



COLLEGE DOCTORAL

École Doctorale  
BIOLOGIE SANTÉ

Université de Lille  
École Doctorale Biologie santé

## Thèse

En vue de l'obtention du grade de  
Docteur de l'Université de Lille  
*Spécialité Neurosciences*

# **L'âge cérébral estimé en IRM par apprentissage profond dans l'étude de la physiopathologie des maladies neurologiques et psychiatriques**

Présentée et soutenue publiquement par

**Morgan Gautherot**

Le 13 décembre 2021

### **Composition du jury :**

Pr. Arnaud Cachia  
Pr. Blaise Hanczar  
Pr. Jean-Pierre Pruvo  
Dr. Olivier Baledent  
Dr. Cécile Bordier  
Dr. Renaud Lopes

*Rapporteur*  
*Rapporteur*  
*Président du jury*  
*Examineur*  
*Examineur*  
*Directeur de thèse*

# Résumé

Les maladies neurodégénératives touchent environ 50 millions de personnes dans le monde, 33 millions pour l'AVC et 23 millions pour la schizophrénie. Dans la majorité des cas, ces maladies ne tuent pas mais handicapent la personne pour le reste de sa vie. Certaines de ces personnes deviennent dépendantes lors des premiers symptômes ce qui impacte aussi l'entourage du malade. Pourtant à l'heure actuelle, les soins proposés sont peu ou pas efficace ou souvent mis en place tard dans l'évolution de la maladie.

Grâce aux possibilités d'analyse structurelle et fonctionnelle du cerveau, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique de plus en plus utilisée pour identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques de ces maladies. L'objectif principal de ce travail de thèse est l'étude d'un biomarqueur transnosographique d'imagerie médicale appelé score d'âge cérébral.

Dans la première partie de ce manuscrit, sont décrites les différentes méthodologies pour entraîner un modèle de prédiction d'âge cérébral en utilisant des méthodologies d'apprentissage automatique. Ensuite, il est expliqué comment calculer et interpréter le score d'âge cérébral, qui est la différence entre la prédiction d'âge du modèle d'apprentissage automatique et l'âge chronologique du patient au moment de l'acquisition de l'image IRM.

Dans la deuxième partie, est présentée une application du score d'âge cérébral chez des patients atteints de la maladie Alzheimer (MA) du sujet jeune. La particularité de la MA du sujet jeune et d'avoir des atteintes non-mnésiques plus importantes et un déclin cognitif plus rapide que chez les patients Alzheimer du sujet âgé. L'impact de cette maladie sur le cerveau peut être assimilé à une accélération du vieillissement cérébral. Le score d'âge cérébral est donc plus élevé chez ces patients que chez une population de sujets sains. Dans cette étude, nous avons montré que le score d'âge cérébral pourrait être un marqueur précieux de la sévérité de la MA qui peut être utilisé pour distinguer les variantes cliniques de la MA du sujet jeune.

Dans la troisième partie, est présenté une application du score d'âge cérébrale chez des patients atteints de premier épisode psychotique (PEP). Les PEP sont non spécifiques et ne

préjugent pas du devenir du patient. Parmi ces patients certains développeront une schizophrénie chronique et d'autres n'auront plus d'épisode psychotique de leur vie. Même si la physiopathologie de la schizophrénie demeure encore très discutée, de nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été formulées, il a été montré que cette maladie a un impact cérébral structurel important chez le patient. Les patients PEP ont montré un score d'âge cérébral plus élevé par rapport à la population contrôle, mais moins élevé que les patients schizophrènes. Mais aussi l'application du score d'âge cérébral a permis aussi prédire le risque de récurrence et/ou de chronicisation à 6 mois du PEP.

Dans la quatrième partie, est présentée une application du score d'âge cérébral chez les patients touchés par un accident vasculaire cérébral (AVC). Durant un AVC, les structures cérébrales sont dégradées, on parle d'une perte neuronale équivalente à un vieillissement de 3.6 ans en moyenne par heure sans traitement et d'un vieillissement cognitif équivalent à 7.9 ans. L'idée est d'utiliser seulement les hémisphères pour la prédiction de l'âge cérébral afin de comparer l'hémisphère atteint par l'infarctus de celui qui ne l'est pas. Bien que le score d'âge cérébral n'ait pas su se montrer assez sensible pour prédire les troubles cognitifs post-AVC, il a su interpréter les changements liés à l'AVC sur l'hémisphère atteint par l'infarctus comme une accélération de l'âge cérébral.

L'ensemble de ces résultats montrent l'intérêt que peut avoir un biomarqueur transnosographique comme le score d'âge cérébral dans l'étude de différentes neuropathologies.

# Abstract

Neurodegenerative diseases affect about 50 million people worldwide, 33 million for stroke and 23 million for schizophrenia. In the majority of cases, these diseases do not kill but handicap the person for the rest of his life. Some of these people become dependent at the time of the first symptoms which also impacts the patient's entourage. However, at the present time, the proposed treatments are not very effective or are often implemented late in the evolution of the disease.

Thanks to the possibilities of structural and functional analysis of the brain, magnetic resonance imaging (MRI) is a technique increasingly used to identify new diagnostic markers of these diseases. The main objective of this thesis work was the study of a medical imaging biomarker called brain age score.

In the first part of this manuscript, is described the different methodologies to train a brain age prediction model using machine learning methodologies. Then, how to calculate and interpret the brain age score, which is the difference between the age prediction of the machine learning model and the chronological age of the patient at the time of acquisition of the MRI image.

In the second part, an application of the brain age score with early onset Alzheimer disease (EOAD) patients is presented. The particularity of EOAD is that it has non-amnesic impairments and a more rapid cognitive decline than in late onset Alzheimer disease. The impact of this disease on the brain can be assimilated to an acceleration of cerebral aging. The brain age score is therefore higher in these patients than in a control population. In this study, we have shown that the brain age score could be a valuable marker of AD severity that can be used to distinguish clinical variants of EOAD.

In the third part, an application of the brain age score in patients with first episode psychosis is presented. The first episode psychosis are non-specific and do not prejudice the patient's future. Among these patients, some will develop chronic schizophrenia and others will have no further first episode psychosis in their life. Even if the pathophysiology of schizophrenia is still very much debated and many etiopathogenic hypotheses have been formulated, it is

sure that this disease has a structural impact on the patient's brain structure. first episode psychosis patients showed a higher brain age score compared to the control population, but also a lower score than in schizophrenic patients. But also the application of the brain age score allowed to predict the risk of recurrence and/or chronicization at 6 months of first episode psychosis.

In the fourth part, an application of the brain age score in patients affected by stroke is presented. During a stroke, the cerebral structures are degraded, we speak about a neuronal loss equivalent to an aging of 3.6 years on average per hour without treatment and a cognitive aging equivalent to 7.9 years. The idea is to use only the hemispheres for the prediction of brain age in order to compare the hemisphere affected by the infarction with the other one. Although the brain age score was not sensitive enough to predict poststroke cognitive impairment, it was able to interpret stroke-related changes in the infarcted hemisphere as an acceleration in brain age 6 months avec the stroke.

All these results show the interest that a transnosographic biomarker like brain age score can have in the study of different neuropathologies.

# Remerciements

## **Aux membres du jury :**

Au professeur Arnaud Cachia, vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse et je vous en remercie. De plus, je vous remercie d'avoir suivi ce travail depuis le commencement, vos remarques et conseils sur la partie clinique comme imagerie ont été importants tout au long de ce travail.

Au professeur Blaise Hanczar vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse et je vous en remercie. De plus, je vous remercie d'avoir suivi ce travail depuis le commencement, vous m'avez prodigué de précieux conseils sur les problématiques liées à l'apprentissage automatique. J'espère les avoir intégrés le mieux possible.

Au professeur Jean-Pierre Pruvo vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Vos conseils, remarques et commentaires seront d'une grande valeur pour ce travail.

Au docteur Olivier Baledent vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Vos conseils, remarques et commentaires seront d'une grande valeur pour ce travail.

## **A mon directeur de thèse, Renaud :**

J'aimerais te remercier tout particulièrement et du fond du cœur pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté durant ces trois années. Je suis arrivé sans connaître le domaine du médical et de l'imagerie, pourtant tu m'as fait confiance en me proposant ce sujet et tu m'as aidé à appréhender les nouvelles problématiques liées à ces disciplines.

Les années de thèse ne sont pas toujours évidentes, surtout avec le contexte particulier des confinements de 2020, mais tu as su m'apporter ton soutien pour m'aider à avancer même dans ces moments difficiles. Je te dois la réussite générale de ce doctorat, car je ne sais pas si j'aurais réussi à venir à bout de cette aventure si tu n'avais pas été là pour m'accompagner. En plus de ton expertise et tes précieux conseils qui ont contribué à la réussite des travaux scientifiques, j'aimerais te remercier pour la bonne humeur et le climat bienveillant que tu as

su installer au travail et en dehors. Grâce à cela, les journées passent à toute vitesse et cela a toujours été un plaisir de venir travailler.

### **Dans le cadre de ce travail :**

Au docteur Henri Souchay. Je vous remercie pour votre accompagnement ainsi que pour tous vos conseils durant ces trois années.

J'aimerais remercier de façon générale, toute l'équipe du CI2C. Vous avez participé grandement à la réussite de mon doctorat. Plus que des collègues, j'ai vraiment rencontré des amis. Comme je l'ai dit plus haut, grâce à vous, venir travailler a toujours été un plaisir et les journées passent à une vitesse folle. J'ai appris énormément de chose auprès de vous tant sur le plan scientifique qu'humain. Sans vous ces trois dernières années n'auraient pas été les mêmes.

A Romain. Je te remercie pour ton aide et ta patience, car tu as toujours été là pour m'aider et répondre à mes questions lorsque j'en avais besoin.

A Julien. Dès le départ tu as été d'une aide précieuse dans la compréhension de l'environnement informatique et dans l'installation de tous les outils. Je ne sais pas ce que l'on ferait sans toi, tu es toujours là pour nous sauver la mise. Même lorsque tu es débordé, tu prends toujours le temps de répondre aux questions et aider ceux qui en ont besoin.

A Cécile. Tu as été là pour répondre à mes questions techniques comme sur le monde de la recherche en général. Merci pour tous tes précieux conseils.

A Sabine. Merci pour ta bonne humeur, ton soutien et aussi pour les idées de destinations de vacances.

A Vincent. C'est un plaisir de s'entraider sur nos sujets respectifs, c'est toujours très enrichissant. Je te remercie pour toutes ces discussions philosophiques pendant lesquelles on a refait le monde, sans bouger de nos chaises. Je te souhaite un bon courage pour la poursuite de ton sujet.

A Jean-Baptiste. Merci pour ton aide et tes réponses toujours construites et intéressantes. C'est toujours un plaisir de discuter avec quelqu'un d'aussi curieux que toi qui s'intéresse à tant de domaines.

A Grégory. Ton aide m'a vraiment été précieuse, je suis arrivé sans rien connaître à l'imagerie médicale, tu as su prendre le temps de m'expliquer tout ce dont j'avais besoin pour avancer. Tes conseils et commentaires se sont toujours révélés d'une grande valeur.

Au Pr. Jean-Pierre Pruvo. J'aimerais vous remercier particulièrement pour le temps que vous avez passé en début de thèse afin de résoudre les quelques problèmes administratifs qui subsistaient. J'aimerais aussi vous remercier d'avoir valoriser et communiquer les travaux effectués au sein de l'équipe.

### **Des remerciements plus personnels :**

J'aimerais maintenant, profiter de l'occasion de ces remerciements, pour dire quelques mots aux personnes que j'aime et qui partagent ma vie.

A Anaïs. Je te remercie d'être là et d'embellir chacune de mes journées depuis maintenant plus de 6 ans. Ton soutien permanent a été déterminant durant ces trois années, tu as su me motiver et trouver les mots dans les moments où ça n'allait pas pour m'aider à remonter en selle et à continuer le travail jusqu'à la fin.

A ma famille. Je vous remercie d'être là depuis le début, à me conseiller, m'orienter mais surtout à me donner de l'amour à en revendre. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à chacun d'entre vous : Cassou, Annie, Isabelle, Manu, Marianne, Marc, Pierre, Antoine, Denis, Mathilde, Anne, Charlotte.

A mes parents, à qui je dois tout. Vous m'avez aidé, accompagné, compris avec toujours beaucoup de patience et de bienveillance. C'est grâce à cela que je me suis construit et que j'ai avancé dans la vie jusqu'à aujourd'hui. Vous avez toujours su être là et cela en toutes circonstances. Je vous aime énormément et vous remercie de m'avoir aidé ces trois dernières années à arriver au bout de ce doctorat.

A Juliette et Sam. Merci de votre soutien et de votre présence dans ma vie. Une pensée à mon futur filleul que j'ai déjà hâte de rencontrer.

Aux Chickens. Merci à Hugo, Pauline, Pierre, Nathan, Alice, Henri, Julia et Thomas. Merci pour tous ces moments passés ensemble, en vacances comme à Lille. Après tant d'années, ça me fait vraiment chaud au cœur que l'on soit toujours autant soudé.

A « SUUUUUUUUUUUUUUUUUUU ». Je suis content d'avoir partagés mes 3 ans d'école (5 pour certains) avec des personnes aussi formidables. Même si on est éparpillé en France on arrive toujours à trouver un moyen de se retrouver. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de ces trois dernières années, il a été important et sans faille !

A tous mes amis de Saint-Omer. J'aimerais remercier Robin, Édouard, Louis, Simon, Sylvain, Léonard et Emilien pour tous ces moments ensembles et tous ces endroits improbables où l'on s'est retrouvé. C'est toujours un plaisir de parcourir le monde avec vous mais encore plus de se retrouver dans la meilleure ville du monde : Saint-Omer.

# Listes des travaux en lien avec la thèse

Ce travail a fait l'objet de présentations scientifiques orales et écrites dont voici les principales :

- Communications sous formes d'articles :

Morgan Gautherot, Grégory Kuchcinski, Cécile Bordier, Adeline Rollin Sillaire, Xavier Delbeuck, Mélanie Leroy, Xavier LECLERC, Jean-Pierre Pruvo, Florence Pasquier and Renaud Lopes. Longitudinal analysis of brain-predicted age in amnesic and non-amnesic sporadic early-onset Alzheimer's disease, *Frontier aging in neuroscience*, en validation final.

M. Gautherot, S. Yepremian, M. Bretzner, T. Jacques, A. Hutt, J.-P. Pruvo, G. Kuchcinski et R. Lopes. 15 minutes pour comprendre et évaluer un logiciel d'intelligence artificielle appliquée à l'imagerie médicale. *J. Imag. Diagn. Interv.* 4, 167–171 (2021).

- Communications orales :

Morgan Gautherot, Grégory Kuchcinski, Cécile Bordier, Romain Viard, Xavier Leclerc, Jean- Pierre Pruvo, Florence Pasquier, Renaud Lopes, Brain age through a deep learning approach: a biomarker of early-onset Alzheimer's disease phenotypes, *ASNR*, 2020.

Morgan Gautherot, Grégory Kuchcinski, Renaud Lopes, Age prediction in brain MRI using AI, *JFR*, 2020.

Morgan Gautherot, Grégory Kuchcinski, Cécile Bordier, Romain Viard, Xavier Leclerc, Jean- Pierre Pruvo, Florence Pasquier, Renaud Lopes, Brain age through a deep learning approach: a biomarker of early-onset Alzheimer's disease phenotypes, *SFNR*, 2020.

- Communications affichées :

Morgan Gautherot, Grégory Kuchcinski, Cécile Bordier, Romain Viard, Xavier Leclerc, Jean- Pierre Pruvo, Florence Pasquier, Renaud Lopes, Brain age through a deep learning approach: a biomarker of early-onset Alzheimer's disease phenotypes, *OHBM*, 2020.

# Avant-propos

Après la remise d'un diplôme d'ingénieur en « Génie informatique et statistique », j'ai travaillé un an chez Décathlon en tant que data scientist où j'ai eu l'occasion de collaborer sur des sujets de recherche et développement. La recherche m'avait intrigué pendant mon parcours scolaire, mais la découverte de ce domaine en entreprise m'a donné envie d'aller plus loin du côté académique. Bien que je n'aie jamais travaillé dans le domaine médical, c'est un domaine pour lequel j'avais beaucoup d'appétences, surtout pour la thématique de l'imagerie médicale. J'ai donc démissionné pour commencer une thèse en intégrant la plateforme « Imagerie du Vivant et Fonctions » en partenariat avec l'entreprise General Electric qui finance le projet.

Cette plateforme est équipée d'appareils de haute technologie et d'un personnel dédié dont les informations détaillées sont disponibles sur le site du Ci2C (Clinical Imaging Core facility, [www.ci2c.fr](http://www.ci2c.fr)). L'objectif principal de cette plateforme est l'étude de nouveaux marqueurs en imagerie impliqués dans la genèse des troubles cognitifs au cours des maladies neurologiques et mentales. Cette plateforme comprend 2 sites et 3 plateaux techniques. Le site pré-clinique est situé dans les locaux du pôle recherche de la Faculté de médecine et comprend un plateau d'imagerie avec micro-IRM et micro-PET et un plateau d'analyse comportementale et fonctionnelle pour les études cognitives chez le rongeur. Le site clinique, situé à l'hôpital Roger Salengro, dépend du CHRU de Lille qui comprend un plateau clinique IRM 3T dédié à la recherche. Mes travaux de recherches dans le cadre de cette thèse ont été réalisés au sein de l'équipe d'ingénieurs de la plateforme dirigée par Renaud Lopes. Les ingénieurs de la plateforme sont principalement responsables du traitement de données des protocoles de recherches réalisés en imagerie. Les principales thématiques concernent maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (cohorte COMAJ, BALTHAZAR) la maladie de Parkinson (cohorte COGPHENOPARK, PRODIGY), la sclérose en plaques (cohorte CINOCIS, VWIMS) et la santé mentale (cohorte PSYMAC). Cette équipe est également responsable des développements et de l'implémentation des nouvelles méthodologies. Enfin, des échanges constants et fructueux avec les équipes de neuroradiologie du Pr Jean-Pierre Pruvo ont permis renforcer le cadre clinique de cette thèse. Le sujet que j'ai abordé durant ces trois ans est un sujet mêlant de l'informatique, des mathématiques, de la radiologie et de la neurologie.

Je n'aurais jamais pu arriver à ces résultats sans l'équipe pluridisciplinaire dans laquelle je travaille. Chacun apporte sa pierre à l'édifice au travers de questions réponse, via la relecture de travaux mais aussi de discussion informelle. Je pense que cette cohésion et ce partage quotidien de ces différents profils est une grande force au sein de cette plateforme.

Cette thèse a été aussi l'occasion pour moi de découvrir le monde de l'enseignement universitaire. Durant ces trois ans, j'ai pu encadrer plusieurs stagiaires et enseigner des cours à l'université, en école d'ingénieur et en école de commerce. Ces expériences m'ont donné envie de continuer dans cette voie qui me plaît beaucoup.

# Table des matières

Résumé.....	2
Abstract.....	4
Remerciements.....	6
Listes des travaux en lien avec la thèse .....	10
Avant-propos.....	11
Table des matières.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	16
Du développement cérébral aux maladies neurodégénératives et psychiatriques.....	16
L'imagerie par résonance magnétique. ....	18
L'intelligence artificielle en imagerie .....	19
La santé à l'heure du « Big Data » .....	23
Les biomarqueurs .....	24
Objectifs .....	25
Chapitre 1 : Score d'âge cérébral.....	26
Principes.....	26
Données.....	29
Modèle d'apprentissage automatique classique .....	32
Modèle de convolution 2D.....	33
Modèle de convolution 3D.....	35
Les limites du score d'âge cérébral .....	54
Chapitre 2 : Maladie d'Alzheimer du sujet jeune .....	57
Contexte .....	57
Méthode.....	59
Résultats .....	66
Discussion .....	76
	13

Conclusion.....	80
Chapitre 3 : La schizophrénie .....	81
Contexte .....	81
Méthode.....	83
Résultats .....	89
Discussion .....	95
Conclusion.....	99
Chapitre 4 : L'accident vasculaire cérébral .....	100
Contexte .....	100
Méthode.....	103
Résultats .....	107
Discussion .....	114
Conclusion.....	117
Discussion générale .....	118
Conclusion Générale.....	123
Références.....	124
Annexes.....	148

# Liste des abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

CNN : Réseaux neuronaux convolutionnels

DNF : Dégénérescences neurofibrillaires

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

Grad-CAM : Gradient Class Activation Maps

HCP : Human Connectome Project

IA : Intelligence Artificielle

IQCODE : The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

PA : Plaque amyloïde

PEP : Premier épisode psychotique

ReLU : Rectified linear unit

VaD : démence vasculaire

3D-T1 : 3D de pondération T1

# Introduction

## Du développement cérébral aux maladies neurodégénératives et psychiatriques

Situé dans la boîte crânienne, le cerveau est le principal organe du système nerveux central. Il est le siège des fonctions supérieures (fonctions cognitives, sens, réponses nerveuses) et végétatives (respiration, circulation, sécrétions glandulaires, digestion, thermorégulation). C'est un organe essentiel au fonctionnement du corps humain qui assure la régulation de toutes les fonctions vitales. Le cerveau reçoit des informations provenant du corps humain via des nerfs. Il intègre ces informations, les analyse puis répond en émettant de nouveaux signaux.

Dès la troisième semaine de grossesse, le cerveau d'un enfant commence à se former. Quelques milliers de neurones sont alors créés chaque seconde. A la naissance le cerveau possède une réserve limitée de neurones pour le reste de sa vie soit environ 100 milliards de neurones. Même si le nombre de neurones n'augmente plus après la naissance, le cerveau continue de se modifier en créant de nouvelles connexions, renforçant certaines et en délaissant d'autres.

Une fois la maturation du cerveau terminée, il va vieillir et lentement se détériorer. Les formes que revêt le vieillissement cérébral normal sont très variables et hétérogènes. Ces changements ne sont pas uniformes et diffèrent selon les individus et les fonctions cognitives étudiées. Par exemple, les capacités de mémoire et d'attention et les fonctions frontales semblent être parmi les plus sensibles au vieillissement (1). Le cerveau connaît une réduction en volume et en poids à raison de 2% toutes les décennies en moyenne (2). La substance noire, est souvent touchée en priorité ce qui expliquerait certains troubles moteurs (3). Pour le cortex cérébral c'est différent, on constate non pas une perte neuronale mais une modification de la densité des neurones. Les petits neurones sont plus nombreux aux dépens des grands neurones qui diminuent en taille (2). Les analyses histologiques mettent en évidence l'existence de plaques amyloïdes (PA) et de dégénérescences neurofibrillaires (4). Les PA

correspondent à des dépôts extracellulaires de substance amyloïde. La dégénérescence neurofibrillaire correspond à l'accumulation intracellulaire anormale de fibrilles dans le corps cellulaire du neurone. Les PA et les dégénérescences neurofibrillaires sont présentes également dans de nombreuses pathologies neurodégénératives. Ce n'est pas leur découverte mais leur répartition dans le cerveau qui permet de différencier le vieillissement normal du vieillissement pathologique (4).

Les maladies neurologiques et psychiatriques sont nombreuses et ne touchent pas la même zone du cerveau, certaines intéressent le cortex cérébral (maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale), d'autres les noyaux gris centraux (maladie de Parkinson, maladie de Huntington), d'autres enfin le cervelet (ataxie cérébelleuse), la moelle épinière (sclérose latérale amyotrophique), et les nerfs périphériques (maladie de Charcot–Marie–Tooth). Au cours d'une maladie neurodégénérative, la souffrance neuronale est sélective, intéressant des populations réduites de neurones ; elle est aussi plus rapide que dans le vieillissement normal. Les maladies neuro-dégénératives ne sont pas les seules à avoir un effet dégénératif, les maladies psychiatriques comme la schizophrénie sont le résultat de perturbations de certains circuits neuronaux du cerveau. Dans la schizophrénie, deux hypothèses ont fait l'objet d'études approfondies : l'hypothèse neurodéveloppementale et l'hypothèse neurodégénérative. Aujourd'hui, ces deux phénomènes pourraient constituer des étapes qui se succèdent dans un processus unique, s'étalant de la période périnatale à la maladie déclarée (5).

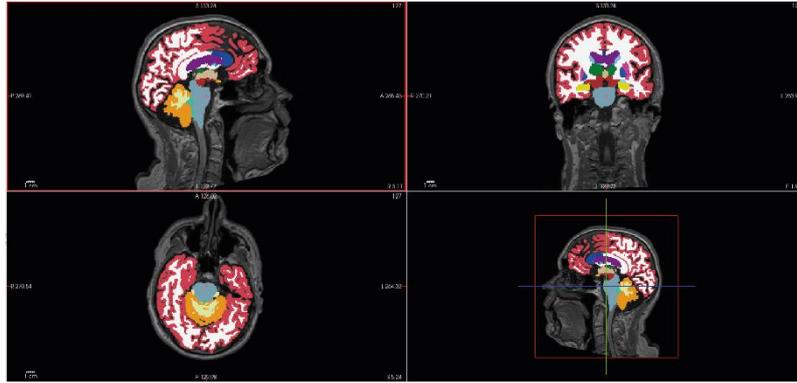
Ces maladies sont à l'origine d'un vieillissement prématuré de certains circuits de neurones qui touche environ 50 millions de personnes dans le monde pour les maladies neurodégénératives (6), 33 millions de personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) (7) et 23 millions pour la schizophrénie (8). Aujourd'hui en France, plus de 850 000 personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée, plus de 200 000 personnes touchées par la maladie de Parkinson, plus de 100 000 personnes touchées par la sclérose en plaques (9) et plus de 600 000 personnes touchées par la schizophrénie (8). En France comme à l'international, les maladies neuro-dégénératives et psychiatriques constituent un défi pour le système de santé et la politique de recherche. Malgré toutes les recherches dans le domaine, ces maladies ont une prévalence élevée avec une physiopathologie encore mal connue et les traitements associés sont peu ou pas efficaces.

