur des surfaces corticales communes avec régression de l'épaisseur corticale (ligne supérieure-A, B, C et ligne supérieure-D), et dans l'espace volumique du MNI pour les structures sous-corticales d'intérêt avec régression du volume de matière grise (ligne inférieure-A et ligne inférieure-D). L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) et jaune (plus significatif). Tous les clusters présentés ont une valeur de p-value corrigée par FWE inférieure à 0,05.

Les clusters hypométaboliques significatifs issus des comparaisons formes typiques versus formes langagières ou visuospatiales, ont ainsi été utilisés comme patterns de référence dans chaque variante clinique d'EOAD (exception faite du pattern hypométabolique chez les formes exécutives, comme expliqué ci-dessus).

6.2.2.3. *Corrélations linéaires avec les scores neuropsychologiques*

Les patterns hypométaboliques significatifs identifiés précédemment dans chaque variante clinique sporadique d'EOAD ont montré une corrélation positive avec les performances neuropsychologiques de chaque domaine cognitif associé (Figure 35).

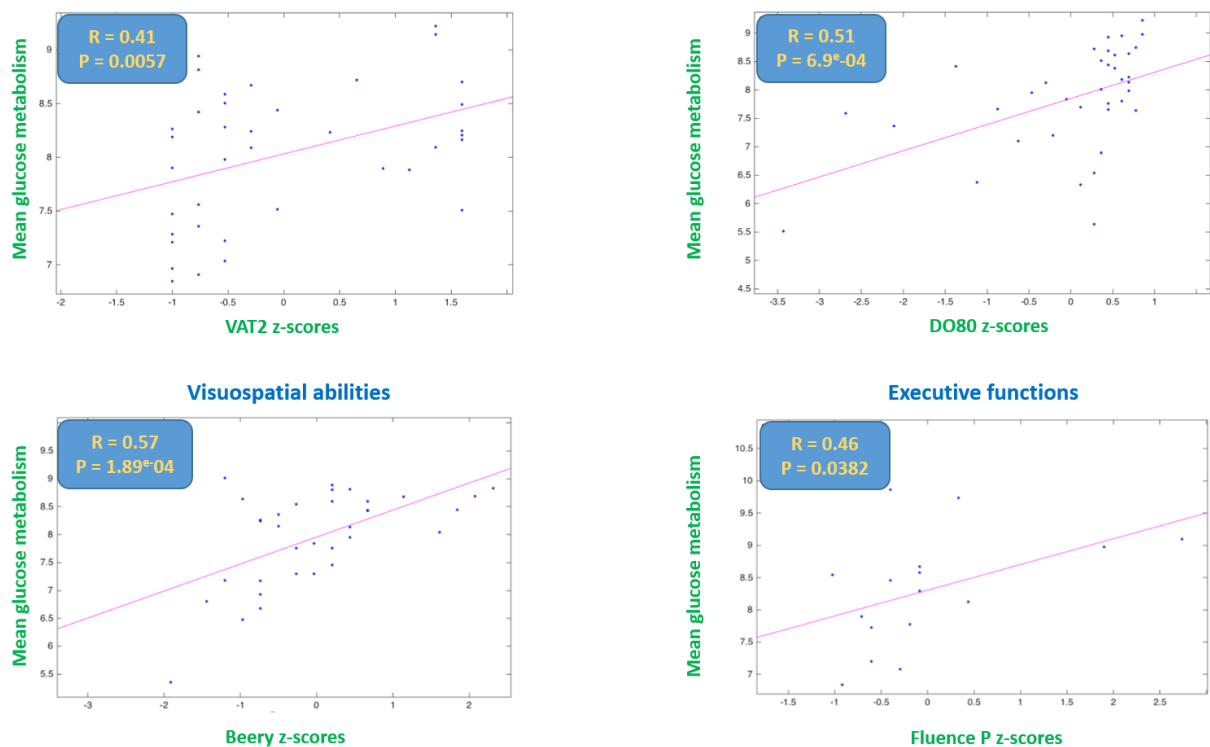


Figure 35 : Corrélations linéaires positives entre le signal moyen TEP ^{18}F -FDG des clusters significatifs de chaque variante clinique d'EOAD et la performance neuropsychologique associée.

Les associations régionales entre la réduction de métabolisme et les faibles scores des fonctions exécutives ont dû être évaluées uniquement au sein des formes exécutives et

visuospatiales (Tableau 5), en raison de la difficulté d'isoler les troubles exécutifs des autres troubles cognitifs prédominants (i.e. langage et mémoire). Devant ces faibles effectifs, l'analyse de corrélation vertex-wise pourrait présenter trop de faiblesses d'un point de vue statistique : elle ne sera donc pas abordée par la suite.

Les formes visuospatiales ont été exclues de la corrélation avec le score langagier DO80 comme expliqué au paragraphe 6.2.1.

6.2.2.4. *Corrélations linéaires avec les scores neuropsychologiques et analyses de conjonction*

Nous avons réalisé des corrélations linéaires vertex-wise (respectivement voxel-wise) entre les scores neuropsychologiques significatifs et les données TEP ¹⁸F-FDG en paramétrant l'épaisseur corticale (respectivement le volume de matière grise) en tant que covariable d'imagerie. Les patterns hypométaboliques significatifs révélés par les corrélations linéaires réalisées sont présentés Figure 36 (Localisation anatomique des maxima locaux dans le Tableau 11 en Annexes).

La localisation anatomique des maxima locaux des clusters significatifs, suite à la conjonction entre (i) les patterns hypométaboliques de chaque variante clinique sporadique d'EOAD et (ii) ceux issus de la corrélation linéaire avec les scores neuropsychologiques du domaine cognitif associé, est résumée en Annexes dans le Tableau 12.

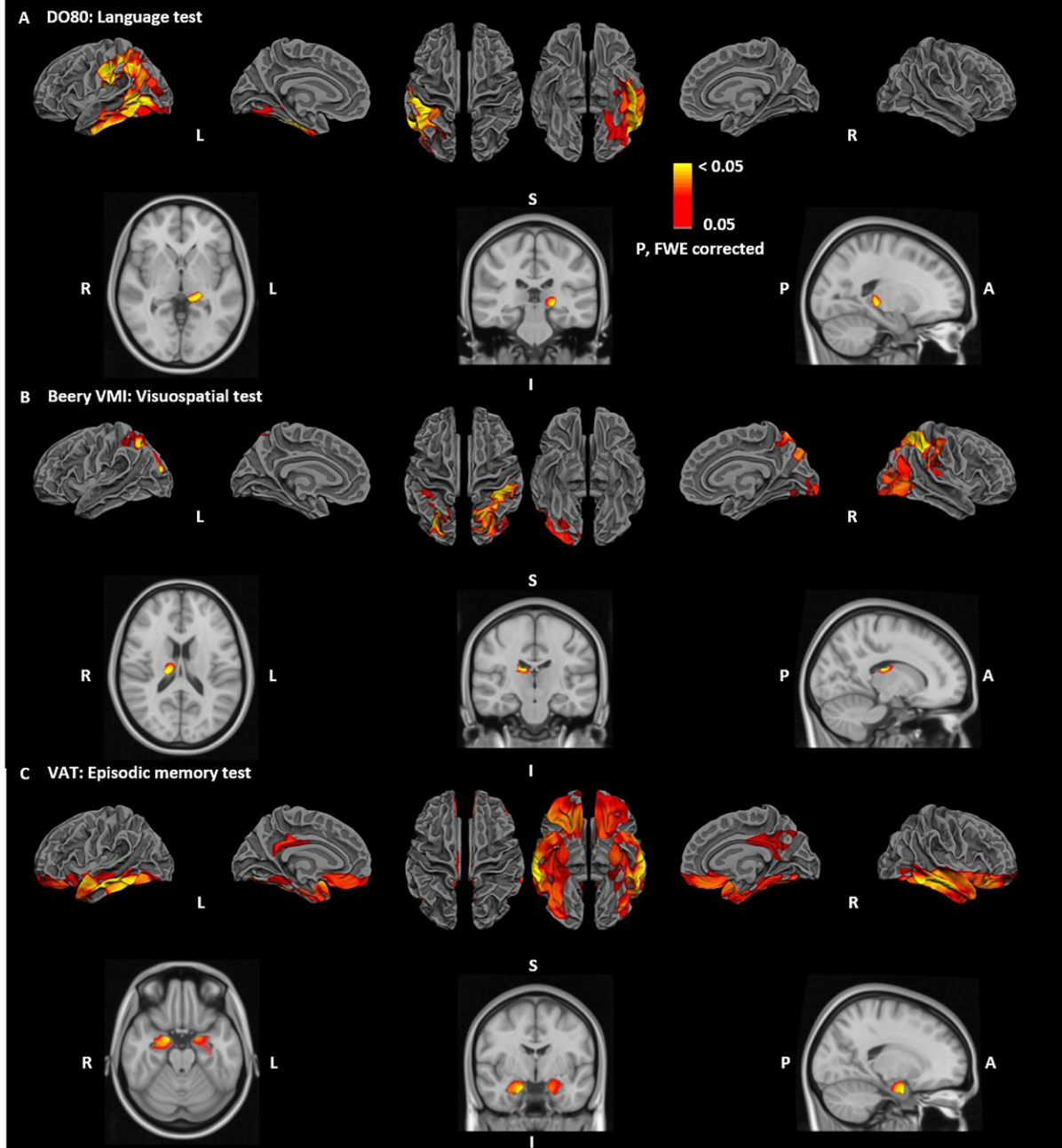


Figure 36 : Corrélations linéaires positives entre le métabolisme et les scores neuropsychologiques. Les contrastes montrent des associations entre les patterns hypométaboliques et des performances réduites sur les tests de langagiers (A), visuospatiaux (B) et de mémoire épisodique (C). Les analyses statistiques ont été effectuées sur des surfaces corticales communes avec régression de l'épaisseur corticale (ligne supérieure-A, -B et -C), et dans l'espace volumique du MNI pour les structures sous-corticales d'intérêt avec régression du volume de matière grise (ligne inférieure-A, -B et -C). L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) et jaune (plus significatif). Tous les clusters présentés ont une valeur de p-value corrigée par FWE inférieure à 0,05.

L'analyse de conjonction, entre les patterns hypométaboliques des formes typiques (Figure 33B) et les patterns de corrélation linéaire positive avec les scores VAT (Figure 36C), a révélé une réduction significative du métabolisme de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral et médian, cingulaire postérieur, insula, entorhinal et parahippocampique, ainsi que pôle frontal gauche et temporal supérieur droit (Figure 37A, haut), et de manière bilatérale au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale (Figure 37A, bas). L'analyse de conjonction entre les patterns hypométaboliques des formes langagières (Figure 34A) et les patterns de corrélation linéaire positive avec les scores DO80 (Figure 36A), a révélé un hypométabolisme significatif au niveau du cortex gauche temporal supérieur, supramarginal et postcentral (Figure 37B, haut), et au niveau du pulvinar du thalamus gauche (Figure 37B, bas). Enfin, une réduction de métabolisme significative a été révélée de manière bilatérale, par conjonction entre les patterns hypométaboliques des formes visuospatiales (Figure 34B) et ceux de la corrélation linéaire positive avec les scores Beery VMI (Figure 36B), au niveau du cortex pariétal supérieur ainsi qu'au niveau du cortex droit occipital latéral, fusiforme et supramarginal (Figure 37C).

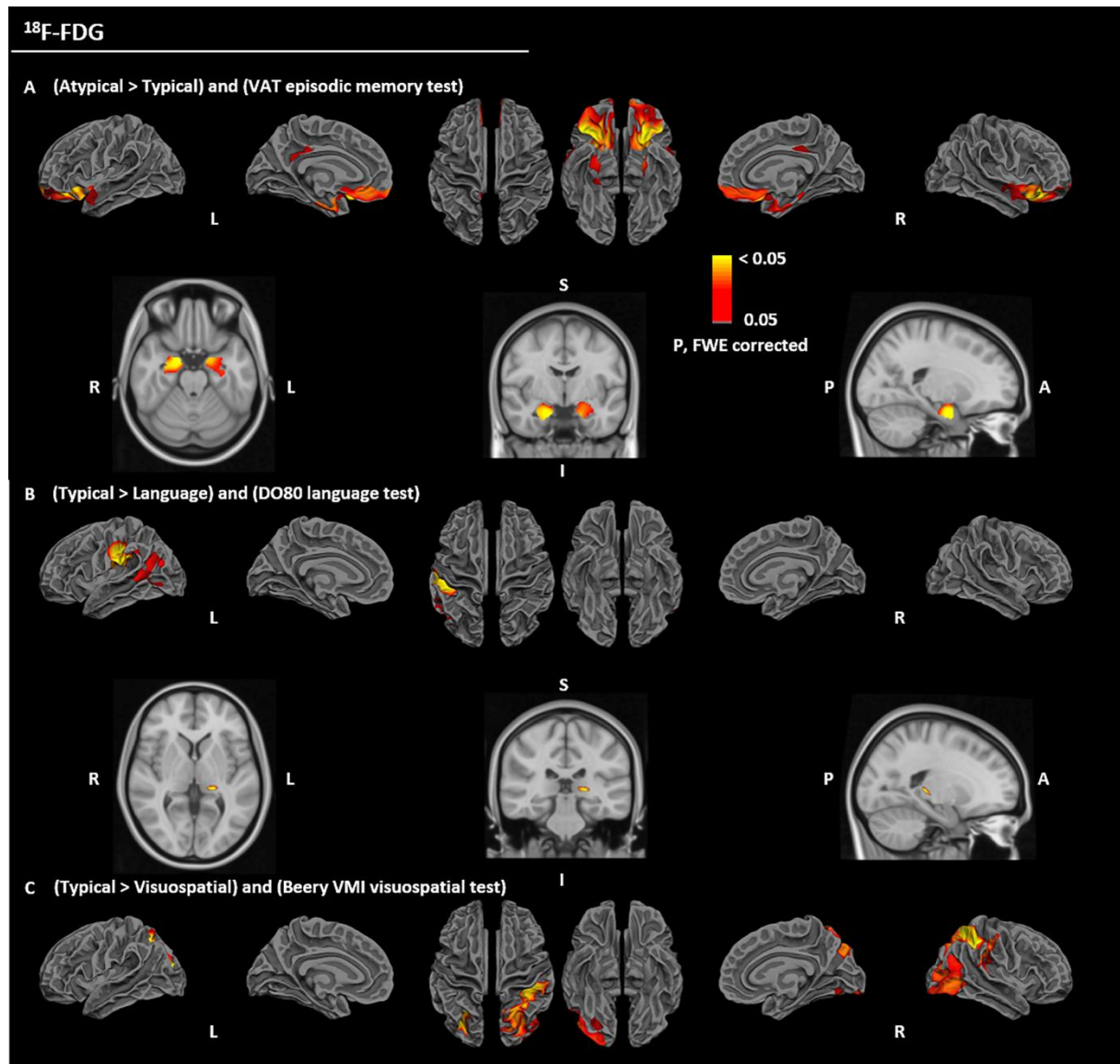


Figure 37 : Conjonctions entre les clusters hypométaboliques significatifs des sous-formes sporadiques d'EOAD (Figure 33 et Figure 34) et les clusters hypométaboliques significatifs issus des corrélations positives liant le métabolisme et les scores neuropsychologiques associés (Figure 36). Des conjonctions significatives ont été montrées entre : (A) les patterns hypométaboliques chez les formes typiques et les patterns hypométaboliques par corrélation avec une dégradation des scores sur les tests de mémoire épisodique ; (B) les patterns hypométaboliques chez les formes langagières et les patterns hypométaboliques par corrélation avec une dégradation des scores sur les tests de langage ; et (C) finalement les patterns hypométaboliques chez les formes visuospatiales et les patterns hypométaboliques par corrélation avec une dégradation des scores sur les tests visuospatiaux. Les analyses statistiques ont été effectuées sur des surfaces corticales communes avec régression de l'épaisseur corticale (ligne supérieure-A et -B, C), et dans l'espace volumique du MNI pour les structures sous-corticales d'intérêt avec régression du volume de matière grise (ligne inférieure-A et -B). L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) et jaune (plus significatif). Tous les clusters présentés ont une valeur de p-value corrigée par FWE inférieure à 0,05.

6.3. Discussion

6.3.1. Associations entre le métabolisme du glucose, les variantes cliniques sporadiques d'EOAD et les scores neuropsychologiques

L'objectif de cette étude était d'examiner les associations entre le métabolisme du glucose et l'hétérogénéité clinique des formes sporadiques d'EOAD, et d'évaluer si les patterns de métabolisme caractérisés étaient corrélés à la neuropsychologie. La comparaison statistique entre les formes typiques et atypiques suggère que les deux groupes peuvent être distingués selon les patterns hypométaboliques. Une réduction significative du métabolisme a été trouvée de manière bilatérale dans les régions paralimbiques, incluant le cortex cingulaire postérieur, orbito-frontal et temporal médian chez les formes typiques d'EOAD, alors que les présentations atypiques ont présenté un hypométabolisme diffus bilatéral autour du cortex associatif au niveau des régions postérieures (Figure 33). Des études antérieures ont montré une vulnérabilité sélective du lobe temporal médian chez les LOAD et une plus grande neurodégénérescence corticale postérieure chez les EOAD, à sévérité de démence égale (Rabinovici *et al.*, 2010; Mendez *et al.*, 2012; Smits *et al.*, 2012; Moller *et al.*, 2013; Cavado *et al.*, 2014). Nos résultats actuels suggèrent que ces différences de vulnérabilité de neurodégénérescence entre LOAD et EOAD pourraient également s'appliquer entre les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD (i.e., neurodégénérescence du lobe temporal médian chez l'EOAD typique et neurodégénérescence du néocortex postérieur dans l'EOAD atypique). Les comparaisons entre les sous-types cliniques sporadiques d'EOAD ont permis de différencier les patterns hypométaboliques de chaque forme atypique. Les régions qui

sont généralement impliquées dans la fonction du langage, au niveau de l'hémisphère gauche dominant telles que les zones de Wernicke et Broca et le thalamus, ont présenté un hypométabolisme significatif chez les formes langagières. Les formes visuospatiales, d'autre part, ont montré des déficits métaboliques de manière bilatérale au niveau du cortex visuel primaire et de plus haut niveau (prédominance de l'hémisphère droit). Enfin, le sous-type exécutif a présenté un hypométabolisme bilatéral au niveau du cortex préfrontal, incluant le cortex orbito-frontal latéral, ventral et dorsal latéral (Figure 34). Ces patterns hypométaboliques spécifiques sont bien corrélés aux symptômes cliniques, suggérant que les formes typiques diffèrent des formes atypiques sporadiques d'EOAD de la même manière que les formes typiques de LOAD diffèrent de ses variantes cliniques atypiques (Rabinovici *et al.*, 2010; Wolk *et al.*, 2012; Lehmann *et al.*, 2013; Ossenkoppele *et al.*, 2015b; Jung *et al.*, 2016). Comme pour les présentations atypiques d'EOAD, des études antérieures ont montré que la LOAD a des présentations cliniques atypiques également associées à des patterns hypométaboliques étroitement liés aux manifestations cliniques. Cependant, contrairement à la variante comportementale/dysexécutive LOAD dont le cortex frontal est relativement épargné (Ossenkoppele *et al.*, 2015c), nos résultats tendent à montrer un recouvrement des patterns hypométaboliques chez les formes typiques et exécutives sporadiques d'EOAD au niveau du cortex préfrontal. Ce recouvrement est principalement limité au niveau du cortex orbito-frontal latéral, car les formes typiques d'EOAD présentent un métabolisme plus réduit au niveau du cortex orbito-frontal médian, tandis que les formes exécutives présentent un hypométabolisme plus localisé au niveau du cortex dorsolatéral et ventrolatéral (Figure 34C et Figure 34D).

Conformément aux relations comportement-cerveau bien connues, nos résultats ont montré que la réduction du métabolisme était associée à une diminution des performances cognitives (mémorielles, langagières et visuospatiales (Figure 36)) dans des patterns régionaux spécifiques. Enfin, les analyses de conjonction entre (i) les patterns hypométaboliques caractéristiques de chaque variante clinique sporadique d'EOAD et (ii) les patterns de corrélation linéaire avec les scores neuropsychologiques du domaine cognitif associé ont tendance à confirmer la similarité des patterns hypométaboliques révélés par les analyses (i) et (ii) (Figure 37). Cependant, les régions temporales latérales sont apparues comme hypométaboliques uniquement au niveau des corrélations avec les scores neuropsychologiques. Cela peut être dû au fait que ces régions semblent être affectées dans toutes les formes cliniques et ne présentent donc aucune significativité statistique lors de la comparaison de deux formes cliniques entre elles. Pris ensemble, nos résultats sont cohérents avec les études antérieures sur les niveaux métaboliques cérébraux (i) très corrélés aux dysfonctions cliniques en cas de démence (Blass, 2002) et (ii) diminuant avec la sévérité de l'altération cognitive (Grady *et al.*, 1986; Haxby *et al.*, 1990; Desgranges *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 2001). Plusieurs points forts de notre étude peuvent être mis en évidence. L'inclusion d'une variété de phénotypes sporadiques d'EOAD comparables en termes de sexe, durée de la maladie, niveau d'éducation et sévérité de la maladie, mais avec un profil cognitif distinct, nous a permis d'évaluer correctement les relations entre l'hypométabolisme et l'hétérogénéité clinique. Deuxièmement, l'analyse statistique fine (à l'échelle du vertex/voxel sur l'ensemble du cerveau) régressant l'effet de l'atrophie de la matière grise, nous a permis de présenter avec précision des patterns hypométaboliques

associés à chaque variante clinique. Notre travail complète l'étude des présentations atypiques d'EOAD basée uniquement sur des comptes-rendus de neuro-imagerie clinique (Mendez *et al.*, 2012). Pris ensembles, ces points forts ont une valeur ajoutée dans la compréhension de l'hétérogénéité des formes cliniques sporadiques d'EOAD.

6.3.2. Physiopathologie de l'EOAD sporadique

Nos résultats suggèrent que les différences cliniques entre les différentes formes sporadiques d'EOAD sont liées non seulement à la différenciation topographique dans les processus en aval, mais peuvent provenir de distributions distinctes d'événements précoces en amont avec des variations dans la physiopathologie de cette maladie à début précoce. Il a été montré que l'EOAD présente des hypométabolismes spécifiques en l'absence de pattern régional amyloïde (Rabinovici *et al.*, 2010). Ceci suggère que l'altération métabolique stimule la présentation clinique, ce qui ne semble pas être le cas du dépôt amyloïde. La question de savoir si d'autres processus pathologiques tels que la formation des NFT, la neuroinflammation ou le dysfonctionnement synaptique peuvent expliquer cette altération métabolique spécifique s'est ainsi posée. On a souvent suggéré que la pathologie tau plutôt que les plaques amyloïdes entraîne la manifestation clinique de la maladie (Desikan *et al.*, 2012; Jack and Holtzman, 2013). Une étude récente a démontré que les patterns d'imagerie tau reflètent la variabilité clinique et neuroanatomique de la maladie d'Alzheimer (Ossenkoppele *et al.*, 2016). La pathologie tau en imagerie occupe préférentiellement des régions cérébrales critiques pour les fonctions cognitives affectées de manière unique dans les variantes distinctes de la maladie d'Alzheimer et fortement co-localisées avec les régions hypométaboliques (Cho *et al.*, 2017). Ces différents patterns tau sont concordants avec

ceux des NFT démontrés dans les études post-mortem (Hansen *et al.*, 1988; Nochlin *et al.*, 1993; Berg *et al.*, 1998; Bigio *et al.*, 2002; Marshall *et al.*, 2007), et sont corrélés plus fortement avec l'âge d'apparition de la maladie que les plaques amyloïdes. Alors que la LOAD est caractérisée par une plus grande concentration de protéines tau dans les structures temporales médianes bilatérales, l'EOAD est associée à une concentration élevée de protéines tau dans l'ensemble des régions néocorticales (Murray *et al.*, 2011; Ossenkoppele *et al.*, 2016). Une hypothèse serait d'expliquer les différences entre la LOAD et l'EOAD par un différentiel de concentration des NFT. Ce même argument pourrait être transposé aux différences entre les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD. La question de savoir si et comment les agrégats d'amyloïde- β et tau sont liés à la maladie d'Alzheimer reste un domaine de débat actif.

6.3.3. Limites

Cette étude prospective comporte quelques limites. D'abord, les échantillons des formes sporadiques atypiques d'EOAD sont relativement faibles, ce qui force à l'utilisation de méthodes statistiques non paramétriques. Des études futures, incluant plus de patients et un meilleur équilibre entre les variantes d'EOAD sont nécessaires pour confirmer nos résultats. Deuxièmement, la disponibilité des scores neuropsychologiques était limitée par le stade avancé de la maladie chez certains patients ou par des difficultés visuelles/linguistiques, rendant impossible à certains patients l'exécution de certaines tâches. Ces faibles échantillons et disponibilités des scores neuropsychologiques peuvent être bien expliqués par les caractéristiques de l'EOAD. En effet, l'âge de début ainsi que les formes atypiques entraînent un retard important dans le diagnostic de l'EOAD (van Vliet *et al.*, 2013). Ces patients atteints

d'EOAD arrivent souvent à un stade sévère de la maladie au moment de l'inclusion, comme c'est le cas dans notre étude. Conséquemment, cette sévérité clinique a eu une incidence sur la possibilité de réaliser des tests neuropsychologiques et a affecté certains examens d'imagerie. Finalement, la comparaison de nos résultats avec des contrôles sains serait justifiée afin de confirmer nos patterns hypométaboliques.

6.3.4. Conclusion

Dans cette étude, nous avons cherché à savoir si : (1) les variantes cliniques d'EOAD sporadique montrent des patterns hypométaboliques distincts et (2) si ces patterns sont corrélés avec la performance neuropsychologique. L'utilisation d'une analyse vertex-wise sur la surface corticale entière et d'une analyse voxel-wise des structures sous-corticales d'intérêt a révélé des aires significatives hypométaboliques indépendantes de l'atrophie de la matière grise. Avec une taille d'échantillon relativement faible, nous avons montré que chaque variante sporadique d'EOAD présentait des patterns hypométaboliques significatifs distincts qui étaient bien corrélés aux manifestations cliniques. De plus, ces patterns étaient similaires à ceux trouvés en corrélant l'hypométabolisme et la performance des domaines cognitifs associés à chaque sous-forme sporadique d'EOAD. Les études de groupes précédentes basées sur la TEP ^{18}F -FDG ne différenciaient pas les formes typiques et atypiques chez l'EOAD ; nous recommandons que cette hétérogénéité soit prise en compte dans les études longitudinales et thérapeutiques futures.

CHAPITRE 7

Analyse longitudinale du métabolisme entre les formes typiques et atypiques d'EOAD

Notre analyse transversale du métabolisme a révélé que les formes atypiques présentaient des patterns hypométaboliques plus sévères au niveau des néocortex postérieurs comparativement aux formes sporadiques typiques d'EOAD, alors que les formes typiques ont montré seulement des patterns hypométaboliques plus sévères au niveau des cortex antérieurs (temporal médian et orbito-frontal latéral) comparativement aux formes atypiques, à niveau de sévérité clinique égal. Afin de mieux comprendre la physiopathologie des formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD, ce chapitre est dédié à l'investigation, à l'échelle du vertex sur la surface corticale, des changements longitudinaux du métabolisme du glucose cérébral chez ces formes, évaluant simultanément les associations potentielles avec la performance neuropsychologique sur une période de 3 ans.

7.1. Matériels et méthodes

7.1.1. Participants

De 2009 à Février 2017, un total de 163 patients remplissant les critères d'AD probable ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 132 ont été classifiés comme formes sporadiques d'EOAD. Cependant, comme rapporté précédemment (van Vliet *et al.*, 2013), le statut clinique des patients atteints d'EOAD à l'inclusion était souvent dégradé en raison du retard au diagnostic lié à l'âge précoce et aux formes atypiques de cette maladie. C'est pourquoi, 50 de ces 132 patients atteints d'EOAD sporadique n'ont pu effectuer soit l'imagerie cérébrale, soit certains tests neuropsychologiques ou bien les données d'imagerie étaient inexploitable. Le groupe final de cette étude a inclus 82 patients atteints d'EOAD sporadique ayant effectué un bilan initial multidisciplinaire complet. Sur ces 82 patients, 47 ont été classifiés comme formes typiques et 35 comme formes atypiques. Le diagramme de flux représentant la sélection des données d'imagerie sur la durée de cette étude longitudinale est présenté Figure 38.

7.1.2. Acquisition des données d'imagerie

Les protocoles d'acquisition TEP et IRM étaient identiques à ceux décrit dans le Chapitre 4. En raison du caractère prospectif de cette étude, de la sévérité clinique des patients atteints d'EOAD à l'inclusion et de l'exclusion consécutive des images prétraitées de faible qualité (Figure 38) : 47, 33, 17 et 9 formes typiques et 35, 20, 9 et 9 formes atypiques ont été finalement conservées respectivement à l'inclusion, 1 an, 2 ans et 3 ans.

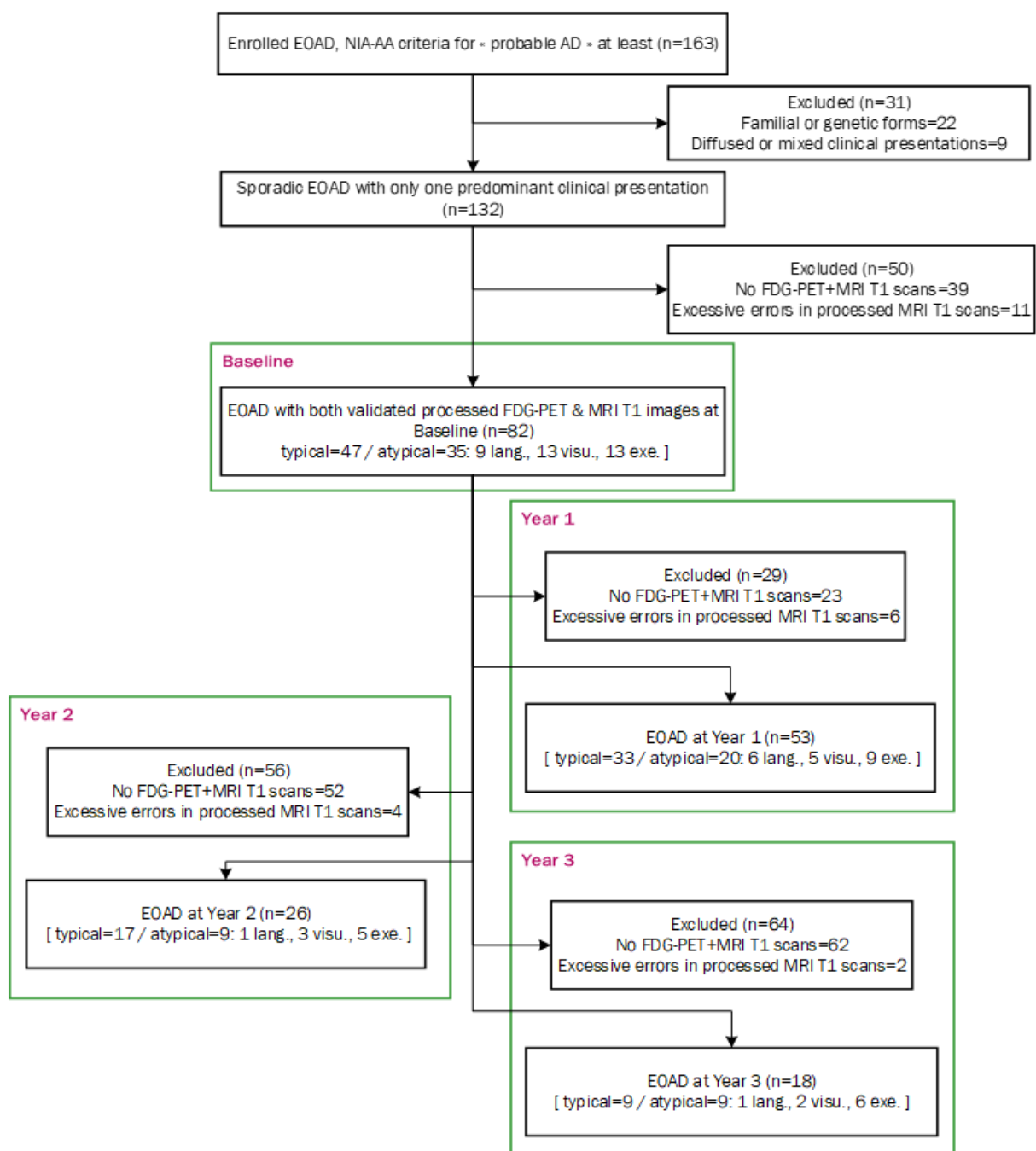


Figure 38 : Diagramme de flux représentant le processus de sélection des données d'imagerie montrant les patients EOAD initialement enrôlés et le processus de sélection des formes typiques et atypiques participant à l'étude longitudinale d'imagerie (formes atypiques langagières (lang.), visuospatiales (visu.) ou exécutives (exe.))

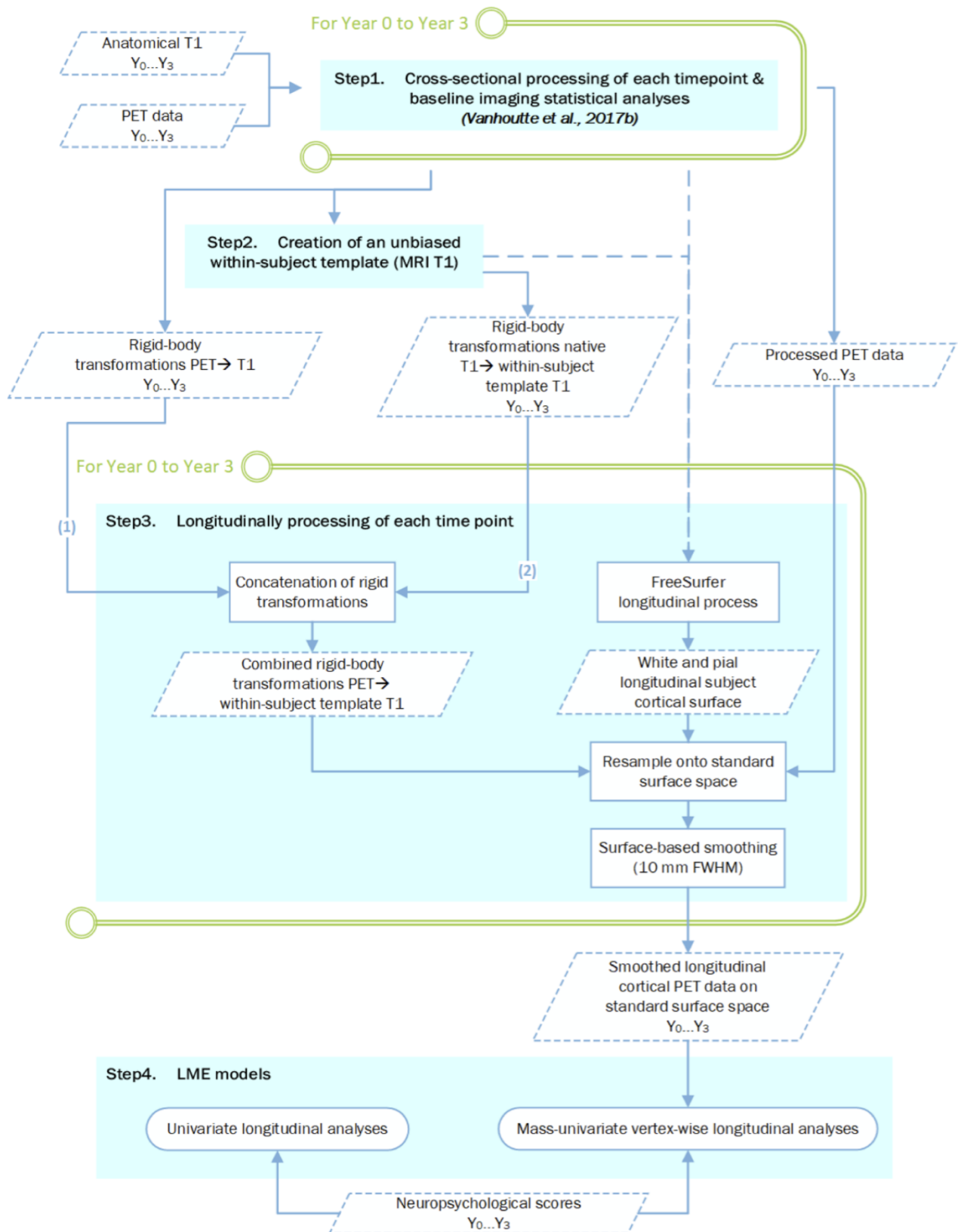


Figure 39 : Diagramme de flux représentant les prétraitements des données longitudinales et les analyses statistiques

7.1.3. Prétraitement des données TEP ¹⁸F-FDG et IRM T1 à l'inclusion et longitudinales

Les cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE, normalisées et lissées, ainsi que les cartes surfaciques d'épaisseur corticale normalisées et lissées ont été générées à l'inclusion en utilisant le pipeline transversal décrit au Chapitre 6.

Le prétraitement complet des données longitudinales est présenté dans le diagramme de flux à la Figure 39. Dans la première étape de prétraitement des données, les IRM structurelles T1, à différents points temporels, ont été prétraitées par le logiciel Freesurfer (version 5.3.0¹¹) utilisant l'outil de reconstruction cortical imbriqué. Les IRM T1 ont été ensuite recalées (sans ré-échantillonnage) dans l'espace natif des images TEP en utilisant un recalage rigide avec un affinement basé sur les contours (Greve and Fischl, 2009). Puis, les IRM T1 recalées ont été utilisées afin de segmenter la matière grise en utilisant la routine « Segment » implémentée dans le logiciel SPM (version 12¹²). Les images TEP ont été interpolées à la résolution voxel des IRM T1 recalées, à savoir $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, et corrigées du PVE en utilisant le logiciel PVElab (Quarantelli *et al.*, 2004). De surcroît, une normalisation d'intensité globale a été appliquée aux images TEP corrigées du PVE afin de contrôler les différences d'absorption du ¹⁸F-FDG intersujets (Küntzelmann *et al.*, 2013). Dans la deuxième étape du prétraitement des données, les points temporels d'IRM T1 de chaque patient ont été utilisés pour créer un template IRM T1 non biaisé propre à chaque patient en utilisant un recalage robuste et cohérent-inverse tel que décrit dans (Reuter and Fischl, 2011). Finalement, des étapes de prétraitement supplémentaires, incluant l'extraction de cerveau, les

¹¹ <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

¹² <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

transformations de Talairach, le recalage d'atlas, ainsi que les cartes surfaciques sphériques ont été effectuées avec l'information commune extraite du template IRM T1 propre à chaque patient, ce qui augmente de manière significative la fiabilité et la puissance statistique (Reuter *et al.*, 2012). Par la suite, pour chaque patient, les images TEP natives prétraitées à tous les points temporels disponibles ont été recalées sur le template IRM T1 du patient correspondant en combinant deux transformations rigides : (1) de la TEP native à l'IRM T1 native du point temporel correspondant et (2) de l'IRM T1 native au template IRM T1 propre au patient (ce processus est illustré à la Figure 39). Les données TEP prétraitées et recalées ont été ensuite mappées sur la surface native longitudinale correspondante avec une fraction de projection égale à 0,5. Finalement, les cartes TEP natives et longitudinales aux différents points temporels ont été recalées individuellement dans l'espace commun sur le template surfacique et lissées en utilisant un noyau Gaussien 2D isotrope de 10 mm FWHM. Chaque fois que des erreurs liées à l'extraction de cerveau, la segmentation, la normalisation d'intensité, au mauvais positionnement de la surface pial ou à un défaut topologique ont été détectées durant le pipeline de traitements longitudinaux, des corrections manuelles des données IRM T1 traitées¹³ ont été effectuées et les surfaces corticales ont été automatiquement régénérées. Les patients avec des erreurs excessives après ces corrections semi-automatiques ont été exclus des analyses statistiques (Figure 38).

¹³ <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalEdits>

7.1.4. Évaluation neuropsychologique

La batterie de tests cliniques et neuropsychologiques a été identique à celle présentée dans le Chapitre 4.

7.1.5. Analyses statistiques

Différentes analyses statistiques sur les scores neuropsychologiques et les données d'imagerie ont été effectuées. Ces analyses sont illustrées à la Figure 39 – step4.

7.1.5.1. Scores neuropsychologiques à l'inclusion et longitudinaux

A l'inclusion, les différences intergroupes entre les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD d'un point de vue des caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques ont été évaluées grâce au logiciel R (version 3.3.0¹⁴). Des t-tests ont été utilisés pour les variables continues et des tests χ^2 ont été utilisés pour les variables catégorielles.

Concernant l'analyse longitudinale des scores neuropsychologiques, les différences du taux annuel de changement entre les formes typiques et atypiques ont été analysées en utilisant un modèle linéaire à effets-mixtes – *Linear Mixed-Effects* (LME) – univarié (Freesurfer version ultérieure à 5.2.0) (Bernal-Rusiel *et al.*, 2013). Les modèles LME fournissent une approche puissante et flexible pour analyser les données longitudinales tout en gérant un nombre de points temporels variable, des durées entre points temporels non uniformes et l'utilisation de patients ayant un seul point temporel afin de caractériser les différences spécifiques au niveau de la population. Les tracés des scores moyens des formes typiques et atypiques au cours du temps ont révélé des trajectoires linéaires pour les deux groupes. Ainsi, les modèles LME

¹⁴ <https://www.r-project.org>

univariés ont été ajustés avec le groupe d'EOAD et l'interaction entre le groupe d'EOAD et la période de suivi définis en tant qu'effets fixes, alors que l'ordonnée à l'origine - *intercept* - (i.e. la variabilité individuelle associée au patient à l'inclusion) et la période de suivi (à partir de l'évaluation neuropsychologique à l'inclusion, exprimée en mois) ont été définis en tant qu'effets aléatoires selon l'équation 1 :

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 \times t_{ij} + \beta_3 \times ATYP_i + \beta_4 \times ATYP_i \times t_{ij} + b_{1i} + b_{2i} \times t_{ij} + e_{ij} \quad (\text{Eq. 1})$$

Où Y_{ij} est le $j^{\text{ème}}$ score neuropsychologique longitudinal du patient i avec $j=1, \dots, n_i$; $ATYP_i$ est un booléen signalant si le patient i provient du groupe atypique (groupe typique si 0) ; $(\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ est le vecteur des coefficients de régression à effets fixes inconnus ; t_{ij} est le $j^{\text{ème}}$ temps de mesure du patient i ; (b_{1i}, b_{2i}) est le vecteur des effets aléatoires et e_{ij} est l'erreur de mesure. Ces modèles ont inclus 2 effets aléatoires en se basant sur les résultats des tests de rapport de vraisemblance comparant un modèle avec 1 effet aléatoire à un modèle avec 2 effets aléatoires (Bernal-Rusiel *et al.*, 2013).

7.1.5.2. Données TEP ^{18}F -FDG à l'inclusion et longitudinales

Les comparaisons des données TEP ^{18}F -FDG à l'inclusion entre les formes typiques et atypiques d'EOAD ont été effectuées en utilisant une inférence par permutation non-paramétrique corticale à l'échelle du vertex pour le modèle linéaire général (logiciel PALM, version alpha95¹⁵) (Winkler *et al.*, 2014). Cela inclut les données TEP ^{18}F -FDG en tant que variable dépendante et l'épaisseur corticale en tant que régresseur afin de comparer les patterns métaboliques entre les formes typiques et atypiques tout en régressant l'effet de l'épaisseur corticale, tel que présenté dans l'étude transversale au Chapitre 6.

¹⁵ <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/PALM>

Concernant les analyses longitudinales du métabolisme, les comparaisons vertex-wise du taux annuel de changement entre les formes typiques et atypiques ont été analysées en utilisant un modèle LME de masse-univarié (Bernal-Rusiel *et al.*, 2013). Les tracés du métabolisme moyen cortical au cours du temps chez les formes typiques et atypiques ont révélé des trajectoires linéaires pour ces deux groupes. Ainsi, un modèle LME de masse-univarié de réduction du métabolisme avec seulement l'intercept en tant qu'effet aléatoire a été ajusté. Ce modèle n'a inclus qu'un effet aléatoire en se basant sur les résultats des tests de rapport de vraisemblance comparant un modèle avec 1 effet aléatoire avec un modèle avec 2 effets aléatoires (Bernal-Rusiel *et al.*, 2013). Les effets fixes du modèle ont inclus la période de suivi (à partir de l'acquisition d'imagerie à l'inclusion, exprimée en mois), le groupe d'EOAD (typique ou atypique), et l'interaction entre le groupe d'EOAD et la période de suivi selon l'équation 2 :

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 \times t_{ij} + \beta_3 \times ATYP_i + \beta_4 \times ATYP_i \times t_{ij} + b_{1i} + e_{ij} \quad (\text{Eq. 2})$$

Où Y_{ij} est la $j^{\text{ème}}$ carte métabolique longitudinale du patient i avec $j=1, \dots, n_i$; $ATYP_i$ est un booléen signalant si le patient i provient du groupe atypique (groupe typique si 0) ; $(\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ est le vecteur des coefficients de régression à effets fixes inconnus ; t_{ij} est le $j^{\text{ème}}$ temps de mesure du patient i ; b_{1i} est l'effet aléatoire de l'intercept et e_{ij} est l'erreur de mesure. Les hypothèses nulles d'absence de changement du métabolisme au sein de chaque groupe au cours du temps et d'absence d'interaction entre le groupe et le temps (i.e. des changements longitudinaux intergroupes) ont été testées. Finalement, les associations longitudinales entre les scores neuropsychologiques et le métabolisme ont été évaluées en utilisant des modèles LME de masse-univariés avec l'intercept comme seul effet aléatoire. Les effets fixes des modèles ont inclus la période

de suivi, les scores neuropsychologiques, et l'interaction entre les scores neuropsychologiques et la période de suivi selon l'équation 3 :

$$Y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 \times t_{ij} + \beta_3 \times score_i + \beta_4 \times score_i \times t_{ij} + b_{1i} + e_{ij} \quad (\text{Eq. 3})$$

Où Y_{ij} est la $j^{\text{ème}}$ carte métabolique longitudinale du patient i avec $j=1, \dots, n_i$; $score_i$ est le score neuropsychologique moyen au cours du temps pour le patient i ; $(\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)$ est le vecteur des coefficients de régression à effets fixes inconnus ; t_{ij} est le $j^{\text{ème}}$ temps de mesure du patient i ; b_{1i} est l'effet aléatoire de l'intercept et e_{ij} est l'erreur de mesure. Une procédure FDR adaptative en deux étapes avec un vecteur de q -values (Benjamini *et al.*, 2006) a été utilisée afin de corriger les comparaisons multiples et les résultats ont été seuillés à une p -value corrigée de 0,05.

7.2. Résultats

7.2.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion et performances neuropsychologiques longitudinales

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints d'EOAD sporadique à l'inclusion sont présentées Tableau 6. Globalement, les patients atteints d'EOAD ont un niveau d'affection clinique modérément sévère (score MMSE : 17.41 ± 6.16). Les sous-ensembles de patients ayant des formes typiques ou atypiques n'ont pas de différence significative en rapport avec les paramètres démographiques, les biomarqueurs du CSF ou la sévérité de la maladie. Les tests neuropsychologiques les plus significatifs permettant la distinction des deux phénotypes sporadiques d'EOAD sont le test des portes A (pour la mémoire épisodique - *Doors* -), le test DO80 (pour les fonctions langagières) et le test de Beery VMI (pour les capacités visuospatiales). Les formes typiques et atypiques ont des troubles de la fonction exécutive et aucun test

neuropsychologique des fonctions exécutives ne révèle de différence significative, le test de fluence verbale littérale – *letter fluency* – ayant la p-value la plus faible parmi l'ensemble des tests exécutifs.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion selon les formes cliniques sporadiques d'EOAD

	Typical	Atypical	<i>p</i>
<i>n</i>	47	35	
Sex (woman/man)	28/19	21/14	0.969
Age at inclusion (years)	59.14 ± 4.15	58.23 ± 3.91	0.316
Education (years)	9.26 ± 2.79	10.2 ± 2.86	0.135
Handedness (R/L/A)	42/4/1	33/2/0	0.825
Age at Onset (years)	54.23 ± 3.61	53.84 ± 3.47	0.629
Disease duration (years)	4.96 ± 2.17	4.24 ± 1.83	0.109
Aβ ₄₂ (pg/ml)	508.4 ± 176.88	534.12 ± 156.11	0.548
Total Tau (pg/ml)	767.89 ± 301.42	645.03 ± 246.95	0.182
p-Tau (pg/ml)	107.64 ± 41.66	107.67 ± 43.85	0.999
MMSE	17.3 ± 6.42	17.51 ± 5.87	0.876
CDR	1.12 ± 0.69	1.13 ± 0.72	0.942
Doors	5.66 ± 2.32 (9 NA)	7.69 ± 2.66 (10 NA)	0.002
D080	73.26 ± 6.29 (8 NA)	63.68 ± 16.48 (7 NA)	0.006
Beery VMI	19.9 ± 4.17 (16 NA)	17.48 ± 4.51 (10 NA)	0.042
Letter fluency	10.85 ± 5.92 (8 NA)	10.1 ± 8.58 (4 NA)	0.681

Continuous values are presented as mean ± SD

Differences in baseline characteristics between groups were assessed using Student *t* tests for continuous variables and χ^2 for categorical data.

A = ambidextrous; CDR = Clinical Dementia Rating; MMSE = Mini-Mental State Examination; R = right; L = left; Doors = the “doors” part of the Doors and People test; DO80 = confrontation naming of 80 images; Beery VMI = Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration; Letter fluency = Lexical (letter P) verbal fluency; NA = Not Available

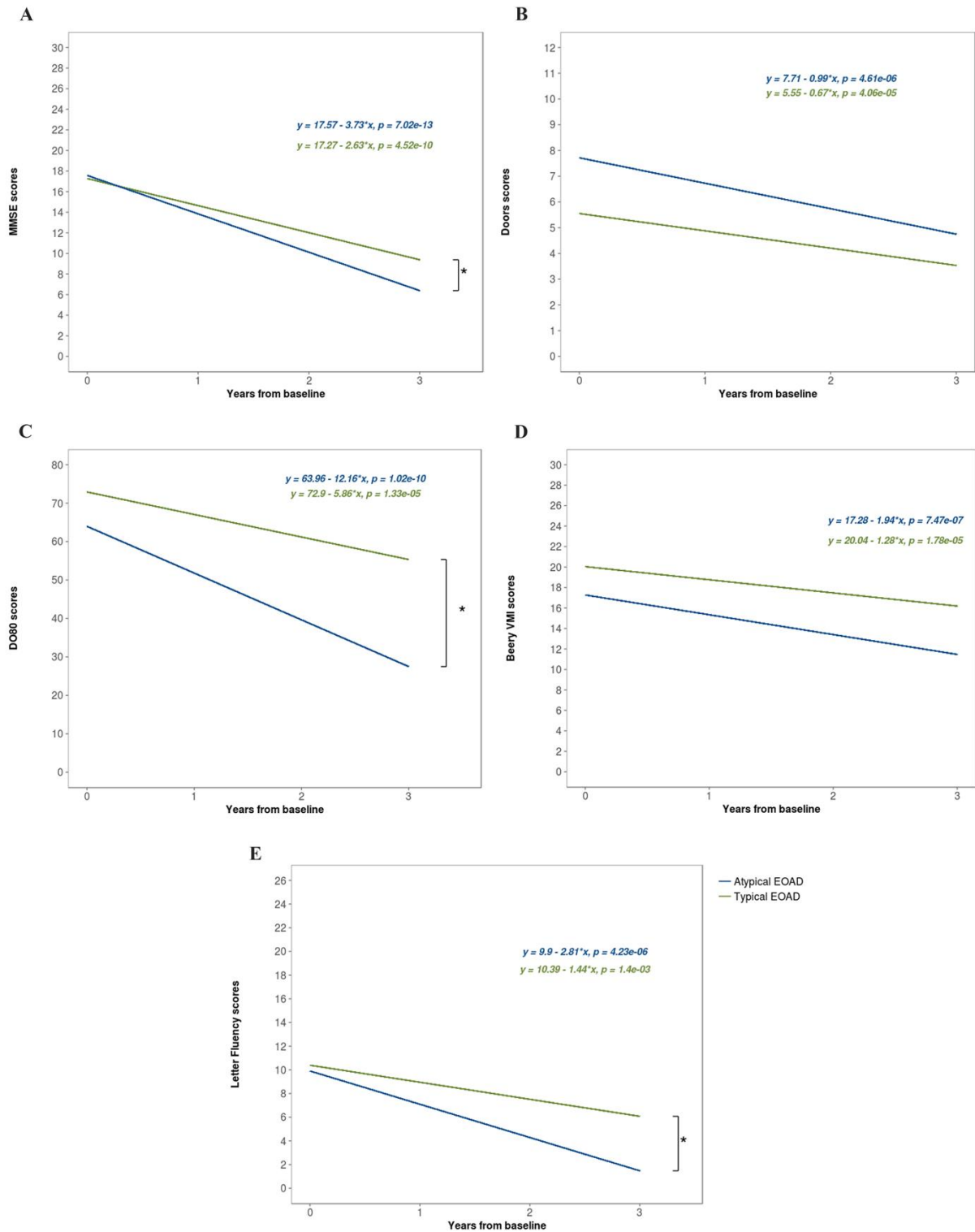


Figure 40 : Déclin cognitif sur 3 ans basé sur des tests neuropsychologiques entre les formes typiques et atypiques d'EOAD en termes de MMSE (A), Portes A (B), DO80 (C), Beery VMI (D) et fluence verbale littérale (E). Les lignes représentent les trajectoires linéaires en utilisant des modèles LME (ligne verte : EOAD typique et ligne bleue : EOAD atypique). * $p < 0.05$ entre les patients typiques et atypiques EOAD. Abréviations : MMSE = Mini-Mental State Examination ; Doors = test des portes A ; DO80 = dénomination orale de 80 images ; Beery VMI = Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration ; Letter fluency = fluence verbale littérale.

Concernant les analyses neuropsychologiques longitudinales, les trajectoires linéairement modélisées de la performance du MMSE et des scores les plus discriminants entre l'EOAD typique et atypique (Portes A, DO80, Beery VMI et fluence verbale littérale selon le Tableau 6) sont présentés à la Figure 40.

Ces analyses ont révélé un déclin significatif de la performance au cours du temps sur l'ensemble de ces tests chez les deux groupes cliniques (p-values allant de $7e-13$ à $1,4e-03$). Lorsque les interactions des groupes typiques et atypiques avec le temps ont été évaluées, les formes atypiques ont montré un déclin plus rapide comparativement aux formes typiques du score MMSE (Figure 40A, $p=0,045$), DO80 (Figure 40C, $p=0,002$) et fluence verbale littérale (Figure 40E, $p=0,049$).

7.2.2. Données TEP ^{18}F -FDG à l'inclusion et longitudinales

Chez les formes typiques, l'activité métabolique à l'inclusion a été significativement plus faible (comparativement aux formes atypiques) de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral et médian, entorhinal, parahippocampique, insula et temporal supérieur, et le cingulaire postérieur gauche (Figure 41A). Chez les formes atypiques, l'activité métabolique à l'inclusion a été significativement plus faible (comparativement aux formes typiques) de manière bilatérale au niveau du cortex temporo-pariétal, pariétal supérieur et inférieur, occipital latéral (droite > gauche) et supramarginal (Figure 41B).

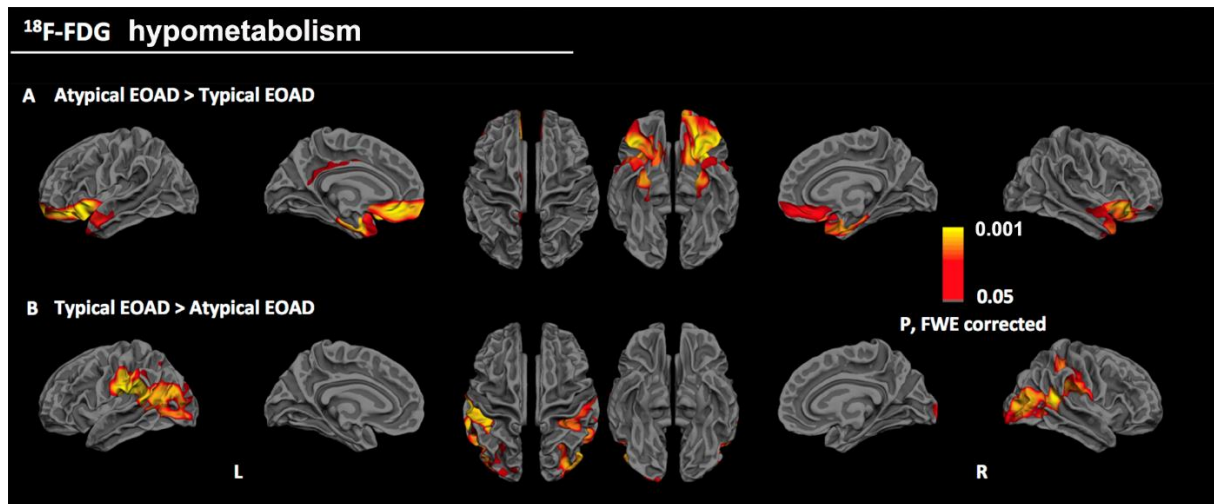


Figure 41 : Résultats de neuro-imagerie à l'inclusion montrant des régions hypométaboliques entre les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD. Régions hypométaboliques chez l'EOAD typique (vs. EOAD atypique) (A) et régions hypométaboliques chez l'EOAD atypique (vs. EOAD typique) (B). > désigne le groupe à droite ayant un hypométabolisme plus marqué. Les analyses statistiques ont été effectuées sur les surfaces corticales dans l'espace commun. L'échelle de couleur indique le niveau de significativité statistique, du rouge (le moins significatif) au jaune (le plus significatif). Tous les clusters montrés ont une p-value inférieure à 0,05 après correction FWE.

Les changements longitudinaux de métabolisme propres à chaque groupe sont présentés à la Figure 42A et la Figure 42B respectivement pour l'EOAD typique et atypique. Chez ces deux formes, des réductions progressives de métabolisme significatives similaires ont été observées de manière bilatérale au niveau du cortex pariétal médian (cortex cingulaire postérieur et précunéus), temporo-pariétal latéral, et préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral. Une réduction progressive du métabolisme significative supplémentaire a été observé seulement chez l'EOAD atypique de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral, temporal médian (entorhinal, parahippocampique, fusiforme) et les parties antérieures du temporal latéral (Figure 42B).

Cependant, lorsque les réductions hypométaboliques longitudinales ont été comparées entre ces deux formes cliniques, seules les formes atypiques ont montré

une réduction significativement plus importante de métabolisme de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral et temporal supérieur comparativement aux formes typiques (Figure 42C).

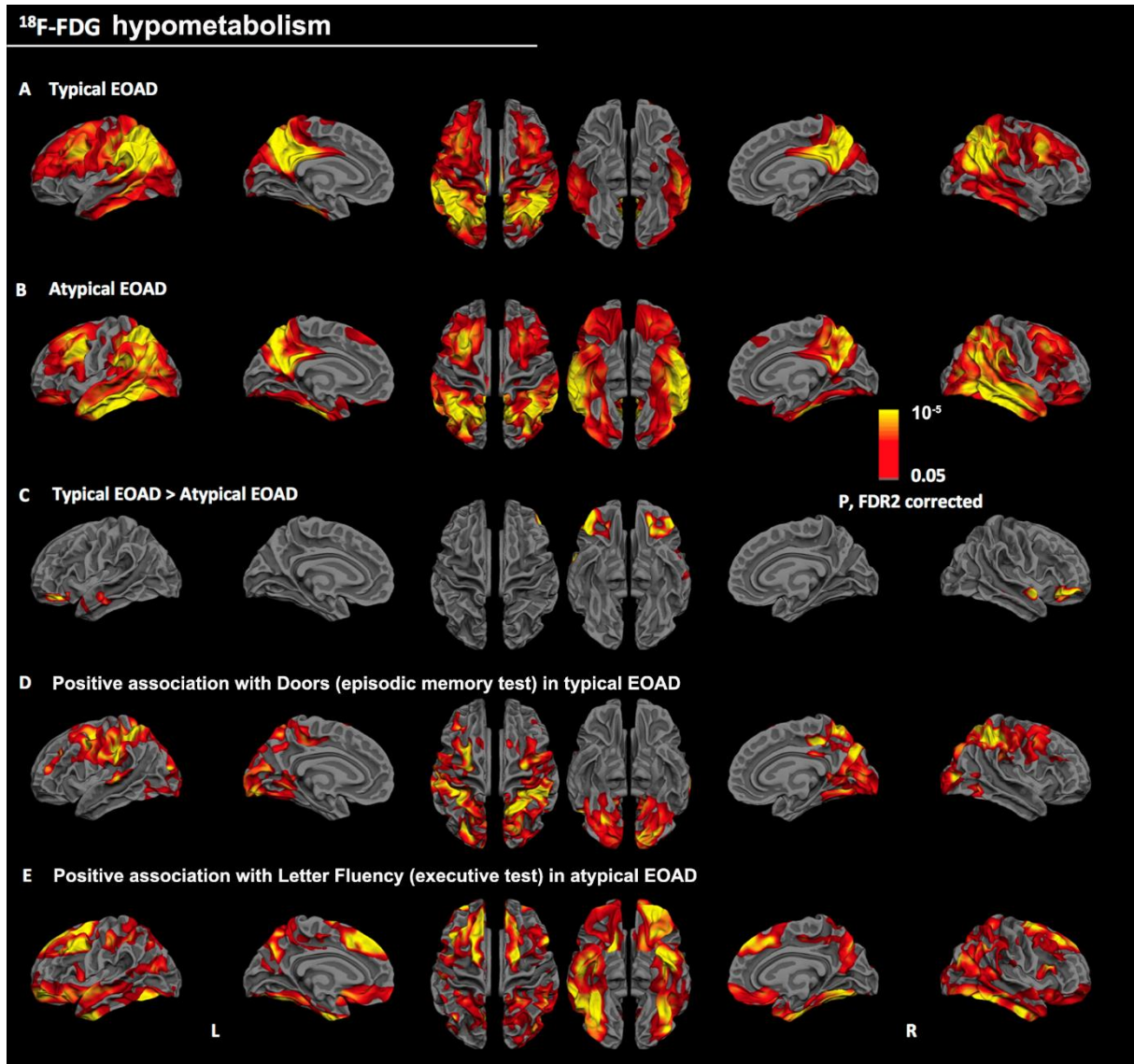


Figure 42 : Changements longitudinaux du métabolisme du glucose cortical selon les formes sporadique d'EOAD (A à C) ; Associations longitudinales entre l'imagerie TEP ¹⁸F-FDG et la performance neuropsychologique (D et E). (A et B) Changements longitudinaux intragroupes et (C) intergroupes du métabolisme du glucose cortical chez l'EOAD sporadique typique et atypique. > désigne le groupe à droite ayant un hypométabolisme plus marqué. (D) Association positive entre la réduction progressive de métabolisme et le déclin des scores du test Portes A. (E) Association positive entre la réduction progressive de métabolisme et le déclin des scores du test de fluence verbale littérale. Les analyses statistiques ont été effectuées sur les surfaces corticales dans l'espace commun. L'échelle de couleur indique le niveau de significativité statistique, du rouge (le moins significatif) au jaune (le plus significatif). Tous les clusters montrés ont une p-value inférieure à 0,05 après correction FDR adaptative en deux étapes.

La Figure 43 montre les changements d'absorption moyenne de ^{18}F -FDG au cours du temps, avec les barres de déviations standards propres aux patients, chez l'EOAD typique et atypique seulement dans les régions significatives révélées par les analyses statistiques décrites ci-dessus (Morey, 2008).

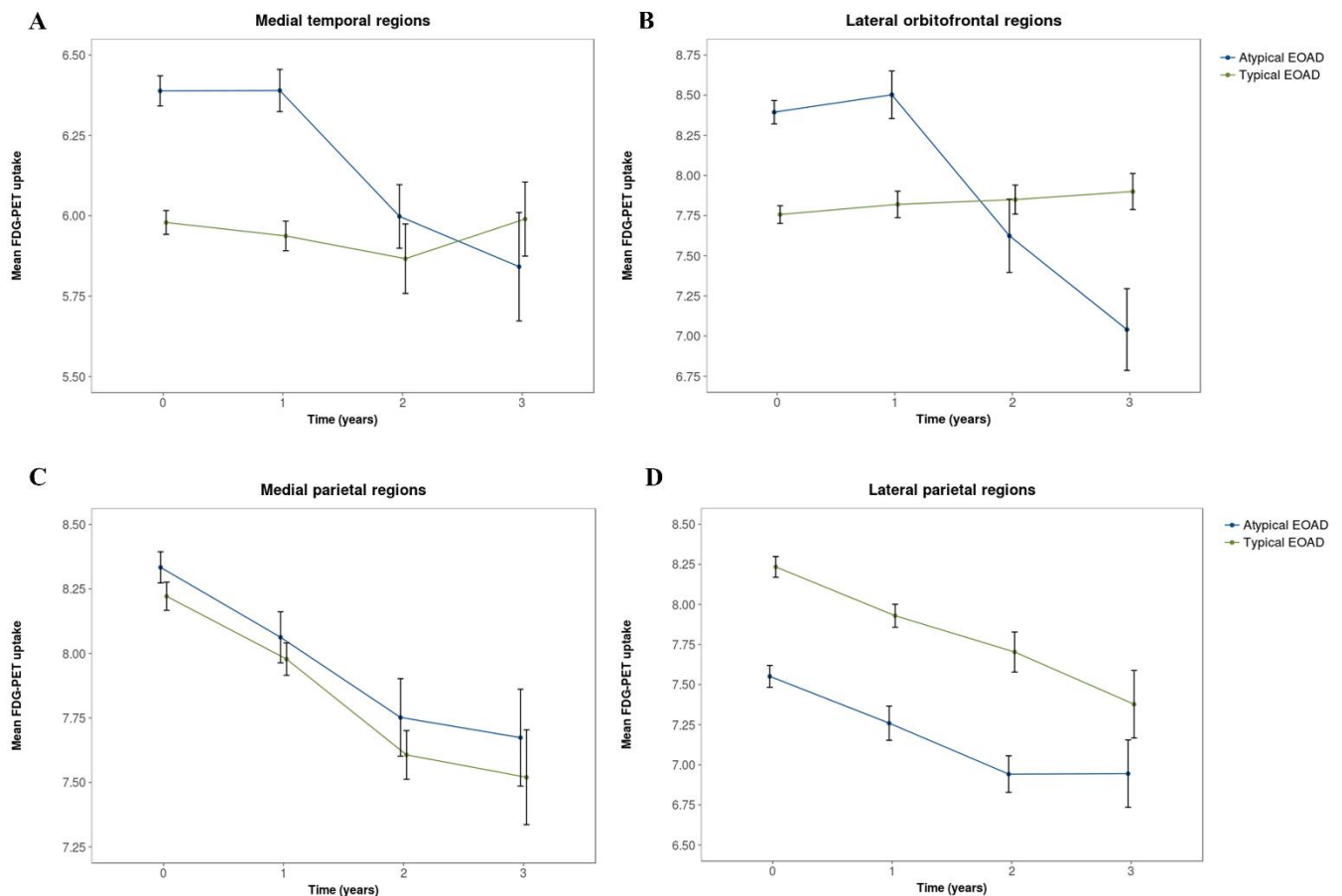


Figure 43 : Évolution de l'absorption moyenne de ^{18}F -FDG au niveau des régions d'intérêt significatives bilatérales révélées par les patterns hypométaboliques du glucose à l'inclusion et longitudinales chez l'EOAD sporadique typique (courbes vertes) et atypique (courbes bleues). Changement d'absorption moyenne de ^{18}F -FDG au cours du temps dans les régions temporales médian (A), orbito-frontales latérales (B), pariétales médian (C) et pariétales latérales (D). Les barres d'erreurs correspondent aux déviations standards propres aux patients.

Alors que les cortex bilatéraux pariétal médian et latéral montrent des réductions de métabolisme sévères au cours du temps chez les formes typiques et atypiques à peu près au même rythme (Figure 43C et Figure 43D), les formes atypiques apparaissent longitudinalement toujours plus sévèrement atteintes que les formes typiques de

manière bilatérale au niveau du cortex pariétal latéral (Figure 43D). Finalement, alors que les formes atypiques montrent des réductions de métabolisme significatives au niveau des cortex bilatéraux temporal médian et orbito-frontal latéral, les formes typiques quant à elles semblent avoir un effet plancher dans ces régions (Figure 43A et Figure 43B).

7.2.3. Associations longitudinales entre les données TEP ¹⁸F-FDG et la performance neuropsychologique

Les associations vertex-wise entre les scores neuropsychologiques les plus discriminants (Tableau 6) au cours du temps et les cartes métaboliques longitudinales ont été investiguées et seules les associations significatives sont décrites par la suite. Sur l'ensemble des patients à forme typique, les analyses associatives ont révélé que le déclin des scores Portes A était associé positivement à une réduction progressive significative du métabolisme au niveau des cortex bilatéraux temporo-pariétal, supramarginal, pariétal, précunéus, précentral et postcentral et les lobes occipitaux, avec une emphase de la significativité au niveau du cerveau postérieur (Figure 42D). Sur l'ensemble des patients à forme atypique, les analyses associatives ont montré que le déclin des scores de fluence verbale littérale était associé positivement à un hypométabolisme progressif au niveau des cortex bilatéraux temporal, frontal supérieur et moyen, orbito-frontal médian et latéral, pariétal et précunéus (Figure 42E).