Une première étape dans les soins de ces maladies passe par un meilleur diagnostic ainsi qu'un meilleur suivi. A priori, la distinction entre vieillissement normal, maladie neurologique et maladie psychiatrique est aisée, avec des causes, des stigmates histopathologiques spécifiques, des mécanismes moléculaires différents. En pratique, hormis les cas évidents, cette distinction n'est pas toujours claire. Par exemple, la différenciation entre une maladie d'Alzheimer d'une démence vasculaire, ne peut être faite qu'en collectant des informations sur l'état cérébral du patient (10). L'utilisation d'une imagerie cérébrale de précision permet d'obtenir plus d'informations sur l'impact de ces maladies sur notre cerveau.

## L'imagerie par résonance magnétique.

L'IRM est une machine utilisant l'effet d'un champ magnétique intense sur le spin des protons. Ce procédé permet d'obtenir des coupes virtuelles du corps suivant les trois plans de l'espace (coupe sagittale, coupe coronale et coupe axiale). En fonction des séquences choisies (les paramètres de la machine), l'IRM permet d'obtenir des images contrastées de certains tissus en fonction de leurs propriétés histologiques. L'IRM permet d'obtenir différentes modalités d'images, quelques exemples :

- Une modalité structurelle : ce procédé permet d'obtenir une image en trois dimensions de la structure du cerveau afin d'étudier les volumes des structures cérébrales, déterminer la présence de lésions ou d'anomalies.
- Une modalité de diffusion : en changeant la séquence d'acquisition il est possible d'obtenir une imagerie du tenseur de diffusion qui permet de visualiser la position, l'orientation et l'anisotropie des faisceaux de matière blanche du cerveau. Cette modalité d'imagerie permet de visualiser les faisceaux de matière blanche du cerveau.
- Une dernière fonctionnelle : en étudiant le niveau d'oxygène dans le sang (appelé BOLD signal en anglais *blood oxygen level dependent*) au cours du temps, il est possible de visualiser les zones du cerveau qui sont stimulées en même temps. Ce résultat permet entre autre d'étudier la connectivité fonctionnelle du cerveau.



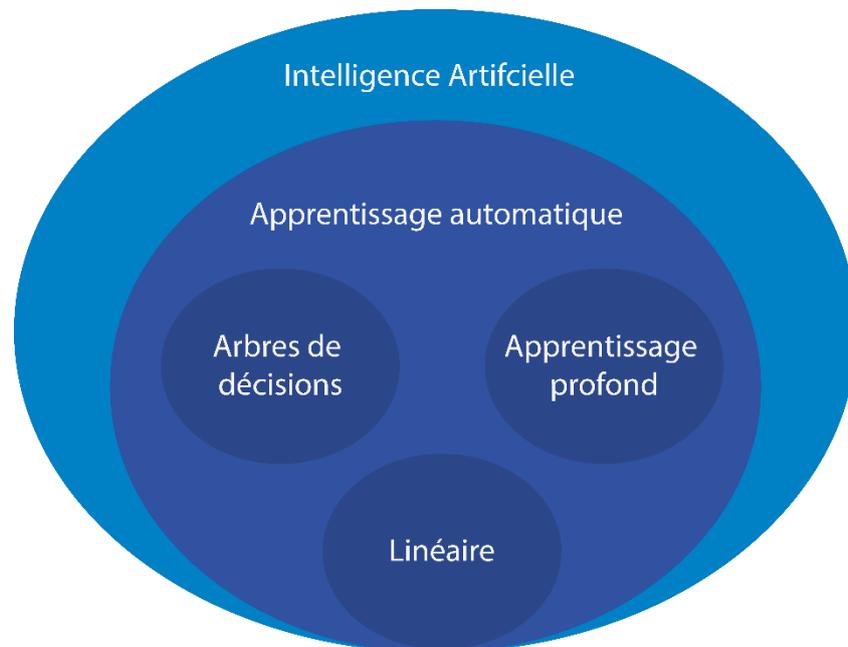
*Figure 1 Structures cérébrales segmentées automatiquement par le logiciel FreeSurfer (11)*

En recherche clinique, les séquences 3D de pondération T1 (3D-T1) sont les plus utilisées car elles permettent l'extraction de nombreuses informations. La volumétrie des différentes régions cérébrales ou l'épaisseur du cortex cérébral humain qui pourraient fournir des outils puissants pour diagnostiquer et étudier toute une série de troubles neurologiques et psychiatriques (Figure 1) (12). De plus, certaines modifications de la matière grise qui constitue le feuillet cortical sont à l'origine du vieillissement normal (13,14), de la maladie d'Alzheimer (13–19), d'autres démences (20), ou de la schizophrénie (21–24). L'amincissement cortical est souvent spécifique à une région, et l'évolution de l'atrophie peut donc en révéler beaucoup sur l'évolution et la physiopathologie de la maladie. De plus, les études longitudinales sur l'atrophie corticale sont potentiellement très utiles pour évaluer l'efficacité d'une grande variété de traitements.

La volumétrie peut être quantifiée par le neuroradiologue ou des logiciels automatiques. Le neuroradiologue est « la méthode de référence », néanmoins son expertise peut-être longue et fastidieuse en plus de connaître une grande variabilité inter et intra opérateur (25,26). Des logiciels sont développés depuis de nombreuses années pour extraire les informations de volumétrie sur les images de manière automatique. Cependant, leur robustesse n'est pas suffisante pour une application en clinique. Ces dernières années, l'émergence de l'Intelligence Artificielle (IA), via notamment l'apprentissage profond, est une technique prometteuse.

## L'intelligence artificielle en imagerie

L'intelligence artificielle est un domaine qui vise à concevoir des programmes capables de résoudre des problèmes normalement réalisés par des humains. Il existe énormément de méthodes faisant appel à la neurobiologie computationnelle, à la logique mathématique ou à l'informatique. Mais le domaine le plus utilisé aujourd'hui est un sous-domaine appelé apprentissage automatique (Figure 2). L'apprentissage automatique est un champ d'étude qui permet à des programmes d'apprendre à résoudre un problème à partir de données de ce même problème déjà résolu. En partant des données, il est possible d'entraîner des modèles performants capables de résoudre des problèmes complexes en totale autonomie. Pour entraîner ces modèles, on utilise des algorithmes d'apprentissage. Il existe des algorithmes à base d'arbres de décision, des algorithmes linéaires et des algorithmes à base de réseaux de neurones (Figure 2).



*Figure 2 Les sous domaines de l'intelligence artificielle*

Depuis une dizaine d'années, les méthodes d'apprentissage profond ont suscité un grand intérêt (27). Les méthodes d'apprentissage automatique classique à base d'arbres de décision et de modèles linéaires consistent à extraire les caractéristiques d'un objet d'étude pour résoudre un problème associé (27). L'apprentissage profond permet d'apprendre lui-même les caractéristiques importantes sans à priori ni hypothèse.

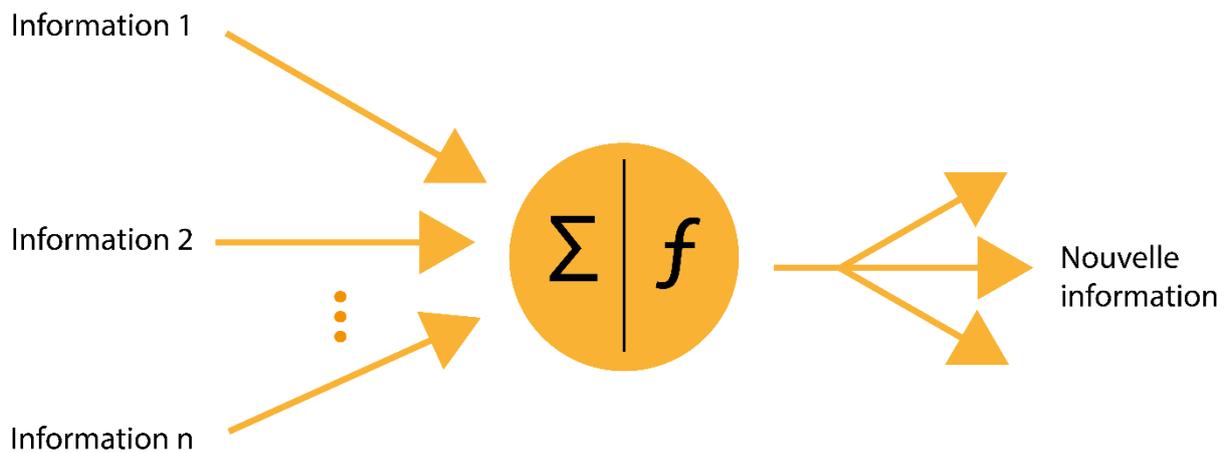


Figure 3 Neurone artificielle

L'architecture et le fonctionnement de l'apprentissage profond est inspiré de ceux de notre cerveau. Nous allons créer des neurones artificiels, qui comme le neurone biologique vont prendre des informations en entrée, vont les analyser puis les propager aux autres neurones connectés (Figure 3).

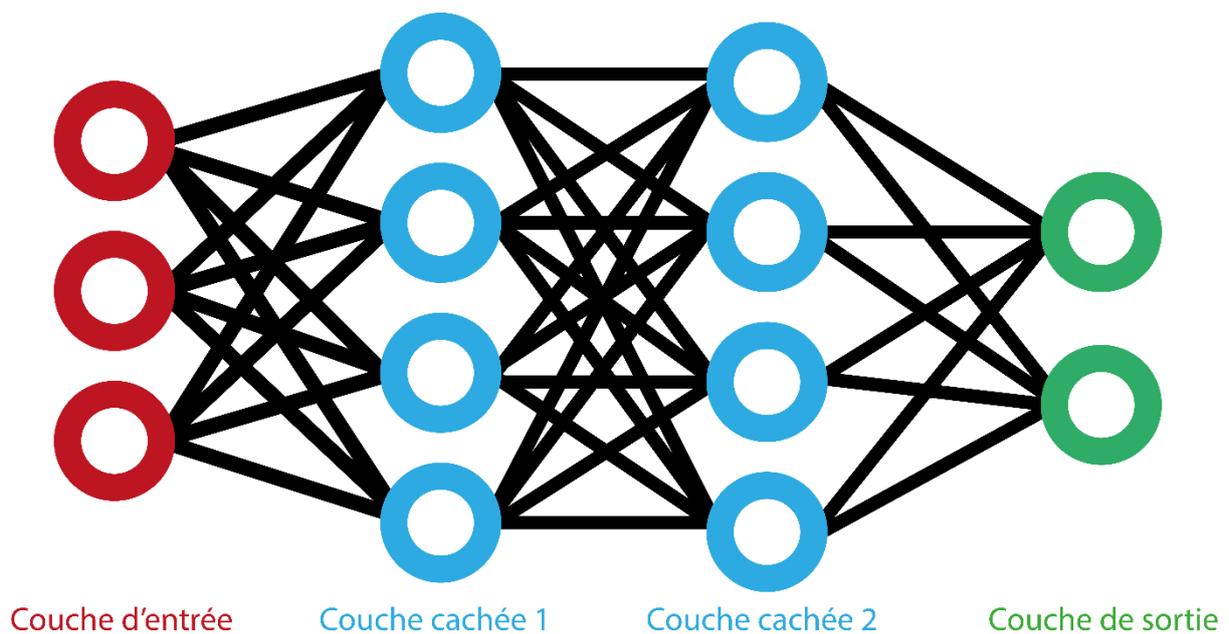


Figure 4 Réseau de neurones artificiels composé de trois couches

Un neurone seul n'a pas une grande capacité prédictive. On part du même principe que le fonctionnement de notre cerveau : la création de comportements intelligents émerge d'un réseau d'unités toutes simples en interaction, par modification des connexions entre elles. Dans le cerveau l'apprentissage modifie les connexions entre les neurones ; il en va de même

dans les réseaux de neurones artificiels. Comme ces unités sont souvent organisées en couches multiples, on parle donc de réseaux et d'apprentissage profond (28) Figure 4.

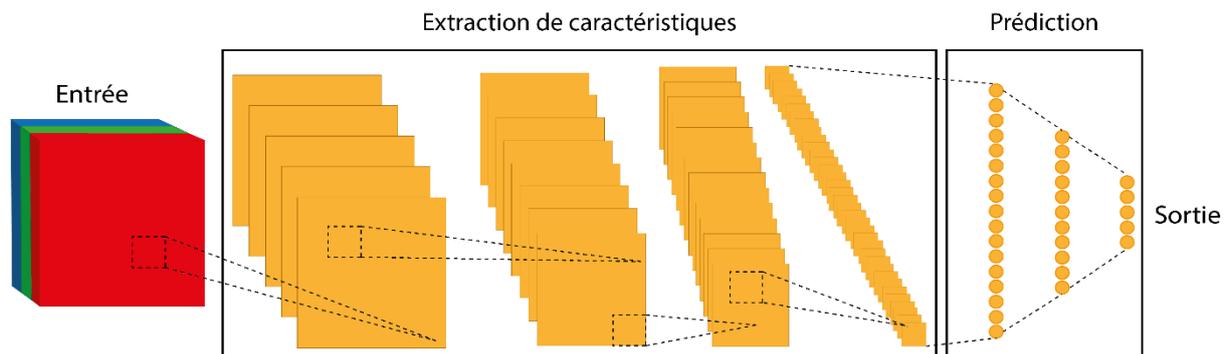


Figure 5 Réseaux neuronaux convolutionnels

Les réseaux neuronaux convolutionnels (CNN) (29) sont des techniques d'apprentissage profond particulièrement puissantes pour le traitement des images et la vision par ordinateur Figure 5. Le CNN a surpassé les algorithmes standards de vision par ordinateur dans les concours Imagenet (30) ainsi que dans plusieurs domaines de l'imagerie médicale (31–33). Sur la Figure 5, le réseau est composé de deux parties : une première pour extraire automatiquement les caractéristiques d'une image et une autre pour la résolution du problème.

L'apprentissage d'un modèle d'apprentissage profond comporte deux phases :

- Une première phase d'entraînement, durant laquelle la machine apprend à résoudre un problème
- Une deuxième phase où elle n'apprend plus et applique ce qu'elle a appris.

Par exemple, pour entraîner un programme à diagnostiquer un problème sur une image IRM nous commençons par lui présenter des milliers d'images d'IRM de personnes en bonne santé et des milliers d'IRM étant malades. A chaque fois, que le modèle reçoit une image, il la décortique, extrait des caractéristiques de cette image, les traite et donne une réponse en sortie si la personne est malade ou non. Si la réponse est correcte, l'algorithme d'apprentissage ne fait rien et passe à l'image suivante. Si la réponse est incorrecte, l'algorithme d'apprentissage ajuste légèrement les paramètres internes du modèle, c'est-à-

dire la force des connexions entre les neurones, pour que la prochaine fois qu'il voit cette image IRM il puisse donner la bonne réponse. Après une grande quantité d'images visionnées, le système s'ajuste et finit par reconnaître de façon performante un cerveau malade d'un cerveau sain même sur des images qu'il n'a jamais vues, c'est ce qu'on appelle la capacité de généralisation.

Ce type de modèle requiert un grand nombre de données pour atteindre des performances suffisantes (34).

## La santé à l'heure du « Big Data »

Au cours des 30 dernières années, l'imagerie cérébrale structurale, fonctionnelle et de diffusion sont devenues des outils puissants et très répandus pour l'évaluation clinique et les neurosciences de base (34). Cependant, c'est seulement depuis peu que certaines études d'imagerie cérébrale ont commencé à rejoindre les rangs de la science des "grandes données". Alors que la plupart des études de neuroimagerie continuent à avoir des échantillons de taille modeste (nombre de sujets,  $N < 50$ ) et des quantités modestes de données collectées par sujet, un petit nombre d'études commencent maintenant à adopter l'imagerie "Big Data" de plusieurs manières - avec des dizaines de milliers de sujets, ou en tirant partie de l'augmentation considérable de la quantité de données d'imagerie et de données non-imagerie collectées sur chaque sujet.

Par exemple, le Human Connectome Project (HCP) (35) a récemment achevé l'imagerie de plus de 1 000 jeunes adultes, associée à une évaluation neuropsychologique complexe et une répétition des examens. De manière complémentaire, le projet UK Biobank (36) a pour objectif d'imager 100 000 en IRM, en plus de mesures génétiques, biologiques et de style de vie. Dans le cadre d'une autre approche de l'imagerie à grande échelle, le consortium ENIGMA rassemble des données d'imagerie et des données génétiques provenant de dizaines de milliers de sujets en mettant en commun de nombreuses études existantes, en utilisant des techniques de méta-analyse avancées pour surmonter les restrictions sur le partage des données individuelles des sujets (37).

Le nombre croissant d'IRM vient alimenter des algorithmes d'apprentissage profond toujours plus performant permettant la création de biomarqueurs pour caractériser toujours plus finement les différences entre les patients atteints d'une maladie et les sujets sains.

## Les biomarqueurs

Un biomarqueur est une caractéristique biologique et mesurable liée à un processus normal ou non. Dans le domaine médical, un biomarqueur peut être utilisé pour le dépistage médical ou le diagnostic d'une maladie. Une grande partie des études de recherche tentent de trouver des biomarqueurs afin d'être plus efficace dans le diagnostic des maladies neurodégénératives et psychiatriques.

De nombreuses études neuropathologiques ont révélé la présence de mécanismes complexes et interdépendants qui sous-tendent les maladies neurodégénératives. Ce sont des maladies qui se développent sur un temps long, c'est pour cela que les études de natures transversales atteignent rapidement des limites et que l'on doit se tourner vers des études longitudinales. Le but étant de comprendre tous les stades de la maladie. Les études neuropathologiques n'observent généralement que les phases finales ; cependant, les cohortes existantes basées sur la population peuvent saisir toute la gamme de la progression de la maladie (5). La détection et la prise en charge des phases précoces des cascades physiopathologiques sont probablement la clé d'une thérapeutique efficace. Il est donc primordial de comprendre en détail la biologie sous-jacente précoce et d'identifier des biomarqueurs représentant ces changements. De nombreux biomarqueurs des maladies neurodégénératives sont déjà disponibles ou en cours de développement utilisant des tomographies par émission de positrons (Annexe 1), des prises de sang (Annexe 2), des ponctions de liquide céphalo-rachidien (LCR) (Annexe 3) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Annexe 4) (2). Nous allons plus particulièrement nous concentrer sur l'IRM qui est le seul examen non invasif parmi ceux utilisés pour la création de biomarqueurs pour les maladies neurodégénératives.

Il existe une grande quantité de biomarqueurs cherchant à détecter des marqueurs spécifiques d'une maladie en particulier. Les médecins se retrouvent face à une quantité énorme de chiffres et d'indicateurs pas toujours faciles à utiliser.

## Objectifs

Comme nous avons pu le voir pendant cette introduction, les maladies neurologiques et psychiatriques sont encore mal connues malgré une forte prévalence. L'utilisation d'images IRM permet de révéler certaines altérations liées à ces maladies chez un groupe de patients. Néanmoins, la complexité des manifestations cliniques et les nombreux systèmes cérébraux impliqués rendent difficile la modélisation des symptômes à l'échelle du patient, en raison d'anomalies multidimensionnelles dans des circuits cérébraux spécifiques. Les algorithmes d'apprentissage automatique sont intéressants car ils sont capables de prédire les altérations à l'échelle individuelle. De grandes bases de données nous permettent d'utiliser des algorithmes d'apprentissage profond qui sont plus précis dans les diagnostics des patients.

Cependant, ces études utilisant l'intelligence artificielle et la création de biomarqueurs ont un intérêt clinique limité, car les similitudes et les différences avec d'autres pathologies neurologiques et psychiatriques n'ont pas été prises en compte. Le but est donc de concevoir un biomarqueur dit transnosographique, c'est-à-dire qui ne dépend pas d'une maladie en particulier tout en étant facilement interprétable.

À cette fin, un modèle d'apprentissage profond entraîné sur les données de l'IRM de sujets sains sera développé pour prédire l'âge cérébral. Cette technique a récemment attiré une attention croissante, car elle peut servir de biomarqueur pour caractériser le développement typique du cerveau et l'évolution de neuropathologies complexes. Cet outil pourrait aider les professionnels de la santé autant dans le cadre du suivi que pour les interventions thérapeutiques personnalisées.

# Chapitre 1 : Score d'âge cérébral

## Principes

Avec la croissance démographique et l'allongement de la durée de vie, le nombre de personnes atteintes d'une série de déficits cognitifs et moteurs est en augmentation (38). Comprendre les liens entre les processus de vieillissement cérébral et les mécanismes des maladies neurodégénératives est une priorité urgente pour les systèmes de santé afin d'établir des stratégies efficaces pour faire face à cette charge croissante.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les modifications de la structure et des fonctions cérébrales font partie du processus normal de vieillissement (39). Au cours de la dernière décennie, une explosion de travaux a porté sur la structure du cerveau dans les troubles qui surviennent au fur et à mesure que nous vieillissons. Grâce aux travaux pionniers de l'étude du HCP sur les jeunes adultes, nous pouvons désormais explorer la façon dont le cerveau vieillit et comment les connexions changent chez les adultes matures et âgés. Les données recueillies seront largement partagées afin que les chercheurs puissent en tirer le plus grand profit possible pour les années à venir. La caractérisation du vieillissement cérébral chez les adultes en bonne santé nous permettra également de mieux comprendre les différences chez les personnes atteintes de maladies qui peuvent affecter le cerveau.

Le cerveau est un organe complexe dont la morphologie varie considérablement au sein de la population. Les causes de ces variations morphologiques ne sont pas encore totalement comprises, mais plusieurs études ont fait état de facteurs de causalité potentielle, notamment l'âge (40–43), le sexe (44), des pathologies (45,46), et même des facteurs environnementaux tels que l'éducation et l'activité physique (47). Parmi toutes ces variables, il a été démontré que l'âge était le principal facteur déterminant la morphologie du cerveau (48).

Le vieillissement a un impact structurel important sur le cerveau qui est en corrélation avec une diminution de la forme mentale et physique (49) et un risque accru de maladies neurodégénératives (50,51). Ces changements et cette détérioration du cerveau peuvent être

visualisés grâce à l'IRM cérébrale (52). Pour déterminer la trajectoire individuelle de la maturation et du vieillissement du cerveau ainsi que les risques de dysfonctionnements cognitifs et de maladies cérébrales associées à l'âge, un certain nombre de méthodes de prédiction de l'âge jouissent d'une popularité croissante dans le domaine des neurosciences. Elles fournissent des biomarqueurs personnalisés de la structure et de la fonction du cerveau en identifiant les écarts par rapport aux courbes de références préétablies ou en distinguant automatiquement les patients atteints de troubles cérébraux des populations contrôles (53–56). Des publications récentes ont démontré qu'à partir d'images IRM il est possible de prédire de façon performante l'âge d'un sujet sain (43,49,57,58). La prédiction de l'âge basée sur le cerveau offre une approche prometteuse pour fournir des biomarqueurs personnalisés des futures déficiences cognitives en capturant les déviations par rapport au développement typique de la structure et des fonctions du cerveau. Le score d'âge cérébral, se base sur cette prédiction permettant de quantifier directement l'accélération ou le ralentissement du vieillissement cérébral individuel. C'est la première approche d'estimation du vieillissement cérébral qui :

- (1) a établi des courbes de référence pour une maturation cérébrale saine pendant l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte et pour un vieillissement cérébral sain pendant l'âge adulte jusqu'à la sénescence,
- (2) a analysé les changements longitudinaux du vieillissement cérébral individuel dans plusieurs échantillons,
- (3) a utilisé les déviations des prédictions de l'âge cérébral individuel par rapport à la courbe de référence établie du vieillissement cérébral sain pour prédire la détérioration des fonctions cognitives et la conversion à des neuropathologies,
- (4) a étudié les effets d'un certain nombre de facteurs liés à la santé et au mode de vie sur le vieillissement cérébral individuel,
- (5) a surveillé les effets des interventions protectrices sur le vieillissement cérébral individuel.

Sur la Figure 6, le score d'âge cérébral est donc la différence entre l'âge cérébral prédit par un modèle d'apprentissage automatique et l'âge chronologique de la personne au moment de l'IRM. Si l'âge prédit est proche de l'âge chronologique, le score d'âge cérébral est proche de zéro et suit la ligne noire, c'est-à-dire que notre patient est en bonne santé cérébrale. Si l'âge prédit est plus grand de l'âge chronologique, le score d'âge cérébral est supérieur à 0, il sera

dans la partie bleue de la figure, ce qui peut annoncer un vieillissement cérébral précoce qui peut être causé par le développement d'une neuropathologie.

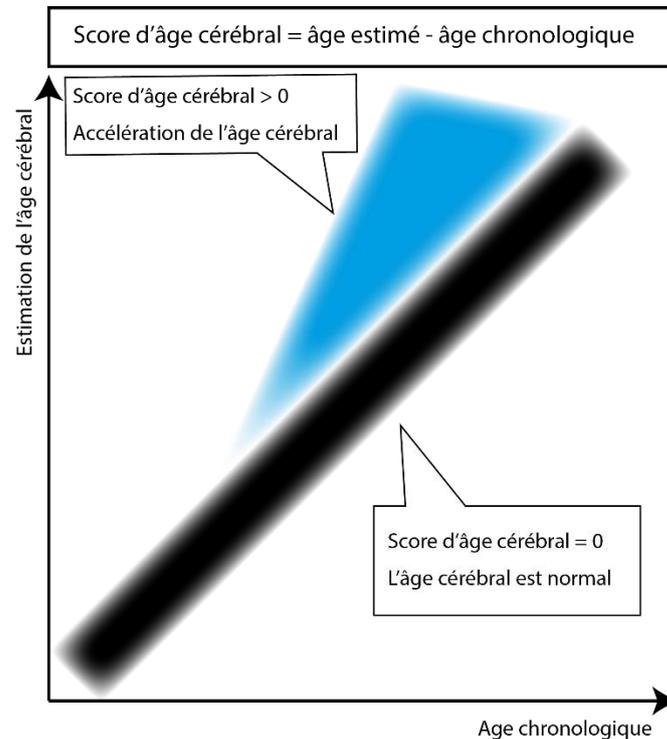


Figure 6 Le calcul et l'interprétation du score d'âge cérébral

Pour entraîner un modèle d'apprentissage automatique, bien que les détails varient selon la modalité, la stratégie générale a consisté à :

- (1) Extraire des caractéristiques liées à l'image,
- (2) Entraîner un modèle sur un ensemble de données d'entraînement composé d'une population saine en utilisant ses caractéristiques pour prédire l'âge des participants,
- (3) Appliquer ce modèle à un ensemble de données de tests, produisant un âge prédit pour chaque individu,
- (4) Calculer la différence entre l'âge prédit d'un participant et son âge chronologique appelé score d'âge cérébral.