7.3. Discussion

Cette étude offre des informations topographiques et temporelles *in vivo* sur la réduction progressive du métabolisme du glucose, sur la surface corticale entière, chez

les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD. Alors que des patterns similaires d'évolution de l'hypométabolisme entre les formes typiques et atypiques ont été observés de manière bilatérale au niveau du cortex pariétal, temporo-pariétal, préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, seules les formes atypiques ont présenté une réduction du métabolisme plus importante au niveau des cortex antérieurs avec des déclin plus sévères de la cognition globale, des tests langagiers et exécutifs comparativement aux formes typiques. Temporellement, les résultats suggèrent que l'hypométabolisme chez les formes typiques progresserait selon un axe antérieur-vers-postérieur, alors que l'hypométabolisme chez les formes atypiques progresserait selon un axe postérieur-vers-antérieur.

7.3.1. Associations entre l'évolution du métabolisme, les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD, et l'évolution de la performance neuropsychologique

A notre connaissance, les études longitudinales TEP ^{18}F -FDG montrant l'évolution des patterns d'hypométabolisme du glucose entre les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD sont rares. De plus, les modèles LME ont optimisé la puissance statistique dans la recherche des différences longitudinales entre groupes (Bernal-Rusiel *et al.*, 2013) grâce à la gestion des données ayant un nombre de points temporels variable et des durées entre points temporels non uniformes. Finalement, l'approche surfacique (vertex-wise) que nous avons utilisée afin d'analyser les données corticales a optimisé le lissage spatial (en raison de la topologie de la feuille corticale) et le recalage entre sujets (Hagler *et al.*, 2006; Frost *et al.*, 2014) comparativement à l'approche volumique (voxel-wise) standard. Les résultats de cette étude ont montré des patterns d'hypométabolisme à l'inclusion en accord avec les résultats obtenus au

Chapitre 6 et ont démontré une progression étendue de l'hypométabolisme sur la surface corticale chez les deux formes d'EOAD. Cela est cohérent avec l'accélération de la neurodégénérescence au cours de la maladie chez l'EOAD (Chan *et al.*, 2003). Chez les formes typiques et atypiques, des patterns et trajectoires similaires de réduction du métabolisme sont observées dans les régions pariétales, ce qui est rassurant en considérant le rôle central de ces régions de référence hautement affectées qui permettent de suivre la progression de la maladie chez l'EOAD et la LOAD (Rabinovici *et al.*, 2010; Landau *et al.*, 2011; Migliaccio *et al.*, 2015). De plus, des patterns hypométaboliques similaires ont été obtenus entre l'association longitudinale du métabolisme et les scores de la mémoire épisodique (respectivement les fonctions exécutives) et le métabolisme longitudinal propre aux formes typiques (respectivement atypiques), ce qui est cohérent avec les résultats précédents basés sur la LOAD (Haxby *et al.*, 1990; Landau *et al.*, 2011). Cependant, contrairement aux formes typiques dont les régions hypométaboliques à l'inclusion (à savoir le cortex antérieur) semblent avoir un effet plancher au cours du temps, le métabolisme des régions hypométaboliques à l'inclusion des formes atypiques (à savoir le néocortex postérieur) continue à décroître. Cela explique pourquoi l'hypométabolisme atteint un niveau plus sévère chez les formes atypiques comparativement aux formes typiques au cours du temps au niveau des cortex pariétaux latéraux. De surcroît, la progression de l'hypométabolisme semble être plus abrupte au niveau des cortex antérieurs chez les formes atypiques comparativement aux formes typiques, bien que cette tendance n'ait cependant pas été confirmée sur les cartes corticales au niveau des cortex temporaux médians dans l'interaction entre les groupes. Cette sévérité hypométabolique plus

importante au cours du temps a été renforcée par un déclin plus rapide chez les formes atypiques que typiques de la cognition globale, des scores neuropsychologiques langagiers et exécutifs (à savoir DO80 et fluence verbale littérale). Les études longitudinales cliniques ont démontré que les patients atteints d'EOAD déclinent plus rapidement que ceux atteints de LOAD, particulièrement au niveau de la cognition globale, des fonctions langagières et exécutives (Heyman *et al.*, 1987; Jacobs *et al.*, 1994; Koss *et al.*, 1996; van der Vlies *et al.*, 2009). De même, les études longitudinales en IRM ont suggéré une atrophie de la matière grise plus rapide et plus étendue dans certaines structures sous-corticales et les cortex associatifs chez l'EOAD comparativement à la LOAD (Cho *et al.*, 2013a; Cho *et al.*, 2013b). Nos résultats présents suggèrent que ces différences longitudinales dans la sévérité des déclin neuropsychologiques et neurodégénératifs chez l'EOAD comparativement à la LOAD pourraient aussi s'appliquer à la comparaison entre formes atypiques et typiques d'EOAD.

7.3.2. Physiopathologie des formes sporadiques typiques et atypiques de l'EOAD

En prenant appui sur nos résultats transversaux du Chapitre 6 et sur la présente étude longitudinale, le déclin du métabolisme du glucose semble suivre des trajectoires inverses chez les formes typiques comparativement aux atypiques. En effet, la progression de l'hypométabolisme chez les formes typiques suivrait un axe antérieur-vers-postérieur des cortex antérieurs à l'inclusion vers les néocortex postérieurs, alors que chez les formes atypiques l'hypométabolisme progresserait selon un axe postérieur-vers-antérieur des néocortex postérieurs à l'inclusion vers les cortex antérieurs. Les études longitudinales précédentes en imagerie *in vivo* du métabolisme du glucose sur la LOAD (Alexander *et al.*, 2002; Mosconi *et al.*, 2009; Ossenkoppele *et*

al., 2012a) sont cohérentes avec le modèle des stades de Braak et Braak décrivant la pathologie NFT dans l'AD (Braak and Braak, 1991, 1995), qui se développe exclusivement dans les régions entorhinales et progresse de manière bilatérale vers le cortex pariétal et frontal via le cortex temporal et s'étend finalement jusqu'au cortex visuel primaire. Particulièrement dans le modèle de Braak et Braak, le cortex orbito-frontal médian a été suggéré comme une des régions isocorticales affectée de manière précoce en raison de ses connexions fortes avec le système limbique, alors que l'aire associative du cortex occipital serait affectée plus tard dans la progression de la maladie (Delacourte *et al.*, 1999). Des études transversales récemment publiées et faisant intervenir l'imagerie tau *in vivo*, qui est fortement corrélée avec la pathologie NFT dans l'AD, ont montré que la pathologie tau était principalement observée dans les régions cérébrales liées aux symptômes cliniques et coïncidait avec les zones hypométaboliques dans les stades de démence de l'AD (Bischof *et al.*, 2016; Ossenkoppele *et al.*, 2016; Cho *et al.*, 2017; Dronse *et al.*, 2017; Hanseeuw *et al.*, 2017). Ces études en imagerie tau ont tendance à supporter la similarité des patterns transversaux et longitudinaux entre le métabolisme du glucose et la pathologie tau dans la démence de l'AD. En raison des mêmes manifestations cliniques et patterns d'évolution du métabolisme du glucose chez la LOAD et l'EOAD typique, suivant un axe antérieur-vers-postérieur, nos résultats suggèrent que la distribution de la pathologie NFT chez les formes typiques d'EOAD suivrait la progression caractéristique de la pathologie tau chez la LOAD (Braak and Braak, 1991, 1995; Delacourte *et al.*, 1999). Inversement, les stades de Braak et Braak ne semblent pas appropriés afin d'évaluer l'hétérogénéité pathologique de l'EOAD atypique. Le

pattern de la distribution tau chez l'EOAD atypique divergerait de celui caractéristique de la LOAD (Braak and Braak, 1991, 1995), étant initialement associé à une charge tau plus importante dans les régions fortement liées aux symptômes cliniques (Murray *et al.*, 2011) et progressant vers les aires temporales médianes et orbito-frontales latérales, suivant un axe postérieur-vers-antérieur. Finalement, en lien avec les résultats présents montrant un déclin hypométabolique plus sévère chez l'EOAD atypique que typique, les formes atypiques auraient une densité de NFT plus élevée comme démontré chez l'EOAD comparativement à la LOAD (Mizuno *et al.*, 2003).

7.3.3. Limites

Cette étude prospective a quelques limites. La comparaison du métabolisme des patients à celui de contrôles sains est requise, afin de valider les patterns hypométaboliques initiaux. De plus, l'absence de contrôles sains, ayant été évalués avec la TEP ¹⁸F-FDG sur la même période de temps que nos patients EOAD, ne nous a pas permis de prendre en compte le déclin métabolique dû au vieillissement seul. Cependant, dans le cas particulier de ces âges précoces, nous supposons qu'il est invraisemblable que l'intensité et l'étendue des effets du déclin métabolique observé chez nos patients atteints d'EOAD puissent être expliquées par le vieillissement seul. En conséquence, des changements minimums du métabolisme cérébral chez des contrôles sains appariés en âge au cours du temps ont été supposés. Finalement, le caractère prospectif de cette étude et le stade de la maladie modéré à sévère des patients atteints d'EOAD à l'inclusion peuvent expliquer le nombre limité de patients après 3 ans, particulièrement chez les formes atypiques. Afin de valider l'hypothèse

de progression de la pathologie tau selon un axe postérieur-vers-antérieur chez les formes atypiques, une analyse longitudinale TEP tau contenant des formes atypiques à des stades plus précoces devrait être réalisée.

7.3.4. Conclusion

Cette étude suggère qu'en dépit des patterns de progression de l'hypométabolisme similaires dans les régions pariétales et néocorticales chez l'EOAD typique et atypique, les formes atypiques semblent avoir une réduction plus sévère du métabolisme du glucose au niveau des cortex antérieurs en cohérence avec les déclin neuropsychologiques comparativement aux formes typiques. De plus, la progression de l'hypométabolisme chez l'EOAD atypique suivrait un axe postérieur-vers-antérieur, une trajectoire inverse comparativement à l'EOAD typique, ce qui supporterait l'hypothèse d'une distribution différente de la pathologie tau en termes de charge et d'évolution temporelle entre ces deux formes d'EOAD.

CHAPITRE 8

Classification automatique supervisée de type Machine Learning

L'étude transversale des données TEP ^{18}F -FDG (Chapitre 6) et IRM T1 (Chapitre 10) nous a permis d'extraire des patterns significatifs respectivement fonctionnels et structuraux caractéristiques des formes sporadiques d'EOAD à l'inclusion. En se basant uniquement sur les données d'imagerie, ce chapitre est dédié à la classification automatique supervisée de patients atteints d'EOAD sporadique en forme typique ou atypique en se basant sur des algorithmes de type machine learning implémentés dans la bibliothèque logicielle scikit-learn. Les influences de divers paramétrages, tels que la modalité d'imagerie, le type de *features*, les méthodes de sélection ou réduction de *features*, et les algorithmes de classification sur les performances de classification y sont évaluées.

8.1. Matériels et méthodes

8.1.1. Participants

Les patients retenus dans cette étude sont ceux de l'analyse longitudinale du métabolisme à l'inclusion (Chapitre 7) : 82 formes sporadiques d'EOAD, dont 47 classifiés comme typiques et 35 comme atypiques.

8.1.2. Acquisition des données d'imagerie

Les protocoles d'acquisition TEP et IRM ont été identiques à ceux décrits dans le Chapitre 4.

8.1.3. Prétraitement des données TEP ^{18}F -FDG et IRM T1

Les cartes surfaciques métaboliques corrigées du PVE et normalisées ont été générées à l'inclusion en utilisant le pipeline transversal décrit au Chapitre 6. Les cartes surfaciques d'épaisseur corticale, de dimension fractale, de gyrification et de profondeur des sillons normalisées ont été générées à l'inclusion en utilisant la boîte à outils *Computational Anatomy Toolbox*¹⁶ (CAT12), selon un pipeline décrit au paragraphe 10.1 permettant l'extraction de paramètres morphométriques. Toutes ces cartes surfaciques sont ainsi dans un espace commun (fsaverage) fournissant une correspondance vertex à vertex entre patients. Enfin, les volumes hippocampiques normalisés par rapport au volume total intra-crânial ont été calculés suite à la segmentation fournie par Freesurfer.

8.1.4. Extraction de *features*

Deux types de *features* ont été extraites à partir des données d'imagerie : les *features* vertex-wise et les *features* régionales. Le premier type de *features* correspond, pour chaque surface corticale, à l'ensemble des vertex du cortex. Le signal obtenu à partir des cartes surfaciques métaboliques est le *Standardized Uptake Value Ratio* (SUVR) et celui à partir des cartes surfaciques structurales est l'épaisseur corticale, la dimension fractale, la courbure moyenne ou la profondeur du sillon. Le deuxième type de *features* correspond au signal moyen (respectivement SUVR, épaisseur corticale, dimension

¹⁶ <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>

fractale, courbure moyenne ou profondeur du sillon) calculé dans un set de régions d'intérêts (ROIs) : (i) correspondant aux clusters significatifs des formes typiques ou atypiques issus des analyses statistiques transversales métaboliques (Chapitre 6) ou structurelles (Chapitre 10) ; (ii) provenant de différentes parcellisations corticales dans l'espace fsaverage. Les trois parcellisations corticales sélectionnées, sont décrites ci-dessous :

- Desikan-Killiany (Desikan *et al.*, 2006) est un atlas anatomique cortical basé sur plusieurs sujets. Il a été construit par identification manuelle de 34 ROIs hémisphérique basées sur les gyrus du cortex cérébral à partir de l'IRM T1 de 40 sujets sains. Cet atlas peut être utile pour les études morphométriques ou fonctionnelles du cortex cérébral.
- Destrieux (Destrieux *et al.*, 2010) est une parcellisation anatomique corticale basée sur plusieurs sujets. Elle a été construite par identification semi-automatique de 74 ROIs hémisphériques de type gyrus ou sillon sur la surface corticale générée à partir d'IRM T1 de 12 sujets sains. La limite entre gyrus et sillon étant donnée par la valeur de courbure de la surface. Cette parcellisation peut être utile pour les études morphologiques ou fonctionnelles du cortex cérébral.
- HCP (Glasser *et al.*, 2016) est une parcellisation multimodale corticale basée sur plusieurs sujets. En utilisant des images d'IRM multimodale (T1, T2, IRMf, IRMd) de 210 sujets sains en provenance du *Human Connectome Project* (HCP) et une approche neuro-anatomique semi-automatique objective, 180 zones hémisphérique délimitées par des changements brusques dans l'architecture

corticale, la fonction, la connectivité et/ou la topographie ont été définies. Cette parcellisation peut être utile pour l'étude de l'organisation structurelle et fonctionnelle du cortex cérébral humain et de ses variations interindividuelles, de la croissance, du vieillissement et de la maladie.

La différence principale entre ces trois parcellisations corticales correspond au facteur d'échelle (i.e. le nombre de ROIs).

8.1.5. Sélection ou réduction de *features*

La classification automatique supervisée adaptée à notre contexte de neuro-imagerie est entravée par le problème de « *curse-of-dimensionality* » ou « *small-n-large-p* » dû au nombre très important de *features* (i.e. vertex) et au nombre relativement faible de sujets dans l'échantillon. En conséquence, des techniques de sélection de *features* ou de réduction de dimensionnalité sont utilisées afin de supprimer les *features* redondantes et le bruit expérimental, permettant d'atténuer ce problème de dimensionnalité (Mwangi *et al.*, 2014). Cette étape permet à la fois d'améliorer l'espace de stockage et l'efficacité de calcul de l'algorithme d'apprentissage, mais également d'éviter l'overfitting et ainsi améliorer la précision du modèle de prédiction et sa capacité à être généralisé.

Alors que les méthodes de sélection de *features* conservent les *features* originales en ne sélectionnant que les meilleures, les méthodes de réduction de dimensionnalité transforment ou projettent les données dans un nouvel espace de *features*. La réduction de dimensionnalité peut être vue comme une approche de compression de données avec le but de conserver la plupart des informations pertinentes (Raschka and Mirjalili,

2017). Dans cette étude, une méthode de sélection de *features* et deux méthodes de réduction de dimensionnalité seront évaluées :

- Une méthode de sélection de *features* univariée basée sur l'information mutuelle. L'information mutuelle entre deux variables aléatoires est une valeur non-négative, qui mesure la dépendance entre les variables. Elle est égale à zéro si et seulement si deux variables aléatoires sont indépendantes et des valeurs plus élevées signifient une plus grande dépendance. Cette sélection supervisée repose sur des méthodes non-paramétriques basées sur l'estimation de l'entropie à partir des distances des k plus proches voisins tels que décrits dans (Kraskov *et al.*, 2004; Ross, 2014). L'optimisation du nombre de voisins a été mise en place dans cette étude. Compte-tenu du temps de calcul important lorsque le nombre de *features* est grand et de la perte d'information potentielle liée à cette méthode de sélection univariée, celle-ci ne sera évaluée que dans les analyses ne contenant qu'un nombre restreint de *features* issues des analyses statistiques métaboliques (Chapitre 6) et structurelles (Chapitre 10).
- L'analyse en composante principale - *Principal Component Analysis* (PCA) - (Tipping and Bishop, 1999) est une technique de transformation linéaire non supervisée qui est utilisée largement dans des champs d'application différents, mais majoritairement pour la réduction de dimensionnalité. La PCA aide à identifier des patterns dans les données en se basant sur la corrélation entre les *features*. Ainsi, la PCA aide à trouver les directions de variance maximale dans des données à dimensions élevées et projette ces données sur ce nouveau sous-espace ayant moins de dimensions en général que l'original. Les axes

orthogonaux (composantes principales) du nouveau sous-espace peuvent être interprétés comme les directions de variance maximale. La contrainte appliquée sur ces nouveaux axes des *features* est qu'ils sont orthogonaux les uns par rapports aux autres, comme illustré dans la Figure 44. La PCA est paramétrée pour estimer le nombre de composantes nécessaires afin que la quantité de variance expliquée soit égale ou plus grande que 99%. Cette méthode de réduction est utilisée dans les analyses régionales et vertex-wise.

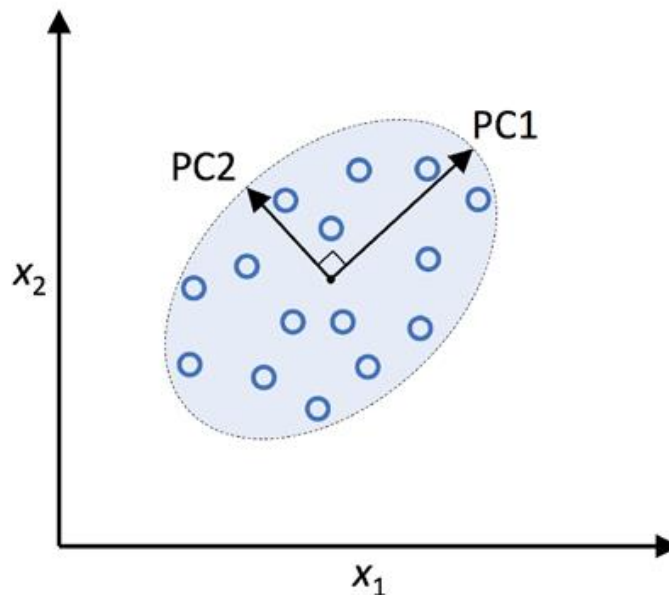


Figure 44 : Illustration des composantes principales de la PCA (Raschka and Mirjalili, 2017). Dans cette figure, x_1 et x_2 sont les axes des *features* originaux, et PC1 et PC2 sont les composantes principales.

- L'analyse discriminante linéaire – *Linear Discriminant Analysis* (LDA) – (Rao, 1948) est une technique de transformation linéaire supervisée dont le but est de trouver le sous-espace des *features* qui optimise la séparabilité des classes, comme illustré à la Figure 45 pour un problème à 2 classes. La LDA est paramétrée pour estimer le nombre de composantes nécessaires afin que la

quantité de variance expliquée soit égale ou plus grande que 99%. Cette méthode de réduction est utilisée dans les analyses régionales et vertex-wise.

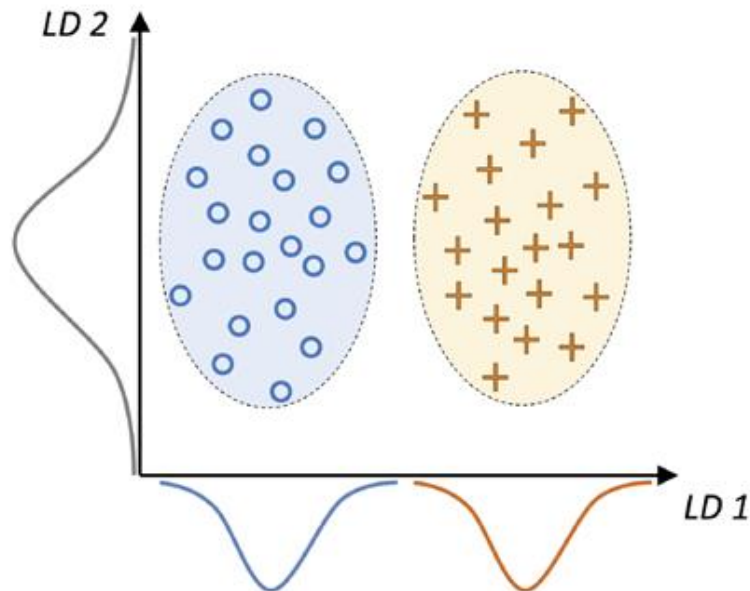


Figure 45 : Illustration d'une analyse discriminante linéaire dans un problème à 2 classes (Raschka and Mirjalili, 2017). Les échantillons de la classe 1 sont représentés par des cercles et ceux de la classe 2 par des croix. Un discriminant linéaire, comme montré sur l'axe x (LD1), séparerait bien les deux classes normalement distribuées. Bien que l'exemple de discriminant linéaire montré sur l'axe y (LD2) capture la majorité de la variance du jeu de données, il échouerait en tant que bon discriminant linéaire puisqu'il ne capture aucune information sur la discrimination des classes.

8.1.6. Modèles de classification supervisée

Neuf modèles de classification supervisée ont été évalués dans cette étude. Sur l'ensemble de ces modèles, la complexité algorithmique est variable en fonction du nombre de sujets ou du nombre de *features*. Les performances de classification ont pu ainsi être comparées sur cet ensemble d'algorithmes à complexité variable, tout en essayant d'optimiser le temps de calcul grâce à la parallélisation permise par la bibliothèque Dask (Rocklin, 2015). Cette bibliothèque utilisée pour la parallélisation de l'optimisation des hyper-paramètres se révèle plus efficace que scikit-learn dans de

nombreux cas, puisqu'elle permet d'éviter la répétition de calculs coûteux en temps d'exécution.

Les neuf modèles de classification utilisés sont les suivants :

- Machine à vecteur de support – *Support Vector Machine* (SVM) – : Ce modèle de machine learning est très puissant et adaptable, et capable d'effectuer des classifications linéaires et non-linéaires. C'est un des modèles les plus populaires de machine learning particulièrement bien adapté pour la classification de données complexes issues d'un échantillon de petite taille (Géron, 2017).
 - SVC linéaire (LIN_SVC) : Cette méthode simple, dérivée de l'implémentation de *Liblinear* (Fan *et al.*, 2008a), peut servir de référence afin de comparer les performances de différents paramètres. Une régularisation L2 est choisie et l'optimisation du paramètre de pénalité C du terme d'erreur est mise en place.
 - SVC_RBF ou SVC_SIG : Ces méthodes, dérivées de l'implémentation de *Libsvm* (Fan *et al.*, 2005), permettent une classification non-linéaire grâce à la mise en place de noyaux. Les optimisations du paramètre de pénalité C du terme d'erreur et du coefficient Gamma des noyaux « rbf » ou « sigmoïd » sont mises en place.
- Régression logistique – *Logistic Regression* (LR) – (Defazio *et al.*, 2014) : Une régularisation L2 est choisie et l'optimisation du paramètre de pénalité C du terme d'erreur est mise en place.

- LDA ou *Gaussian Naive Bayes* (GNB) (Zhang, 2004) : Ces méthodes de classification basées sur le théorème de Bayes présentent l'avantage de n'avoir aucun hyper-paramètre à optimiser. La classification naïve bayésienne est un type de classification bayésienne probabiliste simple basée sur le théorème de Bayes avec une forte indépendance (dite naïve) des hypothèses. Elle met en œuvre un classifieur bayésien naïf, ou classifieur naïf de Bayes, appartenant à la famille des classifieurs linéaires. Un terme plus approprié pour le modèle probabiliste sous-jacent pourrait être « modèle à caractéristiques statistiquement indépendantes ».
- Forêt aléatoire – *Random Forest* (RF) – (Breiman, 2001) : Contrairement aux précédentes méthodes de classification, la RF est une méthode ensembliste qui ajuste un nombre d'arbres de décision sur des sous-échantillons variés du jeu de données, permettant de contrôler l'overfitting et d'améliorer la précision de la prédiction. Devant le grand nombre de paramètres pouvant être optimisés et suite à des expérimentations préliminaires, trois paramètres à optimiser sont conservés : le nombre d'arbres dans la forêt ; le nombre minimum d'échantillons requis par nœud feuille et l'utilisation ou non du bootstrapping.
- *Gradient Boosting Decision Tree* (GBDT) (Friedman, 2001) : Cette méthode ensembliste est basée sur la mise en série de modèles d'arbres de décision faibles. La bibliothèque logicielle utilisée « XGBoost » permet de paralléliser le boosting d'arbres de décision de manière optimisée. Les optimisations du nombre d'arbres, de la profondeur maximale d'un arbre et de la réduction de

perte minimum requise pour faire une nouvelle partition sur un nœud feuille de l'arbre sont mises en place.

- Perceptron multi-couche – *Multi-Layer Perceptron* (MLP) – (Hinton, 1990):
Le perceptron multicouche est un type de réseau neuronal formel organisé en plusieurs couches au sein desquelles une information circule de la couche d'entrée vers la couche de sortie uniquement ; il s'agit donc d'un réseau à propagation directe. Chaque couche est constituée d'un nombre variable de neurones, les neurones de la dernière couche (dite « de sortie ») étant les sorties du système global. Cette méthode où les neurones sont complètement connectés, est la base des algorithmes de réseaux de neurones artificiels profonds (*deep learning*) dès qu'il y a plus d'une couche cachée. Dans cette étude, une seule couche cachée est utilisée. Le paramètre de régularisation L2 alpha et le nombre de neurones de la couche cachée sont optimisés.

8.1.7. Stratégie d'évaluation

8.1.7.1. *Validation croisée*

L'évaluation des performances de classification a suivi en partie les recommandations récentes fournies par (Varoquaux *et al.*, 2017). La validation croisée, stratégie classique afin de maintenir l'indépendance entre le jeu d'entraînement (utilisé pour l'ajustement du modèle) et le jeu de test (utilisé afin d'évaluer les performances) a été effectuée. Cette procédure de validation croisée a inclus deux boucles imbriquées : une boucle externe évaluant les performances de classification et une boucle interne utilisée afin d'optimiser les hyper-paramètres des différents modèles de classification par sélection du modèle avec la plus grande précision équilibrée (Figure 46). L'utilisation d'une

boucle interne de validation croisée est importante afin d'éviter de biaiser les performances à la hausse lors de l'optimisation des hyper-paramètres (Varma and Simon, 2006). Cette validation croisée imbriquée n'a pas toujours été convenablement effectuée par le passé (Querbes *et al.*, 2009; Wolz *et al.*, 2011), menant à des résultats trop optimistes (Maggipinto *et al.*, 2017).

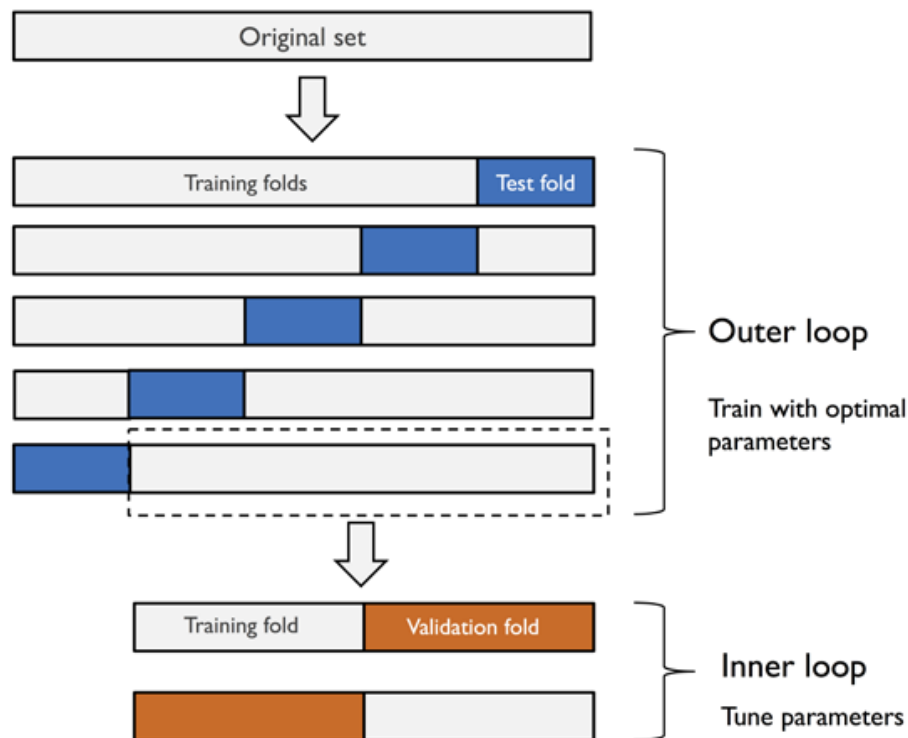


Figure 46 : Exemple de validation croisée imbriquée de type "5x2 cross-validation" (Raschka and Mirjalili, 2017). Cette figure explique le concept de validation croisée imbriquée avec seulement 5 sous-ensembles externes et 2 sous-ensembles internes, ce qui peut être utile pour de grands jeux de données où la performance de calcul est importante.

Pour les deux boucles externe et interne nous avons utilisé une validation croisée *Leave-One-Out*. Dans la validation croisée *Leave-One-Out*, le nombre de sous-ensembles est égal au nombre d'échantillons d'entraînement si bien qu'un seul échantillon est utilisé pour le test durant chaque itération. Cette approche est théoriquement recommandée dans le cas de jeux de données de faibles tailles (Raschka and Mirjalili,

2017). Toutes les transformations nécessaires (mise à l'échelle, sélection de features et/ou réduction de dimensionnalité) ainsi que le classifieur utilisé ont été chaînés à l'intérieur d'un objet *Pipeline* de la librairie scikit-learn. Cet objet est un wrapper ou méta-estimateur permettant de combiner les étapes d'ajustement et de transformation pour le jeu d'entraînement puis de transformation et de prédiction pour le jeu de test, au lieu de réaliser des étapes d'ajustement et de transformation pour les jeux d'entraînement et de test de manière séparée (Figure 47).

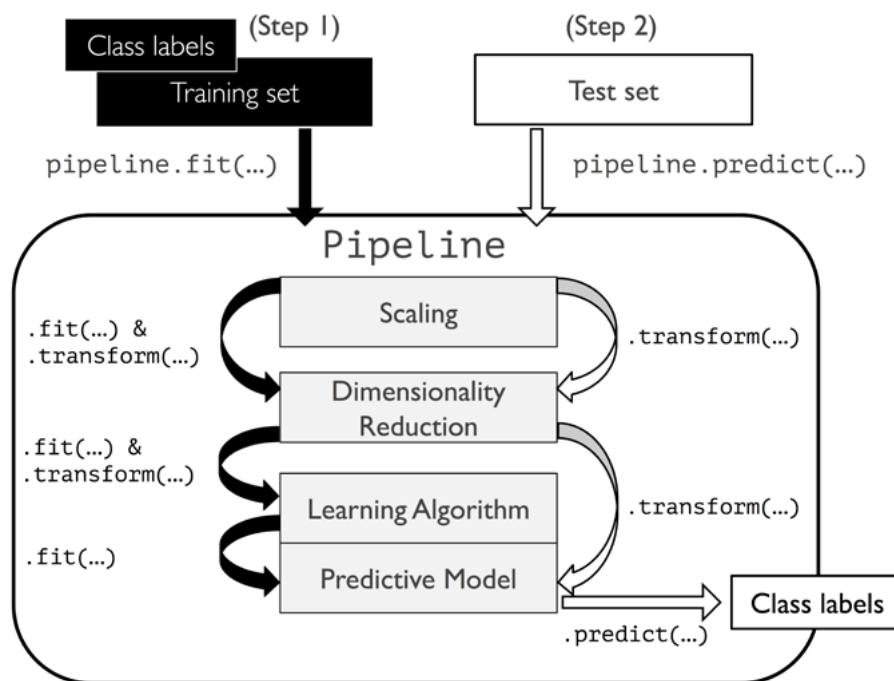


Figure 47 : Illustration de l'utilisation du wrapper *Pipeline* de la librairie scikit-learn (Raschka and Mirjalili, 2017)

L'utilisation combinée du wrapper *Pipeline* et de la validation croisée permet d'éviter le *double-dipping* engendré par l'utilisation de la sélection ou réduction de features sur les jeux de données à la fois d'entraînement et de test (Kriegeskorte *et al.*, 2010) (Figure 49).