Les modèles d'apprentissage automatique pour l'estimation de l'âge sont des outils puissants pour évaluer la morphologie anormale du cerveau associée à des neuropathologies. Les modèles de prédiction de l'âge sont basés sur des cohortes de sujets sains pour refléter le vieillissement normal du cerveau. L'application de ces modèles multivariés à des sujets

malades entraîne généralement des erreurs élevées de prédiction, sous l'hypothèse que la neuropathologie présente un schéma dégénératif similaire à celui d'un vieillissement accéléré. Même à l'adolescence le cerveau change beaucoup et les patients atteints de psychose, de symptômes obsessionnels-compulsifs ou de psychopathologie générale ont tendance à avoir un âge prédit significativement plus élevé que l'âge réel (59).

Depuis 2018, plus de 160 articles ont été publiés sur le sujet du score d'âge cérébral et le nombre d'articles par an sur ce sujet est toujours en forte augmentation (60). De nombreuses méthodes existent pour entraîner un modèle de prédiction d'âge cérébral, il en ressort trois principales méthodes, l'utilisation d'algorithme d'apprentissage automatique classique utilisant des données extraites des images, une architecture 2D de CNN utilisant des coupes IRM et une architecture 3D utilisant directement l'image 3D. Ces modèles seront entraînés avec des images IRM pondérées T1 nous retournant des informations sur l'état structurel du cerveau. Mais pour entraîner ces types de modèles, il nous faut dans un premier temps obtenir un nombre conséquent de sujets sains nécessaire aux modèles d'apprentissage automatique.

## Données

Pour entraîner notre algorithme de prédiction, nous allons avoir besoin d'images de cerveaux sains ainsi que l'âge du sujet lors de son examen. Pour obtenir assez d'images pour l'entraînement d'un modèle d'apprentissage automatique, nous allons utiliser des bases de données en accès libre (Tableau 1).

*Tableau 1 : Données en libre accès recueillies*

<b>Etude</b>	<b>n</b>	<b>Sujet</b>	<b>Age moyen <math>\pm</math> écart type (année)</b>	<b>Tranche d'âge, min-max (année)</b>	<b>Femme, n (%)</b>	<b>Constructeur</b>
<b>IXI</b>	561	561	48.11 $\pm$ 16.73	19-86	312 (55%)	Philips
<b>HCP</b>	1783	1113	28.76 $\pm$ 3.7	22-37	815 (45%)	Siemens
<b>COBRE</b>	238	94	38.18 $\pm$ 11.53	18-65	64 (26%)	Siemens
<b>MCIC</b>	264	95	33.59 $\pm$ 12.21	18-60	80 (30%)	Siemens
<b>NmorphCH</b>	141	44	31.37 $\pm$ 8.42	20-46	66 (46%)	Siemens

<b>NKIRS</b>	824	671	34.91 ± 20.83	6-85	505 (61%)	Siemens
<b>PPMI</b>	248	149	60.90 ± 11.30	30-83	85 (34%)	General Electric / Philips / Siemens
<b>ADNI</b>	3686	579	74.90 ± 6.87	55-95	1954 (53%)	Philips / Siemens
<b>ABIDE</b>	519	519	16.81 ± 7.49	6-48	92 (17%)	General Electric / Philips / Siemens
<b>ICBM</b>	208	208	26.52 ± 6.29	18-44	112 (53%)	Philips / Siemens

### Base de données IXI

Le site internet [brain-development.org](http://brain-development.org) est un groupe de recherche travaillant sur la construction d'atlas cérébraux à partir de données de patients sains. Lors de ce projet ils ont acquis plus de 600 images IRM cérébrales à partir de trois centres. Ces données sont rassemblées dans une base de données nommée IXI (61), disponible sous licence commune créative CC BY-SA 3.0 license.

### Base de données NKI-RS-E

Le groupe de recherche Enhanced Nathan Kline Institute-Rockland Sample (NKI-RS-E (62)) vise à créer une base de données d'un suivi d'une communauté à grande échelle tout au long de leur vie. Les mesures comprennent un large éventail d'évaluations physiologiques et psychologiques, d'informations génétiques et de neuroimagerie avancée. Ces données anonymisées sont partagées publiquement de manière ouverte.

### Base de données SchizConnect

SchizConnect est une base de virtuelle données, qui sert de médiateur entre les données de plusieurs bases. Le médiateur a été développé à l'Institut des sciences de l'information de l'Université de Californie du Sud. Grâce à ce site, nous avons pu avoir accès aux images cérébrales des patients sains des bases fBIRN, COBRE, MCICSAhre et NMorphCH.

## Base de données HCP

Cartographier le cerveau humain est l'un des grands défis scientifiques du XXI<sup>e</sup> siècle. L'étude *healthy adult connectomes* du HCP s'est attaquée à des aspects clés de ce défi en traçant les voies neuronales qui sous-tendent la fonction cérébrale et le comportement, en acquérant des données de neuro-imagerie de haute qualité chez plus de 1100 jeunes adultes en bonne santé. Grâce à des méthodes considérablement améliorées d'acquisition, d'analyse et de partage des données, le HCP a fourni à la communauté scientifique des données et des découvertes qui améliorent considérablement notre compréhension de la structure, de la fonction et de la connectivité du cerveau humain et de leurs relations avec le comportement.

## Base de données PPMI

Les données utilisées pour la préparation de cet article ont été obtenues à partir de la base de données *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) ([www.ppmi-info.org/data](http://www.ppmi-info.org/data)). Pour obtenir des informations actualisées sur l'étude, consultez le site [www.ppmi-info.org](http://www.ppmi-info.org). PPMI est une collaboration de chercheurs, de bailleurs de fonds et de participants à l'étude dont l'objectif est d'identifier des biomarqueurs de progression pour améliorer les traitements de la maladie de parkinson.

## Base de données ICBM

Les données utilisées dans la préparation de ce travail ont été obtenues à partir de la base de données du *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) ([www.loni.usc.edu/ICBM](http://www.loni.usc.edu/ICBM)). Le projet ICBM (investigateur principal John Mazziotta, M.D., Université de Californie, Los Angeles) est soutenu par le *National Institute of Biomedical Imaging and BioEngineering*. L'ICBM est le fruit des efforts de chercheurs de l'UCLA, de l'Institut neurologique de Montréal, de l'Université du Texas à San Antonio et de l'Institut de médecine de Juelich/Université Heinrich Heine - Allemagne.

## Base de données ABIDE

L'initiative ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange) (63) a regroupé des données d'imagerie cérébrale, fonctionnelle et structurelle recueillies dans des laboratoires du monde entier afin d'accélérer notre compréhension des bases neurales de l'autisme. Dans le but ultime de faciliter la découverte scientifique et les comparaisons entre échantillons, l'initiative ABIDE comprend désormais deux collections à grande échelle : ABIDE I et ABIDE II. Chaque collection a été créée par l'agrégation d'ensembles de données collectées indépendamment dans plus de 24 laboratoires internationaux d'imagerie cérébrale et est mise à la disposition des chercheurs du monde entier, conformément aux principes de la science ouverte, tels que ceux qui sont au cœur de l'Initiative internationale de partage de données en neuro-imagerie.

## Base de données ADNI

L'initiative de neuro-imagerie de la maladie d'Alzheimer (ADNI) réunit des chercheurs et des données d'étude dans le but de définir la progression de la MA. Les chercheurs d'ADNI recueillent, valident et utilisent des données, notamment des images IRM et TEP, des données génétiques, des tests cognitifs et des biomarqueurs du LCR et du sang comme indicateurs de la maladie. Les ressources et les données de l'étude nord-américaine ADNI sont disponibles sur leur site web, y compris les patients atteints de la MA, les sujets atteints de déficience cognitive légère et les témoins âgés.

## Modèle d'apprentissage automatique classique

Pour entraîner les modèles de prédiction d'âge, il existe plusieurs méthodologies. La méthode d'apprentissage automatique classique de prédiction de l'âge du cerveau utilise tous les algorithmes ne se basant pas sur des réseaux de neurones. Les articles de prédiction d'âge

utilisent différentes méthodes pour entraîner leur modèle : la régression linéaire (64), la régression lasso (65), la régression Ridge (66), l'*elasticnet* (67), le *relevance vector machine* (68), les *gaussian process regression* (69) ou le *random forest* (70). Ces méthodes ne pouvant pas utiliser directement des données dites non-structurées comme les images, il faudra d'abord extraire certaines caractéristiques pour structurer les informations de l'image avant de passer à la partie de prédiction (27).

Plusieurs structures du cerveau sont corrélées avec les changements de celui-ci tout au long de la vie d'un sujet sain. De façon constante, le volume de la matière grise diminue linéairement avec l'âge, en commençant dès le plus jeune âge (71). Le volume de la matière blanche diminue de façon quadratique, avec une accélération de la dégradation à l'âge adulte (71). L'épaisseur corticale est fortement corrélée au vieillissement du cerveau (72–74) et l'indice de gyrification local diminue avec l'âge (75). Ces caractéristiques corrélées au vieillissement cérébral, sont donc extraites puis utilisées pour estimer l'âge du patient. Cela comprend l'extraction des principaux composants (43), l'épaisseur corticale et la courbure de surface (76), le volume de la matière grise, de la matière blanche et du LCR (77), et la construction d'une matrice de similarité (78).

Ces méthodes ont été les premières à être utilisées pour la prédiction de l'âge cérébral car elles sont relativement simples et ne demandent que peu de données mais tendent à donner de moins bons résultats que les derniers articles utilisant des CNN (57,60,79,80). En cause, la capacité aux CNN d'utiliser directement en entrée l'image IRM, alors que l'utilisation de méthodes d'extraction de caractéristiques spécifiques entraîne une perte d'informations. Bien que corrélées au vieillissement naturel du cerveau, les caractéristiques extraites ne sont pas conçues explicitement pour fournir toutes les informations pertinentes pour estimer l'âge du cerveau (27). De plus, l'extraction de cette représentation demande beaucoup de temps de calcul et peuvent donner lieu à des erreurs d'approximation.

## Modèle de convolution 2D

Depuis les premières utilisations en 2012 au concours ImageNet, le CNN est devenu l'algorithme incontournable de l'analyse d'image. Il permet d'apprendre lui-même des

caractéristiques importantes des images sans a priori ni hypothèse (30). ImageNet est une base de données composée de millions d'images qui a contribué à faire progresser la recherche sur la vision par ordinateur et l'apprentissage profond. En contrepartie d'une plus grande précision les CNN perdent en interprétabilité, on leur donne souvent le nom de « boîte noire ».

Cet engouement n'a pas été tout de suite suivi dans l'imagerie médicale à cause d'un nombre trop réduit d'images pour l'entraînement des modèles. L'étude de Vishnu M Bashyam et al. utilise une méthode afin d'augmenter artificiellement le nombre de données disponibles pour les problèmes d'imagerie en trois dimensions (80). Chaque image IRM est découpée en 80 coupes axiales. Ce sont ces coupes qui seront utilisées en entrée du modèle pour la prédiction de l'âge. De cette façon, on multiplie le jeu d'entraînement par 80 ce qui est intéressant lorsque l'on souhaite entraîner une architecture profonde. De plus, ils utilisent Inception-resnet-V2 (Figure 7), une architecture déjà entraînée sur le jeu de données ImageNet. Ce précédent entraînement permet d'effectuer un transfert d'apprentissage afin de réduire le nombre d'exemples nécessaires pour l'entraînement du modèle de prédiction d'âge (81).

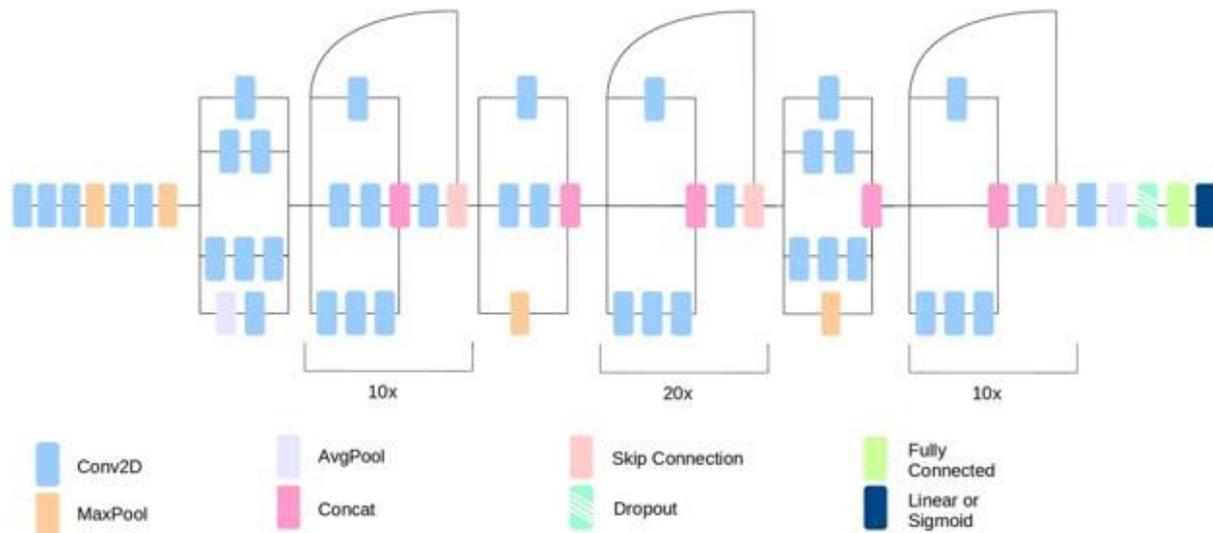


Figure 7 Architecture de DeepBrainNet (80)

Les prétraitements des images sont minimales, d'abord les cerveaux ont été extraits de leur boîte crânienne en appliquant une méthode de multi-atlas label fusion (82) puis les images ont été alignées linéairement dans un espace commun à l'aide de l'outil FLIRT de la FMRIB (83,84).

Le modèle DeepBrainNet utilisant l'architecture inception-resnet-v2 a été entraîné sur un jeu de données de 11 729 images IRM. Le modèle a été appliqué pour prédire l'âge du cerveau avec une validation croisée à 5 ensembles, c'est-à-dire qu'il a été entraîné et optimisé sur 80% des données et testé sur les 20% restants, en répétant cette procédure pour chacun des cinq ensembles. Le modèle a obtenu une MAE = 3,702 dans la prédiction de l'âge du cerveau pour l'ensemble complet des données. Pour obtenir la prédiction pour une personne, l'algorithme prédit l'âge pour chacune des 80 coupes de l'image IRM et la prédiction sera la médiane des âges prédits pour chacune des coupes.

Bien que les modèles en 2D soient performants pour prédire l'âge de patients sains, ils n'utilisent que les informations coupe par coupe pour réaliser une prédiction, ce qui entraîne une perte d'informations sur la structure topologique du cerveau.

## Modèle de convolution 3D

Malgré le fait que l'imagerie médicale reste un domaine avec peu de données, grâce à l'augmentation des bases de données d'imagerie médicale en accès libre, les modèles 3D commencent à obtenir des performances acceptables (27). Ces modèles d'apprentissage profond résolvent le problème de prédiction d'âge en utilisant directement des images 3D pondérées T1 (57,85). L'architecture proposée par James Cole (57) est simple et efficace, elle a su se montrer performante dans de nombreuses études de prédiction d'âge (Figure 13) (49,78,86,87). Cette architecture de CNN est composée de plusieurs outils mathématiques.

### La convolution

L'opération de convolution est l'outil principal de notre architecture. C'est cette opération qui donne son nom au CNN. Dans ce type de modèle, les opérations linéaires seront substituées par des opérations de convolutions pour permettre : de diminuer le nombre de paramètres nécessaires pour l'extraction des caractéristiques, de partager ces paramètres sur toute l'image et d'obtenir un résultat invariant en cas de translation de l'image.

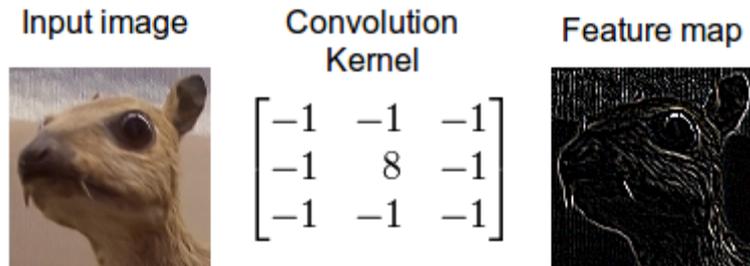


Figure 8 Convolution d'une image avec un filtre de détection des bords extrait NVIDIA developer (88)

Lors d'une opération de convolution, un filtre sera appliqué à l'image afin d'en extraire certaines caractéristiques. Sur la Figure 8, un filtre de détection des bords a été appliqué à une image. L'image obtenue après l'opération de convolution ne contient que les bords de l'image. Des filtres peuvent être créés afin d'extraire certaines caractéristiques spécifiques de l'image. Ces filtres ne sont pas choisis par le développeur mais élaborés durant l'entraînement afin d'obtenir des filtres personnalisés pour la résolution d'un problème spécifique.

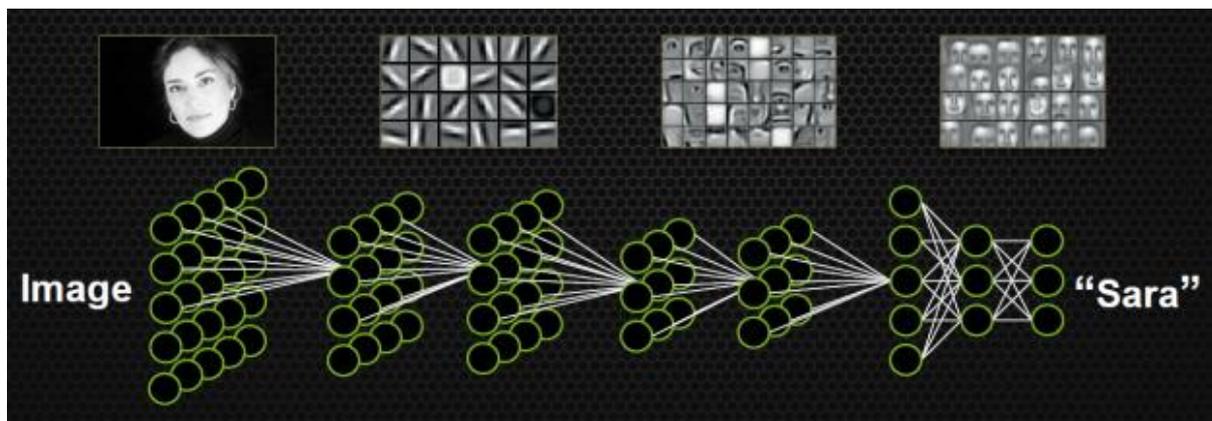


Figure 9 Représentation schématique d'un réseau neuronal profond, montrant comment des caractéristiques plus complexes sont capturées dans des couches plus profondes. Extrait du Developer blog de NVIDIA (89)

Les premières couches d'un modèle de CNN n'extraient que des caractéristiques simples de l'image, il faut empiler plusieurs couches de convolution pour extraire des caractéristiques complexes de l'image. Chaque couche étant composée de plusieurs filtres permettant l'extraction de différentes caractéristiques. Le but de ces couches dans un CNN est d'extraire les caractéristiques d'une image qui est une donnée non structurée pour obtenir une représentation vectorielle de celle-ci qui est une donnée structurée.

## Les fonctions d'activation

A la base, les opérations mathématiques des couches dans un modèle d'apprentissage profond sont linéaires, c'est-à-dire que le modèle ne peut résoudre que des problèmes linéaires. Pour ajouter de la non-linéarité dans ces modèles, on utilise des fonctions d'activation. La fonction la plus utilisée et la plus simple est la fonction *rectified linear unit* (ReLU) (Équation 1) (90).

$$y = \max(0, x)$$

*Équation 1 expression de la fonction ReLU*

## La batch normalisation

Lors de l'entraînement d'un modèle d'apprentissage automatique, les valeurs d'entrée sont normalisées pour faciliter la convergence du modèle vers une erreur acceptable. Quand l'architecture d'un modèle est profonde, on peut rencontrer des problèmes d'explosion et de disparition de gradients. Bien que les valeurs soient normalisées à l'entrée de notre modèle, les valeurs peuvent ensuite évoluer vers de très grandes ou petites valeurs. Les gradients deviennent alors tellement grands qu'ils changent considérablement les poids de notre modèle à chaque itération ce qui est problématique pour converger ou au contraire les gradients deviennent tellement petits qu'ils n'ont plus d'impact sur la mise à jour des poids du modèle. Pour éviter ces problèmes, à intervalles réguliers les valeurs à l'entrée de certaines couches seront normalisées, c'est ce que l'on appelle une opération de *batch normalisation*.

## Le Pooling

Une image est une donnée qui contient de nombreuses caractéristiques. Par exemple, pour une image 3D de dimension 182x229x229 nous obtenons 9 544 262 variables. L'opération de

*pooling* permet de réduire la dimension d'une image d'entrée tout en gardant les informations les plus importantes. Cette opération assure aussi une invariance de base aux rotations et aux translations et améliore donc la capacité de détection des objets lors de l'utilisation de CNN.

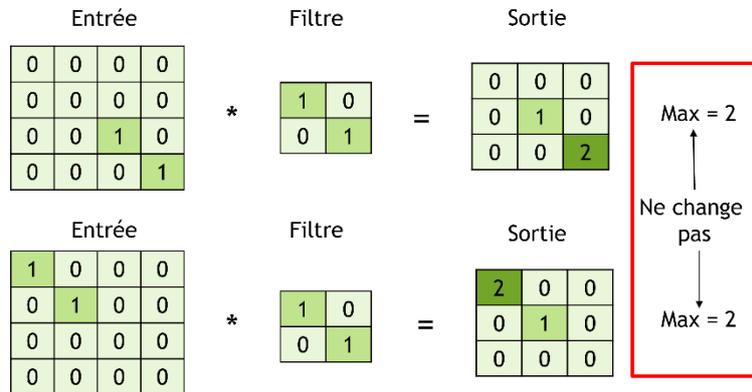


Figure 10 Les opération de pooling assurent une invariance aux rotations et aux translations

Par exemple, sur la Figure 10 il y a deux images avec la même information mais translattée. Après une opération de convolution, on obtient la même information mais à un endroit différent, cependant le maximum reste le même pour les deux images de sortie. C'est ce que l'on appelle *max pooling*, c'est une opération de pooling qui consiste à ne garder que les intensités maximums d'une partie de l'image. L'objectif est de réduire le nombre de pixels tout en gardant les informations les plus importantes comme sur la Figure 11.

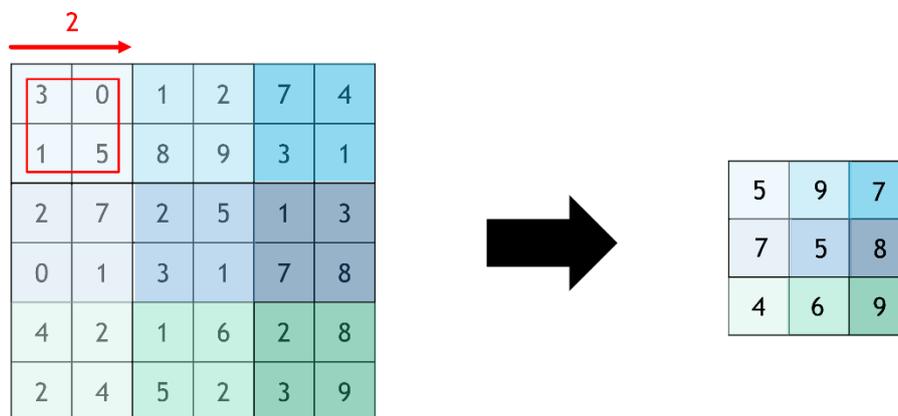


Figure 11 Opération de Max pooling

La couche dense

La couche dense est la couche classique de l'apprentissage profond. C'est une combinaison linéaire des données d'entrée avec les poids de la couche (Équation 2).

$$z = w^T x + b$$

Équation 2 définition mathématique d'une couche de neurone dense

On appelle cette opération une couche dense car elle est densément connectée avec la couche suivante (Figure 12). Dans un CNN les couches denses sont les couches prédictives du modèle, elles se trouvent à la fin du réseau, prennent en entrée la représentation vectorielle de l'image et tentent de résoudre le problème associé à celle-ci.