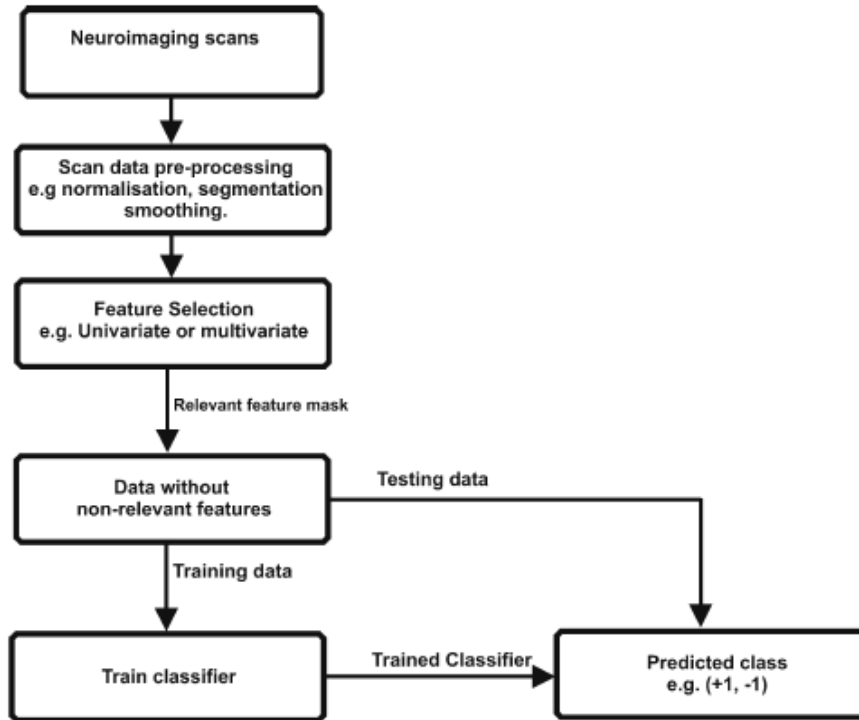
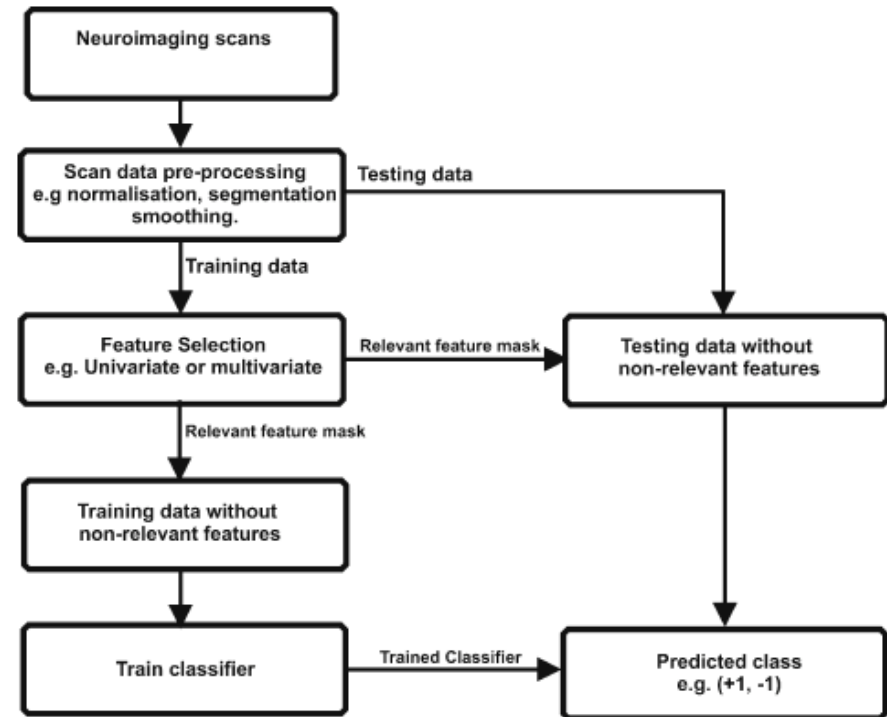
A**B**

Figure 48 : Illustration du processus de sélection de features avec double-dipping (A) et sans double-dipping (B) (Mwangi et al., 2014). Les features sont sélectionnées à partir des mêmes jeux d'entraînement et de test (A). Les jeux d'entraînement et de test sont séparés avant le processus de sélection de features.

8.1.7.2. Métriques

En sortie de la classification, nous avons reporté la précision équilibrée, la sensibilité, la spécificité et la classe de prédiction de chaque sujet, permettant le calcul si nécessaire d'autres métriques grâce à ces informations. Le nombre de sujets dans chaque groupe typiques ou atypiques n'étant pas le même, la précision seule ne permet pas de comparer les performances entre les expériences de classification. C'est pourquoi la précision équilibrée est choisie comme critère d'optimisation des hyper-paramètres et que sensibilité et spécificité sont rapportés afin de comparer les performances de classification.

8.1.8. Expériences de classification

Toutes les expériences de classification des formes sporadiques typiques vs atypiques d'EOAD, mises en avant dans cette étude, sont récapitulées dans le Tableau 7. Les influences de l'extraction de *features*, de la méthode de sélection/réduction de *features*, du choix du classifieur et du lissage 2D sont évaluées sur les données TEP ¹⁸F-FDG. L'ensemble des classifieurs a également été testé, excepté dans le cas particulier des *features* vertex-wise où les algorithmes SVC_RBF, SVC_SIG, GBDT et MLP n'ont pas été utilisés compte tenu de la complexité et du temps de calcul trop importants. Pour les données IRM T1, dont l'intérêt est d'évaluer le potentiel gain en performance de classification quand elles sont ajoutées aux données TEP ¹⁸F-FDG, seul l'effet du choix du classifieur est testé sur les patterns significatifs issus d'analyses statistiques.

Tableau 7 : Résumé de l'ensemble des expériences de classification effectuées dans cette étude pour chaque modalité d'imagerie, mesure, type de feature, réduction de *features*, classifieur et lissage 2D

Dataset	Imaging modality	Measurements	Feature Type	Features' reduction	Classifiers	FWHM (mm)	
EOAD (82 patients: 47 typical and 35 atypical forms)	¹⁸ F-FDG-PET	Processed PET signal	Vertex-based	No PCA LDA	LIN_SVC LR LDA GNB RF	0	
						3	
						6	
						8	
	¹⁸ F-FDG-PET	Processed PET signal	Significant clusters	Desikan-Killiany Atlas	No	LIN_SVC LR SVC_RBF SVC_SIG LDA GNB RF GBDT MLP	10
				Destrieux Atlas	PCA		12
				HCP Atlas	LDA		15
				Significant clusters	No Feature selection PCA LDA		18
	3DT1 MRI	Normalized hippocampal volumes	Significant clusters	Significant clusters	No	LIN_SVC LR SVC_RBF SVC_SIG LDA GNB RF GBDT MLP	0
							Processed morphometric parameters
	¹⁸ F-FDG-PET + 3DT1 MRI	Processed PET signal + normalized hippocampal volumes	Significant clusters	Significant clusters	No	LIN_SVC LR SVC_RBF SVC_SIG LDA GNB RF GBDT MLP	6
							Processed PET signal + processed morphometric parameters
Processed PET signal + processed morphometric parameters + normalized hippocampal volumes							10

8.2. Résultats

Dans les sous-sections suivantes, les résultats ayant le plus de valeurs sont présentés sous la forme de diagrammes en barres utilisant la précision équilibrée, la sensibilité et la spécificité comme métriques de performance. Certaines figures discutées dans cette partie sont présentées en Annexes.

8.2.1. Influence du lissage 2D

Les cartes métaboliques surfaciques prétraitées n'ont pas été lissées ou lissées en 2D en utilisant des noyaux Gaussiens de 3 mm, 6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm, 15 mm et 18 mm FWHM. Afin de déterminer l'influence des degrés de lissage sur les performances de la classification dans le cas de *features* vertex-wise, les 5 classifieurs suivants ont été choisis : LIN_SVC, LR, LDA, GNB et RF.

Les fluctuations légères et aléatoires de la précision équilibrée en fonction du degré de lissage pour les classifieurs GNB, LDA et RF ne permettent pas de déterminer une taille de noyau de lissage 2D optimale. Cependant, en se basant sur les classifieurs LIN_SVC et LR, on remarque que les performances sont maximales pour un lissage 2D de 10 mm FWHM. La précision équilibrée, minimale lorsqu'il n'y a pas de lissage, augmente avec le degré de lissage 2D jusqu'à atteindre un maximum à 10 mm FWHM (+8% avec LIN_SVC et +5% avec la LR), pour ensuite diminuer une fois le degré de lissage supérieur à 10 mm FWHM (Figure 49). Concernant les résultats subséquents basés sur la classification de *features* vertex-wise, un lissage 2D de référence égal à 10 mm FWHM sera ainsi employé.

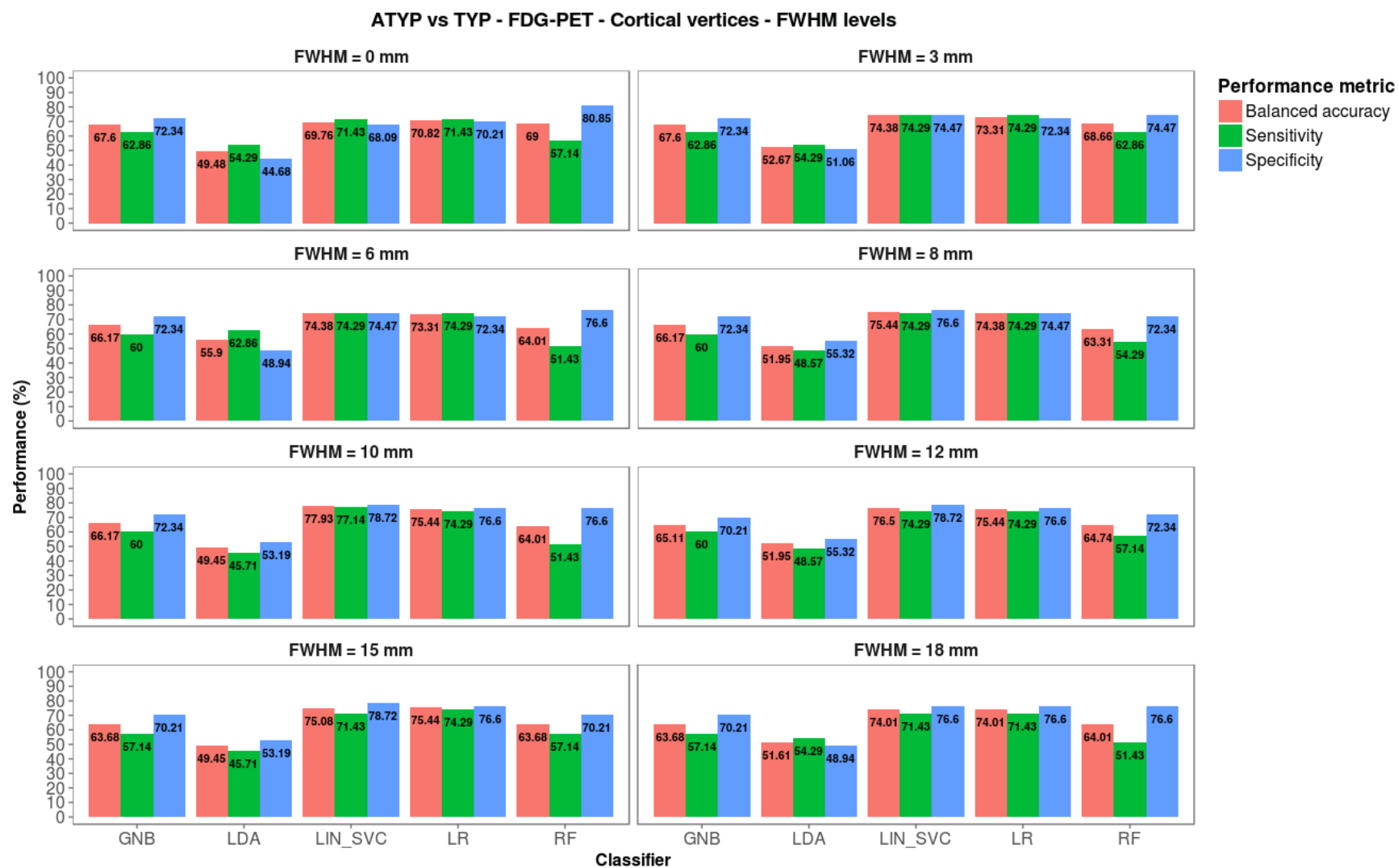


Figure 49 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ^{18}F -FDG en utilisant les *features* vertex-wise selon le degré de lissage (sans sélection/réduction de *features*).

8.2.2. Influence de la méthode de sélection/réduction de *features*

Afin d'évaluer l'impact des méthodes de sélection de *features* ou réduction de dimensionnalité, des paramétrages différents ont été testés sur les données prétraitées TEP ¹⁸F-FDG en fonction de l'extraction de *features* et du choix de classifieur. Ainsi, la méthode de sélection de *features* basée sur l'information mutuelle n'a été évaluée que dans le cas d'un nombre restreint de *features* régionales, i.e. les clusters significatifs des formes typiques et atypiques issues des analyses statistiques présentées au Chapitre 6. Deux méthodes de réduction de dimensionnalité, à savoir PCA et LDA, ont été évaluées sur tous les types de *features* disponibles, i.e. les *features* vertex-wise ou régionales (clusters significatifs ou parcellisations utilisées).

Dans le cadre des *features* restreintes aux clusters significatifs révélés par les analyses statistiques, on s'aperçoit que la sélection de *features* basée sur l'information mutuelle améliore sur la majorité des classifieurs la précision équilibrée de 0.35% à 5.3% comparativement aux résultats sans réduction de *features*, tout en réduisant le gap entre sensibilité et spécificité. Contrairement à cette sélection de *features*, la méthode LDA n'apporte pas d'amélioration nette des performances de classification et la méthode PCA dégrade même les performances de 0.4% à 11% comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 50).

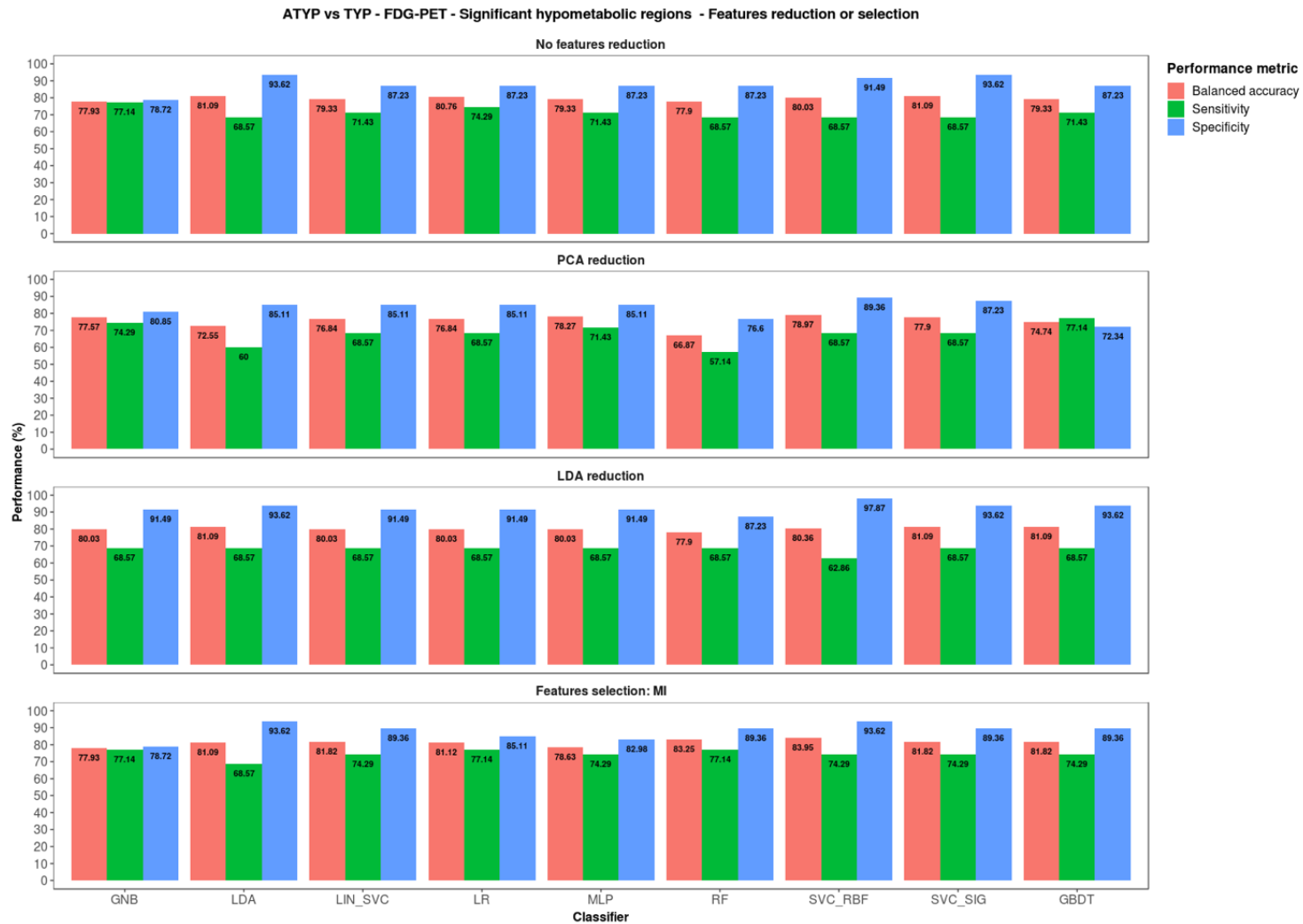


Figure 50 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ^{18}F -FDG en utilisant les *features* régionales issues des clusters révélés par analyses statistiques sans réduction de *features* (en haut), et avec réduction (au milieu) ou sélection (en bas) de *features*.

L'efficacité des réductions PCA et LDA lors de leur utilisation sur les *features* régionales, issues des différentes parcellisations corticales, est variable selon la parcellisation et le classifieur utilisés. En effet, la réduction PCA contribue à une amélioration nette de la précision équilibrée de 4.6% à 20.6% pour les classifieurs GNB, LDA, LIN_SVC, LR, et RF, et à une diminution de 3.2% à 5.4% pour les classifieurs SVC_SIG et GBDT sur la parcellisation Desikan-Killiany comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 51). La précision équilibrée est également améliorée de 0.3% à 5% pour les classifieurs LDA, LIN_SVC, MLP, RF, SVC_RBF, SVC_SIG et GBDT, et diminuée de 1.7% à 4% pour les classifieurs GNB et LR sur la parcellisation Destrieux comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 52). Enfin, sur la parcellisation HCP, la précision équilibrée est améliorée de 3.6% à 5.7% pour les classifieurs LIN_SVC et MLP, et diminuée nettement de 6% à 13.5% pour les classifieurs GNB, RF et GBDT comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 53). La réduction LDA, quant à elle, entraîne une réduction importante de la précision équilibrée de 7% à 24.5% pour la majorité des classifieurs sur la parcellisation Desikan-Killiany comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 51). Sur la parcellisation Destrieux, la réduction LDA permet un gain important de 6.5% à 11.4% de la précision équilibrée pour les classifieurs RF et GBDT malgré un faible repli des performances de 1% à 2% pour les classifieurs LIN_SVC, LR et SVC_RBF comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 52). Finalement, sur la parcellisation HCP, la précision équilibrée est stable ou en gain de 2% à 4% pour les classifieurs GNB, SVC_RBF et SVC_SIG comparativement aux résultats sans réduction de *features* (Figure 53).

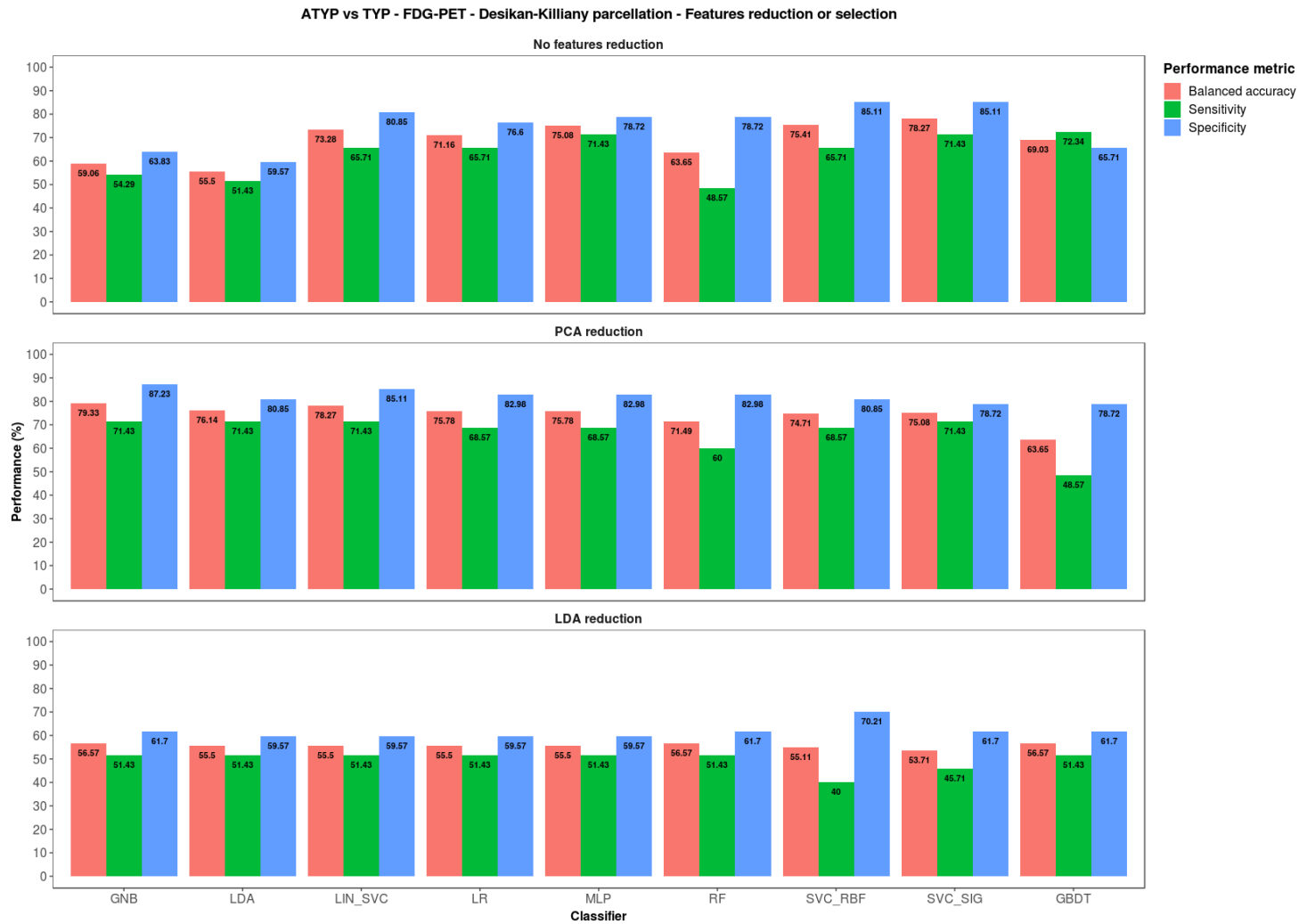


Figure 51 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ¹⁸F-FDG en utilisant les *features* régionales issues de la parcellisation Desikan-Killiany sans réduction de *features* (en haut), et avec réduction de dimensionnalité PCA (au milieu) ou LDA (en bas).

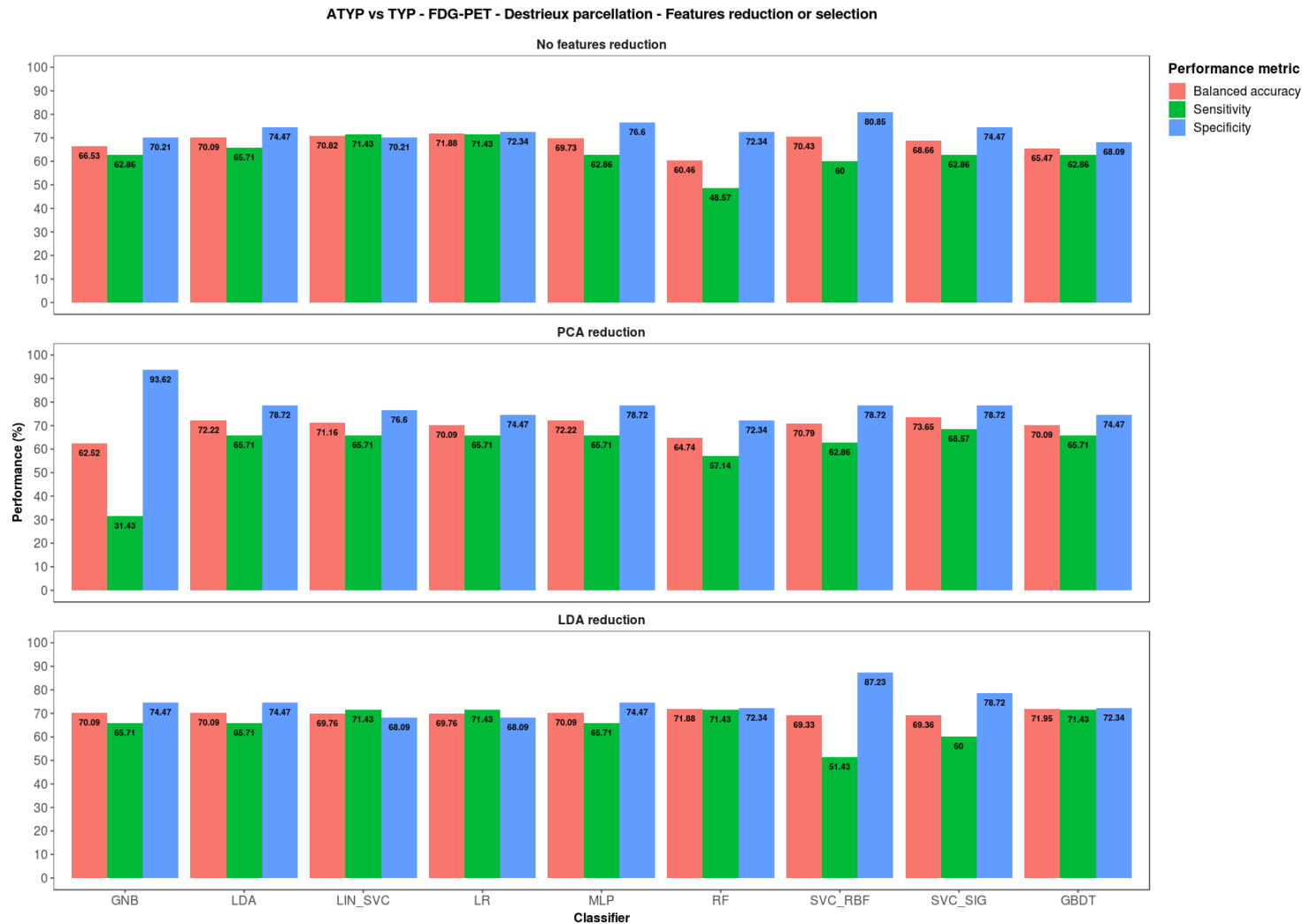


Figure 52 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ^{18}F -FDG en utilisant les *features* régionales issues de la parcellisation Destrieux sans réduction de *features* (en haut), et avec réduction de dimensionnalité PCA (au milieu) ou LDA (en bas).

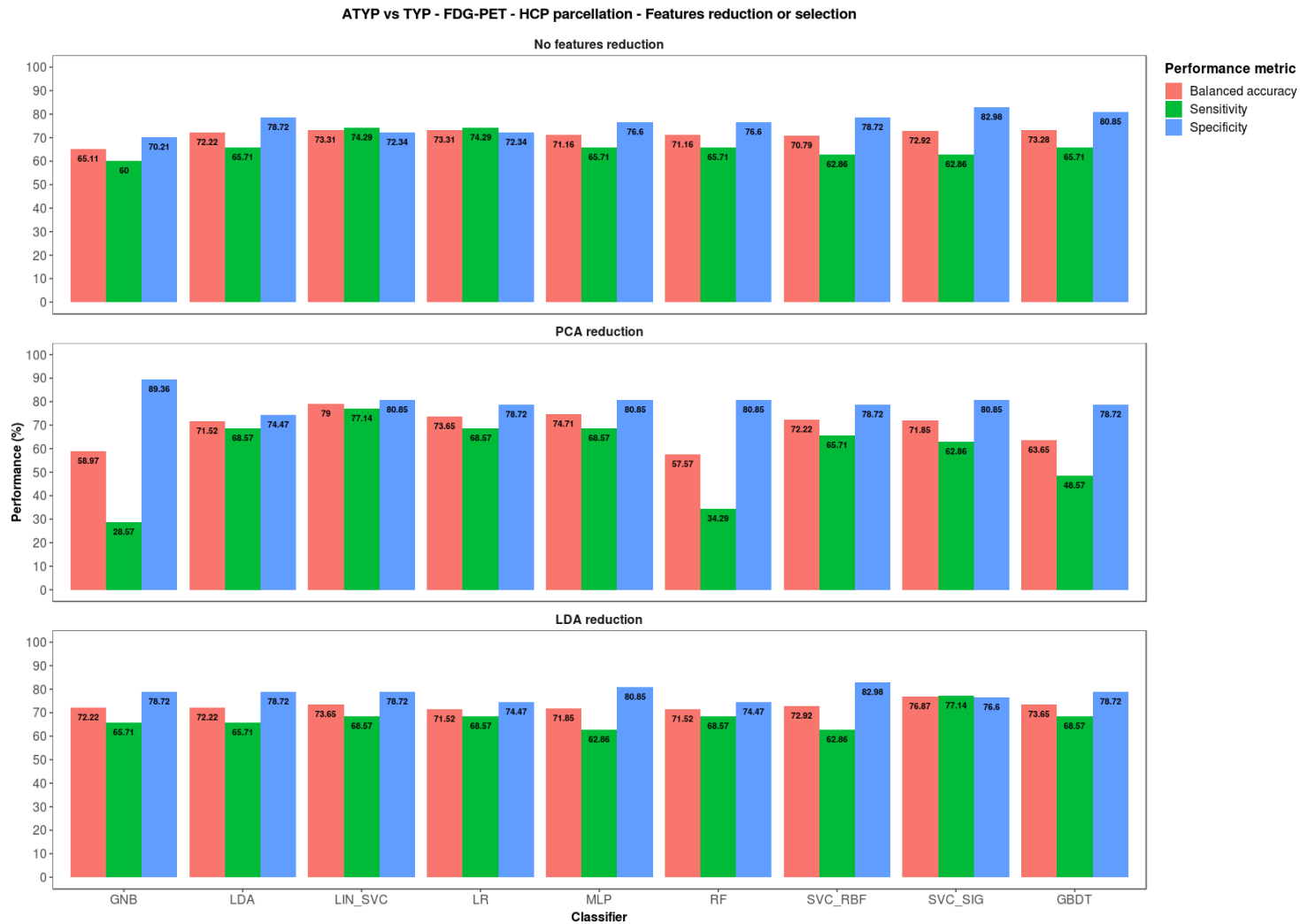


Figure 53 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ^{18}F -FDG en utilisant les *features* régionales issues de la parcellisation HCP sans réduction de *features* (en haut), et avec réduction de dimensionnalité PCA (au milieu) ou LDA (en bas).

Pour la majorité des classifieurs utilisés sur des *features* vertex-wise, les réductions PCA et LDA dégradent les performances comparativement aux résultats sans réduction de *features*. En effet, bien que la réduction de dimensionnalité améliore la précision équilibrée de 9% (LDA) et 22.5% (PCA) dans le cadre du classifieur LDA, l'ensemble des autres classifieurs GNB, LIN_SVC, LR et RF enregistrent une réduction de la précision équilibrée de 1% à 11% (PCA) et de 11.5% à 25% (LDA) comparativement aux résultats sans réduction de dimensionnalité (Figure 54). La baisse de performance lors de l'utilisation de la réduction PCA est maximale avec le classifieur RF (11.5%), tandis que la réduction LDA induit les performances les plus dégradées sur la majorité des classifieurs avec un impact maximal (24% à 25%) pour les classifieurs LIN_SVC et LR.

8.2.3. Influence du type de *features*

Nous avons comparé les précisions équilibrées obtenues pour les *features* de type vertex avec le lissage 2D de référence (noyau gaussien de 10 mm FWHM) avec celles obtenues pour les *features* régionales (clusters significatifs ou parcellisations) sans réduction de *features*, en utilisant les classifieurs (LIN_SVC et LR) apparaissant comme les plus stables lors de l'analyse des *features* de type vertex en fonction du lissage 2D (au paragraphe 8.2.1). Les résultats présentés dans le Tableau 8 semblent montrer une stabilité des performances de classification indépendamment de la parcellisation choisie, même si la parcellisation HCP semble montrer une précision équilibrée supérieure de 2% à 3% par rapport aux autres parcellisations selon le classifieur utilisé.

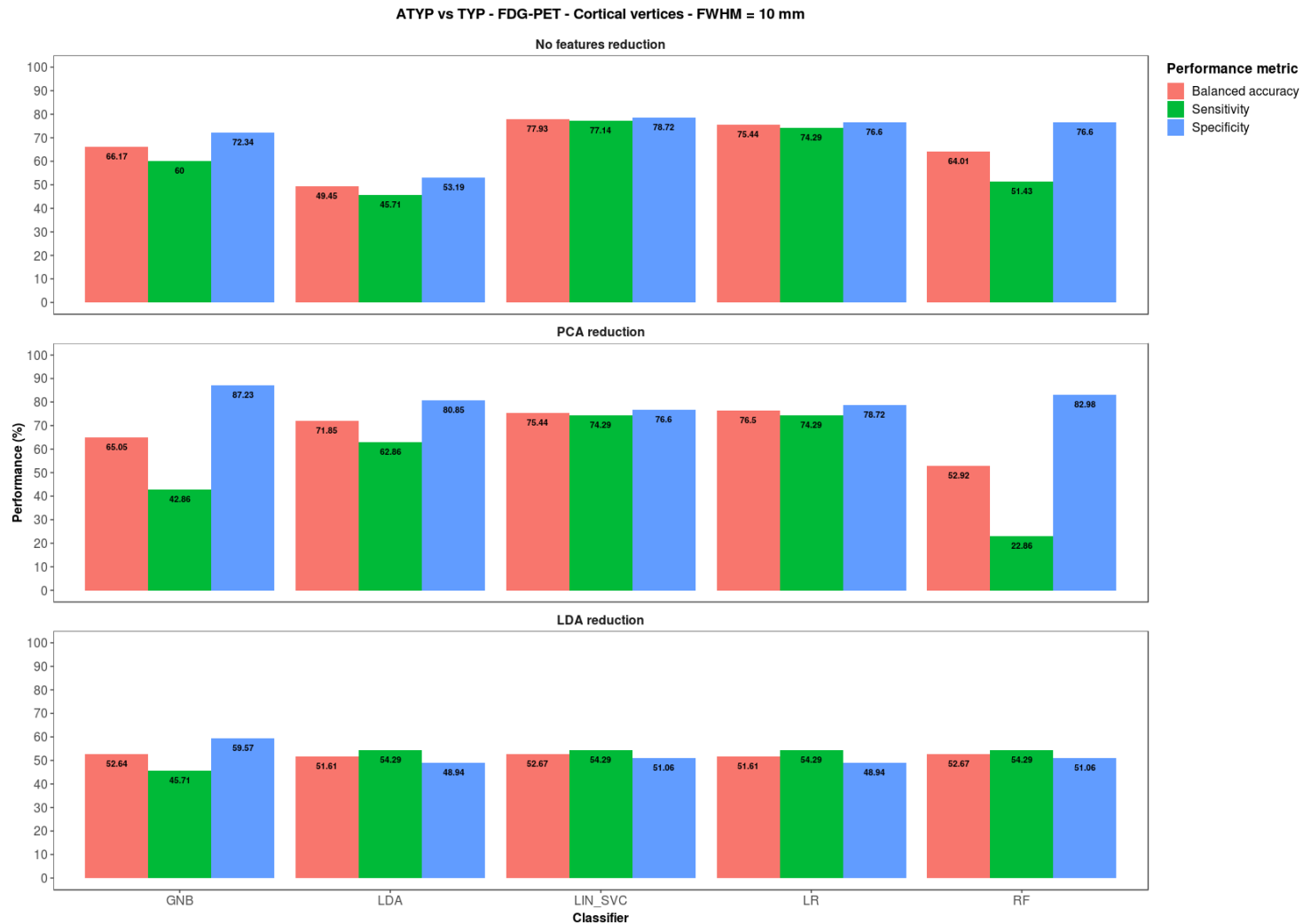


Figure 54 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images ^{18}F -FDG en utilisant les *features* de type vertex sans réduction de *features* (en haut), et avec réduction de dimensionnalité PCA (au milieu) ou LDA (en bas).