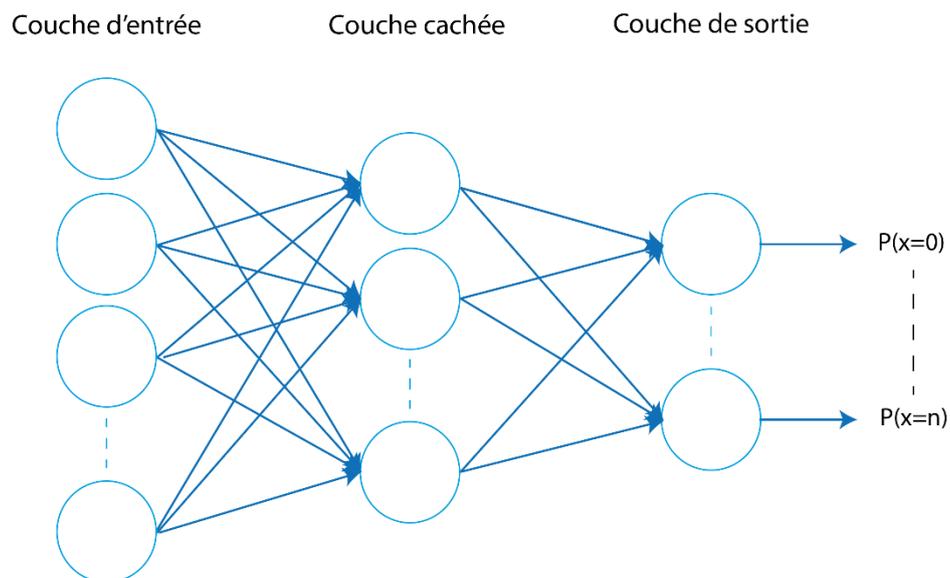


Figure 12 Exemple de couche de neurones dense

### L'architecture du modèle 3D

L'architecture du modèle 3D est composée d'une suite 5 blocs identiques finie par une couche de neurones dense qui effectue la prédiction de l'âge, en noir sur la Figure 13.

Ces blocs sont constitués :

- D'une couche de convolution en 3D avec la fonction *Rectified Linear United (ReLU)* pour fonction d'activation, en bleu sur la Figure 13,

- D'une couche de convolution en 3D suivie d'une normalisation du *batch* et d'une fonction activation ReLU, en vert sur la Figure 13.
- D'une couche de *Max pooling* avec une taille de 2 pixels de côté et un pas de 2, en orange sur la Figure 13.

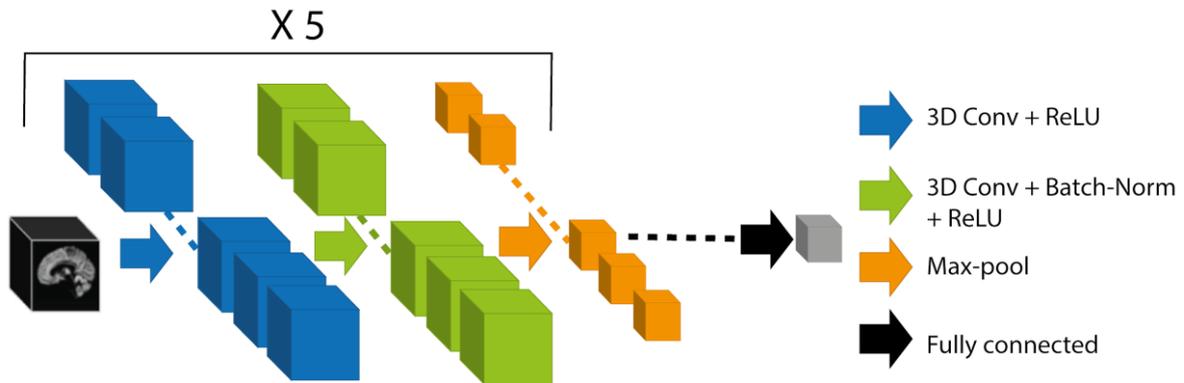


Figure 13 Schéma de l'architecture des réseaux neuronaux convolutifs en 3D

Les convolutions du premier bloc sont composées de 8 filtres, les convolutions des blocs suivants ont deux fois plus de filtres que le précédent, jusqu'à atteindre 128 filtres pour le dernier bloc (Annexe 5).

Nous utilisons en entrée des images IRM 3D pondérées T1 de taille 182x229x229. Les intensités de ces images ont été normalisées en utilisant une normalisation min-max (Équation 3). Le *learning rate* est le paramètre qui contrôle la mise à jour des poids du modèle pendant l'entraînement. Une valeur trop grande du *learning rate* peut amener le modèle à diverger, une valeur trop petite peut allonger le temps d'entraînement inutilement. Dans cette étude, le *learning rate* est fixé à 0,001. Le *batch* est le nombre simultané d'images utilisé pour l'entraînement. Un nombre trop petit peut entraîner une convergence erratique, alors qu'un nombre trop grand ralentit considérablement le temps d'entraînement. Nos cartes graphiques ne pouvant pas garder plus de 8 images simultanément en mémoire, la taille de batch est contrainte à 8. La mise à jour des poids a été effectuée par l'algorithme d'optimisation *adagrad*. La fonction de coût est la fonction qui détermine l'erreur du modèle. C'est cette fonction qui devra être minimisée. Dans cette étude la moyenne de l'erreur absolue (MAE) a été choisie.

Bien que nous voulions utiliser les images les plus brutes possibles, ces images doivent subir quelques traitements d'homogénéisation avant l'entraînement d'un modèle afin de booster les performances du modèle. Ces étapes précédant l'entraînement du modèle d'apprentissage automatique sont appelées étapes de prétraitements.

## Homogénéisation des champs

Dans la littérature, la plupart des modèles de prédiction d'âge cérébral utilisant des images IRM brutes, utilisent comme première étape de pré-traitement la correction de l'inhomogénéité des champs (57,85). Pour l'acquisition d'une image IRM, nous utilisons les champs électromagnétiques créés artificiellement par une machine. Dans notre corps, le champ créé par l'IRM n'est pas homogène partout comme nous pouvons le voir sur la Figure 14 (c). Le but est de normaliser les intensités pour qu'elles soient uniformes à chaque endroit de l'image (91).

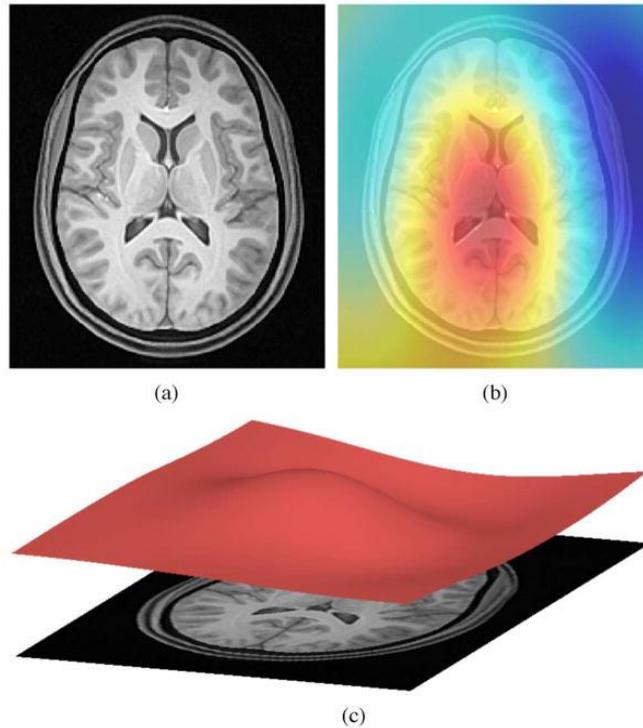


Figure 14 (a) Image IRM pondérée T1 présentant un biais. (b) Plusieurs algorithmes ont été proposés pour estimer le champ de biais qui peut ensuite être utilisé pour "corriger" l'image. (c). Vue comme une surface, la modulation basse fréquence du champ de biais est facilement visible (91).

Nous avons utilisé l'application Volbrain (92) utilisant l'algorithme N4ITK (91,93) pour corriger l'inhomogénéité du champ de nos images. On peut voir sur la Figure 15 (a) la présence de cette inhomogénéité, puis sur la Figure 15 (b) l'impact de la correction.

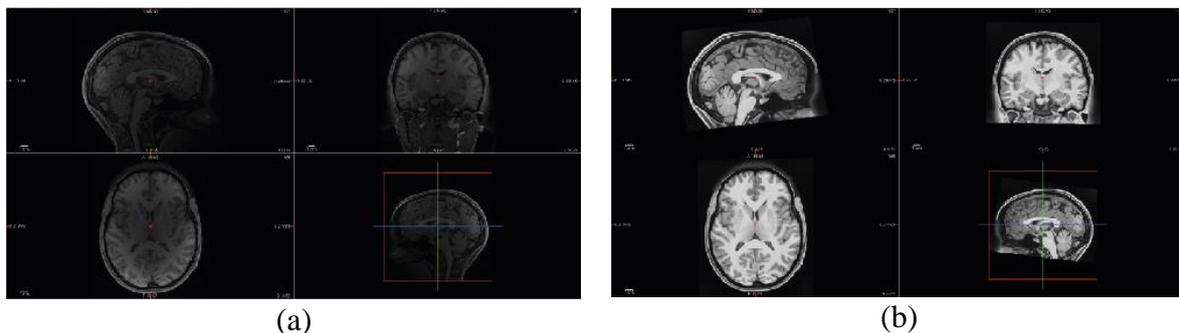


Figure 15 (a) IRM cérébral du sujet sain 358144 de la base HCP une femme de 30 ans avant la correction des intensités. (b) IRM cérébral du sujet sain 358144 de la base HCP une femme de 30 ans après la correction des intensités

En pratique, homogénéiser les champs permet d'avoir une intensité homogène sur toute l'image. Mais il est légitime de se demander si cette correction apporte une amélioration dans

la prédiction de l'âge de nos patients. Pour cela, un test a été effectué afin de savoir si l'homogénéisation des champs était une étape essentielle du prétraitement. Nous avons entraîné deux modèles, un sur les données corrigées et un autre sur les données non corrigées afin de les comparer.

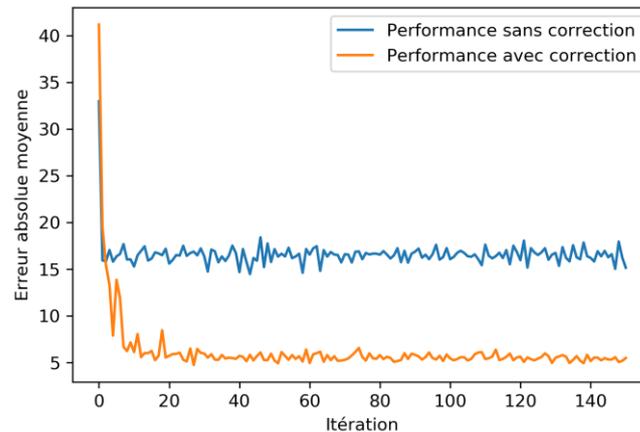


Figure 16 Impact de la correction de l'inhomogénéité du champ sur la performance du modèle de prédiction d'âge cérébral durant l'apprentissage sur le jeu de données validation.

Comme on peut le voir sur le Figure 16, la correction de l'inhomogénéité du champ a un impact considérable sur l'apprentissage du modèle de prédiction d'âge cérébral. Le modèle non corrigé a une MAE qui est autour de 16 ans et ne semble pas pouvoir diminuer cette erreur au cours de l'entraînement. Le modèle entraîné sur les données corrigées a une MAE autour de 5 ans ce qui est une amélioration significative par rapport aux données non corrigées. Le modèle ne semble pas pouvoir s'affranchir de cette correction pour entraîner un modèle performant de prédiction d'âge cérébral. Cette correction sera donc partie intégrante des prétraitements de nos données pour la prédiction de l'âge cérébral.

## Extraction du cerveau

Maintenant que les intensités de nos images sont homogènes, une autre étape du prétraitement consiste à séparer les tissus cérébraux de la boîte crânienne. Il est possible de créer un modèle efficace en gardant l'ensemble de l'acquisition (57), mais dans notre étude nous voulons étudier l'impact des maladies sur le tissu cérébral et non sur la boîte crânienne.

L'objectif est de travailler seulement sur les structures cérébrales pertinentes dans notre cadre, à savoir la matière grise, la matière blanche et le LCR.

Pour extraire le cerveau de la boîte crânienne, nous allons utiliser l'application Volbrain (92) qui utilise un système de fusion de labels non locaux basé sur BeaST (94). Vous pouvez voir sur la Figure 17 une image d'un patient sain avant (a) et après (b) l'extraction du cerveau.

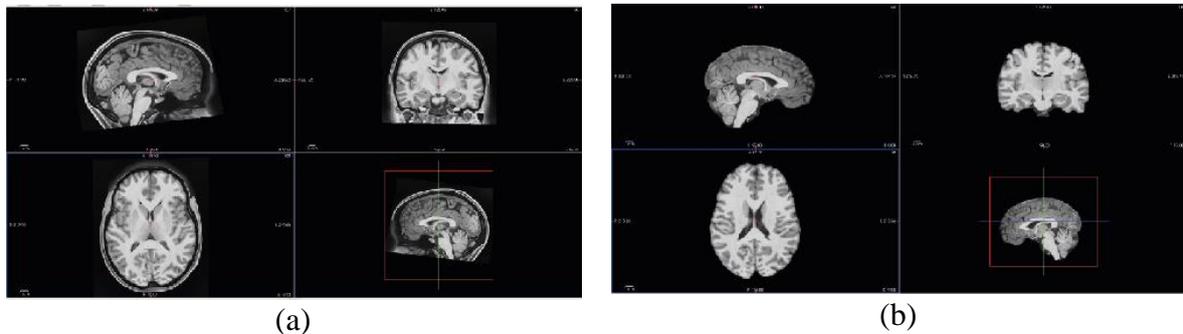


Figure 17 (a) L'image IRM du patient 358144 de la base HCP avant l'extraction cérébrale. (b) L'image IRM du patient 358144 de la base HCP après l'extraction cérébrale.

Pour obtenir une qualité optimale des données, une vérification a été mise en place afin de corriger manuellement les éventuelles erreurs de segmentations automatiques.

## Espace du MNI

Les images IRM acquises par différentes machines dans différents centres n'utilisent pas les mêmes paramètres de séquence. Une étape primordiale pour l'utilisation des CNN 3D est d'uniformiser la dimension de nos images. Par ailleurs, il est préférable que nos images soient recalées dans un espace commun afin que l'information extraite par chaque noyau de convolution soit similaire d'un point de vue de la topographie cérébrale d'un sujet à l'autre. Pour cela, les images IRM de chaque sujet ont été recalées dans l'espace du MNI (Montreal Neurological Institute) (95) (Figure 18).

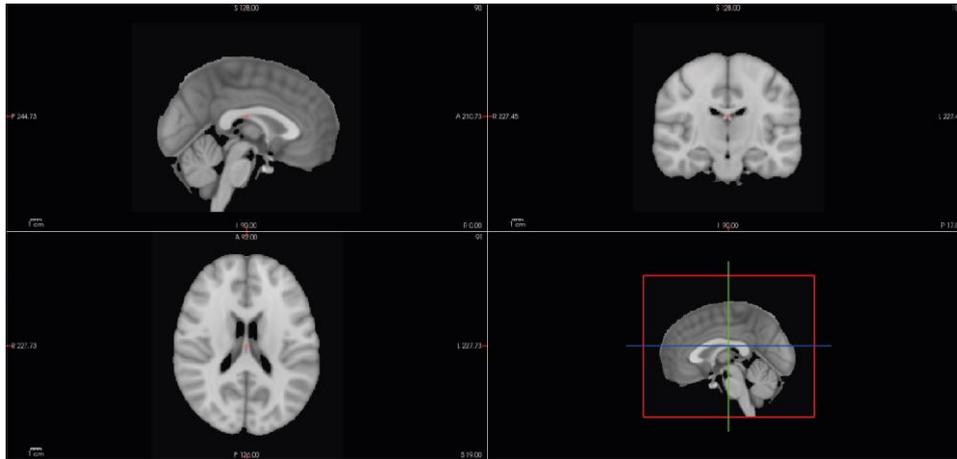


Figure 18 Template du MNI utilisé pour le recalage de nos images.

Deux approches peuvent être envisagées : un recalage linéaire ou non-linéaire. La Figure 19 représente deux images recalées non linéairement par le logiciel ANTS (96). Un recalage non linéaire a l'intérêt d'avoir une précision qui est proche du voxel, le rendant utile dans des analyses de groupe à l'échelle du voxel. Néanmoins, un recalage non-linéaire peut effacer certaines caractéristiques de l'image.

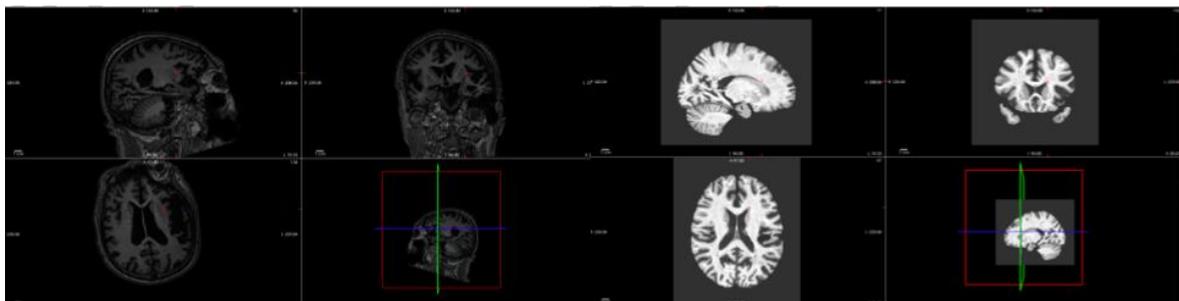


Figure 19 A gauche le cerveau avant recalage non linéaire d'un patient de 53 ans atteint de la maladie d'Alzheimer, A droite la même image recalée non linéairement par le logiciel ANTS

On peut voir sur la Figure 19 (b) que certains marqueurs de la maladie d'Alzheimer comme l'élargissement des ventricules ou la diminution de volume de matière blanche sont gommés par cette approche qui cherche à faire correspondre et à déformer chaque structure du cerveau initial pour calquer sur le modèle (Figure 18).

Une autre solution consiste à utiliser un recalage linéaire, qui consiste à seulement recaler notre image sur le template afin que les deux images soient centrées dans le même espace.

Pour cela nous avons utilisé le logiciel SPM12 (97) basé sur la méthode de Collignon et al. (98).

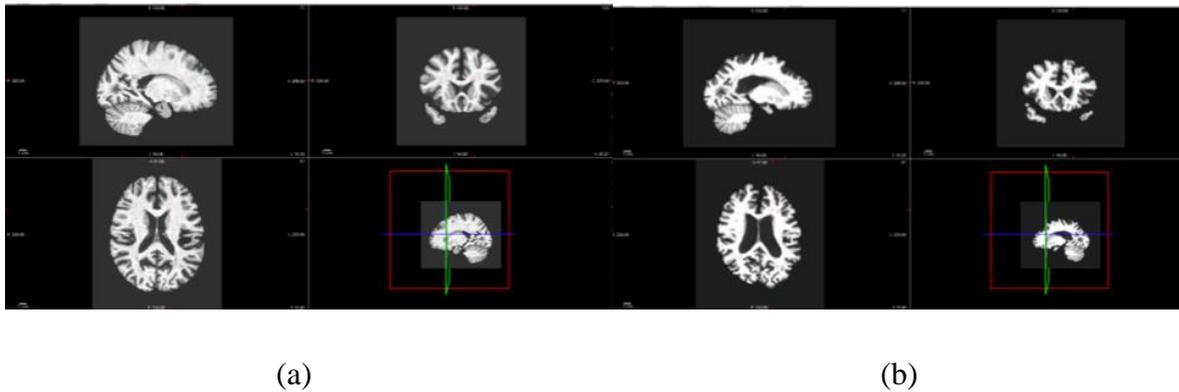


Figure 20 A gauche le cerveau d'un patient de 53 ans atteint de la maladie d'Alzheimer recalé non linéairement par ANTS, A droite la même image recalée linéairement par la fonction SPM.

La Figure 20 (b) recalée linéairement garde plus de caractéristiques de l'image d'origine (Figure 19 (a)) par rapport à la Figure 20 (a). Notre but est en fine d'entraîner un modèle capable d'extraire les caractéristiques des maladies neuro-dégénératives. Dans ce but, nous allons utiliser le recalage linéaire qui semble conserver plus de caractéristiques de l'image d'origine. Après ce recalage, nous avons obtenu des images de dimension 182x218x182.

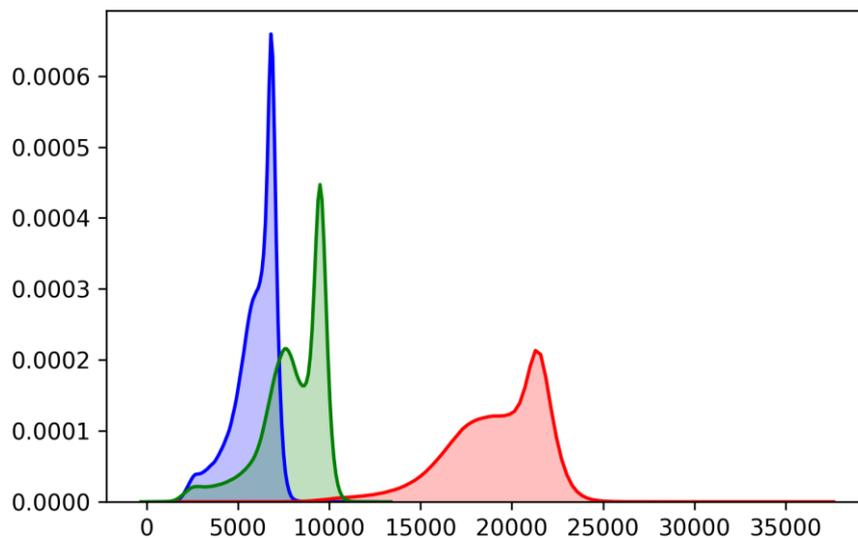
## Normalisation des intensités

Contrairement au scanner qui donne une mesure quantitative et comparable entre les centres, l'IRM retourne une mesure qualitative. Cette caractéristique donne aux images un signal qui manque de reproductibilité. Ce n'est pas un problème en pratique clinique car aux yeux d'un radiologue ces variations sont infimes et ne change pas le diagnostic. Là où cela devient gênant, c'est dans l'analyse automatique d'images par des modèles d'apprentissages automatiques. Ces variations peuvent donner lieu à de grands écarts dans les résultats. Ces différences peuvent être dues à une différence de séquence, de machine, de centre, du protocole, de la salle et même de la position du patient. Cela a un impact considérable sur l'utilisation d'IRM dans des études multicentriques. Les images acquises par différentes études, centres et séquences ont des intensités différentes et ne sont pas toujours comparables.

C'est d'autant plus important que les différents biomarqueurs obtenus grâce à l'image IRM sont extraits automatiquement grâce à des algorithmes informatiques.

Lorsque l'on travaille avec de l'imagerie médicale, se pose également le problème de la comparabilité des images au sein d'une même modalité d'imagerie. En IRM, les séquences conventionnelles sont interprétées qualitativement. A chaque pixel est allouée une valeur quantitative, mais celle-ci dépend intrinsèquement de la séquence, du fabricant, du modèle et du lieu d'installation de la machine. Le caractère qualitatif rend difficile l'analyse d'images multicentriques acquises avec des machines et des séquences différentes.

Les images IRM sont donc peu reproductibles. Nous travaillons ici avec des images multicentriques qui ont été acquises avec des machines différentes, dans des centres différents, avec des protocoles différents et pour des objectifs différents. La Figure 21 montre la distribution des intensités de trois images de sujets sains acquises dans trois centres différents.



*Figure 21 Distribution des intensités des trois images IRM*

On peut voir sur la Figure 21 que les intensités sont très différentes d'une image à l'autre selon le centre d'acquisition. Si l'on essaie de normaliser les intensités entre 0 et 1 grâce à la normalisation min-max (Équation 3), on obtient la Figure 22.

$$x_{norm} = \frac{x - \min(x)}{\max(x) - \min(x)}$$

Équation 3 Equation de la normalisation minmax

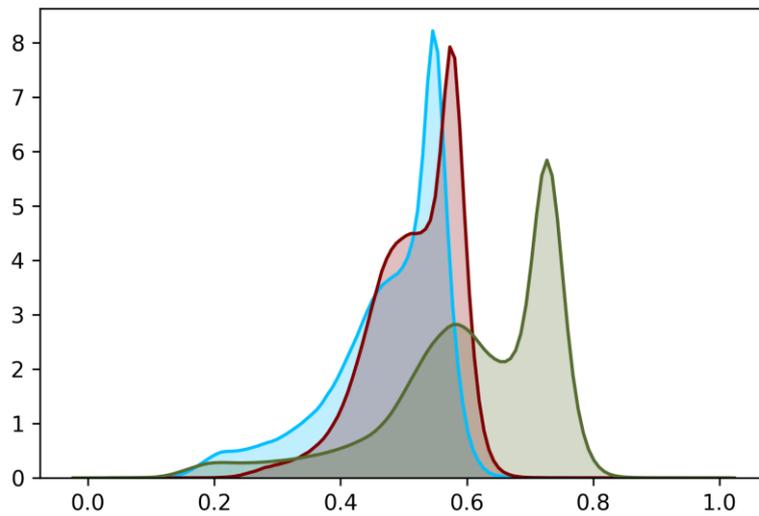


Figure 22 Distribution des intensités des trois images après une normalisation min-max

On peut voir sur la Figure 22 qu'après normalisation les structures des différentes images ne sont pas caractérisées par les mêmes intensités. Sur la Figure 23, on peut voir différents pics d'intensité correspondant à différentes structures du cerveau. Ces deux pics correspondent à la matière blanche Figure 23 (b) ainsi qu'à la matière grise Figure 23 (a).