Tableau 8 : Précisions équilibrées obtenues dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ¹⁸F-FDG en utilisant différents types de *features* sans réduction de ces dernières.

¹⁸ F-FDG PET					
	Vertex-based (10 mm smoothing)	Region-based (Desikan-Killiany parcellation)	Region-based (Destrieux parcellation)	Region-based (HCP parcellation)	Region-based (Significant clusters)
Linear SVC	77.93	73.28	70.82	73.31	79.33
Logistic regression	75.44	71.16	71.88	73.31	80.76

Les précisions équilibrées sur des *features* vertex-wise lissées à 10 mm FWHM montrent des améliorations de 4% à 7% par rapport à celles des *features* régionales issues de la parcellisation la moins performante des trois utilisées. Enfin, les précisions équilibrées sur les *features* issues des clusters significatifs en sortie d'analyse statistique présentent des améliorations de 8.5% à 9.6% comparativement à celles des *features* régionales issues de la parcellisation la moins performante des trois utilisées.

8.2.4. Influence de la méthode de classification

Les cinq classifieurs GNB, LDA, LIN_SVC, LR et RF utilisés sur les *features* vertex-wise ont été évalués sur différents types de *features* sans méthode de réduction de ces dernières. Ces résultats montrent que les modèles LIN_SVC et LR sont souvent supérieurs aux autres classifieurs en termes de précision équilibrée, quelque soit le type de *features* utilisé et particulièrement lorsque ces *features* sont vertex-wise.

8.2.5. Influence de la modalité d'imagerie

Les performances (précision équilibrée, sensibilité et spécificité) en fonction des différents classifieurs sont présentées en Annexes pour les volumes hippocampiques normalisés (Figure 63), et les clusters significatifs révélés par analyses statistiques (paragraphe 10.1) pour l'épaisseur corticale et la dimension fractale (Figure 64), ainsi que la gyrification et la profondeur des sillons (Figure 65), sans réduction des *features*. Brièvement, les performances sont supérieures sur l'ensemble des classifieurs pour les *features* issues des données TEP ¹⁸F-FDG que celles des données d'IRM T1 (à savoir les volumes hippocampiques normalisés, l'épaisseur corticale ou la profondeur des sillons), même si dimension fractale et gyrification permettent d'obtenir des performances proches des données métaboliques.

8.2.6. Influence de la combinaison de données multimodales

Des *features* régionales issues des clusters significatifs hypométaboliques ainsi que des clusters significatifs morphométriques ont été concaténées directement et classifiées automatiquement selon des algorithmes différents sans méthode de réduction des *features*. L'intérêt majeur de cette partie était d'observer le potentiel gain de performance permis par la multi-modalité.

Ainsi, la combinaison de *features* issues des clusters significatifs hypométaboliques et des volumes hippocampiques normalisés a permis un gain de la précision équilibrée maximale de 7,5% comparativement aux résultats obtenus avec des *features* métaboliques uniquement (Figure 55, en haut).

De manière similaire, la combinaison de *features* issues des clusters significatifs hypométaboliques et morphométriques multiples a permis une augmentation de la précision équilibrée maximale de 9,5% comparativement aux résultats obtenus avec des *features* métaboliques uniquement (Figure 55, en bas).

Finalement, la combinaison simultanée de l'ensemble de ces *features* métaboliques et structurelles a permis un gain de précision équilibrée maximale de 13% comparativement aux résultats obtenus avec des *features* métaboliques uniquement (Figure 56).

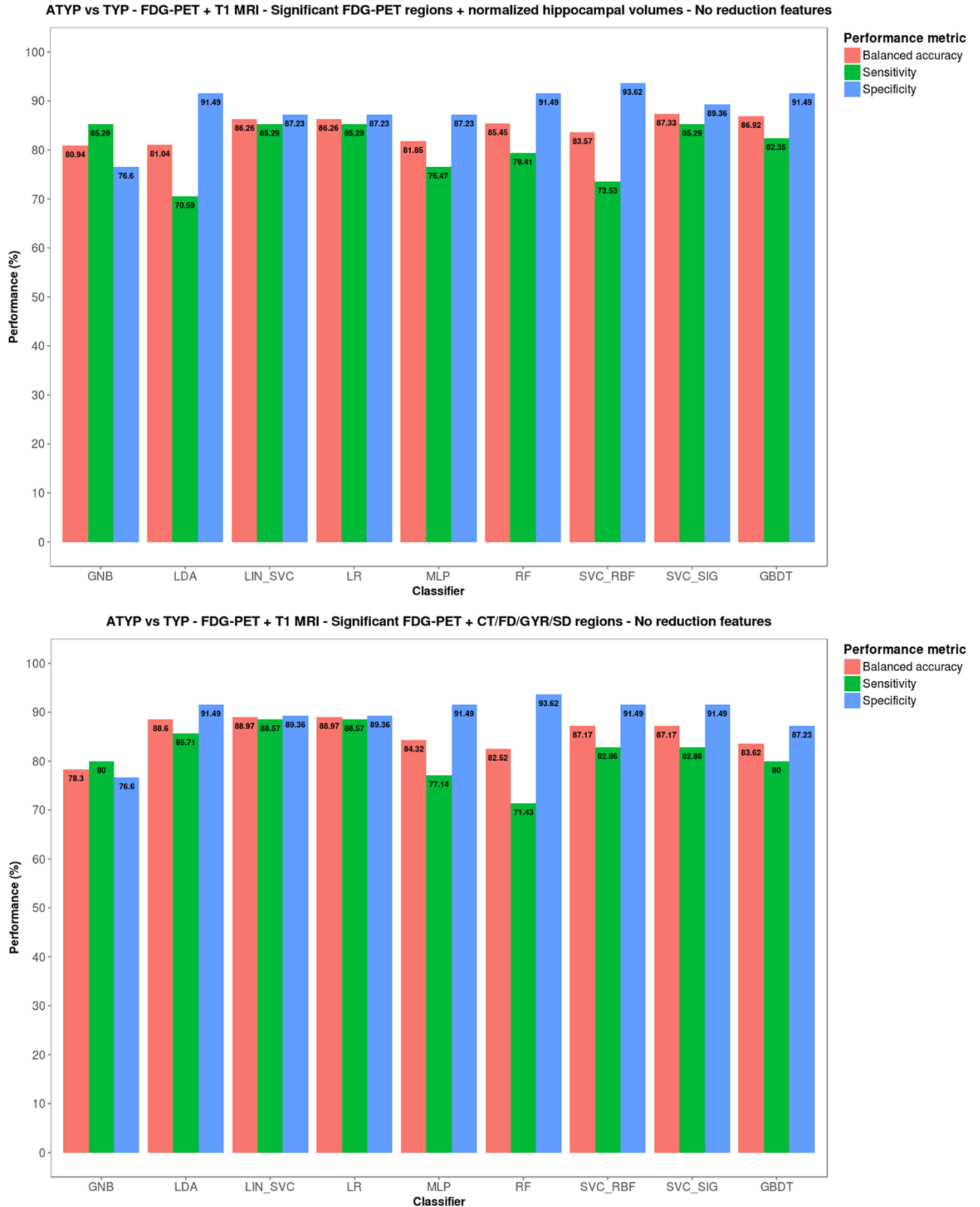


Figure 55 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ^{18}F -FDG et IRM T1 en utilisant les *features* régionales issues des clusters métaboliques combinés aux volumes hippocampiques normalisés (en haut) ou aux clusters morphométriques (en bas) révélés par analyses statistiques sans réduction de *features*.

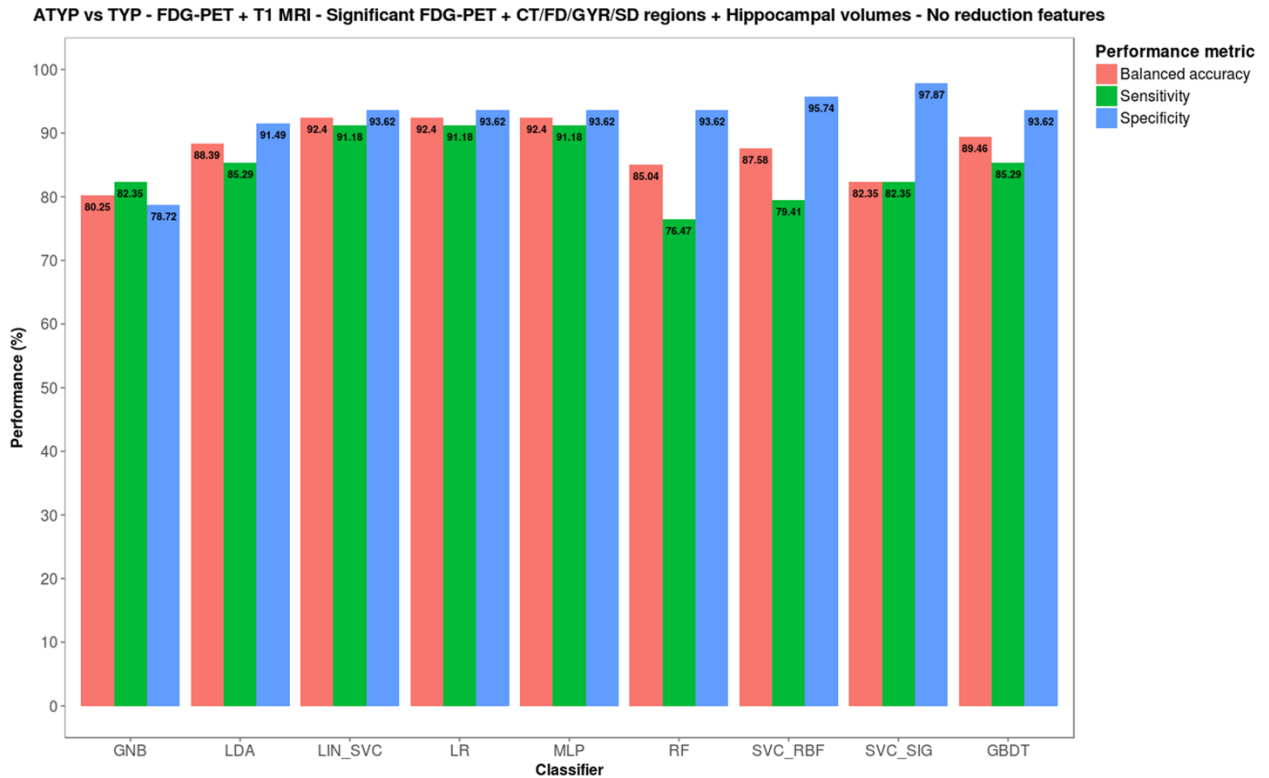


Figure 56 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images TEP ^{18}F -FDG et IRM T1 en utilisant les *features* régionales issues des clusters métaboliques combinés aux clusters morphométriques révélés par analyses statistiques et aux volumes hippocampiques normalisés sans réduction de *features*.

8.3. Discussion

Un important travail de recherche a été dévoué en neuro-imagerie à la classification de patients MCI/AD ou à la prédiction de conversion en AD en utilisant diverses modalités d'imagerie (Falahati *et al.*, 2014; Arbabshirani *et al.*, 2017; Rathore *et al.*, 2017). Dans cette étude nous avons déterminé les performances liées à la classification binaire de patients atteints d'EOAD sporadique en forme typique ou atypique, en fonction de divers paramètres tels que la modalité d'imagerie, l'extraction de *features*, la taille du lissage, la sélection/réduction de *features* et l'algorithme de classification. Les

meilleures performances de précisions équilibrées obtenues en imagerie monomodale TEP ¹⁸F-FDG sont de l'ordre de 80.8 % alors qu'en imagerie multimodale TEP ¹⁸F-FDG/IRM T1 elles atteignent 92.4 %.

Ce travail constitue l'une des premières études consacrées à la classification entre formes typiques et atypiques d'EOAD, l'hétérogénéité clinique de l'AD ayant souvent été ignorée dans les précédentes études de classification. De plus, l'utilisation d'une stratégie de validation croisée imbriquée permet une estimation non-biaisée des performances de classification et évite l'overfitting (Kohavi, 1995; Arlot and Celisse, 2010; Varoquaux *et al.*, 2017). Finalement, afin d'améliorer la comparaison directe des résultats et de prendre en compte l'effet potentiel de classes non équilibrées, la précision équilibrée, la sensibilité et spécificité ont été reportées dans ce travail.

Dans les études précédentes de classification d'AD, l'IRM structurelle est fréquemment utilisée compte tenu de sa large disponibilité tandis que la TEP ¹⁸F-FDG est moins commune. Ces constatations se reflètent également dans le cadre précis des analyses surfaciques où l'IRM T1 a été utilisée plusieurs fois (Desikan *et al.*, 2009; McEvoy *et al.*, 2009; Oliveira Jr *et al.*, 2010; Cho *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2012; Eskildsen *et al.*, 2013; Wee *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Lillemark *et al.*, 2014), contrairement à la TEP ¹⁸F-FDG n'ayant à notre connaissance pas été utilisée sous cette forme mais seulement sur quelques analyses voxel-wise (Hinrichs *et al.*, 2009; Gray *et al.*, 2012; Padilla *et al.*, 2012; Cabral *et al.*, 2015; Pagani *et al.*, 2015a). Dans notre étude, les performances de classification à partir de données IRM T1 comparativement à celles à partir de données TEP ¹⁸F-FDG sur des régions statistiquement significatives prédéfinies semblent inférieures en cohérence avec de précédentes études (Dukart *et al.*, 2011; Dukart *et al.*,

2013; Gray *et al.*, 2013; Young *et al.*, 2013; Ota *et al.*, 2015). Cependant l'utilisation de la dimension fractale ou de la gyrification a permis l'obtention de performances proches de celles obtenues à partir de données métaboliques, émettant l'hypothèse d'une absence de différence de performance entre les deux modalités (Hinrichs *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2011; Zhu *et al.*, 2014). Finalement, lorsque les *features* issues de la bi-modalité TEP ^{18}F -FDG/IRM T1 sont concaténées directement, les performances de classification sont accrues comparativement à chaque modalité seule comme démontré dans la littérature (Dukart *et al.*, 2011; Dukart *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2014). Ces biomarqueurs métaboliques et structurels fournissent des informations complémentaires en capturant les caractéristiques de la maladie de différents points de vue, améliorant la compréhension globale de la maladie et ainsi les performances de classification comparativement à une modalité seule.

Les méthodes d'extraction de *features* sont influencées par plusieurs facteurs. L'un d'eux est le lissage spatial généralement appliqué au voxel/vertex afin de réduire le bruit et les variabilités inter-sujets avant l'analyse statistique. La taille du noyau Gaussien 2D optimal, i.e. donnant les meilleures performances de classification, a été déterminé dans cette étude de manière empirique à 10 mm FWHM et est cohérent avec le lissage utilisé pour les données TEP ^{18}F -FDG dans cette thèse avant les analyses statistiques. Un autre facteur influent correspond au type de *features* utilisé. Cette étude montre que les performances sont optimales lorsque les *features* sont régionales et issues de clusters statistiquement significatifs. Ce résultat est en cohérence avec les études précédentes mettant en exergue les performances obtenues avec des régions biologiquement caractéristiques de la maladie (Chu *et al.*, 2011; Chu *et al.*, 2012;

Sørensen *et al.*, 2014). Les performances associées à la classification des vertex de la surface corticale entière (lissés de manière optimale) sont légèrement inférieures à celles basées sur les clusters significatifs avec un modèle SVM linéaire. De surcroît, la méthode vertex-wise totalise un temps de calcul beaucoup plus important et un risque d'overfitting non négligeable de certains classifieurs, compte tenu de la haute dimensionnalité des données. Enfin, les performances les moins bonnes sont obtenues à partir de parcellisations anatomiques et/ou fonctionnelles prédéfinies automatiquement dont les régions n'ont aucun a priori sur la maladie. Sur les trois parcellisations utilisées seule la parcellisation HCP semble devancer les deux autres en se basant sur les performances. Ces différences de performance, sous des conditions expérimentales similaires, peuvent s'expliquer par les changements de parcellisation entre les atlas (Ota *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2015) ou encore le caractère multimodal de la parcellisation HCP permettant une meilleure caractérisation fonctionnelle de la maladie à partir des données TEP ¹⁸F-FDG (Glasser *et al.*, 2016).

Bien que les méthodes de réduction supervisée ou non supervisée linéaires de *features* permettent de supprimer la redondance des données, le bruit, et de réduire significativement le temps de calcul lorsque la dimensionnalité des données est très importante (Mwangi *et al.*, 2014), l'efficacité des méthodes PCA ou LDA n'a pas été démontrée dans cette étude. En effet, pour un nombre de *features* très important une dégradation des performances modérée est apparue avec la réduction PCA, tandis qu'elle a été globalement sévère avec la réduction LDA. De plus, l'amélioration des performances n'a pas été systématique selon le choix de la parcellisation, menant parfois à des dégradations importantes. Bien qu'un certain nombre d'études ont

comparé de manière empirique différentes approches de réduction de *features* (De Martino *et al.*, 2008; Craddock *et al.*, 2009; Ryali *et al.*, 2010), aucune de ces études n'a recommandé une technique comme étant la meilleure dans toutes les tâches de machine learning en neuro-imagerie. A contrario, la méthode de sélection de *features* basée sur l'information mutuelle a toujours apporté une amélioration des performances dans le cadre particulier de *features* issues de clusters significatifs.

Dans cette étude, cinq classifieurs ont été comparés selon tous les types de *features* utilisés dans la modalité TEP ¹⁸F-FDG : GNB, LDA, LIN_SVC, LR et RF. Les résultats ont montré que le classifieur le plus performant et robuste sur tous types de *features* a été l'algorithme SVM linéaire. Cet algorithme de classification supervisée est le plus utilisé pour la classification d'AD et aurait l'avantage de permettre d'atteindre des précisions élevées de classification malgré une faible taille d'échantillon d'entraînement. Cependant, une optimisation de paramètres est nécessaire avec cet algorithme (Chapelle *et al.*, 2002), même si dans le cas particulier du SVM linéaire un seul paramètre *C* doit être optimisé. Ces performances élevées du SVM sont cohérentes avec des études précédentes comparant les différents algorithmes de classification (Lehmann *et al.*, 2007; Khondoker *et al.*, 2016; Samper-González *et al.*, 2018). Les différences de performance entre classifieurs sont accrues avec la haute dimensionnalité et l'absence d'a priori sur les *features*. En effet, lorsque les *features* utilisées sont restreintes aux clusters significatifs, i.e. des régions avec un a priori biologique, les performances sur les neuf classifieurs testés sont proches, en accord avec d'autres études comparant plusieurs algorithmes de classification standard tels que SVM, LDA ou GNB (Aguilar *et al.*, 2013; Cabral *et al.*, 2015; Sabuncu *et al.*, 2015).

Enfin, les performances de l'algorithme MLP proches du SVM linéaire donnent espoir sur l'utilisation de méthodes de deep learning pour la classification d'AD, restreinte dans cette étude à un nombre de *features* limité devant le temps de calcul important induit par l'optimisation du nombre de neurones associés.

Cette étude a quelques limites à prendre en considération. En premier lieu, les clusters significatifs utilisés dans cette étude en tant que features restreintes avec a priori biologique sont issus des analyses statistiques réalisées aux Chapitre 6 et Chapitre 10. Afin d'éviter le biais potentiel d'une analyse circulaire il est préconisé de réaliser à l'intérieur de la boucle de validation croisée les analyses statistiques de groupes sur chaque itération de jeu d'entraînement. Deuxièmement, le nombre de sujets dans le set d'entraînement est faible : afin de permettre une amélioration des performances de classification et une meilleure généralisation des résultats il est important d'augmenter le nombre de sujets. Essayant de limiter l'effet du faible nombre de sujets, nous avons utilisé une validation croisée Leave-One-Out permettant de conserver un maximum de sujets dans la base d'entraînement. Cependant, il a été montré que cette méthode maximise la variance empirique et ne fournit pas d'estimations stables des performances (Varoquaux *et al.*, 2017) : l'utilisation d'une validation croisée avec des coupes aléatoires répétées un grand nombre de fois solutionnerait le problème. Enfin, en raison de la proportion plus importante du nombre de formes sporadiques typiques qu'atypiques d'EOAD les classes n'étaient pas équilibrées : un rééquilibrage du nombre de sujets dans chaque classe permettrait de maximiser les performances à la fois de sensibilité et spécificité.

PARTIE III

CONCLUSIONS

CHAPITRE 9

Points clés

A l'issue de ce travail de thèse, quelques points clés se dégagent. L'objectif global de ce travail était d'améliorer la compréhension et la caractérisation par imagerie TEP ^{18}F -FDG, complétée par l'IRM structurelle 3D T1, des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer à début précoce. Malgré l'identification clinique de formes typiques et atypiques constituant cette maladie, nombreuses sont les études d'imagerie métabolique dans la littérature à avoir mélangé l'ensemble des formes sporadiques en une seule entité, souvent comparée soit à des formes tardives de la maladie d'Alzheimer soit à des sujets contrôles appariés en âge et en sexe. De ce fait, la distribution des patterns hypométaboliques sur l'ensemble du cerveau en fonction des différentes formes sporadiques typiques ou atypiques de cette maladie demeurerait inconnue d'un point de vue transversal et longitudinal. Cette méconnaissance inhibait d'une part la possibilité de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et la progression clinique de ces différentes formes, et d'autre part l'identification de biomarqueurs d'imagerie sensibles de ces différentes formes par l'application de méthodes de machine learning. Ainsi, l'étude par imagerie de la cohorte COMAJ, dont les patients ont été recrutés et évalués de façon multidisciplinaire au sein du centre de référence national sur les

démences à début précoce du CHRU de Lille, a permis la concrétisation de cet objectif global.

Le Chapitre 5 présente le premier point clé de cette thèse. Confrontés à la problématique de données TEP ^{18}F -FDG provenant à la fois d'une machine GE et d'une machine Siemens, il était impératif d'harmoniser ces différentes reconstructions entre elles avant de pouvoir envisager toute analyse comparative ou longitudinale entre ces données. Nous avons ainsi évalué le potentiel de la méthodologie EQ·PET (© Siemens Healthineers), une procédure d'harmonisation bien connue en oncologie corps-entier basée sur des expériences sur le fantôme *NEMA NU 2*, afin de réduire la variabilité liée à la reconstruction (prédominante sur les autres formes de variabilités) entre les images cérébrales TEP ^{18}F -FDG. Dans le cadre d'une validation partielle sur la machine Siemens, EQ·PET est parvenu à fournir le lissage optimal à appliquer afin de minimiser les différences entre les reconstructions d'un set de données TEP ^{18}F -FDG cérébrales de patients atteints d'EOAD. Cependant, des variabilités d'ordre modéré persistaient après l'harmonisation des reconstructions OSEM+TOF+PSF avec OSEM+TOF, suggérant que des précautions devraient être prises lors de l'utilisation de la modélisation PSF. Enfin, des études plus approfondies devront être mises en œuvre afin de transposer l'utilisation de la méthodologie EQ·PET pour l'harmonisation de reconstructions provenant de machines TEP de constructeurs différents.

Le deuxième point clé de cette thèse, issu du Chapitre 6, concerne la mise au point d'une analyse surfacique des cartes métaboliques sur le ruban cortical. Ce développement méthodologique a été un prérequis à toute analyse statistique postérieure durant cette thèse, misant sur l'originalité de la projection et de l'analyse surfaciques des données TEP ¹⁸F-FDG. Comparativement à une analyse volumique standard, le traitement sur la surface du ruban cortical a montré plusieurs avantages tels que le lissage spatial 2D des données, plus adapté à la topologie corticale, et l'amélioration du recalage inter-sujets. Dans le cadre particulier de patients ayant une atrophie corticale prononcée, comme c'est le cas pour les patients de la cohorte COMAJ, l'analyse surfacique a permis de s'affranchir d'erreurs de normalisation spatiale en volume de l'IRM T1.

Le troisième point clé de cette thèse, issu du Chapitre 6, est clinique et concerne les associations entre le métabolisme du glucose et l'hétérogénéité clinique des formes sporadiques d'EOAD, et leurs corrélations avec la neuropsychologie. Notre étude a montré que les formes typiques et atypiques peuvent être distinguées selon les patterns hypométaboliques, indépendamment de l'atrophie de la matière grise. En effet, chez les formes typiques une réduction significative de métabolisme a été trouvée dans les régions paralimbiques, incluant cingulaire postérieur, orbito-frontal et temporal médian, alors que les formes atypiques ont présenté un hypométabolisme diffus autour du cortex associatif au niveau des régions postérieures. De manière plus précise chez les sous-formes atypiques, les régions impliquées dans la fonction du langage, au niveau de l'hémisphère gauche dominant telles que les zones de Wernicke, Broca et le thalamus, ont présenté un hypométabolisme significatif chez les formes

langagières. Les formes visuospatiales ont montré des déficits métaboliques de manière bilatérale au niveau du cortex visuel primaire et de plus haut niveau (prédominance de l'hémisphère droit). Enfin, les formes exécutives ont présenté un hypométabolisme bilatéral au niveau du cortex préfrontal, incluant le cortex orbito-frontal latéral, ventro- et dorso-latéral. Ces patterns hypométaboliques spécifiques sont bien corrélés aux symptômes cliniques. De plus, des patterns hypométaboliques similaires ont été observés en corrélant le métabolisme et la performance des domaines cognitifs associés à chaque sous-forme sporadique d'EOAD. Ces hétérogénéités pourraient refléter des processus physiopathologiques sous-jacents différents selon les formes cliniques sporadiques d'EOAD.

Le Chapitre 7 présente le quatrième point clé de thèse. Par une analyse longitudinale sur 3 ans des données TEP ^{18}F -FDG, ce chapitre offre des informations topographiques et temporelles *in vivo* sur la réduction progressive du métabolisme du glucose sur la surface corticale chez les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD. Bien que des patterns similaires d'évolution de l'hypométabolisme entre les formes typiques et atypiques aient été observés de manière bilatérale au niveau du cortex pariétal, temporo-pariétal, préfrontal dorso-latéral et ventro-latéral, seules les formes atypiques ont présenté une réduction du métabolisme plus sévère de manière bilatérale au niveau du cortex orbito-frontal latéral avec des déclin plus sévères de la cognition globale, des tests langagiers et exécutifs comparativement aux formes typiques. Temporellement, les résultats suggèrent que l'hypométabolisme chez les formes typiques progresserait selon un axe antérieur-vers-postérieur cohérent avec les stades

de Braak et Braak, alors que l'hypométabolisme chez les formes atypiques progresserait selon un axe postérieur-vers-antérieur. Ces résultats viennent étayer l'hypothèse, initialement suggérée au Chapitre 6, d'une distribution différente de la pathologie tau en termes de charge et d'évolution temporelle entre ces deux formes d'EOAD.

Le Chapitre 8 présente le dernier point clé de cette thèse, où des méthodes de machine learning ont été mises en œuvre afin de classifier automatiquement des formes sporadiques d'EOAD en forme typique ou atypique. Avec des techniques de validation croisée imbriquée, nous avons obtenu des performances optimales de précision équilibrée égale à 80.8 % en imagerie monomodale TEP ^{18}F -FDG et 92.4 % en imagerie multimodale TEP ^{18}F -FDG/IRM T1. Validant ainsi la TEP ^{18}F -FDG comme un biomarqueur sensible de l'EOAD, notre étude a montré des performances optimales lorsque des *features* régionales biologiquement prédéfinies sont utilisées. L'apport incontestable de la multimodalité, fournissant des informations complémentaires sur la maladie par rapport à une modalité seule, a été confirmée par les performances de classification obtenues.

CHAPITRE 10

Perspectives

Les perspectives explicitées dans ce chapitre sont distinguables en deux sous-parties : les travaux en cours de réalisation d'une part et les perspectives à plus ou moins long terme dans la lignée du travail effectué durant cette thèse d'autre part, prenant en compte les intérêts méthodologiques et cliniques.

10.1. Travaux en cours : analyse transversale de la morphométrie corticale

10.1.1. Objectif

L'objectif de cette partie est d'étudier à l'inclusion certaines mesures morphométriques extraites de l'IRM T1 sur la surface corticale, en fonction des différentes formes sporadiques d'EOAD. Les patterns morphométriques caractéristiques des différentes formes sporadiques d'EOAD ont été utilisés dans le Chapitre 8 afin d'évaluer le potentiel gain sur les performances de classification automatique supervisée permis par la multi-modalité.

10.1.2. Matériels et méthodes

10.1.2.1. Participants

Les patients inclus dans cette étude à l'inclusion sont ceux de l'analyse longitudinale du métabolisme (Chapitre 7) : 82 formes sporadiques d'EOAD, dont 47 classifiées comme typiques et 35 comme atypiques (9 langagières, 13 visuospatiales et 13 exécutives).

10.1.2.2. Acquisition des données d'imagerie

Le protocole d'acquisition IRM était identique à celui décrit dans le Chapitre 4.

10.1.2.3. Prétraitements des données d'imagerie

Toutes les IRM T1 patients ont été prétraitées par le biais de la boîte à outils *Computational Anatomy Toolbox* (CAT12, version r1113¹⁷), qui couvre diverses méthodes morphométriques dont celles basées sur la surface que nous allons exploiter dans cette partie. La morphométrie surfacique présente plusieurs avantages par rapport à l'utilisation de données volumétriques uniquement. D'une part, le maillage surfacique du cerveau a montré qu'il augmentait la précision du recalage cérébral comparativement au recalage volumique (Frost *et al.*, 2014). D'autre part, le maillage en surface du cerveau permet également de nouvelles formes d'analyses telles que : l'épaisseur corticale (Gaser and Dahnke, 2016), la dimension fractale mesurant la complexité de la surface en 3D (Yotter *et al.*, 2011), la gyrification évaluant la courbure moyenne absolue (Gaser *et al.*, 2006; Luders *et al.*, 2006), et enfin la profondeur des sillons basée sur la distance euclidienne entre la surface centrale et sa coque convexe (Van Essen *et al.*, 2006; Yun *et al.*, 2013) (Figure 57). En outre, la cartographie sphérique

¹⁷ <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>

ou l'inflation du maillage surfacique permettent de faire apparaître en surface les sillons enfouis, afin qu'une potentielle activité fonctionnelle dans ces régions puisse être facilement visualisée.

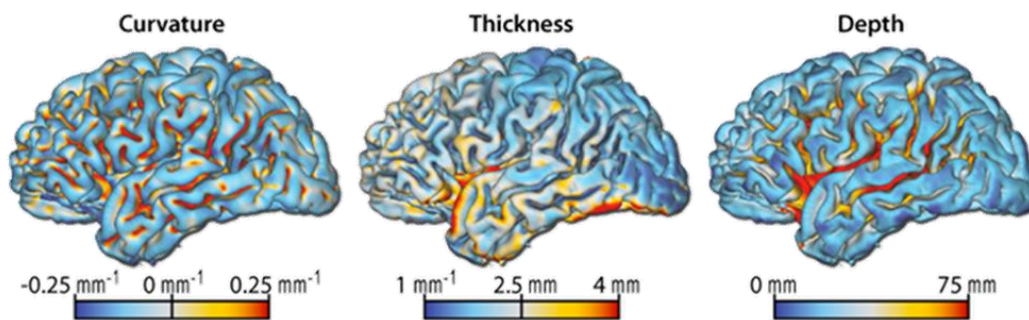
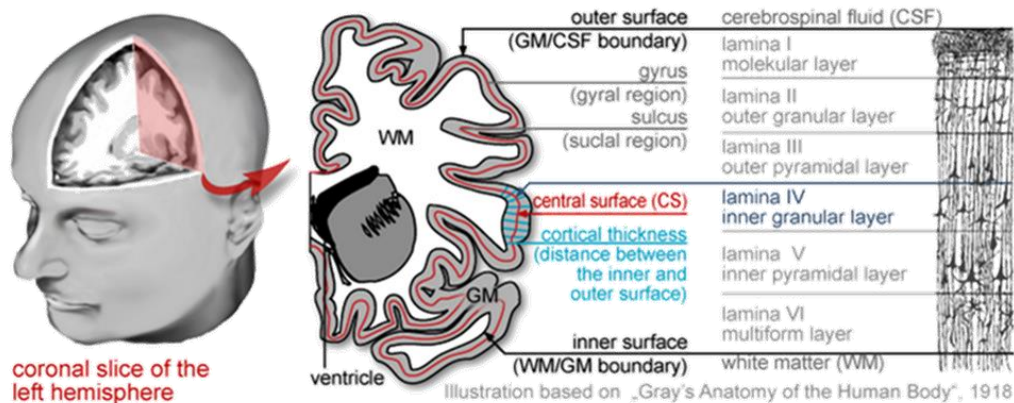


Figure 57 : Définition de la surface centrale et des mesures morphométriques associées définies dans le pipeline CAT12

Chaque IRM T1 suit ainsi la séquence de traitements décrite ci-dessous :

Segmentation adaptative locale

Les régions de matière grise avec une forte concentration en fer, comme le cortex moteur et les régions occipitales, ont souvent des intensités accrues qui conduisent à des erreurs de classification. En plus de l'approche *Maximum A Posteriori* adaptative pour la segmentation de volume partiel, une méthode qui permet l'adaptation aux

changements locaux d'intensité est utilisée afin de faire face à des contrastes tissulaires variants (Dahnke *et al.*, 2012).

Estimations de la surface centrale et de l'épaisseur corticale

Une méthode entièrement automatisée permet en une seule étape la reconstruction de la surface centrale et l'estimation de l'épaisseur corticale. La segmentation tissulaire est utilisée afin d'estimer la distance à la matière blanche, puis projeter le maximum local (égal à l'épaisseur corticale) aux autres voxels de matière grise en utilisant une relation de voisinage décrite par la distance à la matière blanche. Cette méthode permet la gestion de l'information sur le volume partiel, le flou et les asymétries des sillons sans reconstruction explicite de sillon (Dahnke *et al.*, 2013).

Extraction de paramètres surfaciques morphométriques

Dimension fractale, gyrification et profondeur des sillons

Normalisation spatiale sur l'espace surfacique commun & lissage 2D

Un lissage en surface de 15 mm FWHM est appliqué sur les données normalisées

Vérification de la qualité des données

Un contrôle qualité rétrospectif permet d'évaluer les paramètres d'image essentiels tels que le bruit, les inhomogénéités et la résolution d'image. Toutes ces mesures de qualité sont mises à une échelle de notation, permettant de comparer facilement ces mesures entre tous les patients par le biais de mesures de similarité.

10.1.2.4. Analyse statistique

Cette partie utilise le paquet logiciel PALM permettant une inférence statistique non-paramétrique, telle que décrite au paragraphe 6.1.4.3. L'épaisseur corticale, ainsi que la dimension fractale, la gyrification et la profondeur des sillons ont été étudiées par comparaisons statistiques : (i) entre les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD ; et (ii) entre les formes sporadiques typiques et les différentes sous-formes atypiques.

10.1.3. Résultats

Seules les comparaisons significatives sont présentées dans cette partie.

10.1.3.1. Épaisseur corticale

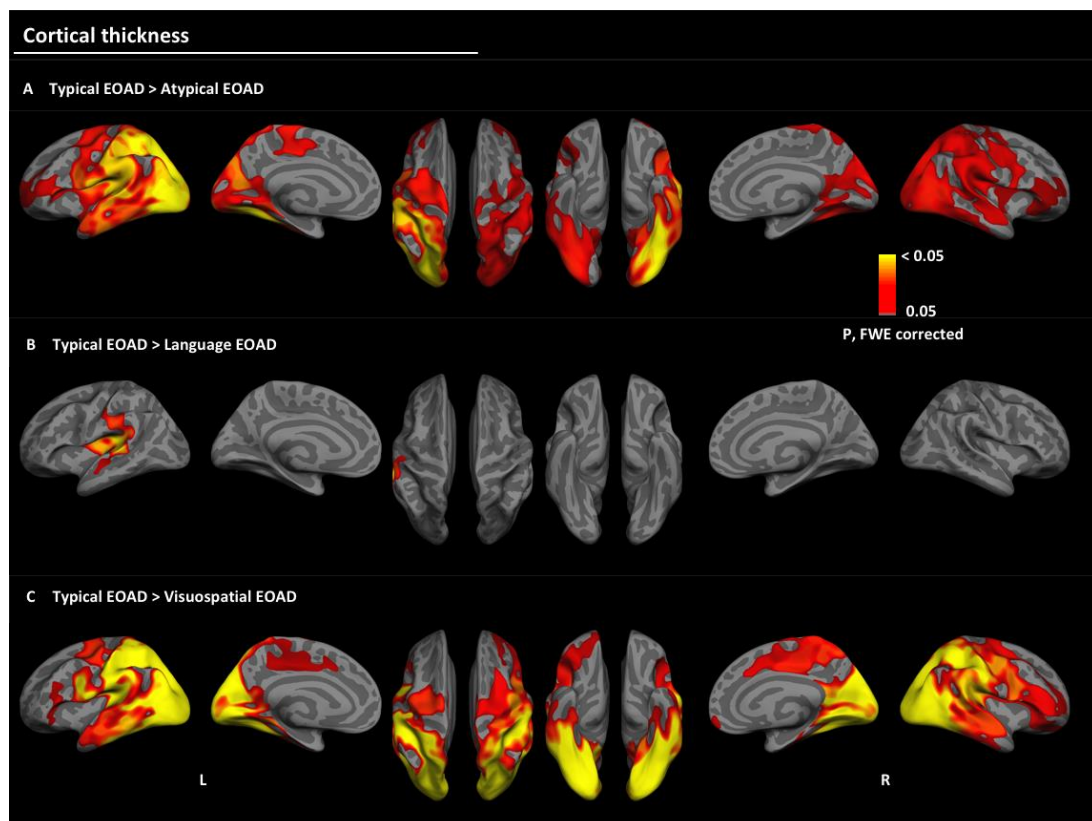


Figure 58 : Patterns significatifs d'atrophie corticale chez les formes sporadiques atypiques (A), langagières (B) et visuospatiales (C) d'EOAD comparativement aux formes sporadiques typiques d'EOAD. L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) vers jaune (plus significatif). Tous les clusters montrés ont des p-values corrigées par FWE strictement inférieures à 0,05.

L'atrophie corticale est plus marquée chez les formes atypiques comparativement aux formes typiques (Figure 58A) de manière bilatérale au niveau du cortex pariétal, occipital, frontal supérieur et médian, précentral, postcentral, temporal latéral, supramarginal, insula, fusiforme, lingual, précunéus et cunéus. Cette atrophie plus importante est prédominante au niveau du néocortex postérieur de l'hémisphère gauche. Chez les formes langagières l'atrophie est significativement plus importante comparativement aux formes typiques (Figure 58B) au niveau du cortex supramarginal, temporal supérieur et transversal, insula et postcentral de l'hémisphère gauche. Enfin, les formes visuospatiales présentent une atrophie corticale significativement plus importante comparativement aux formes typiques (Figure 58C) de manière bilatérale dans des patterns similaires à ceux des formes atypiques. Cependant, la prédominance de ces patterns est bilatérale au niveau du néocortex postérieur ainsi que du précunéus, cunéus, fusiforme et lingual. De plus, contrairement aux patterns des formes atypiques, les formes visuospatiales présentent une atrophie bilatérale plus importante au niveau du lobule paracentral.

10.1.3.2. Dimension fractale

La dimension fractale est significativement plus faible chez les formes atypiques comparativement aux formes typiques (Figure 59A) de manière bilatérale au niveau du cortex occipital latéral et temporal inférieur, et dans l'hémisphère droit au niveau du cortex temporal moyen. Les formes visuospatiales ont une dimension fractale significativement réduite comparativement aux formes typiques (Figure 59B) de manière bilatérale au niveau du cortex occipital latéral (prédominance à droite) et

temporal latéral inférieur, dans l'hémisphère gauche au niveau de l'insula et du sillon calcarine et dans l'hémisphère droit au niveau du cortex pariétal inférieur.

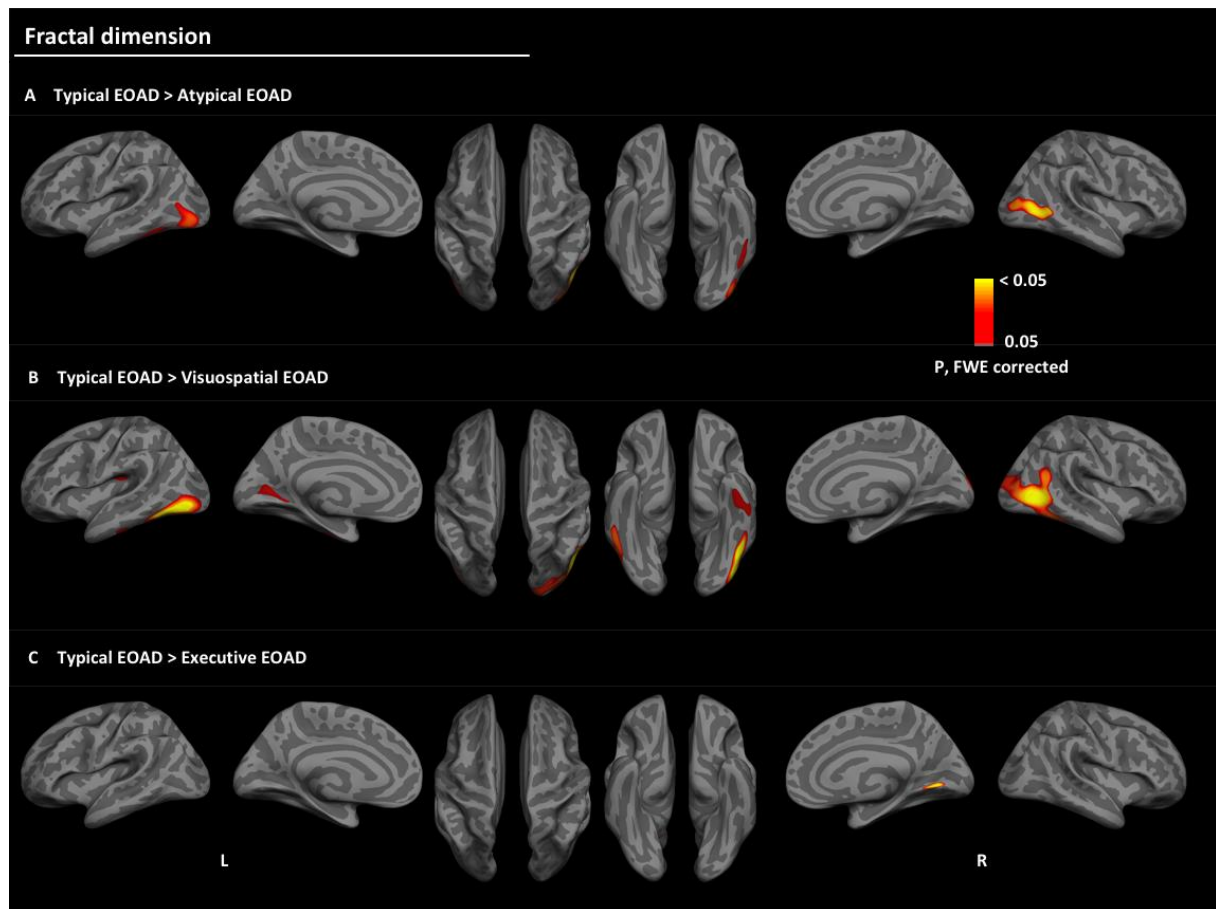


Figure 59 : Patterns de réduction significative de la dimension fractale chez les formes sporadiques atypiques (A), visuospatiales (B) et exécutives (C) d'EOAD comparativement aux formes sporadiques typiques d'EOAD. L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) vers jaune (plus significatif). Tous les clusters montrés ont des p-values corrigées par FWE strictement inférieures à 0,05.

Enfin, les formes exécutives présentent une réduction significative de la dimension fractale comparativement aux formes typiques (Figure 59C) de manière très localisée au niveau du cortex lingual de l'hémisphère droit.

10.1.3.3. Gyrification

Les formes atypiques ont une réduction significative de la courbure moyenne comparativement aux formes typiques (Figure 60A) dans l'hémisphère gauche au

niveau du sillon pariétal supérieur et dans l'hémisphère droit au niveau des sillons de l'insula.

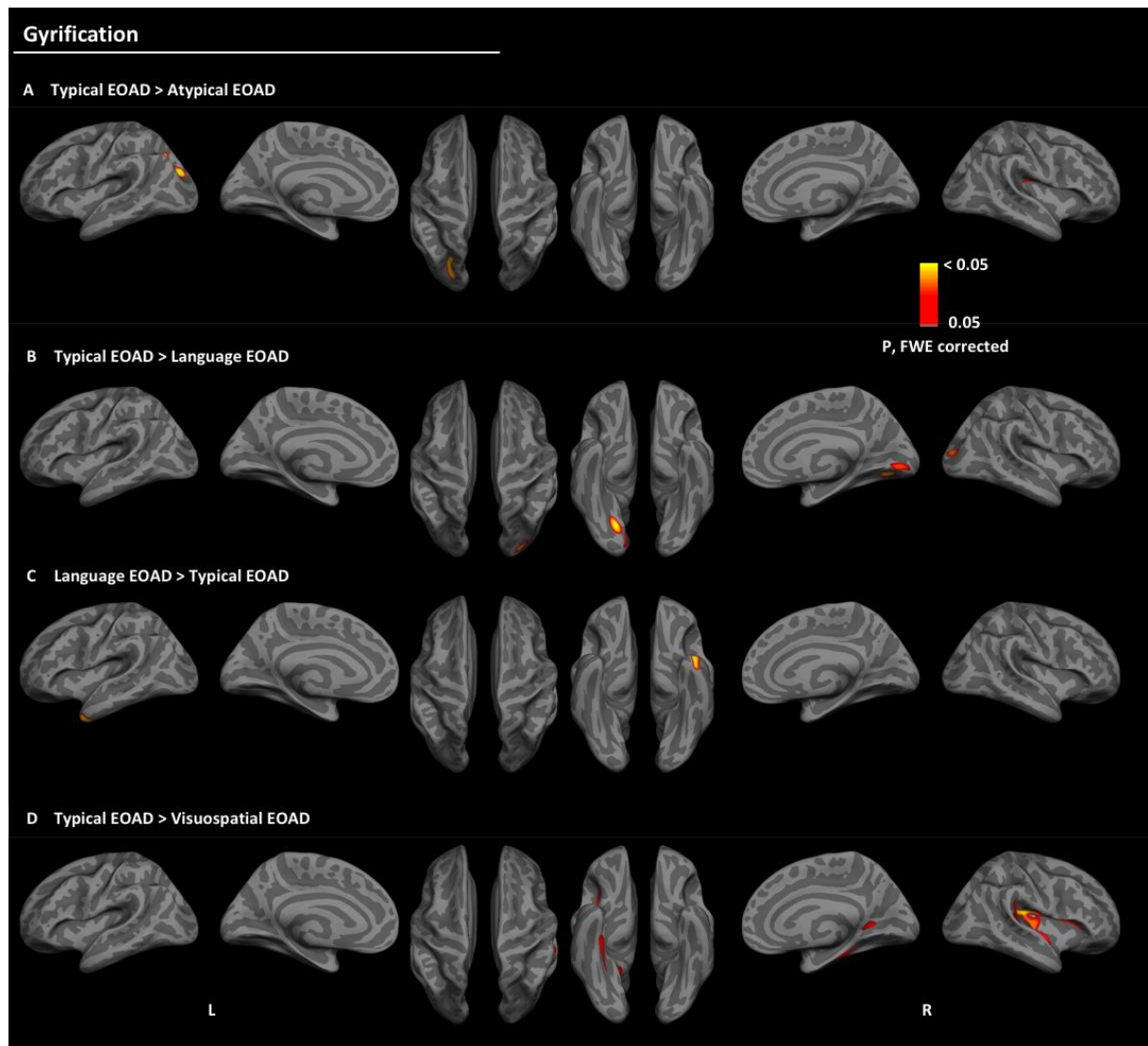


Figure 60 : Patterns de réduction ou d'augmentation significative de la gyrification chez les formes sporadiques atypiques (A), langagières (B et C) et visuospatiales (D) d'EOAD comparativement aux formes sporadiques typiques d'EOAD. L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) vers jaune (plus significatif). Tous les clusters montrés ont des p-values corrigées par FWE strictement inférieures à 0,05.

Les formes typiques présentent une augmentation significative de la courbure moyenne comparativement aux formes langagières (Figure 60B) dans l'hémisphère droit au niveau du gyrus occipital médian, du gyrus lingual et du pôle occipital. Quant à elles, les formes langagières présentent une réduction significative de la courbure

moyenne dans l'hémisphère droit au niveau du sillon lingual (Figure 60B) et une augmentation significative de la courbure moyenne au niveau du pôle temporal de l'hémisphère gauche (Figure 60C), comparativement aux formes typiques. Enfin, les formes visuospatiales présentent une réduction significative de la gyrification comparativement aux formes typiques (Figure 60D) dans l'hémisphère droit au niveau des sillons supramarginaux, de l'insula, calcarine et temporo-occipital médian.

10.1.3.4. Profondeur des sillons

Les formes visuospatiales présentent une réduction significative de la profondeur des sillons comparativement aux formes typiques (Figure 61) dans l'hémisphère droit au niveau des sillons temporal supérieur et transversal, supramarginal, subcentral, précentral inférieur et frontal inférieur.

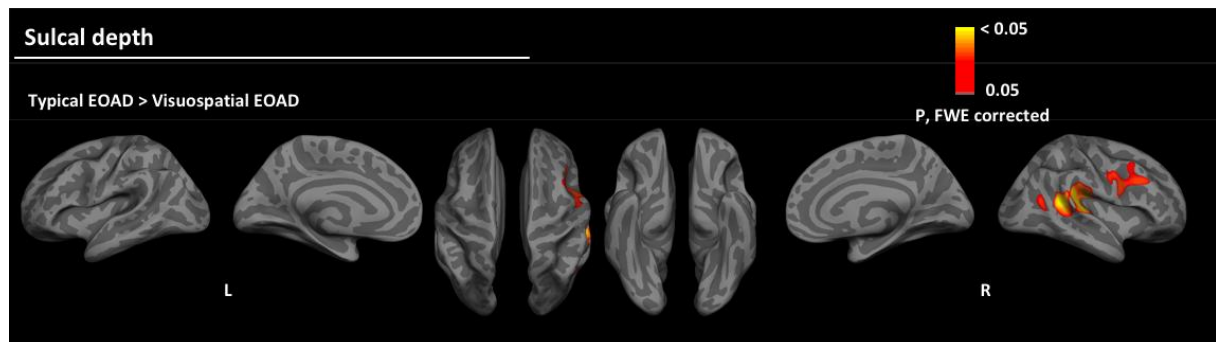


Figure 61 : Patterns de réduction significative de la profondeur des sillons chez les formes sporadiques visuospatiales comparativement aux typiques d'EOAD. L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) vers jaune (plus significatif). Tous les clusters montrés ont des p-values corrigées par FWE strictement inférieures à 0,05.

10.1.3.5. Conclusion brève

Les résultats actuels nécessitent des analyses complémentaires et une étude bibliographique approfondie.

Ces résultats suggèrent des patterns d'altérations morphométriques significatifs chez les formes sporadiques atypiques comparativement aux typiques d'EOAD, suggérant une atteinte structurelle plus importante chez ces formes atypiques. Plus précisément, ces résultats suggèrent que parmi les sous-formes atypiques les formes visuospatiales semblent être les plus affectées quel que soit l'indice morphométrique observé. Enfin, les indices morphométriques complémentaires à l'épaisseur corticale, semblent présenter des anomalies plus localisées que cette dernière.

10.2. Perspectives

Compte tenu de l'hétérogénéité des patterns hypométaboliques à l'inclusion et de la divergence de l'évolution temporelle de ces patterns hypométaboliques chez les formes sporadiques typiques versus atypiques d'EOAD, comme présentées aux Chapitre 6 et Chapitre 7, ces formes cliniques devraient être considérées comme des entités séparées dans les futurs travaux de recherche. Cette thèse a permis une nouvelle compréhension de la progression clinique et de la physiopathologie des formes sporadiques d'EOAD. De par cette nouvelle compréhension et la connaissance de régions cibles comme les cortex orbito-frontaux latéraux, la progression de la maladie pourrait être suivie et les effets longitudinaux d'interventions pharmacologiques spécifiques dans les essais cliniques pourraient être évalués. Ainsi, l'élucidation des mécanismes de la maladie ouvrira la voie à un management du patient personnalisé et des traitements plus efficaces pour ces formes distinctes d'EOAD.

Afin de conforter les résultats obtenus durant cette thèse et d'améliorer encore la compréhension de l'EOAD sporadique, des perspectives à plus ou moins long terme sont envisageables.

D'un point de vue clinique, le prolongement immédiat de ce travail serait de poursuivre les analyses morphométriques initiées au Chapitre 10, en intégrant des comparaisons statistiques entre les différentes formes sporadiques d'EOAD et un groupe de sujets contrôles sains appariés en âge et sexe. L'interprétation de l'ensemble des résultats de cette analyse morphométrique couplée à une application clinique de machine learning sur la base des patterns significatifs identifiés devraient nous permettre la préparation d'une publication dans les prochains mois. Par la suite et de manière similaire à l'analyse réalisée au Chapitre 7, des analyses longitudinales du métabolisme des structures sous-corticales et des différents paramètres morphométriques entre les formes typiques et atypiques pourraient être envisagées afin d'évaluer les relations entre métabolisme et structure. Cette analyse pourrait aboutir à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et notamment de la dynamique des biomarqueurs dans l'EOAD sporadique. Enfin, une perspective à plus long terme serait d'étudier de manière longitudinale l'évolution des réseaux fonctionnels en fonction des différentes formes d'EOAD sporadique, à partir des TEP ¹⁸F-FDG et des IRM fonctionnelles de repos acquises longitudinalement dans le protocole COMAJ. Cette étude de connectivité fonctionnelle bimodale, agrémentée de mesures de la théorie des graphes, nous permettrait de voir s'il existe une cohérence avec la propagation transneuronaire de la pathologie tau, comme cela a été démontré pour l'AD (Cope *et al.*, 2017).

D'un point de vue méthodologique, il serait intéressant d'étendre la méthodologie d'harmonisation des reconstructions EQ-PET à des machines TEP multiples ou des études multicentriques, afin de valider les résultats obtenus sur la machine TEP Biograph mCT-Flow. Plus encore, l'extension devrait inclure d'autres traceurs TEP, tels que les traceurs amyloïdes et tau. En raison des limitations de l'harmonisation des reconstructions PSF sur des OSEM classiques, comme expliqué dans le Chapitre 5, une autre option ambitieuse serait d'améliorer la résolution des machines TEP à faible résolution (Hom *et al.*, 2007). Concernant l'analyse longitudinale du métabolisme, la possibilité de définir l'épaisseur corticale (ou le volume de matière grise) en tant que régresseur du modèle statistique pourrait être développée afin de tenir compte de l'effet de l'atrophie sur le métabolisme, comme cela avait été permis dans l'étude transversale à l'inclusion. D'autre part, la mise en application de nouveaux algorithmes prometteurs serait envisageable en continuité du travail effectué dans le chapitre dédié à la classification automatique. Ains dans le cadre de la classification supervisée multimodale, il serait intéressant d'évaluer les méthodes d'apprentissage à noyaux multiples - *Multi-Kernel Learning* - permettant de définir un noyau propre à chaque type de modalité mise en jeu (Zhang *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2016). Ces méthodes ont montré leur efficacité dans la littérature comparativement à la concaténation de *features* multimodales, comme cela a été fait dans la thèse. De plus, nous avons démontré l'influence importante du type de *features* sur les performances de classification, celles-ci étant optimales lorsque des *features* régionales biologiquement prédéfinies étaient utilisées. Il serait ainsi intéressant de mettre en œuvre des méthodes d'extraction de *features* non-supervisée basées sur le deep learning telles que les auto-

encodeurs (Payan and Montana, 2015; Suk *et al.*, 2015). Ceux-ci ayant démontré leur efficacité à extraire de manière automatique une représentation réduite et fiable de *features* dont la dimension est très élevée à l'origine, comme dans notre cas sur des images voxel- ou vertex-wise. Enfin, pour parfaire notre ouverture au monde logiciel libre entamée par l'utilisation de Python pour le machine learning, nous souhaiterions organiser nos données d'imagerie selon le format BIDS (Gorgolewski *et al.*, 2016) afin de faciliter le partage de nos données et d'assurer la reproductibilité de nos analyses.

ANNEXES

Matériel supplémentaire du Chapitre 4

Tableau 9 : Localisation anatomique des maxima locaux des clusters hypométaboliques significatifs chez les formes sporadiques typiques et atypiques d'EOAD (test de permutation TFCE ; correction FWE $p < 0,05$; Aire minimale (respectivement volume minimum) de cluster égale à 90 mm^2 (respectivement égal à 186 mm^3))

Contrast	Side	Scale	Brain area (Freesurfer labels – Destrieux Atlas)	Area/Volume (mm^2/mm^3)	Talairach coordinates			p
					x	y	z	
Atypical hypometabolism: Typical > Atypical	Left	Vertexwise	Superior temporal sulcus	8828.12	-38.6	-55	16	0.0086
			Postcentral sulcus		-43.7	-29	33.2	0.0110
			Anterior occipital sulcus and temporo-occipital incisure		-39.9	-69	2.3	0.0128
			Intraparietal sulcus	518.74	-30.4	-65	32	0.0452
	Right		Superior temporal sulcus	9671.22	44.1	-46	14.1	0.0211
			Posterior segment of the lateral sulcus		40.8	-35	18.9	0.0215
			Anterior occipital sulcus and temporo-occipital incisure		41.4	-61	1.4	0.0262
			Postcentral sulcus		33.2	-36	36.1	0.0301
Typical hypometabolism: Atypical > Typical	Left	Vertexwise	H-shaped orbital sulcus	5412.44	-24.8	22.6	-14	0.0240
			Anterior circular sulcus of the insula		-29.7	14.8	-6.8	0.0259
			Suborbital sulcus		-9.9	35.2	-13	0.0310
			Parahippocampal gyrus		-19.9	-17	-22	0.0316
			Frontomarginal sulcus and gyrus		-8.6	56.5	-18	0.0321
			Lateral aspect of the superior temporal gyrus		-52.2	4.4	-15	0.0473
			Middle-posterior cingulate gyrus and sulcus		468.37	-6.7	-4.4	37.3
	Voxelwise	Amygdala	4269.38	-17.5	-4.3	-13	0.0078	
		Hippocampus		-19.5	-11	-16	0.0240	
	Right	Vertexwise	Orbital gyri	5199.65	41.2	25	-13	0.0202
			Anterior circular sulcus of the insula		30.7	14.6	-7.9	0.0284
			Suborbital sulcus		7.5	33.6	-17	0.0330

			Parahippocampal gyrus		22.8	-10	26.7	0.0355
			Superior frontal gyrus	2072.82	8.3	18.3	52.1	0.0361
			Lateral aspect of the superior temporal gyrus	882.54	56.5	3.7	-8.5	0.0439
			Posterior-dorsal cingulate gyrus	143.44	5.1	-25	34.9	0.0486
		Voxelwise	Hippocampus	3371.63	17.1	-6.4	-19	0.0052
		Voxelwise	Amygdala		17.8	-4	-18	0.0056

Tableau 10 : Localisation anatomique des maxima locaux des clusters hypométaboliques significatifs dans chaque variante clinique sporadique d'EOAD (test de permutation TFCE ; correction FWE $p < 0,05$; Aire minimale (respectivement volume minimum) de cluster égale à 90 mm^2 (respectivement égal à 186 mm^3))

Contrast	Side	Scale	Brain area (Freesurfer labels – Destrieux Atlas)	Area/Volume (mm^2/mm^3)	Talairach coordinates			p
					x	y	z	
Language hypometabolism: Typical > Language	Left	Vertexwise	Postcentral sulcus	6542.36	-42.6	-26	33.1	0.0142
			Supramarginal gyrus		-48.4	-40	27.1	0.0156
			Inferior parts of the precentral sulcus		-45.9	3.15	22.4	0.0288
			Inferior circular sulcus of the insula		-31.4	-23	8.8	0.0294
			Superior temporal sulcus		1907.1	-52.9	-44	12.4
	Voxelwise	Thalamus - Pulvinar	1738.13	-22	-32	7.7	0.0251	
		Thalamus - Ventral Posterior Lateral Nucleus		-20.5	-21	3.3	0.0330	
Visuospatial hypometabolism: Typical > Visuospatial	Left	Vertexwise	Inferior occipital gyrus and sulcus	3433.36	-42.4	-72	-1	0.0184
			Superior temporal sulcus		-39.8	-70	22.3	0.0216
			Intraparietal sulcus	1571.66	-25	-60	29.7	0.0388
			Superior occipital and transverse occipital sulci		-32.6	-73	23.6	0.0390
	Right	Vertexwise	Anterior occipital sulcus and temporo-occipital incisure	20114.23	43.6	-65	9.7	0.0004
			Superior temporal sulcus		41.7	-67	15.8	0.0004
			Superior occipital and transverse occipital sulci		28.5	-69	21.4	0.0004
			Intraparietal sulcus		23.8	-64	34.3	0.0004

			Cuneus		6.6	-79	28.8	0.0012		
			Medial occipito-temporal and lingual sulci		22.8	-65	-0.4	0.0018		
			Lateral occipito-temporal gyrus		35.2	-70	-6.8	0.0024		
			Posterior segment of the lateral sulcus		45.3	-34	24.7	0.0030		
Executive hypometabolism: Visuospatial > Executive	Left	Vertexwise	Frontomarginal sulcus and gyrus	8659.29	-7.1	57.1	-16	0.0110		
			Inferior frontal sulcus		-35.7	40.3	10.2	0.0112		
			Middle frontal sulcus		-23.2	42.3	15.1	0.0114		
			H-shaped orbital sulcus		-25.4	21.4	-16	0.0142		
					Inferior circular sulcus of the insula	1141.63	-34.5	-11	-1.4	0.0374
	Right				H-shaped orbital sulcus	7331.92	24.9	23.8	-14	0.0149
					Gyrus rectus		6.7	18.5	-14	0.0154
					Anterior circular sulcus of the insula		31	14.7	-7.2	0.0177
					Frontomarginal sulcus and gyrus		11.6	55.5	-14	0.0179
					Lateral orbital sulcus		39.4	43.5	-5.2	0.0394
					Middle frontal sulcus		25.9	37.9	22.9	0.0481
	Typical hypometabolism: Visuospatial > Typical		Left	Vertexwise	Orbital gyri	9011.31	-29.8	21.8	-18	0.0130
Anterior circular sulcus of the insula		-26.8			21.6		-11	0.0138		
Frontomarginal sulcus and gyrus		-9.6			55.4		-14	0.0178		
Suborbital sulcus		-9.9			37.1		-13	0.0186		
Parahippocampal gyrus		-20			-17		-22	0.0188		
		Voxelwise	Amygdala	3165.75	-21	-1.8	-15	0.0251		
			Hippocampus		-17.4	-6.9	-17	0.0162		
Right		Vertexwise	Orbital gyri	6441.47	29.1	20	-16	0.0108		
			Anterior circular sulcus of the insula		25.9	17.6	-13	0.0114		
			Gyrus rectus		6	18.7	-16	0.0131		
			Frontomarginal sulcus and gyrus		8.5	54.9	-18	0.0304		
			Parahippocampal gyrus		22.6	-24	-17	0.0457		
			Voxelwise	Amygdala	3418.88	16	-3	-17	0.0050	
				Hippocampus		19.9	-8.4	-15	0.0074	

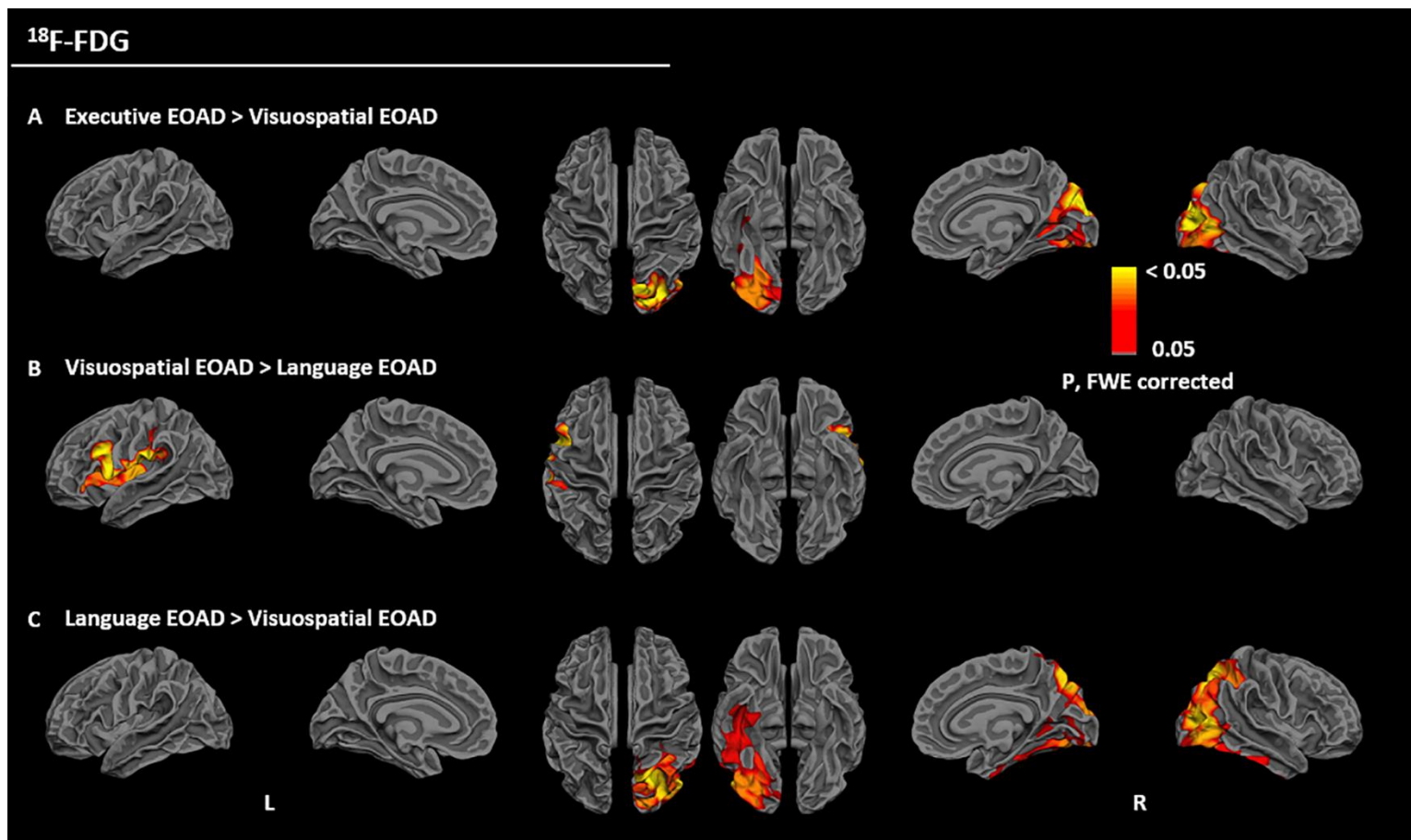


Figure 62 : Patterns hypométaboliques des sous-formes atypiques d'EOAD. Patterns hypométaboliques chez les formes visuospatiales comparativement aux formes exécutives (A) et langagières (B). Patterns hypométaboliques chez les formes langagières (C) comparativement au formes visuospatiales d'EOAD. Les analyses statistiques ont été effectuées sur des surfaces corticales communes avec régression de l'épaisseur corticale (A, B et C). L'échelle de couleur indique la force de la significativité statistique : rouge (moins significatif) et jaune (plus significatif). Tous les clusters présentés ont une valeur de p-value corrigée par FWE inférieure à 0,05.