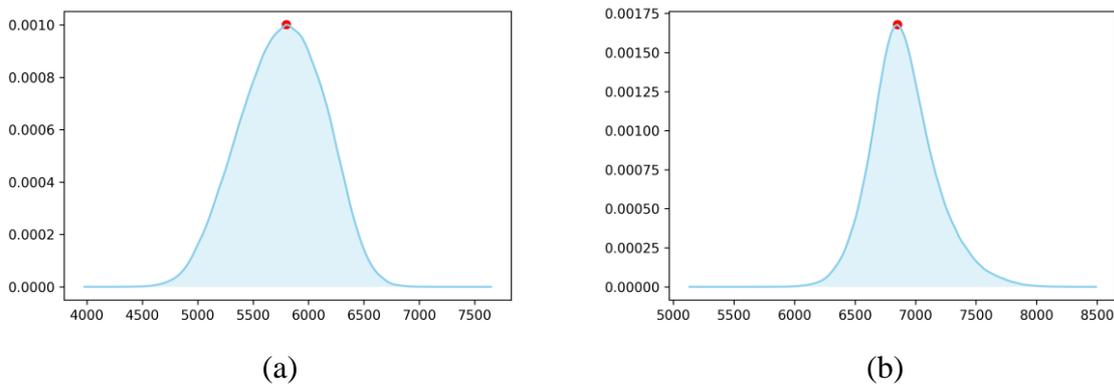


Figure 23 (a) Distribution des intensités de la matière grise. (b) Distribution des intensités de la matière blanche

Le but est de trouver un moyen de passer d'une mesure qualitative qui est unique à l'image, à une mesure quantitative comparable d'une image à l'autre. On va utiliser la correspondance d'histogramme afin que le pic de matière blanche et le pic de matière grise soient associés à une valeur fixe pour chaque image. Le pic de matière blanche sera fixé à 1 et la matière grise à 0.75 (Équation 4).

$$x_{norm} = 0.75 + 0.25 * \frac{x - \max(mg)}{\max(mb) - \max(mg)}$$

Équation 4 Normalisation des intensités pour faire correspondre les valeurs de pics de matière grise et de matière blanche. Abréviations : mg = matière grise ; mb = matière blanche

Après normalisation, les intensités de la matière blanche et de la matière grise correspondent à la même valeur pour chaque image (Figure 24).

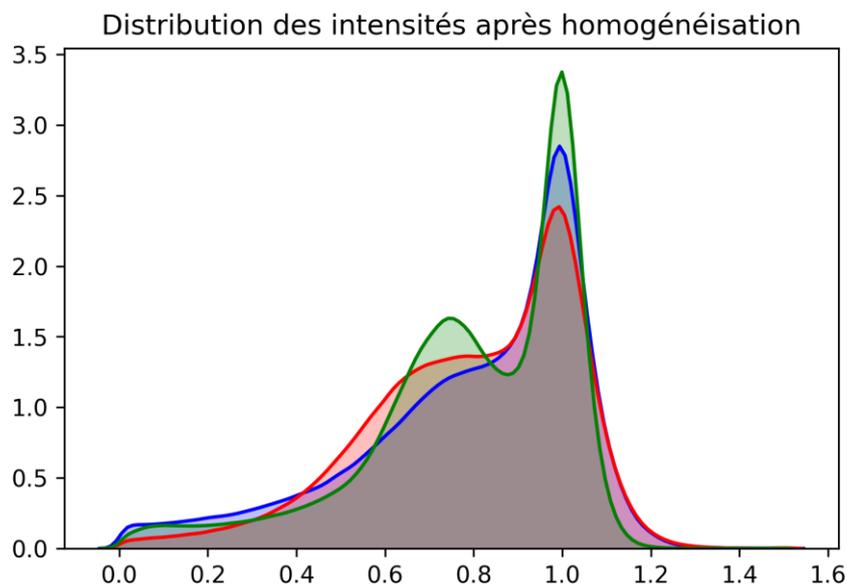


Figure 24 Distribution des intensités après normalisation des intensités par l'Équation 4

Les performances des modèles sur les données normalisées par l'approche min-max ou par la correspondance d'histogramme sont similaires (Figure 25). La MAE de chaque modèle sur son jeu de validation est très proche, 4,72 ans pour les données normalisées min-max et 4,76 ans pour les données normalisées par la correspondance d'histogramme.

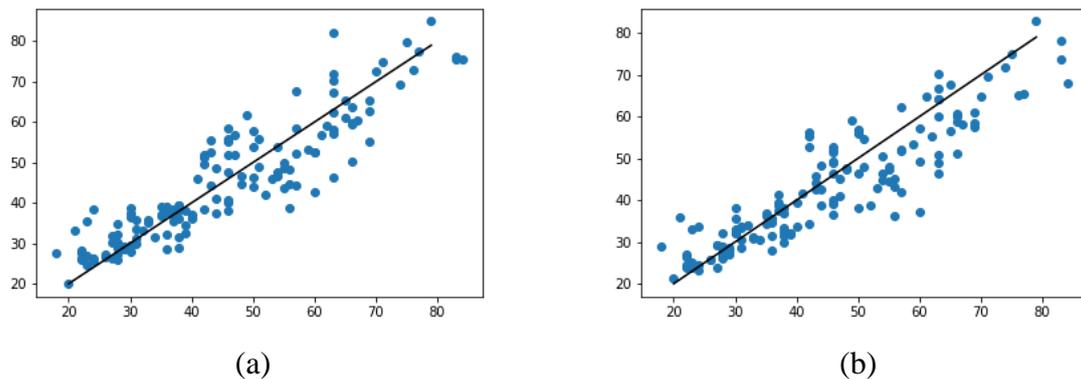


Figure 25 Sur le graphique (a) nous étudions l'âge chronologique des sujets sains en fonction de leur âge prédit sur notre jeu de validation pour les données normalisées min-max. Sur le graphique (b) nous étudions l'âge chronologique des sujets sains en fonction de leur âge prédit sur notre jeu de validation pour les données normalisées par l'histogramme de correspondance.

Notre but est de garder les prétraitements à leur minimum. La correspondance d'histogramme n'ayant pas montré d'amélioration significative de performance dans la prédiction d'âge, cette étape de prétraitement ne sera pas retenue.

## Data augmentation

En apprentissage profond, les techniques de *data augmentation* sont utilisées afin d'augmenter la quantité de données du jeu de données d'entraînement. On introduit des copies légèrement modifiées des données existantes ou des données synthétiques créées à partir de données existantes. Cette augmentation du nombre de données agit comme une régularisation et permet de réduire le surapprentissage des modèles (99).

Dans la littérature, la stratégie de *data augmentation* dans la prédiction d'âge consiste à effectuer une translation et/ou une rotation de façon aléatoire sur les images lors de l'entraînement. Dans la littérature, cette méthode s'est avérée empiriquement plus performante (57,85). Nous allons faire le test afin de vérifier si l'application aléatoire d'une translation ( $\pm 10$  pixels) et/ou d'une rotation ( $\pm 40$  degrés) lors de l'entraînement améliorent les performances du modèle.

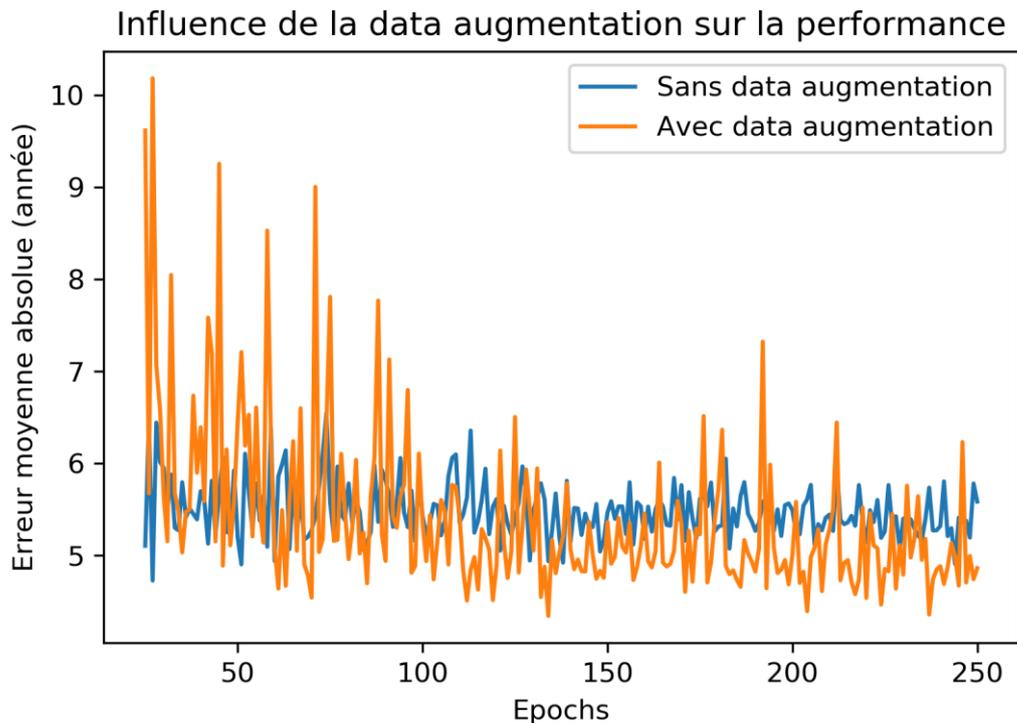


Figure 26 En orange les performances de notre modèle pendant l'entraînement avec la stratégie de data augmentation sur le jeu de validation. En bleu les performances de notre modèle pendant l'entraînement sans la stratégie de data augmentation sur le jeu de validation.

La stratégie de *data augmentation* rend le modèle plus long à converger mais permet une diminution de la MAE de 4.72 à 4.34 sur le jeu de validation (Figure 26). Cette stratégie sera donc conservée pour l'entraînement du modèle final.

### Régression vers la moyenne

L'erreur du modèle de prédiction d'âge cérébral est corrélée avec l'âge (Figure 27). Ceci est dû au fait que ces modèles, comme toutes les méthodes de régression, sont soumis au phénomène fondamental de "régression vers la moyenne" (100). La principale observation pour le score d'âge cérébral est que l'âge prédit est supérieur à l'âge chronologique réel pour les sujets plus jeunes et inférieur pour les sujets plus âgés. Une telle observation est remarquable dans toutes les études liées à la prédiction de l'âge (101).

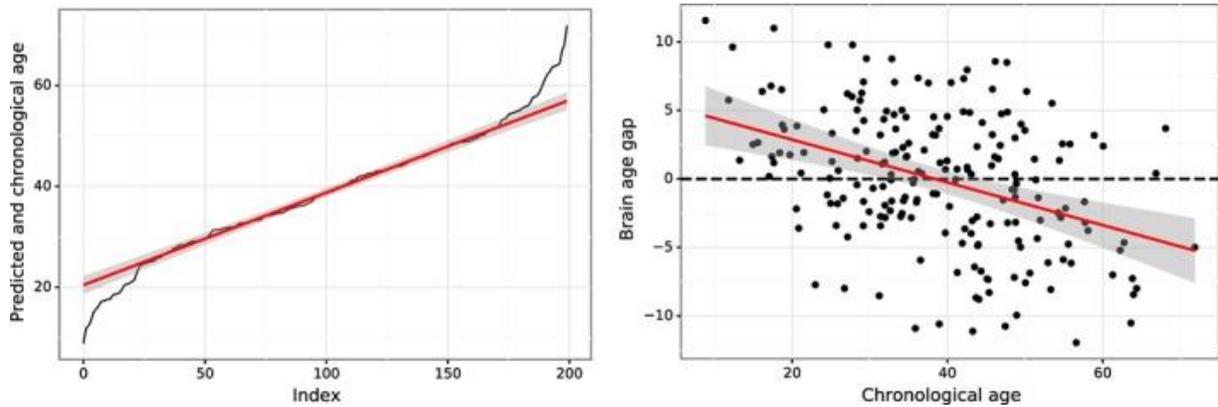


Figure 27 Schéma du biais dans la prédiction de l'âge cérébral montrant une surestimation chez les sujets jeunes et une sous-estimation chez les sujets plus âgés. A gauche : L'âge chronologique (noir) comparé à l'âge prédit (rouge) obtenu par régression ridge pénalisée. A droite : L'écart d'âge cérébral (la différence entre l'âge prédit et l'âge chronologique) tracé en fonction de l'âge chronologique, avec le meilleur ajustement de la ligne indiqué en rouge. La zone ombrée le long de la ligne de régression indique l'intervalle de prédiction à 95%. Extrait de l'article *Investigating systematic bias in brain age estimation with application to post-traumatic stress disorders* (101).

Considérons  $n$  points de données  $(x_i, y_i), i = 1, \dots, n$  utilisé pour ajuster une régression linéaire simple  $y = \alpha + \beta x + \varepsilon$ . L'estimation par la méthode des moindres carrés conduit à l'Équation 5.

$$\hat{\beta} = r_{xy} \frac{s_y}{s_x}, \hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta} \bar{x},$$

Équation 5 Paramètres d'une régression linéaire où  $r_{xy}$  est la corrélation de Pearson entre  $x$  et  $y$ ,  $s_x$  et  $s_y$  sont respectivement l'écart-type.

La substitution des formules dans les valeurs ajustées  $\hat{y} = \hat{\alpha} + \hat{\beta} x$  donne l'Équation 6.

$$\frac{\hat{y} - \bar{y}}{s_y} = r_{xy} \left( \frac{x - \bar{x}}{s_x} \right)$$

Équation 6 Transformation de l'équation de la régression linéaire en utilisant l'Équation 5

Dans ce contexte, la régression vers la moyenne fait référence au phénomène selon lequel la valeur prédite normalisée de  $y$  est plus proche de sa moyenne que celle de  $x$  de sa moyenne pour toute corrélation imparfaite,  $-1 < r_{xy} < 1$ . Plus la corrélation est faible, plus l'ampleur de la régression vers la moyenne est importante. Pour les corrélations parfaites ( $|r_{xy}| = 1$ ), la

distance standardisée entre la valeur prédite en y et sa moyenne est égale à celle de x par rapport à sa moyenne et il n'y a pas de régression vers la moyenne.

On ignore les causes des surestimations chez les sujets jeunes et des sous-estimations chez les sujets plus âgés. Les études existantes ont principalement attribué le biais à l'incohérence de la distribution du bruit au cours de la vie (57). Pour comprendre la nature de ce phénomène de biais, une étude a examiné les raisons possibles à l'aide d'un grand nombre de données provenant de plusieurs études. Le but étant de vérifier si ce biais pouvait être spécifique à des méthodes particulières. Cette étude a montré que ce biais est universel, indépendamment des données, de la tranche d'âge, de la taille des échantillons et même des méthodes particulières utilisées (méthodologie d'arbres, méthode linéaire et d'apprentissage profond) (101).

Une méthode qui reste efficace afin de corriger partiellement l'effet de l'âge sur le score d'âge cérébral est de régresser l'erreur de l'âge sur le biomarqueur (l'Équation 7).

$$\text{âge prédit régressé} = \text{ordonné à l'origine} + \alpha * \text{âge chronologique} + \text{erreur}$$

*Équation 7 Régression du biais de régression vers la moyenne*

## L'approche Gradient Class Activation Maps (Grad-CAM)

L'apprentissage profond, en contrepartie d'une plus grande précision dans la prédiction, perd en explicabilité. L'explicabilité est pourtant un point essentiel d'un algorithme afin d'avoir plus de confiance dans sa fiabilité. Ces dernières années, l'explicabilité des modèles d'apprentissage profond est devenue un sujet de recherche récurrent. C'est d'autant plus important en imagerie médicale, car l'on souhaite découvrir de nouvelles connaissances sur les mécanismes sous-jacents des pathologies étudiées.

Une des méthodes pour répondre à ce problème de l'explicabilité a été l'approche *Gradient Class Activation Maps* (Grad-CAM) (102). Cette méthode nous permet de savoir ce que regarde notre modèle dans une image afin de résoudre le problème auquel il est confronté. Pour cela, cette méthode nous fournit une carte d'activation qui est une carte thermique

mettant en évidence les régions utilisées dans l'image. Ces cartes sont créées en utilisant les gradients de la dernière couche convolutive comme on peut voir sur la Figure 28.

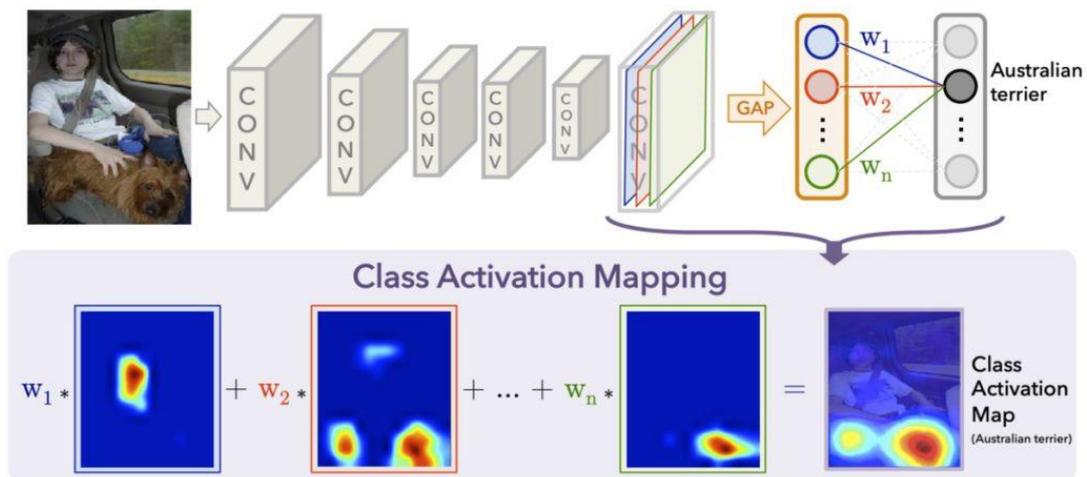


Figure 28 Cartographie d'activation de classe : le score de classe prédit est renvoyé à la couche convolutive précédente pour générer les cartes d'activation de classe (CAM). La carte d'activation de classe met en évidence les régions discriminantes spécifiques à la classe. Extrait de l'article *Learning Deep Features for Discriminative Localization* (103)

## Les limites du score d'âge cérébral

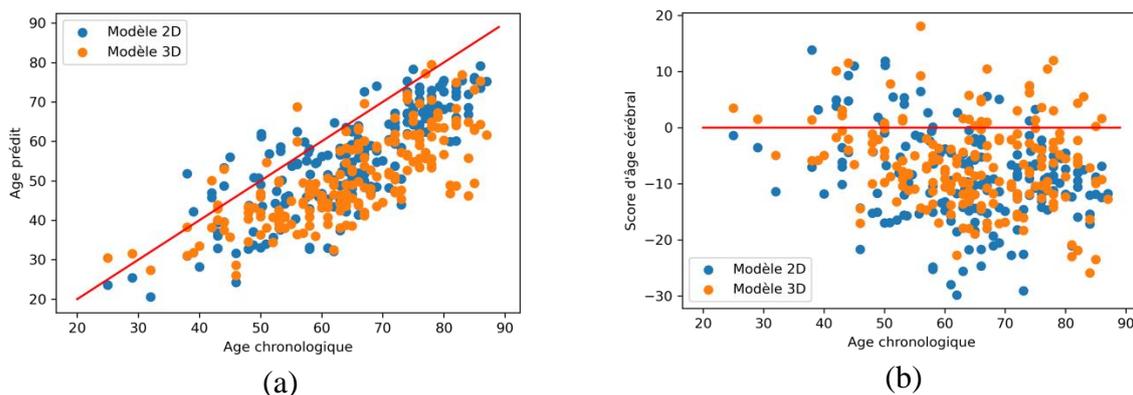
Les algorithmes d'apprentissage automatique sont entraînés sur certaines données et validés sur d'autres, mais l'objectif d'un modèle est toujours de résoudre notre problème sur des futures données que nous n'avons pas en notre possession. Un modèle qui garde de bonnes performances sur des données qu'il n'a jamais vues est dit, généralisable. C'est cette faculté qui est le plus important, car un jeu de données qui n'est performant que sur des données d'entraînement, n'a pas d'intérêt.

Ces dernières années, de nombreux articles ont été publiés en proposant de nouvelles méthodes démontrant de meilleures performances. En réalité, ces performances souffrent presque toujours d'un biais d'optimisme, car elles ne permettent pas de comparaisons des méthodes entre elles. Comme ces méthodes s'entraînent sur des jeux de données et de tests différents, la seule conclusion que l'on peut tirer est que la méthode a de bonnes performances sur les jeux de données en question. Ces résultats ne nous donnent aucune assurance que les performances seront conservées sur un autre jeu de données. Partant de ce

constat, il devient très complexe d'avoir une vision claire de la comparaison des différentes méthodes.

Le problème est que les images IRM sont des mesures qualitatives qui changent en fonction de la machine, du lieu, de la séquence, du positionnement de la personne et du centre. De ce fait, un algorithme performant sur un centre n'est pas forcément performant sur les autres centres. De plus, aujourd'hui les modèles de prédiction d'âge sont toujours entraînés en utilisant les données disponibles en accès libre or dans ces données les IRM Siemens sont surreprésentées. Cela peut entraîner une erreur plus conséquente sur les données acquises par les machines General Electric et Phillips. De plus, les tranches d'âge utilisées dans les données d'entraînement affectent les performances des modèles.

Cette hétérogénéité entraîne un renforcement du biais de régression vers la moyenne sur les bases de données non vues pendant l'entraînement. Ce biais est retrouvé dans les études où les populations âgées sont toutes nettement sous-estimées. Dans l'étude de Egorova et al., le score d'âge cérébral pour la population contrôle est entre -4.39 et -7.86, alors que pour les patients le score est entre -3 et 0.6. Nous retrouvons ce biais également lors de l'application de notre modèle sur des bases données non vues pendant l'entraînement. Nous avons appliqué le modèle CNN 2D fourni par l'étude Bashyam et al. ainsi que notre entraînement du modèle 3D inspiré par Cole et al. sur un jeu de données qu'ils n'avaient pas vu pendant leur entraînement. Le score d'âge cérébral moyen est de  $-9.0 \pm 7.9$  pour le modèle 2D et de  $-6.3 \pm 7.5$  pour le modèle 3D. On retrouve bien le biais de la régression vers la moyenne malgré sa correction, car il est bien plus marqué que l'estimation faite lors de la validation (Figure 29).



*Figure 29 (a) Age chronologique en fonction de l'âge prédit par un modèle utilisant les données 2D en bleu et 3D en orange. (b) Age chronologique en fonction du score d'âge cérébral prédit par un modèle utilisant les données 2D en bleu et 3D en orange.*

Pour être sûr que notre méthode ne souffre pas de ce biais et soit bien évaluée, il faudrait un jeu de test composé de données acquises dans différents centres, homogènes en genre, distribué équitablement entre les principaux constructeurs d'IRM et homogène sur l'échelle des âges le plus large possible. De cette façon, pour chaque article détaillant une nouvelle méthode, on pourrait détecter si les performances chutent entre les machines, les différents âges et entre les genres. Un tel jeu de données disponibles sur internet comme le fait Kaggle ou ImageNet lors des compétitions pourrait rendre plus lisible l'évolution réelle des performances des nouvelles méthodes de prédiction d'âge. Malheureusement, les bases de données restent de quantités insuffisantes pour la création de bases d'entraînement et de test homogènes.

Aujourd'hui, les méthodes et modèles disponibles souffrent d'une dégradation certaines de leurs performances dès que le jeu de données change ce qui est un problème pour un biomarqueur voulant être utilisable en routine clinique sur n'importe quel examen.

## Chapitre 2 : Maladie d'Alzheimer du sujet jeune

Ce travail a fait l'objet d'une publication en premier auteur, dans la revue *Frontiers in Aging Neuroscience* et est actuellement en validation final.

Morgan Gautherot, Grégory Kuchcinski, Cécile Bordier, Adeline Rollin Sillaire, Xavier Delbecq, Mélanie Leroy, Xavier LECLERC, Jean-Pierre Pruvo, Florence Pasquier and Renaud Lopes, Longitudinal analysis of brain-predicted age in amnesic and non-amnesic sporadic early-onset Alzheimer's disease, *Frontier aging in neuroscience*

### Contexte

Tout au long de la vie, le cerveau se développe et change (104). Les changements ne se produisent pas de la même ampleur dans toutes les régions du cerveau (105) et ne sont pas uniformes au fil des âges (106). Le vieillissement cérébral n'a pas seulement un impact sur la fonction de notre cerveau, mais aussi sur ses structures, avec une diminution de la matière blanche et de la matière grise, et une augmentation des volumes cérébraux du LCR à l'âge adulte (40). Contrairement à la matière blanche, la diminution du volume de la matière grise est moins uniforme, le cortex frontopariétal étant plus affecté que le cortex temporo-occipital (107). Cependant, ce changement ne résulte pas nécessairement d'une diminution du nombre de neurones mais principalement d'une réduction de leur volume (108). Le vieillissement cellulaire normal du cerveau se caractérise donc davantage par des changements subtils que par une perte de cellules à grande échelle (104). Par conséquent, il est plus difficile de caractériser le rythme de ces changements, de l'âge biologique du cerveau et tous les processus impliqués dans le vieillissement cérébral (39).