Tableau 11 : Localisation anatomique des maxima locaux des clusters significatifs hypométaboliques issus des corrélations linéaires entre le métabolisme et les scores neuropsychologiques (test de permutation TFCE ; correction FWE $p < 0,05$; Aire minimale (respectivement volume minimum) de cluster égale à 90 mm^2 (respectivement égal à 186 mm^3))

Correlations	Side	Scale	Brain area (Freesurfer labels – Destrieux Atlas)	Area/Volume (mm^2/mm^3)	Talairach coordinates			p
					x	y	z	
DO80 language test	Left	Vertexwise	Anterior occipital sulcus and temporo-occipital incisure	16810.64	-49.2	-59.7	1.8	0.0068
			Postcentral sulcus		-43.1	-27.4	32.7	0.0072
			Superior temporal sulcus		-52.8	-51.1	5.9	0.0074
			Supramarginal gyrus		-53.5	-29.7	23.1	0.0082
			Inferior temporal sulcus		-53	-51.2	-2.5	0.0082
			Inferior temporal gyrus		-48.2	-25.2	-22.8	0.0082
			Intraparietal sulcus and transverse parietal sulci		-28.2	-48.1	35.9	0.0096
			Medial occipito-temporal sulcus and lingual sulcus		-25.2	-63.3	-2.5	0.0298
			Lateral occipito-temporal gyrus		-34	-63.3	-9.6	0.0310
		Voxelwise	Thalamus – Pulvinar	529.5	-13.6	-32.3	-0.4	0.0359
Beery visuospatial test	Left	Vertexwise	Superior occipital sulcus and transverse occipital sulcus	3178.87	-22	-78.4	19.1	0.0229
			Intraparietal sulcus and transverse parietal sulci		-26.4	-58.1	44.8	0.0238
	Right		Superior parietal lobule	12235.6	21.5	-54.1	56.6	0.0066
			Intraparietal sulcus and transverse parietal sulci		30.6	-38.1	41.1	0.0068
			Parieto-occipital sulcus		20	-73.4	36.6	0.0122
			Superior occipital sulcus and transverse occipital sulcus		24.9	-76.1	18.4	0.0130
			Inferior occipital gyrus and sulcus		41.1	-72.1	0.7	0.0136
			Temporal plane of the superior temporal gyrus		55.5	-34.9	30.5	0.0140
			Occipital pole		31.1	-90.1	-4.4	0.0196
			Superior temporal sulcus		39.9	-66.9	22	0.0218
			Medial occipito-temporal sulcus and lingual sulcus		26.9	-71	-1.7	0.0430
			Voxelwise		Thalamus - Lateral Dorsal Nucleus	892.5	12.6	-22.8
	Thalamus – Pulvinar	14		-25.8	18.3		0.0293	

VAT2 episodic memory test					Left				
	Left	Vertexwise	Middle temporal gyrus	9040.72	-61	-18.1	-16.6	0.0185	
Inferior temporal gyrus			-56.8		-43.4	-12.8	0.0192		
Lateral aspect of the superior temporal gyrus			-53.7		3.8	-12.2	0.0214		
Lateral occipito-temporal gyrus			-39.7		-70.3	-10.7	0.0257		
Parahippocampal gyrus			-20.7		-14.6	-24.6	0.0287		
Medial orbital sulcus			3814.27	-11.3	16.9	-13.2	0.0296		
Orbital sulci				-19.8	34.8	-15.5	0.0302		
Suborbital sulcus				-7.6	36.2	-15.5	0.0305		
Fronto-marginal gyrus and sulcus				-9	56.2	-13.6	0.0366		
Posterior-dorsal part of the cingulate gyrus			843.51	-4	-30.9	29.7	0.0316		
	Voxelwise	Hippocampus	1696.5	-29.6	-27.5	-11.4	0.0117		
		Amygdala		-17.2	-1.7	-16.9	0.0137		
	Right	Vertexwise	Middle temporal gyrus	16293.96	61.6	-28.6	-12.2	0.0044	
			Inferior temporal gyrus		57	-44.5	-11.1	0.0044	
			Orbital sulci		32.1	28.1	-13.5	0.0090	
			Lateral aspect of the superior temporal gyrus		53.7	4.5	-13.1	0.0103	
			Inferior segment of the circular sulcus of the insula		42	0.1	-19.4	0.0108	
			Suborbital sulcus		7.2	29	-16.6	0.0109	
			Medial orbital sulcus		10.7	23.9	-15.9	0.0109	
			Lateral occipito-temporal gyrus		34	-61	-9.8	0.0129	
			Anterior segment of the circular sulcus of the insula		27.01	19.3	-9.4	0.0142	
			Parahippocampal gyrus		23	-11.1	-26.5	0.0183	
			Pericallosal sulcus		1717.88	7.6	-42.1	24.8	0.0336
			Precuneus			7.6	-53.8	26.4	0.0395
			Posterior-dorsal part of the cingulate gyrus			5.2	-31.2	32.1	0.0348
		Voxelwise	Amygdala	1266	16.3	-1.8	-17.2	0.0069	
	Hippocampus		22.3		-7.5	-16.8	0.0114		

Tableau 12 : Localisation anatomique des maxima locaux des clusters significatifs issus de la conjonction entre (i) les patterns hypométaboliques des variantes cliniques sporadiques d'EOAD et (ii) les corrélations linéaires entre le métabolisme et les scores neuropsychologiques associés (test de permutation TFCE ; correction FWE $p < 0,05$; Aire minimale (respectivement volume minimum) de cluster égale à 90 mm^2 (respectivement égal à 186 mm^3)

Conjunction	Side	Scale	Brain area (Freesurfer labels – Destrieux Atlas)	Area/Volume (mm^2/mm^3)	Talairach coordinates			p
					x	y	z	
(Typical hypometabolism) & (VAT2 episodic memory test)	Left	Vertexwise	H-shaped orbital sulcus	3205.55	-24.8	22.6	-14.4	0.0240
			Suborbital sulcus		-9.9	33.7	-13.2	0.0310
			Frontomarginal sulcus and gyrus		-7.8	57.4	-13.7	0.0316
			Parahippocampal gyrus	615.64	-21.3	-13.8	-22.6	0.0304
			Inferior circular sulcus of the insula	372.26	-44.9	-3.5	-16.3	0.0458
			Posterior-dorsal cingulate gyrus	181.19	-5.5	-30.4	34.3	0.0463
	Voxelwise	Hippocampus	3155.63	-31.6	-25.6	-12.2	0.0288	
		Amygdala		-18.1	-1.2	-15.1	0.0344	
	Right	Vertexwise	Orbital gyri	4474.82	41.2	25	-13.3	0.0202
			Anterior segment of the circular sulcus of the insula		27.2	16.3	-10.5	0.0296
			Suborbital sulcus		8.1	34.6	-15.1	0.0316
			Parahippocampal gyrus	112.09	23.6	-25.1	-14	0.0356
			Lateral aspect of the superior temporal gyrus	799.08	56.5	3.7	-8.5	0.0439
			Posterior-dorsal cingulate gyrus	129.86	5.1	-24.9	34.9	0.0486
Voxelwise		Amygdala	2683.13	15.5	-1.4	-15.4	0.0316	
		Hippocampus		17.5	-8	-18.7	0.0268	
(Language hypometabolism) & (DO80 language test)	Left	Vertexwise	Postcentral sulcus	2680.97	-42.6	-25.7	33.1	0.0142
			Supramarginal gyrus		-50.1	-31.6	25	0.0156
			Superior temporal sulcus	1484.4	-47.6	-45.7	13.8	0.0334
	Voxelwise	Thalamus - Pulvinar	259.88	-19.2	-31.3	3.7	0.0371	
(Visuospatial hypometabolism) & (Beery visuospatial test)	Left	Vertexwise	Superior occipital and transverse occipital sulci	1413.15	-22	-78.4	19.1	0.0234
			Intraparietal sulcus		-20.8	-57.3	40.5	0.0247

	Right		Superior parietal lobule	10431.21	21.5	-54.1	56.6	0.0066
			Anterior occipital sulcus and temporo-occipital incisure		40.4	-69.7	2.4	0.0136
			Posterior segment of the lateral sulcus		51.5	-35	29.3	0.0140
			Medial occipito-temporal and lingual sulci		27.9	-72	-2.7	0.0427

Matériel supplémentaire du Chapitre 8

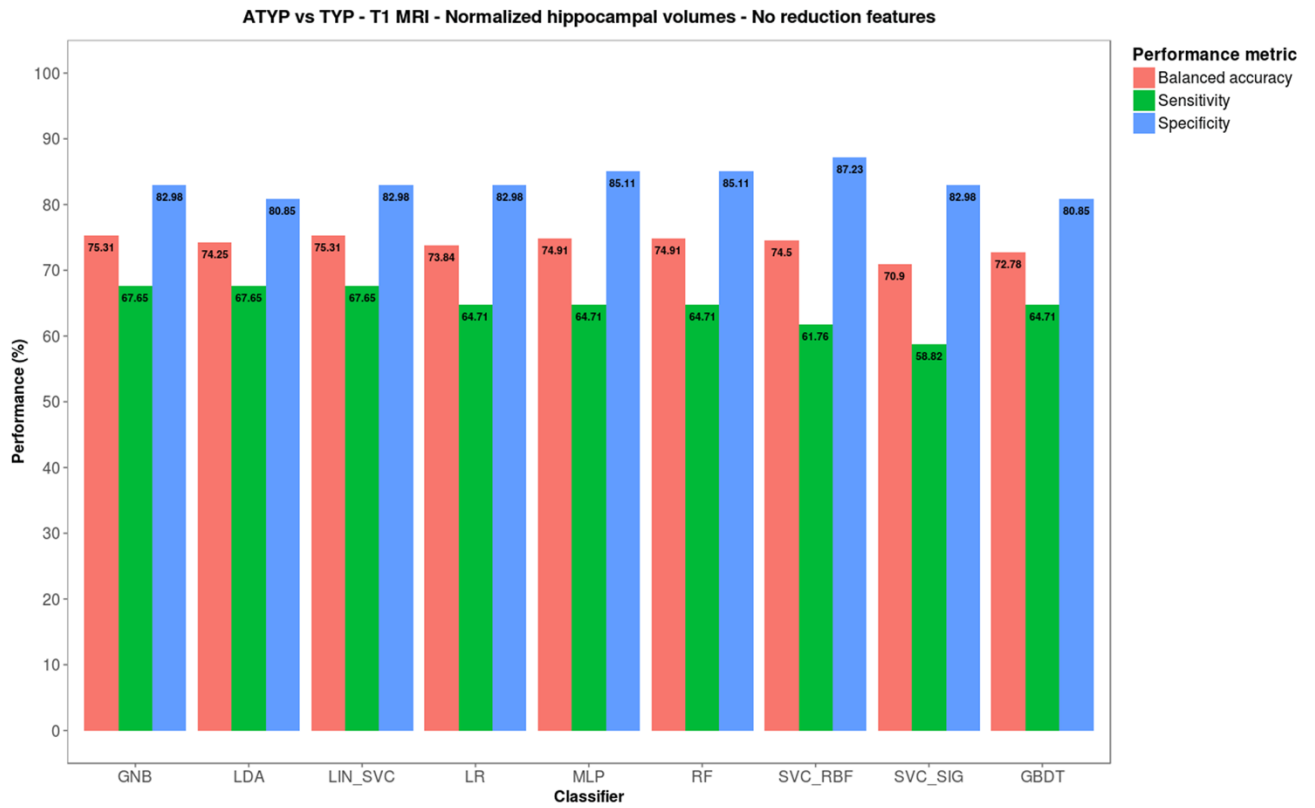


Figure 63 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images IRM T1 en utilisant les *features* régionales issues des volumes hippocampiques normalisés sans réduction de *features*.

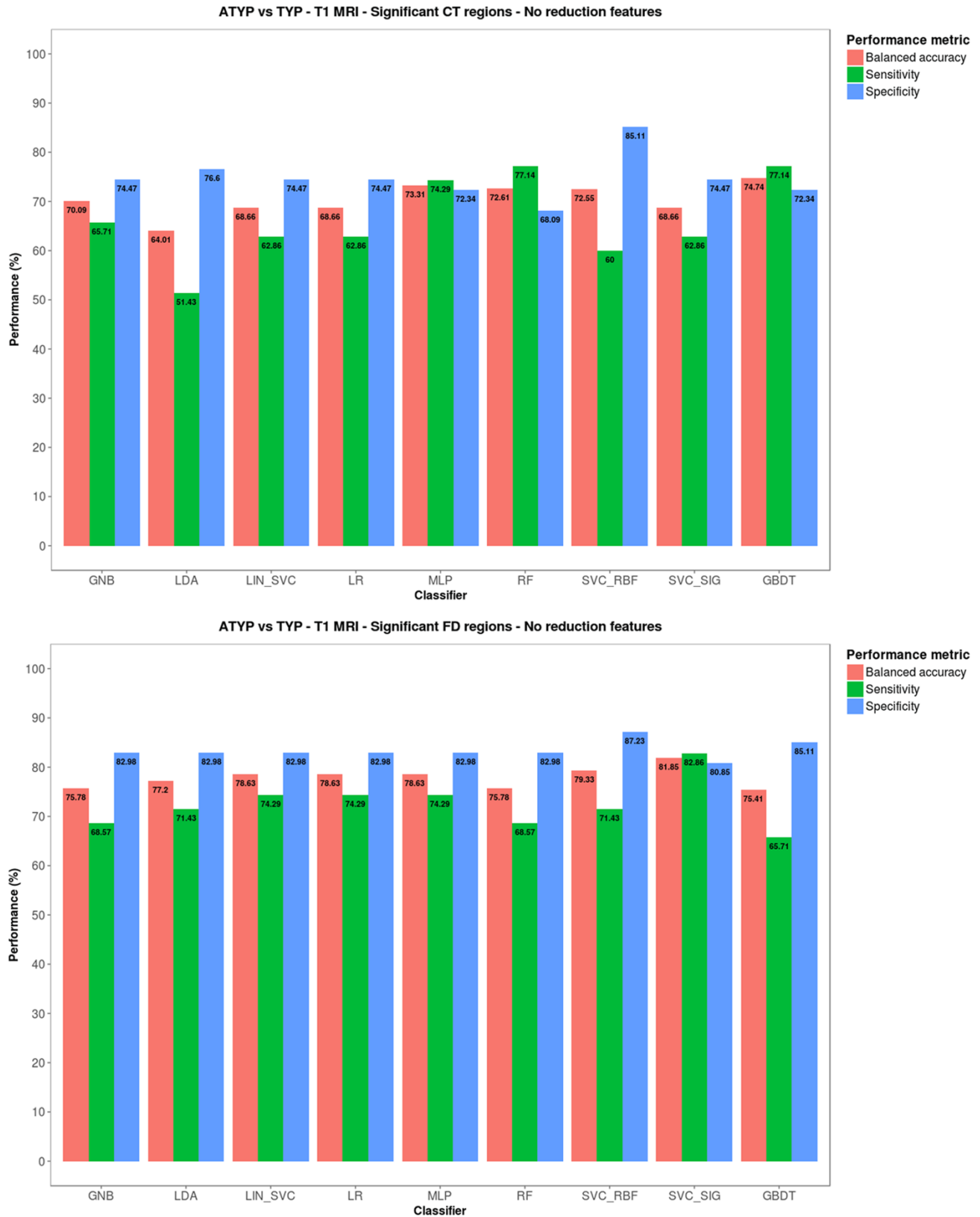


Figure 64 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque classifieur dans la classification formes atypiques vs typiques des images IRM T1 en utilisant les *features* régionales issues des clusters d'épaisseur corticale (CT, en haut) et de dimension fractale (FD, en bas) révélés par analyses statistiques.

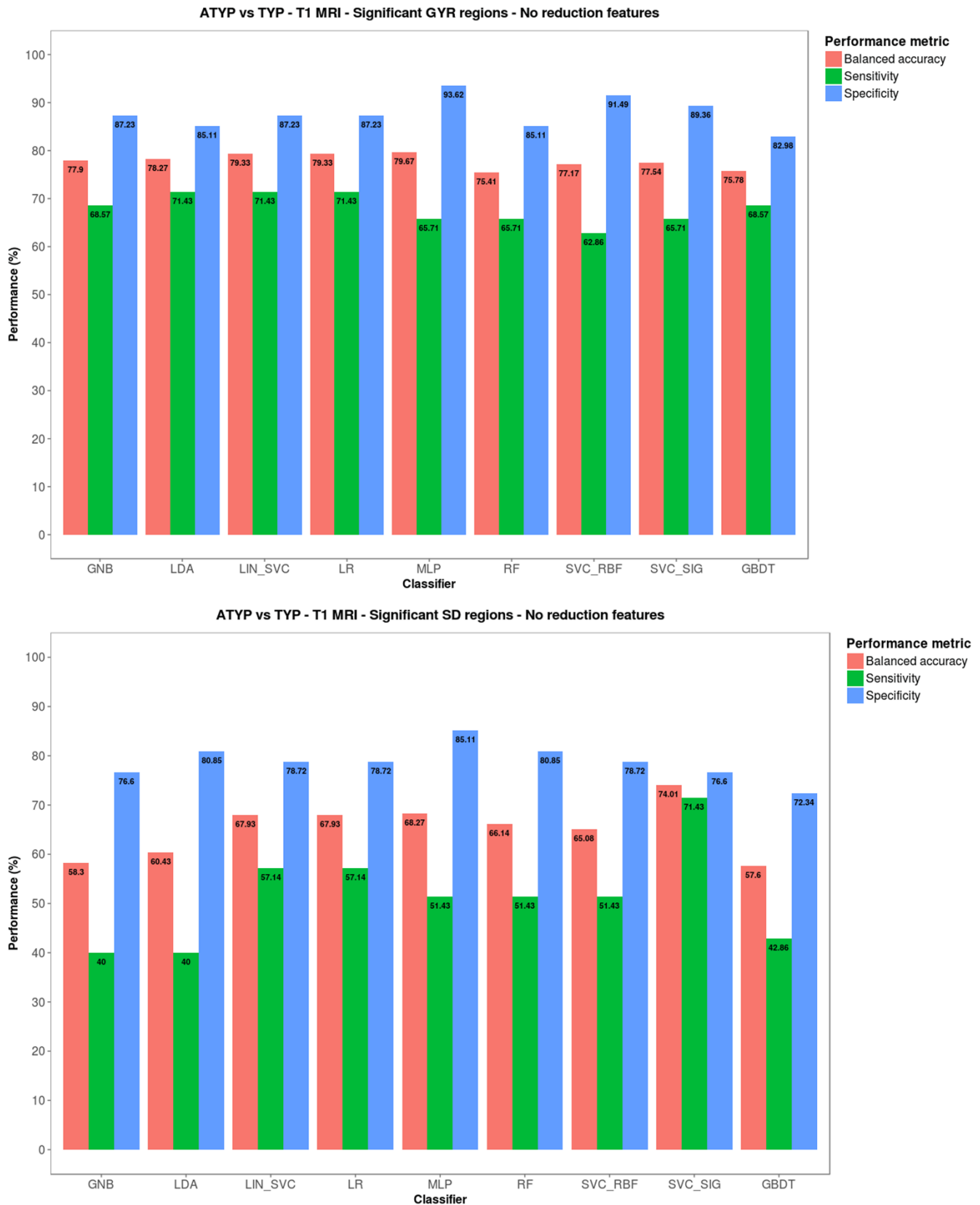


Figure 65 : Précisions équilibrées, sensibilités et spécificités obtenues pour chaque utilisant les *features* régionales issues des clusters de gyrification (GYR, en haut) et de profondeur de sillon (SD, en bas) révélés par analyses statistiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Aguilar C, Westman E, Muehlboeck J-S, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, *et al.* Different multivariate techniques for automated classification of MRI data in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013; 212(2): 89-98.
- Ahmed S, de Jager CA, Haigh A-MF, Garrard P. Logopenic aphasia in Alzheimer's disease: clinical variant or clinical feature? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012: jnnp-2012-302798.
- Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2017; 44(Suppl 1): 17-31.
- Akamatsu G, Ikari Y, Nishio T, Nishida H, Ohnishi A, Aita K, *et al.* Optimization of image reconstruction conditions with phantoms for brain FDG and amyloid PET imaging. *Annals of nuclear medicine* 2016; 30(1): 18-28.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2011; 7(3): 270-9.
- Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM. Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159(5): 738-45.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, *et al.* Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2007; 130(10): 2636-45.
- Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *NeuroImage* 2017; 145(Pt B): 137-65.
- Arlot S, Celisse A. A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics surveys* 2010; 4: 40-79.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007; 38(1): 95-113.
- Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.*
- Aziz A-L, Giusiano B, Joubert S, Duprat L, Didic M, Gueriot C, *et al.* Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2017; 54: 22-30.
- Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I. *Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition: Thames Valley Test Company; 1994.*

- Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006; 63(10): 1434-9.
- Bellman RE. Adaptive control processes: a guided tour: Princeton university press; 2015.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society Series B (Methodological)* 1995: 289-300.
- Benjamini Y, Krieger AM, Yekutieli D. Adaptive linear step-up procedures that control the false discovery rate. *Biometrika* 2006; 93(3): 491-507.
- Berg L, McKeel DW, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, *et al.* Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Archives of neurology* 1998; 55(3): 326-35.
- Bernal-Rusiel JL, Greve DN, Reuter M, Fischl B, Sabuncu MR, Initiative AsDN. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with linear mixed effects models. *NeuroImage* 2013; 66: 249-60.
- Besson P. Étude des modifications de connectivité cérébrale structurelle dans l'épilepsie: Lille 2; 2014.
- Bickel H, Bürger K, Hampel H, Schreiber Y, Sonntag A, Wiegele B, *et al.* Presenile dementia in memory clinics--incidence rates and clinical features. *Der Nervenarzt* 2006; 77(9): 1079-85.
- Bigio E, Hyman L, Sontag E, Satumtira S, White C. Synapse loss is greater in presenile than senile onset Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Neuropathology and applied neurobiology* 2002; 28(3): 218-27.
- Bischof GN, Jessen F, Fließbach K, Dronse J, Hammes J, Neumaier B, *et al.* Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(12): 934-9.
- Blass JP. Alzheimer's disease and Alzheimer's dementia: distinct but overlapping entities. *Neurobiology of aging* 2002; 23(6): 1077-84.
- Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *Journal of nuclear medicine* 2009; 50(Suppl 1): 11S-20S.
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 42(2): 328-54.

- Boellaard R, Willemsen A, Arends B, Visser E. EARL procedure for assessing PET/CT system specific patient FDG activity preparations for quantitative FDG PET/CT studies. Last accessed in September 2014.
- Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2012; 53(1): 59-71.
- Bokde A, Teipel S, Drzezga A, Thissen J, Bartenstein P, Dong W, *et al.* Association between cognitive performance and cortical glucose metabolism in patients with mild Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2005; 20(6): 352-7.
- Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG, Schneider JA, *et al.* Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Annals of neurology* 2013; 74(3): 478-89.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* 1991; 82(4): 239-59.
- Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging* 1995; 16(3): 271-8.
- Brämer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. *World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales* 1988; 41(1): 32-6.
- Braskie MN, Thompson PM. A focus on structural brain imaging in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Biological psychiatry* 2014; 75(7): 527-33.
- Breiman L. Random forests. *Machine learning* 2001; 45(1): 5-32.
- Brosch JR, Farlow MR, Risacher SL, Apostolova LG. Tau imaging in Alzheimer's disease diagnosis and clinical trials. *Neurotherapeutics* 2016: 1-7.
- Brown AM, Sheu RK-F, Mohs R, Haroutunian V, Blass JP. Correlation of the clinical severity of Alzheimer's disease with an aberration in mitochondrial DNA (mtDNA). *Journal of Molecular Neuroscience* 2001; 16(1): 41-8.
- Buxton RB. *Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques*: Cambridge university press; 2009.
- Cabral C, Morgado PM, Costa DC, Silveira M, Initiative AsDN. Predicting conversion from MCI to AD with FDG-PET brain images at different prodromal stages. *Computers in biology and medicine* 2015; 58: 101-9.
- Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, *et al.* Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American journal of human genetics* 1999; 65(3): 664-70.

- Cardinale F, Chinnici G, Bramerio M, Mai R, Sartori I, Cossu M, *et al.* Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. *Neuroinformatics* 2014; 12(4): 535-42.
- Casanova R, Srikanth R, Baer A, Laurienti PJ, Burdette JH, Hayasaka S, *et al.* Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. *NeuroImage* 2007; 34(1): 137-43.
- Casey M. Improving PET with HD-PET+ time of flight. Siemens Molecular Imaging 2008.
- Cavedo E, Pievani M, Boccardi M, Galluzzi S, Bocchetta M, Bonetti M, *et al.* Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2014; 35(9): 2004-12.
- Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, Watt HC, Jenkins R, Frost C, *et al.* Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *The Lancet* 2003; 362(9390): 1121-2.
- Chapelle O, Vapnik V, Bousquet O, Mukherjee S. Choosing multiple parameters for support vector machines. *Machine learning* 2002; 46(1-3): 131-59.
- Chen K, Langbaum JB, Fleisher AS, Ayutyanont N, Reschke C, Lee W, *et al.* Twelve-month metabolic declines in probable Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment assessed using an empirically pre-defined statistical region-of-interest: findings from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *NeuroImage* 2010; 51(2): 654-64.
- Chiaravalloti A, Koch G, Toniolo S, Belli L, Di Lorenzo F, Gaudenzi S, *et al.* Comparison between Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease Patients with Amnesic Presentation: CSF and 18F-FDG PET Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2016; 6(1): 108-19.
- Chiotis K, Saint-Aubert L, Rodriguez-Vieitez E, Leuzy A, Almkvist O, Savitcheva I, *et al.* Longitudinal changes of tau PET imaging in relation to hypometabolism in prodromal and Alzheimer's disease dementia. *Molecular Psychiatry* 2017.
- Cho H, Choi JY, Lee SH, Lee JH, Choi YC, Ryu YH, *et al.* Excessive tau accumulation in the parieto-occipital cortex characterizes early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2017; 53: 103-11.
- Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee JM, Lee JH, Kim GH, *et al.* Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2013a; 34(7): 1921.e9-.e15.
- Cho H, Seo SW, Kim JH, Kim C, Ye BS, Kim GH, *et al.* Changes in subcortical structures in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2013b; 34(7): 1740-7.

- Cho Y, Seong J-K, Jeong Y, Shin SY, Initiative AsDN. Individual subject classification for Alzheimer's disease based on incremental learning using a spatial frequency representation of cortical thickness data. *NeuroImage* 2012; 59(3): 2217-30.
- Choo IH, Lee DY, Youn JC, Jhoo JH, Kim KW, Lee DS, *et al.* Topographic patterns of brain functional impairment progression according to clinical severity staging in 116 Alzheimer disease patients: FDG-PET study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2007; 21(2): 77-84.
- Chu C, Hsu A-L, Chou K-H, Bandettini P, Lin C, Initiative AsDN. Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images. *NeuroImage* 2012; 60(1): 59-70.
- Chu C, Ni Y, Tan G, Saunders CJ, Ashburner J. Kernel regression for fMRI pattern prediction. *NeuroImage* 2011; 56(2): 662-73.
- Chung J, Yoo K, Kim E, Na DL, Jeong Y. Glucose Metabolic Brain Networks in Early-Onset vs. Late-Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience* 2016; 8: 159.
- Clemerson G, Walsh S, Isaac C. Towards living well with young onset dementia: an exploration of coping from the perspective of those diagnosed. *Dementia* 2014; 13(4): 451-66.
- Coleman P, Dickson D. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 1997; 18(S4): S1-S2.
- Conti M. State of the art and challenges of time-of-flight PET. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 2009; 25(1): 1-11.
- Conti M. Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2011; 38(6): 1147-57.
- Cope TE, Rittman T, Borchert RJ, Jones PS, Vatansever D, Allinson K, *et al.* Tau burden and the functional connectome in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology* 2017.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small G, *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261(5123): 921-3.
- Craddock RC, Holtzheimer III PE, Hu XP, Mayberg HS. Disease state prediction from resting state functional connectivity. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2009; 62(6): 1619-28.
- Cuingnet R, Gerardin E, Tessieras J, Auzias G, Lehéricy S, Habert M-O, *et al.* Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage* 2011; 56(2): 766-81.

- Da X, Toledo JB, Zee J, Wolk DA, Xie SX, Ou Y, *et al.* Integration and relative value of biomarkers for prediction of MCI to AD progression: spatial patterns of brain atrophy, cognitive scores, APOE genotype and CSF biomarkers. *NeuroImage: Clinical* 2014; 4: 164-73.
- Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage* 2013; 65: 336-48.
- Dahnke R, Ziegler G, Gaser C. Local adaptive segmentation. *HBM* 2012 2012.
- Dale AM, Fischl, Bruce, Sereno, M.I. Cortical Surface-Based Analysis I: Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage* 1999; 9(2): 179-94.
- Davatzikos C, Fan Y, Wu X, Shen D, Resnick SM. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiology of aging* 2008; 29(4): 514-23.
- Davatzikos C, Xu F, An Y, Fan Y, Resnick SM. Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain : a journal of neurology* 2009; 132(8): 2026-35.
- Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Hardicre J, Wren J, Stopford C, *et al.* Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007; 23(1): 60-6.
- De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard J. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Encycl Méd Chir* 2002; 35.
- De Leon M, George A, Stylopoulos L, Smith G, Miller D. Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *The Lancet* 1989; 334(8664): 672-3.
- De Martino F, Valente G, Staeren N, Ashburner J, Goebel R, Formisano E. Combining multivariate voxel selection and support vector machines for mapping and classification of fMRI spatial patterns. *NeuroImage* 2008; 43(1): 44-58.
- Defazio A, Bach F, Lacoste-Julien S. SAGA: A fast incremental gradient method with support for non-strongly convex composite objectives. *Advances in neural information processing systems*; 2014; 2014. p. 1646-54.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, *et al.* The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52(6): 1158-65.
- Deloche G, Hannequin D. DO 80: Epreuve de Dénomination Orale d'images. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée 1997.
- Desgranges B, Baron J-C, de la Sayette V, Petit-Taboué M-C, Benali K, Landeau B, *et al.* The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET

- study of resting brain glucose utilization. *Brain : a journal of neurology* 1998; 121(4): 611-31.
- Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW, *et al.* Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2009; 132(8): 2048-57.
- Desikan RS, McEvoy LK, Thompson WK, Holland D, Brewer JB, Aisen PS, *et al.* Amyloid- β -associated clinical decline occurs only in the presence of elevated p-tau. *Archives of neurology* 2012; 69(6): 709-13.
- Desikan RS, McEvoy LK, Thompson WK, Holland D, Roddey JC, Blennow K, *et al.* Amyloid- β associated volume loss occurs only in the presence of phospho-tau. *Annals of neurology* 2011; 70(4): 657-61.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006; 31(3): 968-80.
- Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 2010; 53(1): 1-15.
- Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magnetic resonance in medicine* 1992; 23(1): 37-45.
- Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan M, Forchetti C, Wilson R, Bennett D, *et al.* MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease☆. *Neurobiology of aging* 2001; 22(5): 747-54.
- Dronse J, Fliessbach K, Bischof GN, von Reutern B, Faber J, Hammes J, *et al.* In vivo Patterns of Tau Pathology, Amyloid- β Burden, and Neuronal Dysfunction in Clinical Variants of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 55(2): 465-71.
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, *et al.* Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2003; 30(8): 1104-13.
- Drzezga A, Riemenschneider M, Strassner B, Grimmer T, Peller M, Knoll A, *et al.* Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology* 2005; 64(1): 102-7.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, *et al.* Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology* 2010; 9(11): 1118-27.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007; 6(8): 734-46.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 2014; 13(6): 614-29.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621-6.
- Ducharme F, Kergoat M-J, Antoine P, Pasquier F, Coulombe R. The unique experience of spouses in early-onset dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2013; 28(6): 634-41.
- Duchesne S, Caroli A, Geroldi C, Barillot C, Frisoni GB, Collins DL. MRI-based automated computer classification of probable AD versus normal controls. *IEEE transactions on medical imaging* 2008; 27(4): 509-20.
- Dukart J, Mueller K, Barthel H, Villringer A, Sabri O, Schroeter ML, *et al.* Meta-analysis based SVM classification enables accurate detection of Alzheimer's disease across different clinical centers using FDG-PET and MRI. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013; 212(3): 230-6.
- Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Barthel H, Möller HE, Villringer A, *et al.* Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia. *PloS one* 2011; 6(3): e18111.
- Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Vogt B, Frisch S, Barthel H, *et al.* Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *NeuroImage* 2010; 49(2): 1490-5.
- Ebneth A, Godemann R, Stamer K, Illenberger S, Trinczek B, Mandelkow E-M, *et al.* Overexpression of tau protein inhibits kinesin-dependent trafficking of vesicles, mitochondria, and endoplasmic reticulum: implications for Alzheimer's disease. *The Journal of cell biology* 1998; 143(3): 777-94.
- Eriksson H, Fereshtehnejad S-M, Falahati F, Farahmand B, Religa D, Eriksdotter M. Differences in routine clinical practice between early and late onset Alzheimer's disease: data from the Swedish Dementia Registry (SveDem). *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 41(2): 411-9.
- Eskildsen SF, Coupé P, García-Lorenzo D, Fonov V, Pruessner JC, Collins DL, *et al.* Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *NeuroImage* 2013; 65: 511-21.
- Europe A. *Dementia in Europe Yearbook 2013, Appendix 1: The prevalence of dementia in Europe.* ISBN; 2013.
- Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends in neurosciences* 2011; 34(8): 430-42.

- Falahati F, Westman E, Simmons A. Multivariate data analysis and machine learning in Alzheimer's disease with a focus on structural magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 41(3): 685-708.
- Fan R-E, Chang K-W, Hsieh C-J, Wang X-R, Lin C-J. LIBLINEAR: A library for large linear classification. *Journal of machine learning research* 2008a; 9(Aug): 1871-4.
- Fan R-E, Chen P-H, Lin C-J. Working set selection using second order information for training support vector machines. *Journal of machine learning research* 2005; 6(Dec): 1889-918.
- Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C, Initiative AsDN. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *NeuroImage* 2008b; 39(4): 1731-43.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Jama* 1997; 278(16): 1349-56.
- Fazio F, Perani D. Importance of partial-volume correction in brain PET studies. *The Journal of Nuclear Medicine* 2000; 41(11): 1849.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet* 2005; 366(9503): 2112-7.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97(20): 11050-5.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage* 1999a; 9(2): 195-207.
- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping* 1999b; 8(4): 272-84.
- Fitzmaurice G, Laird N, Ware J. *Linear mixed effects models. Applied longitudinal analysis* 2011; 1: 187-236.
- Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, *et al.* One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience* 2009; 29(48): 15223-31.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 1975; 12(3): 189-98.
- Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983; 33(8): 961-.

- Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, *et al.* FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2007; 130(10): 2616-35.
- Fratiglioni L, Forsell Y, Torres HA, Winblad B. Severity of dementia and institutionalization in the elderly: prevalence data from an urban area in Sweden. *Neuroepidemiology* 1994; 13(3): 79-88.
- Friedman JH. Greedy function approximation: a gradient boosting machine. *Annals of statistics* 2001: 1189-232.
- Frisoni GB, Fox NC, Jack Jr CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2010; 6(2): 67.
- Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, *et al.* The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2007; 130(Pt 3): 720-30.
- Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; 76(1): 112-4.
- Friston KJ, Holmes A, Poline J-B, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *NeuroImage* 1996; 4(3): 223-35.
- Frost MA, Esposito F, Goebel R. Improved correspondence of resting-state networks after macroanatomical alignment. *Human brain mapping* 2014; 35(2): 673-82.
- Gaser C, Dahnke R. CAT-A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *HBM* 2016 2016: 336-48.
- Gaser C, Luders E, Thompson PM, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, *et al.* Increased local gyrification mapped in Williams syndrome. *NeuroImage* 2006; 33(1): 46-54.
- Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, *et al.* Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry* 2006; 63(2): 168-74.
- Gaugler JE, Kane RL, Johnston JA, Sarsour K. Sensitivity and specificity of diagnostic accuracy in Alzheimer's disease: a synthesis of existing evidence. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®* 2013; 28(4): 337-47.
- Géron A. Hands-on machine learning with Scikit-Learn and TensorFlow: concepts, tools, and techniques to build intelligent systems: " O'Reilly Media, Inc."; 2017.
- Gerritsen AA, Bakker C, Verhey FR, de Vugt ME, Melis RJ, Koopmans RT, *et al.* Prevalence of comorbidity in patients with young-onset Alzheimer disease compared with late-onset: a comparative cohort study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2016; 17(4): 318-23.