Il est maintenant largement admis que la maladie d'Alzheimer (MA) reflète une forme de vieillissement accéléré (109–111). C'est pourquoi un nombre croissant d'études ont porté sur les changements liés à l'âge, qu'ils soient normaux ou liés à la MA (112,113). La volumétrie des régions cérébrales peut être intéressante pour le diagnostic de la MA avec une région du cortex préfrontal relativement préservée et une atrophie de l'hippocampe par rapport aux personnes saines (114,115). Cependant, l'importante hétérogénéité phénotypique de la MA

est largement reconnue, car plusieurs variantes atypiques sont décrites, en dehors du sous-type typique à prédominance limbique, qui se caractérise par une présentation mnésique et un schéma d'atrophie cérébrale localisée préférentiellement dans les zones limbiques (116). Les variantes atypiques sont caractérisées par un modèle d'atrophie cérébrale épargnant l'hippocampe, qui épargne relativement les structures limbiques mais affecte plus sévèrement les zones néocorticales (117–119). De plus, il existe une hétérogénéité significative dans la localisation de l'atrophie chez les différents patients (120)

L'IRM est un outil puissant et non invasif permettant d'étudier les changements structurels in vivo du cerveau au cours des âges (40,121). Ces images peuvent montrer des changements dans la matière blanche et la matière grise pendant la maturation du cerveau (122–127) et pendant le vieillissement (128,129). De nombreux marqueurs, telles que l'épaisseur corticale et les mesures volumétriques, sont associés au vieillissement cérébral chez les témoins sains et dans les maladies neurodégénératives (113). Bien que le cerveau subisse des changements caractéristiques du vieillissement au cours de la vie, l'impact peut être légèrement différent pour chaque individu. Les caractéristiques structurelles ne sont pas les seules à être impliquées dans les changements cérébraux ; l'éducation et la profession peuvent être des indicateurs de la réserve cognitive du cerveau, réduisant la gravité et retardant l'expression clinique de la pathologie de la MA.

Les techniques d'apprentissage profond, telles que les CNN, présentent l'avantage d'identifier les marqueurs IRM, et elles peuvent modéliser des relations non linéaires complexes sans qu'il soit nécessaire de recourir aux marqueurs IRM prédéfinis traditionnellement requis (49,130). Cependant, ces modèles ont besoin d'une base de données d'entraînements importants et diversifiés pour entraîner des réseaux profonds, ce qui n'est possible que grâce à plusieurs initiatives de partage de données. Un champ de recherche croissant combinant des marqueurs IRM et des algorithmes CNN se concentre sur l'estimation de l'âge du cerveau dans la population saine (60), avec une MAE de 3 à 5 ans pour les âges allant de 18 à 90 ans en utilisant l'IRM structurelle pondérée en T1 (57,79,131). Le score d'âge cérébral défini comme la différence entre l'âge prédit et l'âge chronologique, est associée au stade de maladies, comme la MA ou des troubles cognitifs légers (43,132,133).

La MA du sujet jeune, qui est définie par un âge de début avant 65 ans, présente un intérêt pour l'étude de l'hétérogénéité phénotypique en raison de la fréquence plus élevée de variants

non-mnésiques que dans la MA à apparition tardive (134). Les présentations atypiques affectent soit le langage, les capacités visuospatiales ou les fonctions exécutives (135–139). Les trajectoires cognitives sont également hétérogènes dans cette population et peuvent être modulées par la réserve cognitive. Le concept de réserve cognitive est né de l'idée que les expériences de vie associées à une stimulation cognitive augmentent la résilience du cerveau aux lésions neuropathologiques et retardent l'apparition des symptômes du déclin fonctionnel (140,141). Savoir déterminer cette réserve cognitive pourrait être un atout considérable dans le suivi de la progression des maladies neurodégénératives. Mais la réserve cognitive n'a pas un effet linéaire sur le développement des lésions cérébrales et connaît même un paradoxe. Des études antérieures ont démontré que si la réserve cognitive est associée à un retard dans l'apparition des symptômes (142–148), elle est liée à une atrophie cérébrale plus sévère et à un déclin cognitif accéléré dans les stades avancés de la MA (149–156). Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par une proportion plus élevée de variantes non-mnésiques et un niveau d'éducation plus élevé (qui est un indicateur de la réserve cognitive) chez les patients MA du sujet jeune.

Malgré l'intérêt croissant pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à l'hétérogénéité phénotypique dans la MA du sujet jeune à l'aide de l'IRM (157–159), il existe un pont potentiel entre ces études au niveau du groupe et les soins cliniques des patients individuels de la MA. L'objectif de cette étude était d'étudier le score d'âge cérébral comme marqueur de l'hétérogénéité phénotypique de la MA du sujet jeune pour le diagnostic et le suivi. Nous avons émis l'hypothèse que (i) le score d'âge cérébral permettrait de distinguer les variantes cliniques de la MA du sujet jeune, et (ii) que la progression du score d'âge cérébral suivrait la gravité fonctionnelle et cognitive de la maladie pour les deux phénotypes.

## Méthode

### Population de la MA du sujet jeune

Les participants atteints de la MA du sujet jeune ont tous été recrutés au Centre de ressources et de recherche sur la mémoire du CHU de Lille, en France. Les participants faisaient partie de la Cohorte Malade Alzheimer Jeunes (COMAJ), qui a été initiée en 2009.

L'étude COMAJ a été approuvée par le comité d'examen institutionnel local (comité d'éthique (CPP Nord-Ouest I) ; référence : 110-05). Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants et/ou de leurs proches. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (a) les participants répondent aux critères du National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) de "démence probable de la MA avec des preuves intermédiaires du processus patho-physiologique de la MA" (160) et aux 2 critères de l'International Working Group (IWG) (161) ; (b) les participants doivent être âgés de moins de 60 ans au moment des premiers symptômes ; (c) preuve de biomarqueurs anormaux dans le LCR comme suit : A $\beta$ 42 inférieur à 700 pg/mL et tau total ou tau phosphorylé supérieur à 400 et 60 pg/mL, respectivement (162). Le diagnostic final de la MA du sujet jeune sporadique était basé sur un examen approfondi de l'histoire clinique, des biomarqueurs du LCR, des données neuropsychologiques et d'imagerie par un conseil multidisciplinaire. Les antécédents familiaux de chaque patient MA du sujet jeune ont fait l'objet d'un examen approfondi, afin d'exclure les personnes ayant des parents au premier degré atteints de démence précoce ou celles présentant une mutation confirmée des gènes PSEN1, PSEN2 ou APP. 217 participants sporadiques EOAD ont été inclus et classés en présentation mnésique ("typique") ou non-mnésique ("atypique") avec des troubles cognitifs importants dans le langage, les fonctions visuospatiales ou exécutives.

Des images 3D pondérées en T1 (3D-T1) ont été acquises sur un scanner IRM 3T (Achieva, Philips, Best, Pays-Bas), à l'aide d'une antenne à 8 canaux en réseau phasé et d'une bobine de transmission corps entier (champ de vision =  $256 \times 256 \times 160$  mm<sup>3</sup>, taille de voxel isotrope  $1 \times 1 \times 1$  mm<sup>3</sup>, TR = 9,9 ms, TE = 4,6 ms et angle de bascule = 8°) pour l'évaluation initiale et le suivi. En plus de l'IRM, chaque patient a été évalué par le Mini-Mental State Examination (MMSE) (163) et le Clinical Dementia Rating sum of boxes (CDR-SB) (164) annuellement pendant un maximum de 4 ans. L'âge cérébral prédit a été obtenu à partir des participants qui ont réalisé une IRM structurelle au moins pour un point temporel du suivi. Sur la base de la disponibilité et de la qualité des images IRM des 217 participants à l'EOAD, 74 mnésiques et 49 non-mnésiques ont finalement été conservés (Figure 30). 70, 28, 21, 17, 8 patients mnésiques et 46, 49, 38, 28, 13 patients non-mnésiques ont finalement été conservés

respectivement au début de l'étude, à la première année, à la deuxième année, à la troisième année et à la quatrième année (Annexe 6).

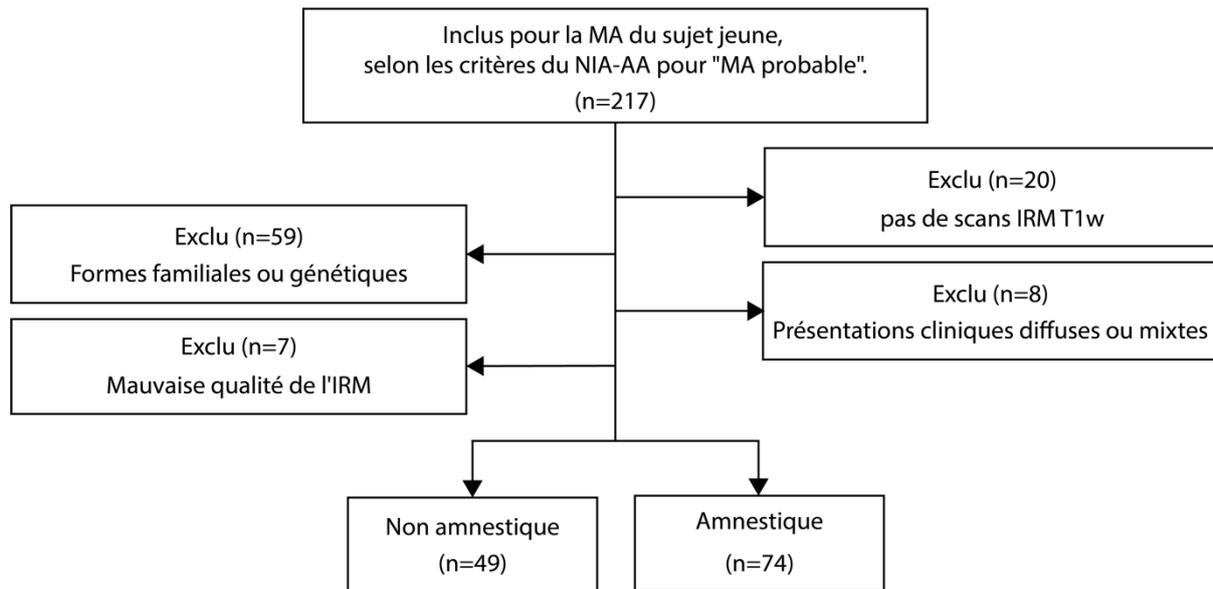


Figure 30 Organigramme de la population étudiée.

## Population saine

3227 IRM provenant de 2065 participants en bonne santé (48% d'hommes, âge moyen = 33,6 ± 12,3 ans, âgé de 18 à 85 ans) ont été inclus dans l'étude. Les données ont été compilées à partir de sources publiques mises à disposition via diverses initiatives de partage de données (Annexe 7). Conformément aux protocoles d'étude locaux, tous les participants ne souffraient d'aucune maladie neurologique ou psychiatrique. Nous avons conservé uniquement les images acquises à l'IRM 3T en utilisant la séquence 3D-T1. Le consentement du sujet a été obtenu par chaque site d'étude locale et chaque contribution a été approuvée sur le plan éthique.

Ces images ont été divisées en trois ensembles de données : un ensemble de données de contrôle à comparer aux patients de la cohorte COMAJ, un ensemble de données d'entraînement pour entraîner et optimiser notre modèle et un ensemble de données pour tester ses performances.

Pour notre ensemble de données de contrôle, nous avons utilisé des images de 116 sujets sains, appariés selon l'âge et le sexe, provenant de la Parkinson's progression markers initiative (PPMI) ([www.ppmi-info.org/data](http://www.ppmi-info.org/data)) et de l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ([adni.loni.usc.edu](http://adni.loni.usc.edu)). Ces images ont été acquises par des scanners des trois principaux fabricants d'IRM (General Electric, Philips, Siemens). Ces données n'ont jamais été utilisées pour l'entraînement, l'hyperparamétrage ou le test de notre modèle d'âge cérébral.

Les ensembles d'entraînement et de test étaient composés de 3083 acquisitions d'IRM de 1955 sujets et de 144 acquisitions d'IRM de 110 sujets provenant de 6 initiatives de partage de données (Information eXtraction from Images (IXI), Human Connectome Project (HCP), Center Of Biomedical Research Excellence (COBRE), Mind Clinical Imaging Consortium (MCIC), Neuromorphometry by Computer Algorithm Chicago (NMorphCH), enhanced Nathan Kline Institute-Rockland Sample (NKI-RS) ; plus de détails dans l'Annexe 7).

## Pré-traitements des images IRM

Des étapes minimales de prétraitement ont été réalisées sur les images 3D-T1 (165). Tout d'abord, les images ont été corrigées des effets d'inhomogénéité du champ magnétique et le crâne a été extrait à l'aide du logiciel VolBrain ([volbrain.upv.es](http://volbrain.upv.es)) (92). Les extractions cérébrales ont été systématiquement vérifiées pour détecter d'éventuelles erreurs (régions cérébrales manquantes) et des corrections manuelles ont été effectuées par un neuroradiologue lorsque cela était jugé nécessaire (11). Ensuite, les images 3D-T1 prétraitées ont été recalées linéairement dans l'espace MNI et rééchantillonnées à 1mm<sup>3</sup> en utilisant le logiciel SPM ([fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12)). Enfin, la normalisation de l'intensité a été effectuée en utilisant la normalisation min-max. En outre, pour effectuer des corrélations, les volumes cérébraux de matière grise, de matière blanche et de LCR ont été estimés à l'aide du logiciel VolBrain (92).

## Modèle de prédiction d'âge

Pour la prédiction d'âge à partir d'IRM de sujets sains, aussi appelé "âge cérébral", notre modèle était basé sur une architecture de CNN en 3D. Cette architecture a été inspirée par Cole et al. (57), qui est à la fois simple et efficace pour la prédiction de l'âge du cerveau à partir d'images 3D-T1 (Figure 13).

L'architecture proposée a pris des images 3D-T1 prétraitées de dimension 182 x 218 x 182 voxels. Les poids du modèle ont été déterminés en minimisant la fonction de coût, ici la MAE. Pour optimiser les poids, nous avons utilisé l'algorithme d'optimisation stochastique de descente de gradient (166) avec un learning rate de 0,001, un momentum de 0,1 et une diminution du learning rate de 5e-05 (167). Nous avons utilisé un batch de 8 pendant 150 itérations. Nous avons effectué un arrêt précoce à l'itération 113 car cela nous a donné la meilleure MAE sur l'ensemble de validation (168).

Pendant la phase d'entraînement, nous avons appliqué une stratégie d'augmentation des données à la volée consistant à effectuer une translation et une rotation des images IRM afin d'éviter tout surentraînement. Cette technique a permis de générer des images artificielles et supplémentaires pour l'entraînement et a fourni empiriquement de meilleures performances (169).

Nous avons utilisé une procédure de validation croisée 5 fois sur notre ensemble de formation pour optimiser les hyperparamètres et pour évaluer la généralisation de nos résultats à un autre ensemble de données de même distribution. La distribution des âges des patients n'étant pas uniforme dans l'ensemble d'entraînement, la distribution de l'ensemble de validation ne l'était pas non plus dans la validation croisée Figure 31 (a).

Pour tester la performance de notre modèle à travers les âges, nous avons besoin d'un ensemble de test plus équilibré. L'ensemble de test comprenait 144 images provenant de 110 sujets, avec 10 images sélectionnées au hasard pour chaque période de 5 ans, de 18 à 70 ans, et 10 images sélectionnées au hasard pour les 70 ans et plus. Avec cette sélection pseudo-aléatoire, nous avons obtenu une distribution plus uniforme que la distribution des âges d'entraînement Figure 31 (b).

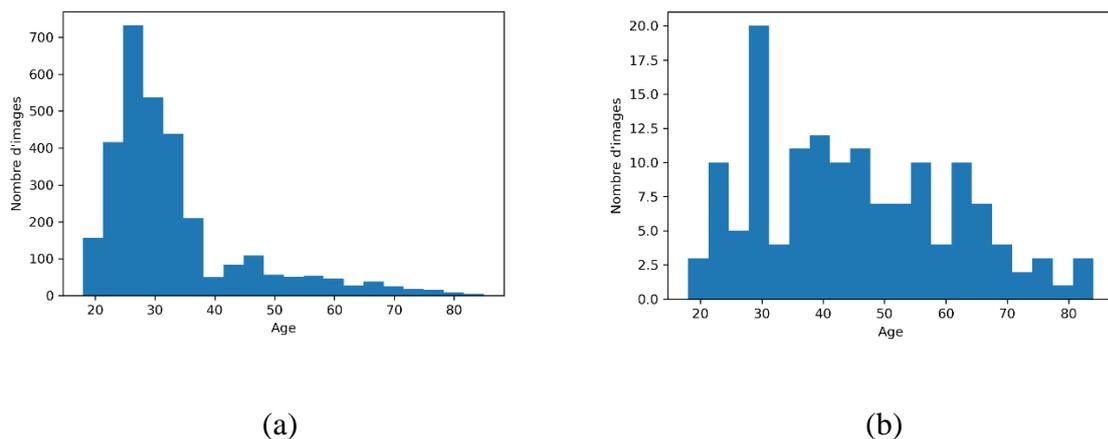


Figure 31 (A) Distribution par âge des sujets de l'ensemble d'entraînement. (B) Distribution par âge des sujets de l'ensemble de test. Nous avons sélectionné de manière aléatoire 10 images tous les 5 ans pour d'obtenir une distribution uniforme d'images à travers l'âge.

## Correction de la régression vers la moyenne

Comme toutes les méthodes de régression, le modèle d'âge cérébral est soumis au phénomène fondamental de "régression vers la moyenne" (100). Ce biais surestime l'âge chez les jeunes participants et le sous-estime chez les participants plus âgés. Bien que les études aient principalement attribué ce biais à l'incohérence de la distribution du bruit au cours de la vie (57), les raisons en sont encore largement inconnues. Le biais semble plutôt universel, quelles que soient les données, la tranche d'âge, la taille de l'échantillon, et même les méthodes particulières utilisées (apprentissage automatique linéaire, ou méthodes d'apprentissage profond) (101). Pour corriger le phénomène de régression vers la moyenne, nous avons utilisé l'Équation 7 (101).

## Prédiction du score d'âge cérébral des patients

Les poids du modèle entraîné ont été utilisés pour la prédiction de l'âge des contrôles sains et des patients de la MA du sujet jeune. Cet âge a été régressé à l'aide de l'Équation 7. Le score d'âge cérébral est la différence entre l'âge cérébral prédit et l'âge chronologique au moment

de l'acquisition. Nous avons calculé le z-score pour les trois groupes en prenant le groupe de contrôle comme standard.

## Visualisation du modèle avec Grad-CAM

L'approche Gradient Class Activation Maps (Grad-CAM) utilise les gradients de la couche convolutionnelle finale pour produire une carte mettant en évidence les régions du cerveau utilisées pour la prédiction de l'âge du cerveau (102). L'approche Grad-CAM a été utilisée pour créer une carte moyenne pour chacun des groupes (témoins, participants non-mnésiques et participants mnésiques).

## Analyse statistique

Toutes les analyses ont été réalisées en Python (3.8.5) en utilisant scipy (1.6.1) et statsmodels (0.12.1). A l'inclusion, les différences des caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques intergroupes entre les témoins, les participants mnésiques et non-mnésiques ont été évalués à l'aide de tests de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis pour les variables continues et de tests du chi-2 pour les variables catégorielles. Pour quantifier l'ampleur des tailles d'effet entre les groupes, nous avons utilisé le delta de Cliff (170). Les différences entre groupes pour les scores neuropsychologiques et le score d'âge cérébral ont été évaluées à l'aide de modèles linéaires. En ce qui concerne l'analyse longitudinale des scores neuropsychologiques et le score d'âge cérébral, les différences entre les participants mnésiques et non-mnésiques ont été analysées à l'aide de modèles linéaires univariés à effets mixtes (LME). Les modèles LME fournissent une approche pour l'analyse des données longitudinales tout en gérant les données manquantes. Ces modèles utilisent également des participants avec un seul point. L'égalité des coefficients de régression a été évaluée par le test de Chow (171).

Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ . Le test post-hoc de Bonferroni a été utilisé pour corriger les comparaisons multiples.

## Disponibilité du code

Le code est disponible sur Github à l'adresse :

[https://github.com/MorganGautherot/Brain\\_age\\_model](https://github.com/MorganGautherot/Brain_age_model).

## Résultats

### Données démographiques et cliniques au départ

Les données démographiques et cliniques à l'inclusion entre les formes mnésiques et non-mnésiques de la MA du sujet jeune sont présentées dans le Tableau 2. Les groupes des MA du sujet jeune non-mnésique et mnésique ne différaient pas significativement en ce qui concerne l'âge à l'inclusion, la durée de la maladie depuis les premiers symptômes, et la cognition (CDR-SB et MMSE). La seule différence était le niveau d'éducation, qui était plus élevé chez les patients non-mnésiques ( $10,41 \pm 3,68$ ) que chez les patients mnésiques ( $9,64 \pm 2,82$ ). Dans l'ensemble, les participants de la MA du sujet jeune présentaient une maladie modérément sévère (score MMSE,  $17,17 \pm 6,71$  pour les mnésiques,  $16,13 \pm 6,96$  pour les non-mnésiques). Le niveau d'éducation a donc été utilisé comme covariable dans les comparaisons des groupes.

*Tableau 2 Caractéristiques démographiques et cliniques au départ en fonction des formes cliniques de l'EOAD et des témoins.*

	<b>Patients exclus</b>	<b>Mnésique</b>	<b>Non- mnésique</b>	<b>Contrôle</b>	<b>Effet / P- value</b>
<b>N</b>	101	70	46	116	

<b>CDR-SB</b>	9.60 ± 5.27	6.71 ± 4.25	7.21 ± 3.81		0.327 <sup>a</sup>
<b>MMSE</b>	12.79 ± 7.62	17.14 ± 6.71	16.13 ± 6.96		0.192 <sup>a</sup>
<b>Durée de la maladie, années</b>	6.20 ± 3.38	5.45 ± 2.91	4.55 ± 2.14		0.157 <sup>a</sup>
<b>Niveau d'éducation, années</b>	9.95 ± 3.01	9.64 ± 2.82	10.41 ± 2.82		0.0357 <sup>ac</sup>
<b>Age, année</b>	58.8 ± 5.4	59.30 ± 4.28	58.61 ± 3.68	59.05 ± 4.05	0.611 <sup>b</sup>
<b>Femme, n (%)</b>	61 (60%)	36 (51%)	26 (56%)	63 (54%)	0.73 <sup>a</sup>

*Les variables quantitatives ont été indiquées sous forme de moyenne ± SD (intervalle interquartile).*

*a Les tests de  $\chi^2$  et de Wilcoxon ont été appliqués aux variables catégorielles et continues, respectivement.*

*b Le test de Kruskal-Wallis a été appliqué aux variables continues pour plus de deux populations.*

*c  $p < 0,05$*

*Abréviations : CDR-SB = Clinical Dementia Rating sum of boxes ; MMSE = Mini-Mental State Examination.*

## Prédiction de l'âge à partir des données de neuro-imagerie

*Tableau 3 Performance du modèle sur des ensembles de données de validation croisée.*

<b>Nombre de validation</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Moyenne ± écart type</b>
<b>MAE validation (année)</b>	3.85	2.74	3.06	2.77	3.48	3.18±0.43

*Abbreviations : MAE = Erreur absolue moyenne*

L'analyse a montré que notre modèle CNN prédit avec précision l'âge chronologique de sujets sains, en utilisant des images 3D-T1. Nous avons obtenu un MAE de  $3,18 \pm 0,43$  ans sur les données d'entraînement après l'approche de validation croisée (Tableau 3) et de 4,34 ans sur l'ensemble de test (Figure 32).

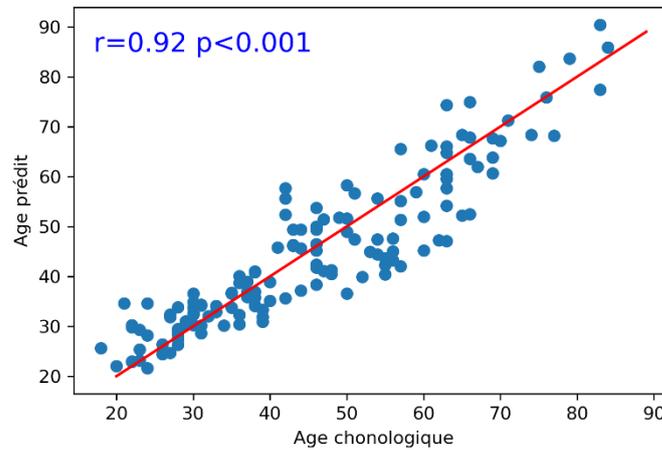
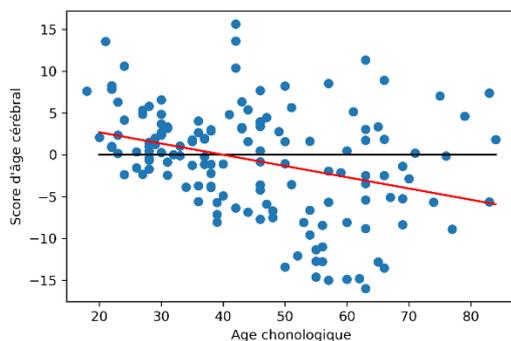
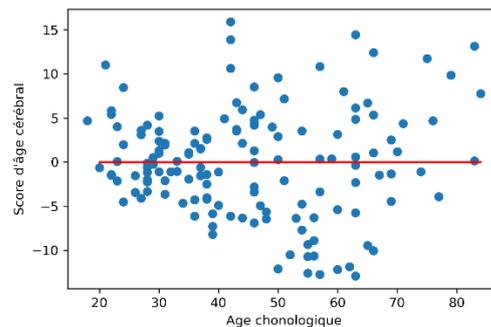


Figure 32 Précision du CNN pour la prédiction de l'âge du cerveau en utilisant l'ensemble de test. Les diagrammes de dispersion représentent l'âge chronologique (axe des x) et l'âge prédit par le cerveau (axe des y) sur les sujets de l'ensemble de test. La valeur  $r$  est le coefficient de corrélation de Pearson de l'âge prédit par le cerveau avec l'âge chronologique et  $p$  est la valeur  $p$  associée. Abréviations : CNN = Réseau de neurones convolutifs

Significant correlation was found between age and prediction error before bias correction ( $r=-0.33$ ,  $p<0.001$ ), but not after ( $r=0.00$   $p=0.99$ ) Figure 33 (a, b).



(a)



(b)

Figure 33 Tracé de l'âge chronologique en fonction du z-score cérébral (a) avant et (b) après régression.

Abréviations : CNN = Réseau neuronal convolutif

Comparaison entre les sous-types de la MA du sujet jeune et la population contrôlée

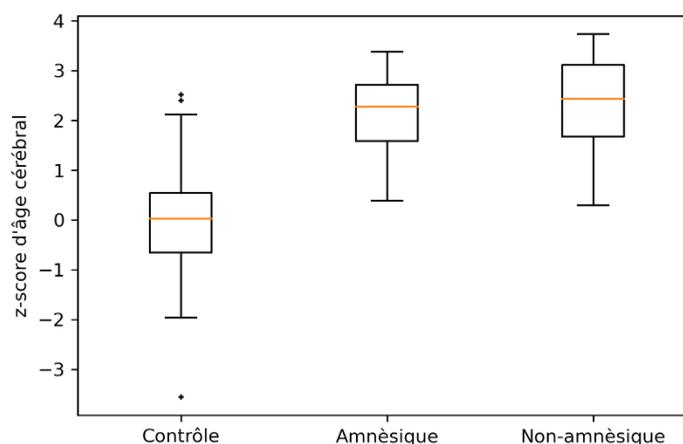
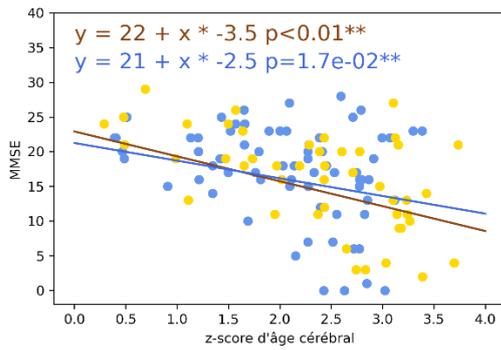
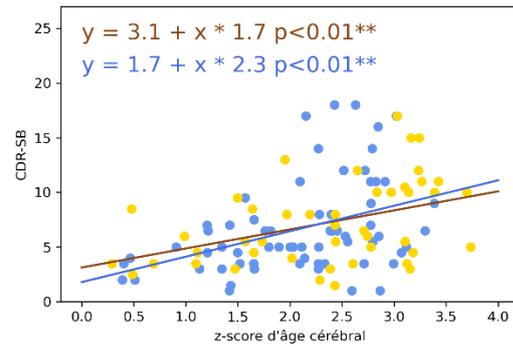


Figure 34 Distribution des z-scores d'âge cérébral pour les contrôles, les patients de la MA du sujet jeune mnésiques et non-mnésiques. Le test de Kruskal-Wallis a été appliqué à ces groupes avec un  $p < 0,001$ . En utilisant le delta de Cliff, nous avons montré qu'il existait une taille d'effet entre les contrôles et la population non-mnésique ( $d=0,91$ ), les contrôles et la population mnésique ( $d=0,90$ ) et la population non-mnésique et mnésique ( $d=0,22$ ).

Les z-scores d'âge cérébral étaient différents pour les trois groupes ( $p < 0,01$ ), avec des z-scores d'âge cérébral plus élevés pour les patients non-mnésiques ( $2,35 \pm 0,91$ ) que pour les patients mnésiques ( $2,09 \pm 0,74$ ,  $p=0,022$ ) et les contrôles ( $0,00 \pm 1$ ,  $p < 0,001$ ) (Figure 34). Les z-scores d'âge cérébral étaient plus élevés chez les patients mnésiques que chez les témoins ( $p < 0,001$ ) (Figure 5). Il y avait une taille d'effet entre les patients mnésiques et les patients non-mnésiques (delta de Cliff = 0,22). Pour les contrôles, il y avait une grande taille d'effet avec la population mnésique (delta de Cliff = 0,90) et non-mnésique (delta de Cliff = 0,91).



(a)



(b)

Figure 35 (A) Tracé du MMSE en fonction du z-score d'âge cérébral dans la population EOAD.

(B) Tracé du CDR-SB en fonction du z-score d'âge cérébral dans la population EOAD.

Les lignes représentent des trajectoires linéaires utilisant un modèle de régression linéaire (ligne bleue : population mnésique et ligne jaune : population non-mnésique).

\*\*  $p$ -value < 0,05

Abréviations : MMSE = Mini-Mental State Examination ; CDR-SB = Clinical Dementia Rating sum of boxes

Les z-scores d'âge cérébral étaient prédictifs d'un MMSE faible (non-mnésique :  $\alpha = -3,5$ , ordonnée à l'origine = 22,  $p < 0,001$  ; mnésique :  $\alpha = -2,5$ , ordonnée à l'origine = 21,  $p = 1,7e-02$ ) et d'un score CDR-SB élevé (non-mnésique : ;  $\alpha = 1,7$ , ordonnée à l'origine = 3,1,  $p < 0,001$  ; mnésique :  $\alpha = 2,3$ , ordonnée à l'origine = 1,8,  $p < 0,001$ ) pour les participants atteints de la MA du sujet jeune (Figure 35).

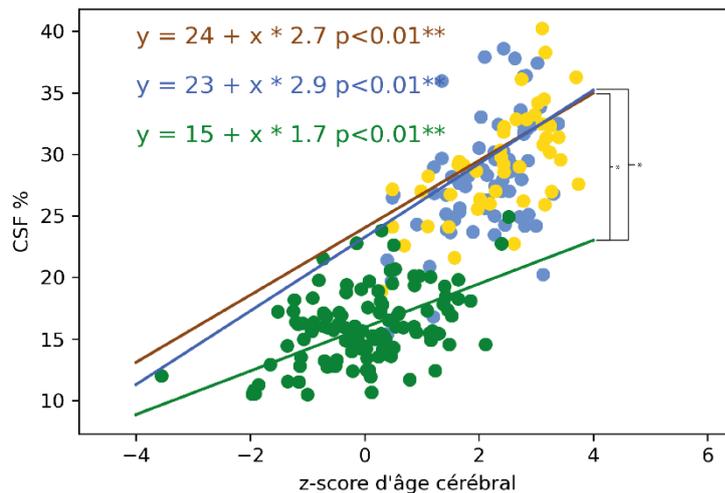


Figure 36 Tracé du pourcentage des volumes cérébraux de LCR en fonction du z-score d'âge cérébral.

Les lignes représentent les trajectoires en utilisant le modèle de régression linéaire (ligne bleue : population mnésique ; ligne jaune : population non-mnésique et vert : population contrôle).

Les coefficients de la régression n'étaient pas statistiquement différents entre les populations non-mnésiques et mnésiques par rapport aux volumes de matière grise et de LCR (test de Chow). Les coefficients de la régression pour le z-score d'âge cérébral en fonction du volume LCR étaient statistiquement différents entre la population contrôle et les sous-types de la MA du sujet jeune (test de Chow).

\* valeur  $p < 0,05$

Abréviations : LCR = liquide céphalo-rachidien.

Le pourcentage du volume cérébral du LCR était positivement corrélé au z-score d'âge cérébral pour les MA du sujet jeune non-mnésique ( $r=0,35$ ,  $p=0,0025$ ), les MA du sujet jeune mnésiques ( $r=0,35$ ,  $p=0,0025$ ) et la population de contrôle ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ) (Figure 36). Les patients mnésiques ( $p<0,001$ ) et non-mnésiques ( $p<0,001$ ) présentaient une évolution plus rapide des z-scores d'âge cérébral par rapport au pourcentage du volume cérébral du LCR que les témoins (Figure 36). Les patients mnésiques et non-mnésiques ne présentaient aucune différence statistique entre les z-scores d'âge cérébral et le pourcentage de volume cérébral du LCR ( $p=0,1$ ).

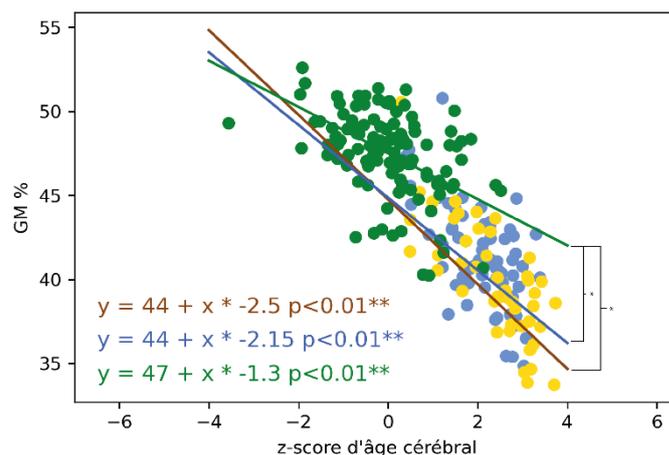


Figure 37 Tracé du pourcentage des volumes cérébraux de matière grise en fonction du z-score d'âge cérébral.

Les lignes représentent les trajectoires en utilisant le modèle de régression linéaire (ligne bleue : population mnésique ; ligne jaune : population non-mnésique et vert : population contrôle).

Les coefficients de la régression n'étaient pas statistiquement différents entre les populations non-mnésiques et mnésiques par rapport aux volumes de matière grise (test de Chow). Les coefficients de la régression pour la matière blanche du z-score d'âge cérébral en fonction des volumes matière grise étaient statistiquement différents entre la population contrôle et les sous-types de la MA du sujet jeune (test de Chow).

\* valeur  $p < 0,05$

Les pourcentages du volume de matière grise étaient fortement corrélés négativement aux z-scores d'âge cérébral pour la population non-mnésique ( $r = -0,72$ ,  $p < 0,001$ ), la population mnésique ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ) et la population de contrôle ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,001$ ) (Figure 37). Les patients mnésiques ( $p < 0,001$ ) et non-mnésiques ( $p < 0,001$ ) présentaient une évolution plus rapide du z-score d'âge cérébral par rapport au pourcentage du volume de la matière grise que la population contrôle (Figure 37). Les patients mnésiques et non-mnésiques n'avaient aucune différence statistique entre les z-scores d'âge cérébral et le pourcentage de volumes de matière grise ( $p = 0,092$ ).

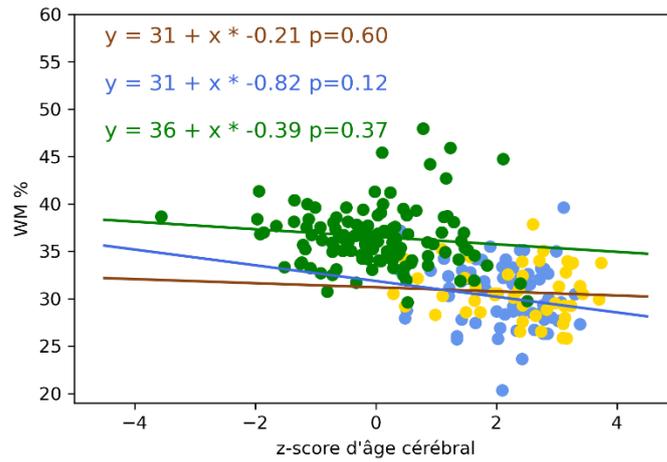


Figure 38 Tracé du pourcentage des volumes cérébraux de matière blanche (c) en fonction du z-score d'âge cérébral.

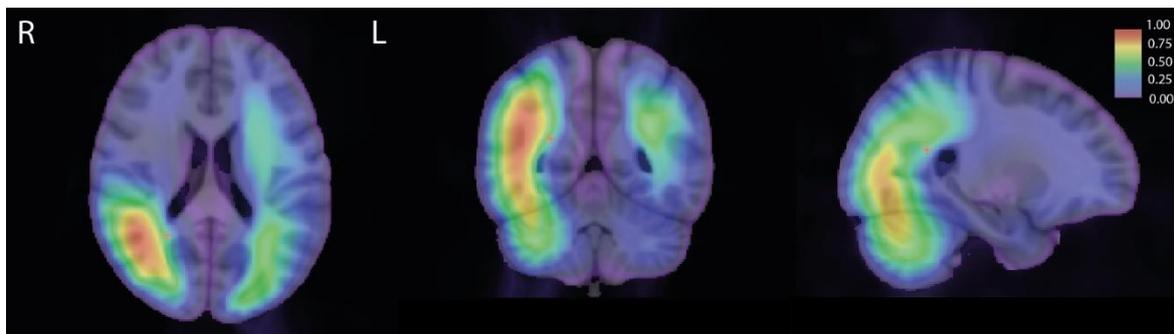
Les lignes représentent les trajectoires en utilisant le modèle de régression linéaire (ligne bleue : population mnésique ; ligne jaune : population non-mnésique et vert : population contrôle).

Il n'y avait pas de modèle linéaire pouvant représenter les interactions entre le z-score d'âge cérébral et le pourcentage de volume de matière blanche pour nos trois populations.

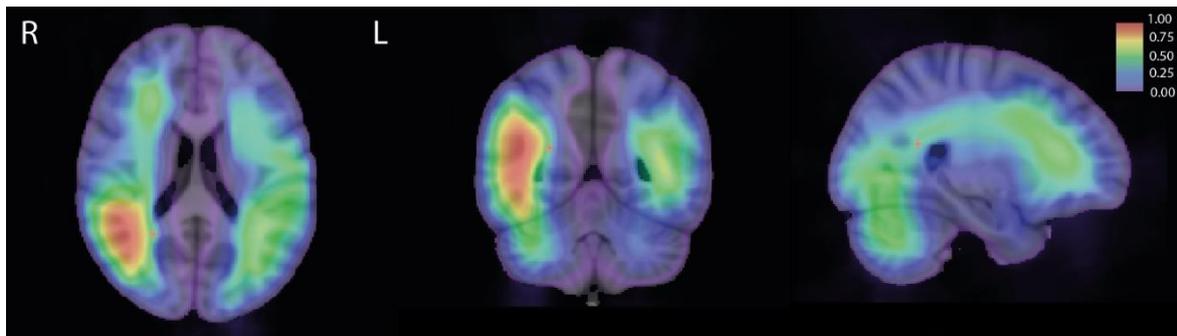
\* valeur  $p < 0,05$

Les pourcentages du volume de matière blanche n'étaient pas corrélés aux z-scores d'âge cérébral pour la population non-mnésiques ( $r=0,01$ ,  $p=0,94$ ), la population mnésiques EOAD ( $r=-0,01$ ,  $p=0,89$ ) et la population témoins ( $r=0,11$ ,  $p=0,22$ ) (Figure 38).

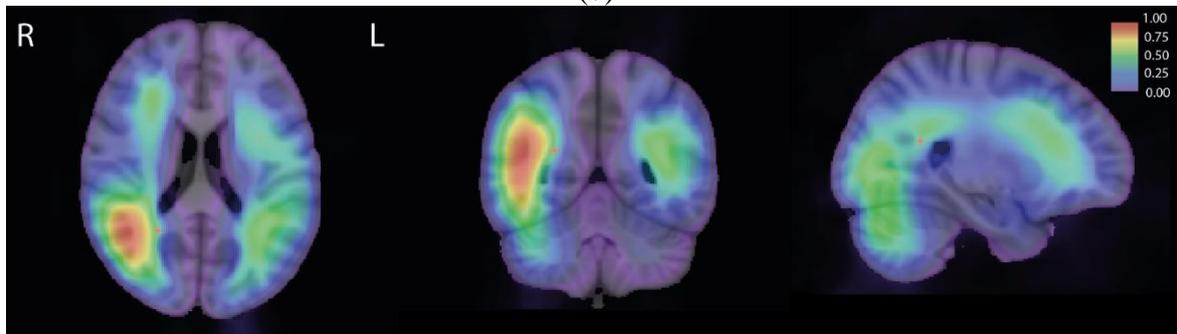
Les cartes d'attention



(a)



(b)



(c)

Figure 39 Cartes d'attention calculées par la méthode Grad CAM pour la population contrôle, non-mnésique et mnésique de la MA du sujet jeune. Les moyennes résultantes pour chaque population ont été superposées au template du MNI. Coordonnées MNI de la croix rouge (25.28, -82.36, 33.42).

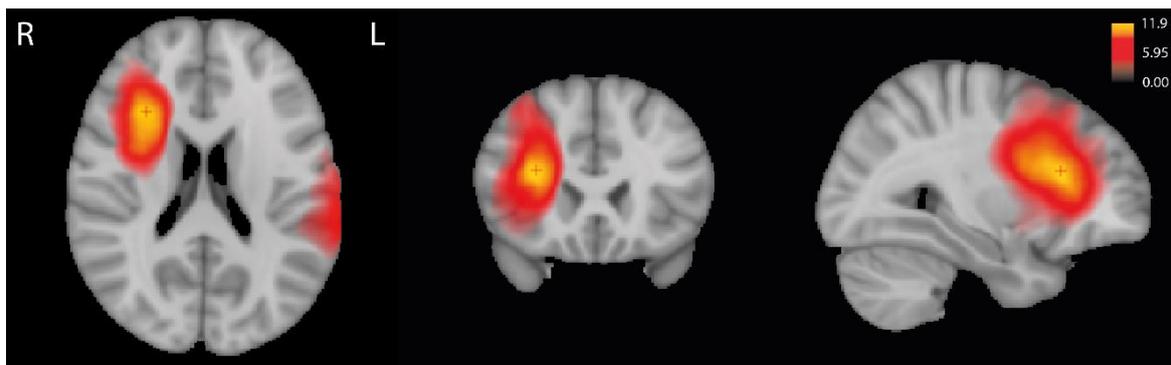
(A) Moyenne de la carte d'attention sur la population contrôle

(B) Moyenne de la carte d'attention sur la population MA du sujet jeune non-mnésique.

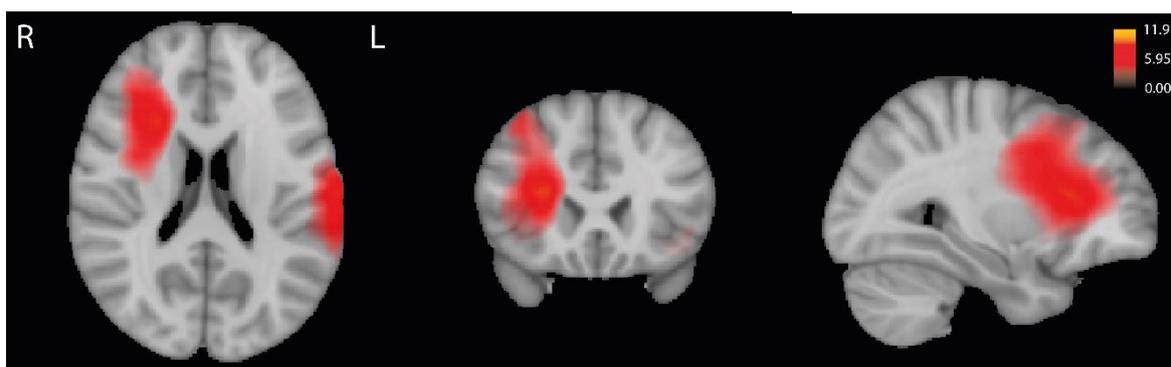
(C) Moyenne de la carte d'attention sur la population MA du sujet jeune mnésique.

Abréviations : R = hémisphère droit ; L = hémisphère gauche ; Grad CAM = Gradient-weighted Class Activation Mapping ; MNI = Montreal Neurological Institute.

Pour tous les groupes, les cartes d'attention ont montré que la jonction temporo-occipitale de la matière blanche sous-corticale et l'extension à la matière blanche sous-corticale du gyrus frontal moyen étaient principalement utilisées pour la prédiction de l'âge cérébral (Figure 39). Nous avons remarqué dans ces structures une implication plus importante de l'hémisphère droit.



(a)



(b)

Figure 40 Carte des valeurs  $T$  significatives ( $p < 0,05$ ) calculées par ANOVA corrigée par la méthode family-wise error entre les cartes d'attention du groupe contrôle et (a) du groupe mnésique et (b) du groupe non-mnésique.

Coordonnées de la tranche (25,11, 18,40, 25,92).

Abréviations : R = hémisphère droit ; L = hémisphère gauche ; ANOVA = analyse de la variance.

Pour les sous-types de la MA du sujet jeune mnésique et non-mnésique, les cartes d'attention étaient similaires mais prenaient en compte statistiquement plus d'informations que le contrôle ( $p < 0,05$  corrigé avec la méthode Family-wise error). Les sous-types de la MA du sujet jeune présentaient une implication supplémentaire du gyrus temporal supérieur gauche et des gyrus moyens et inférieurs droits ainsi que de l'insula antérieure (Figure 40).

Analyse longitudinale de l'âge prédit entre les sous-types d'EOAD

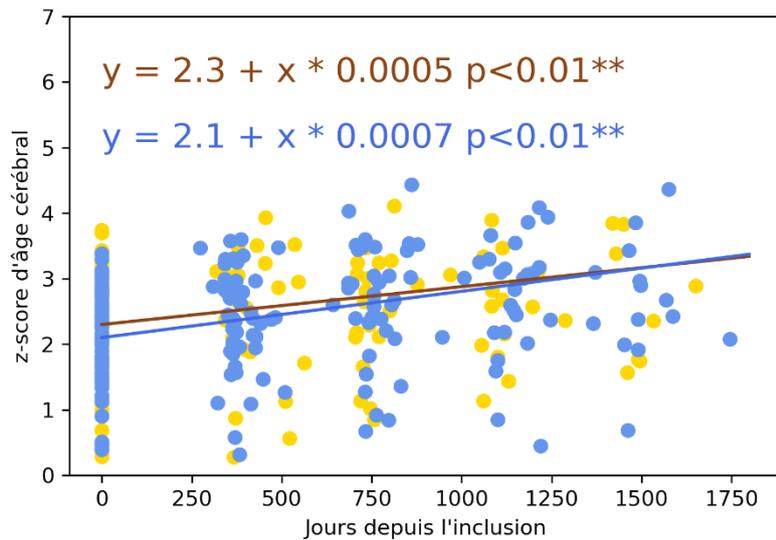


Figure 41 Évolution longitudinale des populations de la MA du sujet jeune sur 4 ans entre les patients mnésiques et non-mnésiques.

Les lignes représentent les trajectoires à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes (ligne jaune : la population non-mnésique et ligne bleue : la population mnésique).

Les deux coefficients de la régression n'étaient pas statistiquement différents (test de Chow,  $p=0,096$ ).

Le développement progressif de la maladie des patients s'est accompagné d'une augmentation significative des z-scores d'âge cérébral au fil du temps ( $p<0,01$ ) (Figure 41). En utilisant le test de Chow, il n'y avait pas de différence statistique ( $p=0,096$ ) dans l'évolution des z-scores d'âge cérébral entre les patients de la MA du sujet jeune mnésique et non-mnésique.

## Discussion

Dans cette étude, nous avons prédit l'âge cérébral des patients de la MA du sujet jeune sur la base d'images 3D-T1 en utilisant un algorithme CNN 3D entraîné sur une cohorte de 1955 contrôles sains. Nous avons comparé les z-scores d'âge cérébral chez des patients mnésiques, de non-mnésiques et une population contrôle de sujets sains. Bien que les groupes de participants aient été appariés sur leur âge chronologique, les z-scores d'âge cérébral étaient plus élevés chez les patients de la MA du sujet jeune que chez les témoins. Les régions du cerveau utilisées pour la prédiction de l'âge cérébral étaient également différentes entre les groupes, avec l'implication du gyrus temporal supérieur gauche et des gyri moyens et

inférieurs droits et de l'insula antérieure des patients de la MA. De plus, nous avons montré que les patients non-mnésiques avaient un z-score d'âge cérébral plus élevé que les patients mnésiques. Enfin, nous avons comparé les z-scores d'âge cérébral longitudinalement sur une période de 4 ans et nous avons montré que le z-score d'âge cérébral augmentait avec la sévérité de la maladie.

Les régions atrophiées chez les patients atteints de la MA se chevauchent largement avec les régions présentant un déclin normal lié à l'âge chez les sujets témoins sains (113). Comme le score d'âge cérébral est un moyen de quantifier une accélération précoce de l'âge du cerveau, c'était une méthode appropriée pour détecter le développement d'une maladie neurodégénérative telle que la MA. Cette caractéristique du score d'âge cérébral avait déjà montré son potentiel à fournir des informations cliniquement pertinentes dans de précédentes études (43). Des études ont montré que le score d'âge cérébral augmentait longitudinalement avec la gravité de la déficience et permettait de détecter les conversions de la déficience cognitive légère en MA (46,132). Cependant, ces études étaient basées sur les comparaisons entre la MA et les contrôles sains, alors que plusieurs sous-types de MA existent. Dans cette étude, nous avons étudié la MA du sujet jeune qui est définie par un âge d'apparition des premiers symptômes avant 65 ans. En raison de son apparition précoce et du chevauchement clinique entre différentes maladies, la MA du sujet jeune présente un retard important dans le diagnostic

(172). L'une des spécificités de la MA du sujet jeune est la fréquence plus élevée de variants non-mnésiques que celle de la MA du sujet âgée (134). Les formes mnésiques et non-mnésiques ont des origines et des évolutions différentes sur la dégénérescence cérébrale (157,173–176). Nous avons étudié le score d'âge cérébral comme marqueur de l'hétérogénéité phénotypique dans la MA du sujet jeune pour le diagnostic ainsi que comme un marqueur de sévérité de la MA.