- Girden ER. ANOVA: Repeated measures: Sage; 1992.
- Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, *et al.* A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 2016.
- Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, *et al.* The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage* 2013; 80: 105-24.
- Godefroy O. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique: Groupe de Boeck; 2008.
- 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. *Scientific Data* 2016; 3: 160044.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa Se, *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76(11): 1006-14.
- Grady CL, Haxby JV, Schlageter N, Berg G, Rapoport S. Stability of metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1986; 36(10): 1390-.
- Gray KR, Aljabar P, Heckemann RA, Hammers A, Rueckert D, Initiative AsDN. Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2013; 65: 167-75.
- Gray KR, Wolz R, Heckemann RA, Aljabar P, Hammers A, Rueckert D, *et al.* Multi-region analysis of longitudinal FDG-PET for the classification of Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2012; 60(1): 221-9.
- Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage* 2009; 48(1): 63-72.
- Greve DN, Svarer C, Fisher PM, Feng L, Hansen AE, Baare W, *et al.* Cortical surface-based analysis reduces bias and variance in kinetic modeling of brain PET data. *NeuroImage* 2014; 92: 225-36.
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung Y-C, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986; 83(13): 4913-7.
- Habert M-O, Marie S, Bertin H, Reynal M, Martini J-B, Diallo M, *et al.* Optimization of brain PET imaging for a multicentre trial: the French CATI experience. *EJNMMI physics* 2016; 3(1): 1.

- Hagler DJ, Jr., Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *NeuroImage* 2006; 33(4): 1093-103.
- Hamelin L, Bertoux M, Bottlaender M, Corne H, Lagarde J, Hahn V, *et al.* Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2015.
- Hanseeuw BJ, Betensky RA, Schultz AP, Papp KV, Mormino EC, Sepulcre J, *et al.* Fluorodeoxyglucose metabolism associated with tau-amyloid interaction predicts memory decline. *Annals of neurology* 2017; 81(4): 583-96.
- Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Terry RD. Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38(1): 48-.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science* 2002; 297(5580): 353-6.
- Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Heston L, Schapiro M, *et al.* Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Archives of neurology* 1990; 47(7): 753-60.
- Heimann T, Meinzer H-P. Statistical shape models for 3D medical image segmentation: a review. *Medical image analysis* 2009; 13(4): 543-63.
- Helmer C, Pérès K, Letenneur L, Guttiérrez-Robledo LM, Ramaroson H, Barberger-Gateau P, *et al.* Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2006; 22(1): 87-94.
- Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, *et al.* Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 1999; 10(6): 494-504.
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron J, Holthoff V, Frölich L, *et al.* Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *NeuroImage* 2002; 17(1): 302-16.
- Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Helms MJ, Haynes CS, Utley CM, *et al.* Early-onset Alzheimer's disease: clinical predictors of institutionalization and death. *Neurology* 1987; 37(6): 980-4.
- Hinrichs C, Singh V, Mukherjee L, Xu G, Chung MK, Johnson SC, *et al.* Spatially augmented LPboosting for AD classification with evaluations on the ADNI dataset. *NeuroImage* 2009; 48(1): 138-49.
- Hinton GE. Connectionist learning procedures. *Artificial Intelligence*, 40 1-3: 185-234, 1989. Reprinted in J. Carbonell, editor, "Machine Learning: Paradigms and Methods", MIT Press 1990.

- Hoffman E, Cutler P, Digby W, Mazziotta J. 3-D phantom to simulate cerebral blood flow and metabolic images for PET. *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 1990; 37(2): 616-20.
- Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *The Journal of Nuclear Medicine* 2000; 41(11): 1920.
- Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1996; 16(1): 7-22.
- Hom EF, Marchis F, Lee TK, Haase S, Agard DA, Sedat JW. AIDA: an adaptive image deconvolution algorithm with application to multi-frame and three-dimensional data. *JOSA A* 2007; 24(6): 1580-600.
- Hsieh J. *Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances*. 2009: SPIE Bellingham, WA; 2009.
- Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE transactions on medical imaging* 1994; 13(4): 601-9.
- Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry* 1982; 140(6): 566-72.
- Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage* 2009; 48(2): 371-80.
- Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, *et al*. Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. *EJNMMI physics* 2016; 3(1): 23.
- Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective. *Journal of Alzheimer's Disease* 2006; 9(s3): 219-42.
- Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono AK, Fukuda T, Kojima Y, *et al*. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR American journal of neuroradiology* 2005; 26(2): 333-40.
- Ishii K, Kono AK, Sasaki H, Miyamoto N, Fukuda T, Sakamoto S, *et al*. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33(5): 575-83.

- Jack C, Shiung M, Gunter J, O'Brien P, Weigand S, Knopman DS, *et al.* Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004; 62(4): 591-600.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, *et al.* A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016; 87(5): 539-47.
- Jack CR, Jr., Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, *et al.* Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002; 58(5): 750-7.
- Jack CR, Jr., Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 2013; 80(6): 1347-58.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, *et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 2010; 9(1): 119-28.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, *et al.* Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology* 2013; 12(2): 207-16.
- Jack CR, Shiung M, Weigand S, O'Brien P, Gunter J, Boeve BF, *et al.* Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005; 65(8): 1227-31.
- Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Lowe V, *et al.* Shapes of the trajectories of 5 major biomarkers of Alzheimer disease. *Archives of neurology* 2012; 69(7): 856-67.
- Jack Jr CR, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, *et al.* Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2009; 132(5): 1355-65.
- Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, *et al.* Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* 1994; 44(7): 1215-20.
- Jagust W, Friedland R, Budinger T, Koss E, Ober B. Longitudinal studies of regional cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38(6): 909-.
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007; 69(9): 871-7.
- Jagust WJ, Bandy D, Chen K, Foster NL, Landau SM, Mathis CA, *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2010; 6(3): 221-9.

- Jaillard A, Vanhoutte M, Maureille A, Schraen S, Skrobala E, Delbeuck X, *et al.* The relationship between CSF biomarkers and cerebral metabolism in early-onset Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2018; 1-10.
- Jakoby B, Bercier Y, Conti M, Casey M, Bendriem B, Townsend D. Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Physics in Medicine & Biology* 2011; 56(8): 2375.
- Jie B, Zhang D, Cheng B, Shen D. Manifold regularized multitask feature learning for multimodality disease classification. *Human brain mapping* 2015; 36(2): 489-507.
- Joshi A, Koeppe RA, Fessler JA. Reducing between scanner differences in multi-center PET studies. *NeuroImage* 2009; 46(1): 154-9.
- Joubert S, Gour N, Guedj E, Didic M, Gueriot C, Koric L, *et al.* Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2015; 74: 217-32.
- Jung Y, Whitwell JL, Duffy JR, Strand E, Machulda MM, Senjem M, *et al.* Regional β -amyloid burden does not correlate with cognitive or language deficits in Alzheimer's disease presenting as aphasia. *European journal of neurology* 2016; 23(2): 313-9.
- Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, Wall A, Engler H, Långström B, *et al.* Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2012; 33(1): 198. e1-. e14.
- Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, Schöll M, Almkvist O, Mousavi M, *et al.* Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2010; 134(1): 301-17.
- Kaiser NC, Melrose RJ, Liu C, Sultzer DL, Jimenez E, Su M, *et al.* Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2012; 27(7): 520-9.
- Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, *et al.* Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology* 2008; 7(9): 812-26.
- Karas G, Scheltens P, Rombouts S, van Schijndel R, Klein M, Jones B, *et al.* Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology* 2007; 49(12): 967-76.
- Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry* 2015; 77(1): 43-51.

- Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature reviews Drug discovery* 2011; 10(9): 698.
- Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore M, Karnos T, *et al.* Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48(5): 1297-304.
- Kelly MD, Declerck JM. SUVref: reducing reconstruction-dependent variation in PET SUV. *EJNMMI research* 2011; 1(1): 16.
- Khondoker M, Dobson R, Skirrow C, Simmons A, Stahl D. A comparison of machine learning methods for classification using simulation with multiple real data examples from mental health studies. *Statistical methods in medical research* 2016; 25(5): 1804-23.
- Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, *et al.* Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain : a journal of neurology* 2005; 128(Pt 8): 1790-801.
- Kloppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scahill RI, Rohrer JD, *et al.* Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2008; 131(Pt 3): 681-9.
- Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scahill RI, Rohrer JD, *et al.* Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2008; 131(3): 681-9.
- Knopman DS, Haeblerlein SB, Carrillo MC, Hendrix JA, Kerchner G, Margolin R, *et al.* The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer's disease: Perspectives from the Research Roundtable. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(4): 563-75.
- Koedam EL, Pijnenburg YA, Deeg DJ, Baak MM, van der Vlies AE, Scheltens P, *et al.* Early-onset dementia is associated with higher mortality. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008; 26(2): 147-52.
- Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. *Ijcai*; 1995: Montreal, Canada; 1995. p. 1137-45.
- Koss E, Edland S, Fillenbaum G, Mohs R, Clark C, Galasko D, *et al.* Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease A CERAD analysis, part XII. *Neurology* 1996; 46(1): 136-41.
- Kraskov A, Stögbauer H, Grassberger P. Estimating mutual information. *Physical review E* 2004; 69(6): 066138.

- Kriegeskorte N, Lindquist MA, Nichols TE, Poldrack RA, Vul EJJ, CBF, Metabolism. Everything you never wanted to know about circular analysis, but were afraid to ask. 2010; 30(9): 1551-7.
- Küntzelmann A, Guenther T, Haberkorn U, Essig M, Giesel F, Henze R, *et al.* Impaired cerebral glucose metabolism in prodromal Alzheimer's disease differs by regional intensity normalization. *Neuroscience letters* 2013; 534: 12-7.
- Laforce Jr R, Buteau JP, Paquet N, Verret L, Houde M, Bouchard RW. The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: a retrospective memory clinic study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® 2010; 25(4): 324-32.
- Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, *et al.* Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *European journal of neurology* 2014; 21(4): 563-9.
- 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. *Neurobiology of aging* 2011; 32(7): 1207-18.
- Langbaum JB, Chen K, Lee W, Reschke C, Bandy D, Fleisher AS, *et al.* Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *NeuroImage* 2009; 45(4): 1107-16.
- Lasnon C, Desmots C, Quak E, Gervais R, Do P, Dubos-Arvis C, *et al.* Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013; 40(7): 985-96.
- Lasnon C, Salomon T, Desmots C, Do P, Oulhouir Y, Madelaine J, *et al.* Generating harmonized SUV within the EANM EARL accreditation program: software approach versus EARL-compliant reconstruction. *Ann Nucl Med* 2017; 31(2): 125-34.
- Lehmann C, Koenig T, Jelic V, Prichep L, John RE, Wahlund L-O, *et al.* Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). *Journal of neuroscience methods* 2007; 161(2): 342-50.
- Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, *et al.* Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136(3): 844-58.
- Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, *et al.* Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's & Dementia* 2014; 10(5): S390-S4. e2.

- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, *et al.* Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995; 269(5226): 973-7.
- Li S, Yuan X, Pu F, Li D, Fan Y, Wu L, *et al.* Abnormal changes of multidimensional surface features using multivariate pattern classification in amnesic mild cognitive impairment patients. *Journal of Neuroscience* 2014; 34(32): 10541-53.
- Li Y, Rinne JO, Mosconi L, Pirraglia E, Rusinek H, DeSanti S, *et al.* Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008; 35(12): 2169-81.
- Liang Z-P, Lauterbur PC. Principles of magnetic resonance imaging: a signal processing perspective: SPIE Optical Engineering Press; 2000.
- Lillemark L, Sørensen L, Pai A, Dam EB, Nielsen M. Brain region's relative proximity as marker for Alzheimer's disease based on structural MRI. *BMC medical imaging* 2014; 14(1): 21.
- Lim CY, Tan PC, Koh C, Koh E, Guo H, Yusoff ND, *et al.* Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery-VMI): lessons from exploration of cultural variations in visual-motor integration performance of preschoolers. *Child: care, health and development* 2015; 41(2): 213-21.
- Lindeboom J, Schmand B, Tulner L, Walstra G, Jonker C. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2002; 73(2): 126-33.
- Liu M, Zhang D, Shen D, Initiative AsDN. Ensemble sparse classification of Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2012; 60(2): 1106-16.
- Liu S, Cai W, Pujol S, Kikinis R, Feng DD. Cross-View Neuroimage Pattern Analysis in Alzheimer's Disease Staging. *Frontiers in aging neuroscience* 2016; 8: 23.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia J, De-la-Camara C, Ventura T, *et al.* Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 116(4): 299-307.
- Luders E, Thompson P, Narr K, Toga A, Jancke L, Gaser C. A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *NeuroImage* 2006; 29(4): 1224-30.
- Lyttelton O, Boucher M, Robbins S, Evans A. An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. *NeuroImage* 2007; 34(4): 1535-44.
- Maggipinto T, Bellotti R, Amoroso N, Diacono D, Donvito G, Lella E, *et al.* DTI measurements for Alzheimer's classification. *Physics in Medicine & Biology* 2017; 62(6): 2361.

- Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, Dariel E, Bonnet L, Chopard G, *et al.* Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *Journal of neurology* 2013; 260(2): 528-33.
- Maintz JA, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Medical image analysis* 1998; 2(1): 1-36.
- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2007; 20(1): 29-33.
- Marson DC, Dymek MP, Duke LW, Harrell LE. Subscale validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1997; 12(3): 269-75.
- Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, *et al.* A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet* 2013; 382(9902): 1405-12.
- Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet* 1997; 349(9064): 1546-9.
- McDonald C, McEvoy L, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler D, Holland D, *et al.* Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73(6): 457-65.
- McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, Hagler Jr DJ, Holland D, Karow DS, *et al.* Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology* 2009; 251(1): 195-205.
- McIntosh AR, Mišić B. Multivariate statistical analyses for neuroimaging data. *Annual review of psychology* 2013; 64: 499-525.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011; 7(3): 263-9.
- Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Archives of medical research* 2012; 43(8): 677-85.
- Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2002; 14(1): 33-40.
- Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2012; 27(6): 413-20.

- Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, Canu E, Filippi M, Rabinovici GD, *et al.* Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 2015; 46(2): 351-64.
- Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, *et al.* Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology* 2009; 73(19): 1571-8.
- Migliaccio R, Agosta F, Toba MN, Samri D, Corlier F, de Souza LC, *et al.* Brain networks in posterior cortical atrophy: a single case tractography study and literature review. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2012; 48(10): 1298-309.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of neurology* 1997; 42(1): 85-94.
- Mizuno Y, Ikeda K, Tsuchiya K, Ishihara R, Shibayama H. Two distinct subgroups of senile dementia of Alzheimer type: quantitative study of neurofibrillary tangles. *Neuropathology* 2003; 23(4): 282-9.
- Moller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P, *et al.* Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2013; 34(8): 2014-22.
- Morey RD. Confidence intervals from normalized data: A correction to Cousineau (2005). *reason* 2008; 4(2): 61-4.
- Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, De Santi S, Rusinek H, de Leon MJ. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Experimental gerontology* 2007; 42(1-2): 129-38.
- Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, *et al.* FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36(5): 811-22.
- Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, *et al.* Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005; 64(11): 1860-7.
- Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, *et al.* Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2008; 49(3): 390-8.
- Mourao-Miranda J, Bokde AL, Born C, Hampel H, Stetter M. Classifying brain states and determining the discriminating activation patterns: support vector machine on functional MRI data. *NeuroImage* 2005; 28(4): 980-95.

- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet Neurology* 2011; 10(9): 785-96.
- Mwangi B, Tian TS, Soares JC. A review of feature reduction techniques in neuroimaging. *Neuroinformatics* 2014; 12(2): 229-44.
- Nasrallah IM, Wolk DA. Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2014; 55(12): 2003-11.
- Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Lee S-T, Cherk M, Gong SJ, *et al.* Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48(4): 547-52.
- Nochlin D, van Belle G, Bird TD, Sumi SM. Comparison of the severity of neuropathologic changes in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 1993; 7(4): 212-22.
- Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Langstrom B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology* 2010; 6(2): 78-87.
- Norman KA, Polyn SM, Detre GJ, Haxby JV. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends in cognitive sciences* 2006; 10(9): 424-30.
- Nosheny RL, Insel PS, Truran D, Schuff N, Jack CR, Aisen PS, *et al.* Variables associated with hippocampal atrophy rate in normal aging and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging* 2015; 36(1): 273-82.
- Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2003; 348(14): 1356-64.
- Nyberg J, Åberg MA, Schiöler L, Nilsson M, Wallin A, Torén K, *et al.* Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain : a journal of neurology* 2014; 137(5): 1514-23.
- Oliveira Jr PPdM, Nitrini R, Busatto G, Buchpiguel C, Sato JR, Amaro Jr E. Use of SVM methods with surface-based cortical and volumetric subcortical measurements to detect Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 19(4): 1263-72.
- Ossenkoppele R, Cohn-Sheehy BI, La Joie R, Vogel JW, Moller C, Lehmann M, *et al.* Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease. *Human brain mapping* 2015a.
- Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, Barkhof F, Pijnenburg Y, Scheltens P, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2015b; 36(8): 2340-7.

- Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, *et al.* The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain : a journal of neurology* 2015c; 138(9): 2732-49.
- Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Baker SL, O'neil JP, Janabi M, Ghosh PM, *et al.* Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of neurology* 2015d; 77(2): 338-42.
- Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Scholl M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, *et al.* Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 2016; 139(Pt 5): 1551-67.
- Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaqub M, *et al.* Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C] PIB,[18F] FDDNP and [18F] FDG PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012a; 39(6): 990-1000.
- Ossenkoppele R, Zwan MD, Tolboom N, van Assema DM, Adriaanse SF, Kloet RW, *et al.* Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. *Brain : a journal of neurology* 2012b; 135(Pt 7): 2115-25.
- Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, group S-Js. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. *Journal of neuroscience methods* 2014; 221: 139-50.
- Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, Group S-JS, Initiative AsDN. Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience methods* 2015; 256: 168-83.
- Padilla P, López M, Górriz JM, Ramirez J, Salas-Gonzalez D, Álvarez I. NMF-SVM based CAD tool applied to functional brain images for the diagnosis of Alzheimer's disease. *IEEE transactions on medical imaging* 2012; 31(2): 207-16.
- Padovani A, Gilberti N, Borroni B. The usefulness of biological and neuroimaging markers for the diagnosis of early-onset Alzheimer's disease. *International journal of Alzheimer's disease* 2011; 2011: 296374.
- Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Öberg J, Chincarini A, Frisoni G, *et al.* Volume of interest-based [18F] fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *NeuroImage: Clinical* 2015a; 7: 34-42.
- Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Öberg J, Chincarini A, Frisoni GB, *et al.* Volume of interest-based [18 F] fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *NeuroImage: Clinical* 2015b; 7: 34-42.

- Palaniyappan L, Liddle PF. Differential effects of surface area, gyrification and cortical thickness on voxel based morphometric deficits in schizophrenia. *NeuroImage* 2012; 60(1): 693-9.
- Palasi A, Gutierrez-Iglesias B, Alegret M, Pujadas F, Olabarrieta M, Liebana D, *et al.* Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *Journal of neurology* 2015; 262(5): 1238-46.
- Panegyres PK, Chen H-Y. Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *American journal of neurodegenerative disease* 2013; 2(4): 300.
- Panegyres PK, Rogers JM, McCarthy M, Campbell A, Wu JS. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC neurology* 2009; 9: 41.
- Panin VY, Kehren F, Michel C, Casey M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE transactions on medical imaging* 2006; 25(7): 907-21.
- Park H, Yang J-j, Seo J, Lee J-m. Dimensionality reduced cortical features and their use in the classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience letters* 2012; 529(2): 123-7.
- Park H-J, Lee JD, Chun JW, Seok JH, Yun M, Oh M-K, *et al.* Cortical surface-based analysis of 18F-FDG PET: measured metabolic abnormalities in schizophrenia are affected by cortical structural abnormalities. *NeuroImage* 2006; 31(4): 1434-44.
- Park HK, Choi SH, Park SA, Kim HJ, Lee Y, Han S-H, *et al.* Cognitive profiles and neuropsychiatric symptoms in Korean early-onset Alzheimer's disease patients: A CREDOS study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 44(2): 661-73.
- Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Mohades S, Benedet AL, Chung C-O, Shin M, *et al.* Amyloid- β and hyperphosphorylated tau synergy drives metabolic decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry* 2017; 22(2): 306.
- Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* 2011; 56(3): 907-22.
- Payan A, Montana G. Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. *arXiv preprint arXiv:150202506* 2015.
- Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, *et al.* Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of machine learning research* 2011; 12(Oct): 2825-30.
- Peigneux P, Van der Linden M. Présentation d'une batterie neuropsychologique et cognitive pour l'évaluation de l'apraxie gestuelle. *Rev Neuropsychol* 2000; 10(2): 311-62.

- Peskind ER, Riekse R, Quinn JF, Kaye J, Clark CM, Farlow MR, *et al.* Safety and acceptability of the research lumbar puncture. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2005; 19(4): 220-5.
- Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation. *Annual review of biomedical engineering* 2000; 2(1): 315-37.
- Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97(16): 9226-33.
- Prestia A, Caroli A, Van Der Flier WM, Ossenkoppelle R, Van Berckel B, Barkhof F, *et al.* Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology* 2013; 80(11): 1048-56.
- Prieto E, Martí-Climent JM, Morán V, Sancho L, Barbés B, Arbizu J, *et al.* Brain PET imaging optimization with time of flight and point spread function modelling. *Physica Medica* 2015; 31(8): 948-55.
- Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Rodriguez JLL, *et al.* Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *The Lancet* 2012; 380(9836): 50-8.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2013; 9(1): 63-75. e2.
- Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013; 80(20): 1888-94.
- Quak E, Le Roux PY, Hofman MS, Robin P, Bourhis D, Callahan J, *et al.* Harmonizing FDG PET quantification while maintaining optimal lesion detection: prospective multicentre validation in 517 oncology patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 42(13): 2072-82.
- Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, Landeau B, Svarer C, Balkay L, *et al.* Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2004; 45(2): 192-201.
- Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie J-A, Démonet J-F, Duret V, *et al.* Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain : a journal of neurology* 2009; 132(8): 2036-47.
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362(4): 329-44.

- Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, Racine CA, O'Neil JP, Janabi M, *et al.* Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain : a journal of neurology* 2010; 133(Pt 2): 512-28.
- Rahmim A, Qi J, Sossi V. Resolution modeling in PET imaging: theory, practice, benefits, and pitfalls. *Medical physics* 2013; 40(6Part1).
- Rao CR. The utilization of multiple measurements in problems of biological classification. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1948; 10(2): 159-203.
- Raschka S, Mirjalili V. *Python machine learning*: Packt Publishing Ltd; 2017.
- Rathore S, Habes M, Iftikhar MA, Shacklett A, Davatzikos C. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage* 2017; 155: 530-48.
- Rausch I, Cal-González J, Dapra D, Gallowitsch HJ, Lind P, Beyer T, *et al.* Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *EJNMMI physics* 2015; 2(1): 26.
- Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *International journal of geriatric psychiatry* 2011; 26(1): 106-7.
- Reuter M, Fischl B. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *NeuroImage* 2011; 57(1): 19-21.
- Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage* 2012; 61(4): 1402-18.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie [The clinical psychological examination]*. Paris: Presses Universitaires de France 1964.
- Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, *et al.* Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology* 2012; 79(1): 80-4.
- Rocklin M. Dask: Parallel computation with blocked algorithms and task scheduling. *Proceedings of the 14th Python in Science Conference*; 2015: Citeseer; 2015.
- Rodriguez JLL, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob K, *et al.* Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *The Lancet* 2008; 372(9637): 464-74.
- Rosness TA, Barca ML, Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *International journal of geriatric psychiatry* 2010; 25(7): 704-11.
- Ross BC. Mutual information between discrete and continuous data sets. *PloS one* 2014; 9(2): e87357.

- Rousset O, Rahmim A, Alavi A, Zaidi H. Partial volume correction strategies in PET. *PET clinics* 2007; 2(2): 235-49.
- Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2012; 41(4): 1012-32.
- Ryali S, Supekar K, Abrams DA, Menon V. Sparse logistic regression for whole-brain classification of fMRI data. *NeuroImage* 2010; 51(2): 752-64.
- Sabuncu MR, Desikan RS, Sepulcre J, Yeo BTT, Liu H, Schmansky NJ, *et al.* The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Archives of neurology* 2011; 68(8): 1040-8.
- Sabuncu MR, Konukoglu E, Initiative AsDN. Clinical prediction from structural brain MRI scans: a large-scale empirical study. *Neuroinformatics* 2015; 13(1): 31-46.
- Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging: present and future directions. *Molecular Neurodegeneration* 2017; 12(1): 19.
- Sajda P. Machine learning for detection and diagnosis of disease. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 537-65.
- Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, Hosaka K, Mori T, Matsui M, *et al.* Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences* 2002; 200(1-2): 27-32.
- 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. *bioRxiv* 2018: 274324.
- Schott JM, Ridha BH, Crutch SJ, Healy DG, Uphill JB, Warrington EK, *et al.* Apolipoprotein e genotype modifies the phenotype of Alzheimer disease. *Archives of neurology* 2006; 63(1): 155-6.
- Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012; 78(19): 1456-63.
- Semah F. L'imagerie moléculaire de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Médecine Nucléaire* 2018.
- Shepherd C, McCann H, Halliday GM. Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 2009; 118(1): 37-52.
- Sherrington R, Rogaev E, Liang Ya, Rogaeva E, Levesque G, Ikeda M, *et al.* Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375(6534): 754.

- Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 2009; 19(11): 1055-64.
- Shibuya Y, Kawakatsu S, Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Sato C, *et al.* Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. *International journal of geriatric psychiatry* 2013; 28(4): 372-6.
- Shioi J, Georgakopoulos A, Mehta P, Kouchi Z, Litterst CM, Baki L, *et al.* FAD mutants unable to increase neurotoxic A β 42 suggest that mutation effects on neurodegeneration may be independent of effects on A β . *Journal of neurochemistry* 2007; 101(3): 674-81.
- Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, de Aburto MAK, Chen W, *et al.* Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama* 2001; 286(17): 2120-7.
- Small SA, Duff K. Linking A β and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 2008; 60(4): 534-42.
- Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage* 2009; 44(1): 83-98.
- Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, van der Vlies AE, Reuling IE, Koene T, *et al.* Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2012; 30(1): 101-8.
- Smits LL, Pijnenburg YA, van der Vlies AE, Koedam EL, Bouwman FH, Reuling IE, *et al.* Early onset APOE E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25(7): 1010-7.
- Snyder DL, Miller MI, Thomas LJ, Politte DG. Noise and edge artifacts in maximum-likelihood reconstructions for emission tomography. *IEEE transactions on medical imaging* 1987; 6(3): 228-38.
- Sørensen L, Pai A, Anker C, Balas I, Lillholm M, Igel C, *et al.* Dementia diagnosis using MRI cortical thickness, shape, texture, and volumetry. *Proc MICCAI workshop challenge on computer-aided diagnosis of dementia based on structural MRI data; 2014; 2014.* p. 111-8.
- Sotiras A, Davatzikos C, Paragios N. Deformable medical image registration: A survey. *IEEE transactions on medical imaging* 2013; 32(7): 1153-90.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for

- Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011; 7(3): 280-92.
- Stanley K, Walker Z. Do patients with young onset Alzheimer's disease deteriorate faster than those with late onset Alzheimer's disease? A review of the literature. *International psychogeriatrics* 2014; 26(12): 1945-53.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2008; 44(2): 185-95.
- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong L-M, Salvesen GS, Pericak-Vance M, *et al.* Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993; 90(17): 8098-102.
- Suk H-I, Lee S-W, Shen D, Initiative AsDN. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. *Brain Structure and Function* 2015; 220(2): 841-59.
- Sun D, van Erp TG, Thompson PM, Bearden CE, Daley M, Kushan L, *et al.* Elucidating a magnetic resonance imaging-based neuroanatomic biomarker for psychosis: classification analysis using probabilistic brain atlas and machine learning algorithms. *Biological psychiatry* 2009; 66(11): 1055-60.
- Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. URL <http://www.R-project.org> 2016.
- Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, Barthel H, Chetelat G, Schuff N, *et al.* Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *The Lancet Neurology* 2015a; 14(10): 1037-53.
- Teipel SJ, Kurth J, Krause B, Grothe MJ, Initiative AsDN. The relative importance of imaging markers for the prediction of Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment – beyond classical regression. *NeuroImage: Clinical* 2015b; 8: 583-93.
- Terry RD, Davies P. Dementia of the Alzheimer type. *Annual review of neuroscience* 1980; 3(1): 77-95.
- Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, Willemsen A, Eshuis SA, de Vries JJ, *et al.* Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Movement Disorders* 2010; 25(14): 2395-404.
- Thompson WK, Hallmayer J, O'Hara R, Initiative AsDN. Design considerations for characterizing psychiatric trajectories across the lifespan: application to effects of APOE-ε4 on cerebral cortical thickness in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 2011; 168(9): 894-903.

- Tipping ME, Bishop CM. Probabilistic principal component analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 1999; 61(3): 611-22.
- Tong T, Wolz R, Gao Q, Guerrero R, Hajnal JV, Rueckert D, *et al.* Multiple instance learning for classification of dementia in brain MRI. *Medical image analysis* 2014; 18(5): 808-18.
- Toussaint P-J, Perlberg V, Bellec P, Desarnaud S, Lacomblez L, Doyon J, *et al.* Resting state FDG-PET functional connectivity as an early biomarker of Alzheimer's disease using conjoint univariate and independent component analyses. *NeuroImage* 2012; 63(2): 936-46.
- Tsai P-H, Teng E, Liu C, Mendez MF. Posterior cortical atrophy: evidence for discrete syndromes of early-onset Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® 2011; 26(5): 413-8.
- van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *The Lancet Neurology* 2011; 10(3): 280-8.
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, *et al.* L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16): Solal; 2004.
- van der Vlies AE, Koedam EL, Pijnenburg YA, Twisk JW, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychological medicine* 2009; 39(11): 1907-11.
- Van Essen DC, Dierker D, Snyder A, Raichle ME, Reiss AL, Korenberg J. Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses. *Journal of Neuroscience* 2006; 26(20): 5470-83.
- van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ, Koopmans RT, *et al.* Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychological medicine* 2013; 43(2): 423-32.
- Varma S, Simon R. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC bioinformatics* 2006; 7(1): 91.
- Varoquaux G, Raamana PR, Engemann DA, Hoyos-Idrobo A, Schwartz Y, Thirion B. Assessing and tuning brain decoders: cross-validation, caveats, and guidelines. *NeuroImage* 2017; 145: 166-79.
- Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, *et al.* EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18 F] FDG, version 2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36(12): 2103.
- Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Whitwell JL, Kantarci K, Knopman DS, *et al.* Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *NeuroImage* 2008; 39(3): 1186-97.

- Vemuri P, Simon G, Kantarci K, Whitwell JL, Senjem ML, Przybelski SA, *et al.* Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Differential-STAND. *NeuroImage* 2011; 55(2): 522-31.
- Verbeke G. Linear mixed models for longitudinal data. *Linear mixed models in practice: Springer*; 1997. p. 63-153.
- Verclytte S, Lopes R, Lenfant P, Rollin A, Semah F, Leclerc X, *et al.* Cerebral Hypoperfusion and Hypometabolism Detected by Arterial Spin Labeling MRI and FDG-PET in Early-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2015.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, *et al.* Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology* 2013; 12(4): 357-67.
- Villemagne VL, Doré V, Bourgeat P, Burnham SC, Laws S, Salvado O, *et al.* A β -amyloid and tau imaging in dementia. *Seminars in nuclear medicine*; 2017: Elsevier; 2017. p. 75-88.
- Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *The Lancet Neurology* 2015; 14(1): 114-24.
- Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, *et al.* Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain : a journal of neurology* 2015; 138(5): 1327-38.
- Warrington EK, James M. *The visual object and space perception battery: Thames Valley Test Company Bury St Edmunds*; 1991.
- Wechsler D. *Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. 2000: ECPA*; 2000.
- Wee CY, Yap PT, Shen D, Initiative AsDN. Prediction of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using cortical morphological patterns. *Human brain mapping* 2013; 34(12): 3411-25.
- Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9(5): e111-e94.
- Whitwell JL, Graff-Radford J, Tosakulwong N, Weigand SD, Machulda M, Senjem ML, *et al.* Imaging correlations of tau, amyloid, metabolism, and atrophy in typical and atypical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018.
- Wiberg P, Waern M, Billstedt E, Östling S, Skoog I. Secular trends in the prevalence of dementia and depression in Swedish septuagenarians 1976–2006. *Psychological medicine* 2013; 43(12): 2627-34.

- Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, *et al.* Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage* 2010; 53(3): 1135-46.
- Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage* 2014; 92: 381-97.
- Winkler AM, Webster MA, Brooks JC, Tracey I, Smith SM, Nichols TE. Non-parametric combination and related permutation tests for neuroimaging. *Human brain mapping* 2016; 37(4): 1486-511.
- Wolk DA, Price JC, Madeira C, Saxton JA, Snitz BE, Lopez OL, *et al.* Amyloid imaging in dementias with atypical presentation. *Alzheimer's & Dementia* 2012; 8(5): 389-98.
- Wolz R, Julkunen V, Koikkalainen J, Niskanen E, Zhang DP, Rueckert D, *et al.* Multi-method analysis of MRI images in early diagnostics of Alzheimer's disease. *PloS one* 2011; 6(10): e25446.
- Wortmann M. Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's research & therapy* 2012; 4(5): 40.
- Wu Y-T, Lee H-y, Norton S, Chen C, Chen H, He C, *et al.* Prevalence studies of dementia in mainland China, Hong Kong and Taiwan: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2013; 8(6): e66252.
- Yang X, Beason-Held L, Resnick SM, Landman BA. Biological parametric mapping with robust and non-parametric statistics. *NeuroImage* 2011; 57(2): 423-30.
- Yotter RA, Nenadic I, Ziegler G, Thompson PM, Gaser C. Local cortical surface complexity maps from spherical harmonic reconstructions. *NeuroImage* 2011; 56(3): 961-73.
- Young J, Modat M, Cardoso MJ, Mendelson A, Cash D, Ourselin S, *et al.* Accurate multimodal probabilistic prediction of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 735-45.
- Yun HJ, Im K, Yang J-J, Yoon U, Lee J-M. Automated sulcal depth measurement on cortical surface reflecting geometrical properties of sulci. *PloS one* 2013; 8(2): e55977.
- Yun HJ, Kwak K, Lee J-M, Initiative AsDN. Multimodal discrimination of Alzheimer's disease based on regional cortical atrophy and hypometabolism. *PloS one* 2015; 10(6): e0129250.
- Zeng GL. Gibbs artifact reduction by nonnegativity constraint. *Journal of nuclear medicine technology* 2011: jnmt. 110.086439.
- Zeng L-L, Shen H, Liu L, Wang L, Li B, Fang P, *et al.* Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain : a journal of neurology* 2012; 135(5): 1498-507.

- Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D, Initiative AsDN. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage* 2011; 55(3): 856-67.
- Zhang H. The optimality of naive Bayes. *AA* 2004; 1(2): 3.
- Zhu C-Z, Zang Y-F, Cao Q-J, Yan C-G, He Y, Jiang T-Z, *et al.* Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage* 2008; 40(1): 110-20.
- Zhu X, Suk H-I, Shen D. A novel matrix-similarity based loss function for joint regression and classification in AD diagnosis. *NeuroImage* 2014; 100: 91-105.
- Zhu X-C, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Cao L, Wang C, *et al.* Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine* 2015; 3(3).