A l'inclusion, les z-scores d'âge cérébral étaient positivement corrélés avec le MMSE et négativement corrélés avec le CDR-SB. Une étude précédente a montré des résultats similaires dans la MA (130). Les corrélations du score d'âge cérébral avec le CDR-SB et le MMSE signifient que le score d'âge cérébral était corrélé avec l'état cognitif des patients. Elles ont confirmé qu'un patient plus déficient avait tendance à avoir un score d'âge cérébral plus élevée. Il était intéressant de voir que le score d'âge cérébral n'était pas seulement utile pour séparer les populations saines des patients atteints de maladies neurodégénératives, mais

qu'elle était capable de différencier les patients mnésiques et non-mnésiques de la MA du sujet jeune ( $p=0.022$ ). Les patients non-mnésiques développent une atrophie néocorticale et des noyaux basaux plus marquée. Cependant, ils ont une sévérité identique sur le MMSE peut-être en raison d'une plus grande réserve cognitive du fait d'un niveau d'éducation significativement plus élevé ou du fait que le MMSE est moins adapté pour quantifier les troubles chez les patients présentant des troubles de type exécutif. Une des forces de notre étude est le fait que nous avons analysé l'évolution du score d'âge cérébral entre les phénotypes de la MA du sujet jeune sur 4 ans. Les scores d'âge cérébral ont augmenté au fil du temps de manière similaire entre les formes mnésiques et non-mnésiques. Ce résultat a corroboré la corrélation positive entre la sévérité de la MA du sujet jeune et l'augmentation du score d'âge cérébral. L'évolution des scores d'âge cérébral sur la durée était intéressante car elle pouvait donner un marqueur d'évolution qui serait indépendant de la forme clinique et de tout autre élément comme les échelles cognitives qui ont leurs limites ou les échelles cliniques comme le MMSE et le CDR-SB (recueillies subjectivement auprès de l'aidant). Cela permettrait de s'affranchir de cette hétérogénéité et de montrer l'évolution de manière objective.

Une originalité de notre étude était la recherche de l'interprétation du score d'âge cérébral afin de savoir sur quelles informations cérébrales il était basée. Nous avons calculé les cartes d'attention pour montrer les régions les plus impliquées dans la prédiction de l'âge cérébral. Pour les trois populations, le modèle d'âge cérébral a pris en compte la zone commune du cerveau avec l'implication de la matière blanche sous-corticale de la jonction temporo-pariéto-occipitale et l'extension à la matière blanche sous-corticale du gyrus frontal moyen. Nous pouvons remarquer que le modèle a pris ses informations plus sur l'hémisphère droit que sur l'hémisphère gauche. Pour les sous-types de la MA du sujet jeune, le modèle a pris en compte statistiquement des structures supplémentaires telles que le gyrus temporal supérieur gauche et les gyrus frontaux moyens et inférieurs et l'insula antérieure droite. Nous avons également recherché des éléments d'interprétation dans les interactions du score d'âge cérébral avec les différents tissus du LCR, de la matière blanche et de la matière grise qui ont changé tout au long de la vie. Comme les tissus de la matière grise diminuent avec l'âge (177), il n'était pas surprenant que le score d'âge cérébral soit négativement corrélé avec le volume de matière grise pour chaque groupe. Le volume de matière grise n'a pas diminué de la même manière dans tous les groupes, les populations de la MA du sujet jeune avaient un volume matière grise plus faible, ce qui est cohérent avec le fait que la MA entraîne une

diminution plus rapide du volume GM que les sujets vieillissants de manière saines (178). Même si le volume de la matière blanche change au cours de la vie (40,126), notre modèle d'âge cérébral n'a pas utilisé cette information pour calculer le score d'âge cérébral. Au cours du vieillissement, en raison de la dilatation des ventricules et de la diminution des volumes de matière grise et de matière blanche, le volume du LCR augmente avec l'âge (126). Nous avons observé une corrélation positive entre le volume cérébral du LCR et le score d'âge cérébral pour chaque groupe. Néanmoins, les patients MA du sujet jeune avaient un volume cérébral du LCR plus élevé que les témoins, ces résultats sont en accord avec les études précédentes sur les patients MA (138,179–181). Les corrélations étaient également cohérentes avec les cartes d'attention montrant l'implication de la jonction entre le matière grise et le LCR dans la prédiction de l'âge du cerveau.

Pour prédire le score d'âge cérébral, nous avons utilisé une architecture CNN 3D qui nous a permis de travailler directement avec des données brutes avec peu d'étapes de prétraitement. L'utilisation de données brutes a permis à l'algorithme de chercher lui-même quelles informations parmi celles disponibles étaient les plus intéressantes pour résoudre le problème de l'âge du cerveau. Il y avait donc moins de biais induits par les étapes de prétraitement habituellement plus présentes lors de l'extraction de caractéristiques pour un algorithme classique d'apprentissage automatique. Nous avons appliqué la correction de l'inhomogénéité du champ, l'extraction du crâne, l'enregistrement linéaire dans l'espace commun et la normalisation min-max comme étapes de prétraitement. Nous avons obtenu un CV MAE de  $3,18 \pm 0,43$  et un test MAE de 4,34, ce sont des résultats courants dans la prédiction de l'âge du cerveau (60,79). Le peu d'étapes de prétraitement nécessaires et la rapidité du calcul (environ 0,36s) font du score d'âge cérébral un marqueur de la classification des sous-types de la MA du sujet jeune sporadiques qui peut être utilisé en routine clinique.

Notre étude présentait certaines limites. Même si 3227 images IRM sont considérées comme un grand nombre dans les études médicales, les modèles CNN sont généralement entraînés sur un plus grand nombre d'images. Des architectures de prédiction d'âge plus complexes existent, mais nous avons fait le choix d'utiliser une architecture plus simple et plus flexible pour éviter le sur-apprentissage. De plus, ce modèle de vieillissement cérébral avait déjà prouvé ses performances dans une étude précédente (57). Malgré la correction de la régression vers la moyenne, le problème était toujours présent et était plus prononcé lorsque le modèle était utilisé sur des données différentes de l'ensemble d'entraînement. Mais à notre

connaissance, aucune alternative n'a été trouvée à ce problème en dehors de la régression de l'erreur. Notre population souffre d'un biais d'attrition, car tous les patients inclus n'ont pas terminé le suivi de 4 ans. Les contrôles utilisés pour la comparaison avec les patients MA du sujet jeune n'ont pas été acquis avec la même machine IMR. Nous avons donc sélectionné des sujets sains non utilisés lors de l'entraînement et de la validation du modèle de prédiction de l'âge cérébral. De plus, nous avons apparié de manière aléatoire, en fonction de l'âge et du sexe, nos témoins avec nos deux sous-types de la MA du sujet jeune afin d'éliminer le maximum de variabilité. Enfin, une validation indépendante supplémentaire sera nécessaire pour évaluer le score d'âge cérébral comme marqueur de la performance cognitive globale et du statut clinique.

## Conclusion

Dans cette étude, nous avons montré que le score d'âge cérébral pourrait être un marqueur précieux de la sévérité de la MA qui peut être utilisé pour distinguer les variantes cliniques de la MA du sujet jeune. D'autres études pourraient déterminer la robustesse du score d'âge cérébral dans des cohortes prospectives et peuvent être utilisées dans des études longitudinales pour des développements dans des études pharmacologiques pour montrer le ralentissement de la progression de la MA avec le traitement.

## Chapitre 3 : La schizophrénie

Ce travail a été mené en collaboration avec le médecin Simon BERNARD, dans le cadre de son master 2, et fait actuellement l'objet d'une rédaction d'article en vue d'une publication dans une revue scientifique.

### Contexte

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique appartenant à la classe des troubles psychotiques. Cette pathologie est relativement fréquente et pourtant très invalidante. Cette pathologie débute généralement chez l'adolescent ou le jeune adulte entre 15 et 25 ans par un premier épisode psychotique (PEP). Le PEP correspond à l'apparition de symptômes psychotiques comme des délires, des hallucinations ou des déréalisations d'une intensité significative sur une durée d'au moins 7 jours, cet état est souvent associé à des troubles dysthymiques (182). Les PEP sont non spécifiques et ne préjugent pas du devenir du patient. Selon le modèle de McGorry (183), il peut correspondre à la phase aiguë (stade 2) de la maladie psychotique, précédée d'une phase prodromale (stade 1b) et pouvant évoluer vers la maladie chronique (stade 3) voire résistante (stade 4). Ces différents stades peuvent être dus à une schizophrénie mais pas toujours, une pérennisation vers d'autres troubles chroniques étant possibles (184). Le PEP peut être un événement unique ou récidiver vers d'autres troubles psychotiques (184).

Ce flou sur l'état du patient est un problème de santé publique majeur. On dénombre en France 600 000 personnes atteintes et 23 millions de personnes dans le monde soit 0.7% de la population (8). Les patients perdent en moyenne 13 à 15 ans d'espérance de vie (185). De plus, le taux de suicide dans cette population est multiplié par 22. Pourtant, il est maintenant acquis qu'une intervention aux stades précoces de la maladie à un impact sur le pronostic social et fonctionnel de ces patients (186–188). L'étude de biomarqueurs fiables et précoces de la maladie est donc nécessaire afin d'adapter et d'individualiser au mieux les traitements. L'imagerie médicale contribue fortement à développer de tels biomarqueurs en identifiant les anomalies anatomiques et fonctionnelles à différents stades de la maladie (189). C'est grâce à

ces méthodes que nous arrivons à déterminer les changements structurels caractéristiques du PEP, comme la diminution de l'épaisseur corticale ou des atteintes de l'intégrité de certains faisceaux de la matière blanche et des noyaux gris (190,191). L'évolutivité du trouble chez les patients chroniques se caractérise par une atteinte beaucoup plus diffuse. Les cerveaux de ces patients s'écartent donc du développement et du vieillissement cérébral normal.

Bien que le vieillissement cérébral soit un phénomène complexe et hétérogène, il se déroule de manière similaire en moyenne au sein de la population. Le vieillissement cérébral est constitué de deux phases. La première est le neurodéveloppement et s'étend de la naissance à environ 35 ans (192,193). La seconde phase est le vieillissement cérébral qui se caractérise au niveau structurel par une diminution globale du volume cérébral inégale selon les régions. Arrivé à l'âge adulte le volume de matière grise diminue tout au long de l'âge adulte tandis que le volume de matière blanche croît jusqu'à la moitié de la vie pour finir par diminuer (107,194). Le cortex préfrontal est particulièrement concernée par cette perte de volume (195).

En IRM, ces modifications sont visibles et se traduisent pas une perte de volume et une modification des signaux de certaines structures. Comme nous avons pu le voir dans le chapitre 1, le score d'âge cérébral est un biomarqueur permettant de prédire l'état cérébral d'un patient grâce aux marqueurs présents sur son IRM (60).

Succédant immédiatement à l'adolescence qui est une période importante du neurodéveloppement, les premiers symptômes des maladies psychotiques apparaissent le plus souvent entre 18 et 35 ans (196). La physiopathologie de la schizophrénie demeure encore très discutée et de nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été formulées. Pour certains auteurs, la schizophrénie est une maladie neurodéveloppementale (197). Les psychoses chroniques de la maladie viendraient de perturbations de la maturation cérébrale dues à un terrain génétique vulnérable ou à l'environnement. Les périodes les plus à risques pour ces perturbations vont de la périnatalité à l'adolescence. D'autres auteurs mettent en avant l'hypothèse d'un modèle neurodégénératif de la schizophrénie (198). Les patients atteints de schizophrénie présentent un déclin cognitif accéléré par rapport à la population générale. L'étude du score cérébral de ces patients pourrait être un marqueur des processus de développement et de dégénérescence cérébrale.

Le score d'âge cérébral a été étudié chez des patients schizophrènes au stade chronique (22,199–202). Ces études ont démontré une accélération significative de l'âge cérébral des patients comparé à une population de contrôle. A notre connaissance les études sur le sujet n'ont pas étudié l'évolution des patients psychotiques dans le temps. Pourtant le score d'âge cérébral ayant un caractère évolutif, il est possible que des altérations précoces de ce score soient corrélées au devenir clinique des patients.

L'objectif principal de cette étude était de calculer le score d'âge cérébral de patients ayant présenté un PEP et de les comparer à des sujets sains et des patients schizophrènes. L'objectif secondaire de cette étude était d'étudier la capacité du score d'âge cérébral à prédire la chronicisation à 6 mois du PEP.

## Méthode

### Population PEP

Les patients adressés au CHU de Lille dans le cadre d'un PEP ou d'un épisode psychotique atypique bénéficient dans le cadre du soin d'un protocole de prise en charge standardisée incluant une IRM cérébrale. Le travail présenté ici est une étude observationnelle rétrospective monocentrique des données acquises en soins courants (méthodologie de référence MR-004). La base de données a été déclarée à la CNIL (Commission Nationale Information Libertés) et une information individuelle a été délivrée aux patients inclus.

Nous avons inclus de manière rétrospective, l'ensemble des patients adressés au service de Neuroradiologie du CHU de Lille pour l'exploration d'un PEP entre 2013 et 2020. Pour être inclus les patients devaient être âgés de 12 à 50 ans et avoir bénéficié d'une IRM cérébrale 3T dans les 3 mois suivant le diagnostic de PEP réalisé par un psychiatre. Cette IRM devait impérativement comprendre une séquence 3D T1 interprétable. Le diagnostic du PEP correspondait au Stade 2 de Mc Gorry (183) : c'est à dire l'apparition pour la première fois d'un trouble psychotique (F20-29 Classification Internationale des Maladies, (203)) avec un retentissement fonctionnel significatif (*Global Assessment of Functioning* = 30 - 50), survenu

depuis plus de 7 jours et ayant requis un traitement aigu initial jusqu'à la phase de récupération (3 à 6 mois). Dans ces mêmes conditions, il pouvait également s'agir de l'apparition pour la première fois de trouble de l'humeur (F3-à-39) avec au moins deux symptômes psychotiques conjoints (délire et/ou hallucinations, et/ou désorganisation) d'intensité modérée à sévère. Le diagnostic de PEP était confirmé sur les données des comptes-rendus disponibles sur le système d'information du CHU, avec relecture systématique par un psychiatre. Nous avons exclu systématiquement les patients dont le diagnostic initial n'était pas un premier épisode psychotique, ceux dont l'âge était inférieur ou supérieur aux bornes fixées, et ceux dont nous ne disposons pas de séquence 3D T1 interprétable. Ont été exclus également les patients qui présentaient une lésion détectée par l'IRM qui proposait un diagnostic différentiel à la symptomatologie psychotique du patient. Finalement, nous avons obtenu 85 patients inclus dont 48 ont 6 mois à 1 ans de suivi (Figure 42).

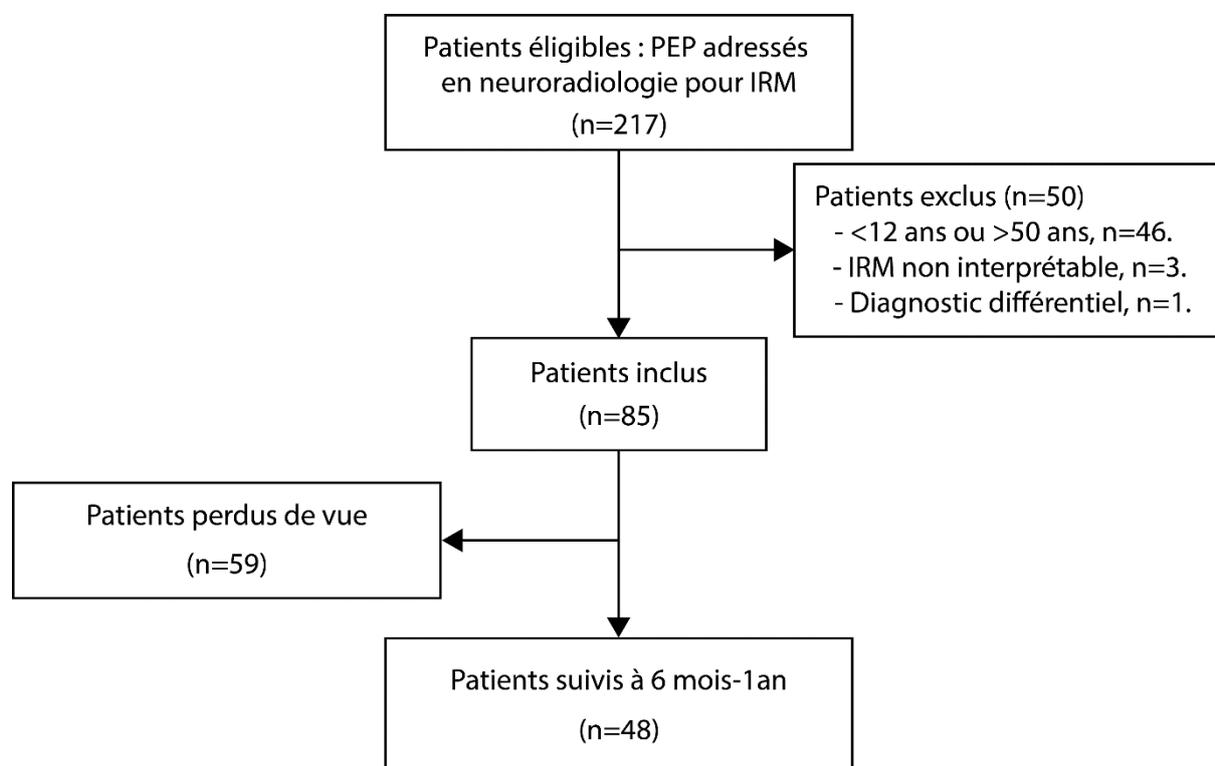


Figure 42 Diagramme de flux des participants de l'étude

Nous avons relevé l'absence ou la présence d'un certain nombre de facteurs péjoratifs connus dans l'évolution du PEP (182), c'est à dire des facteurs de risque d'évolution vers une maladie chronique. Etaient recueillis et cotés de manière binaire :

- le sexe,
- le fait d'être célibataire ou en couple,
- la consommation régulière de cannabis (au moins une prise par semaine),
- le milieu psychosocial défavorisé (milieu carcéral, foyer d'accueil, sans domicile fixe, migrants),
- la présence de symptômes « négatifs » de la psychose : anhédonie, apathie, retrait social, alogie, émoussement affectif,
- l'association à des symptômes dépressifs,
- la présence d'antécédents familiaux définis comme suit : trouble psychotique chez un parent du 1er ou 2ème degré ou trouble bipolaire chez un parent du 1er degré.

Nous avons également relevé chez chacun de ces patients la dose de traitement antipsychotique initiale en équivalent olanzapine en milligrammes par jour (204), cette dernière étant un reflet indirect de la sévérité des symptômes. Quand cela était possible, le devenir clinique des patients PEP à 6 mois-1an était analysé rétrospectivement sur la base des données disponibles dans le système d'information du CHU de Lille. Le pronostic du patient était évalué de manière binaire : rémission de la symptomatologie psychotique (PEP-r) ou persistance / aggravation de la symptomatologie (PEP-p, stade 3a de McGorry (182,183)).

### Population de patients schizophrènes

Nous avons inclus de manière rétrospective l'ensemble des patients adressés au service de Neuroradiologie du CHU de Lille pour épisode psychotique aigu dans le cadre d'une schizophrénie entre 2013 et 2020. Les patients inclus devaient impérativement se situer dans la même tranche d'âge que les sujets PEP c'est à dire être âgés de 12 à 50 ans. De plus la définition de la schizophrénie devait répondre à celle du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (205). Aussi ces patients devaient impérativement avoir bénéficié d'une IRM cérébrale 3T comprenant une séquence 3D T1 interprétable et avec les mêmes paramètres que les patients PEP. Nous avons un total de 24 patients.

### Population contrôle

Nous avons inclus dans ce groupe les témoins sains ayant bénéficié d'une IRM cérébrale 3T dans notre centre sur la même période 2013-2020. Les sujets inclus dans ce groupe devaient également se situer dans la même tranche d'âge (12-50ans) que les patients des deux autres groupes. Ces sujets étaient exempts de toute suspicion de diagnostic neurologique et/ou psychiatrique. Par ailleurs, ils devaient également avoir bénéficié d'une séquence 3D T1 ayant les mêmes paramètres que les autres groupes. Nous avons un total de 31 sujets sains.

Tous les sujets inclus ont bénéficié d'une IRM cérébrale à 3T (Philips Achieva, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) incluant une séquence anatomique 3D T1 de type écho de gradient dont les paramètres étaient les suivants : temps d'écho = 3.3 ms, temps de répétition = 7.2 ms, angle de bascule = 9°, voxel isotropique = 1 × 1 × 1 mm, dimension 256x256x176

## Pré-traitements des images IRM

Des étapes minimales de prétraitement ont été réalisées sur les images 3D-T1 (165). Tout d'abord, les images ont été corrigées des effets d'inhomogénéité du champ magnétique et le crâne a été extrait à l'aide du logiciel VolBrain ([volbrain.upv.es](http://volbrain.upv.es)) (92). Les extractions cérébrales ont été systématiquement vérifiées pour détecter d'éventuelles erreurs (régions cérébrales manquantes) et des corrections manuelles ont été effectuées par un neuroradiologue lorsque cela était jugé nécessaire (11). Ensuite, les images 3D-T1 prétraitées ont été recalées linéairement dans l'espace du MNI et rééchantillonnées à 1mm<sup>3</sup> en utilisant le logiciel SPM ([fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12)). Enfin, la normalisation de l'intensité a été effectuée en utilisant la normalisation min-max. En outre, pour effectuer des corrélations, les volumes cérébraux de matière grise, de matière blanche et de LCR ont été estimés à l'aide du logiciel VolBrain (92).

## Modèle de prédiction d'âge

Pour la prédiction d'âge à partir d'IRM de sujets sains, aussi appelé "âge cérébral", notre modèle était basé sur une architecture de CNN en 3D, détaillée dans le chapitre 1 (Figure 13).

Les paramètres d'entraînement de ce modèle sont les mêmes que ceux de la partie Méthode du Chapitre 2.

Pour tester la performance de notre modèle à travers les âges, nous avons besoin d'un ensemble de test équilibré. L'ensemble de test comprenait 160 IRM, avec 20 images sélectionnées au hasard pour chaque période de 5 ans, de 5 à 45 ans. Avec cette sélection pseudo-aléatoire, nous avons obtenu une distribution plus uniforme que la distribution des âges d'entraînement.

### Correction de la régression vers la moyenne

Comme toutes les méthodes de régression, le modèle d'âge cérébral est soumis au phénomène fondamental de "régression vers la moyenne" (100). Ce biais surestime l'âge chez les jeunes participants et le sous-estime chez les participants plus âgés. Bien que les études aient principalement attribué ce biais à l'incohérence de la distribution du bruit au cours de la vie (57), les raisons en sont encore largement inconnues. Le biais semble plutôt universel, quelles que soient les données, la tranche d'âge, la taille de l'échantillon, et même les méthodes particulières utilisées (apprentissage automatique linéaire, ou méthodes d'apprentissage profond) (101). Pour corriger le phénomène de régression vers la moyenne, nous avons utilisé l'Équation 7 (101).

### Prédiction du score d'âge cérébral des patients

Les poids du modèle entraîné ont été utilisés pour la prédiction de l'âge des contrôles sains et des patients schizophrènes et des patients PEP. Cet âge a été régressé à l'aide de l'Équation 7. Le score d'âge cérébral est la différence entre l'âge cérébral prédit et l'âge chronologique au moment de l'acquisition. Nous avons calculé le z-score pour les trois groupes en prenant le groupe de contrôle comme standard.

## Visualisation du modèle avec Grad-CAM

L'approche Gradient Class Activation Maps (Grad-CAM) utilise les gradients de la couche convolutionnelle finale pour produire une carte mettant en évidence les régions du cerveau utilisées pour la prédiction de l'âge du cerveau (102). L'approche Grad-CAM a été utilisée pour créer une carte moyenne pour chacun des groupes (témoins, participants non-mnésiques et participants mnésiques).

## Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 26.0, IBM corp., Armonk, USA). Les variables quantitatives étaient présentées sous la forme moyenne (+/- déviation standard) et les variables qualitatives sous la forme effectif (pourcentage). La normalité de la distribution des variables était appréciée visuellement.

Nous avons tout d'abord comparé le score d'âge cérébral, l'âge réel et les mesures de volumétrie cérébrale dans chaque groupe (PEP, schizophrénie, sain) à l'aide d'une ANOVA. Lorsqu'une différence inter-groupe significative était observée. Une comparaison 2 à 2 était effectuée à l'aide d'un test de Tukey. La distribution des facteurs de risques cliniques (variables binaires) était comparée à l'aide du test du khi-2.

Afin d'analyser les déterminants du score d'âge cérébral chez les patients du groupe PEP, nous avons ensuite testé l'association entre ce paramètre (variable expliquée) et les facteurs de risques cliniques à l'aide de modèles de régression linéaires bivariés et multivariés.

Enfin, dans le groupe PEP, nous avons évalué la capacité du score d'âge cérébral à prédire le pronostic du patient à 6 mois-1an (variable binaire : persistance vs rémission) à l'aide d'un modèle de régression logistique bivarié et multivarié. La performance du modèle était évaluée par l'aire sous la courbe ROC.

Pour l'ensemble des analyses, une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

### Données démographiques et cliniques au départ

85 patients ont été inclus dans le groupe PEP dont 48 présentant un suivi à 6 mois – 1 an. Le groupe contrôle de sujets sains était composé de 21 participants. Le groupe contrôle de patients schizophrènes était constitué de 24 patients. Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le Tableau 4. Les trois groupes avaient une distribution de l'âge significativement différente. Le groupe schizophrène était plus sujet à des symptômes dépressifs, à être célibataire et à vivre dans un milieu psychosocial défavorable. De plus sans être significatif, il avait une tendance à avoir des symptômes négatifs.

Tableau 4 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

	PEP	Schizophrénie	Sain	Effet / P-value
<b>N</b>	85	24	31	$p < 0.001^{**}$
<b>Âge (années)</b>	$23.8 \pm 7.2$	$27.4 \pm 9.9$	$31.0 \pm 9.0$	$p = 0.04^{**}$
<b>Sexe Masculin</b>	50 (58.8%)	19 (79.2%)	9 (42.9%)	$p = 0.045^{**}$
<b>Antécédents familiaux</b>	22 (28.2%)	2 (8.3%)		$p = 0.11$
<b>Cannabis</b>	39 (45.9%)	15 (62.5%)		$p = 0.11$
<b>Symptômes dépressifs</b>	22 (26.2%)	10 (41.7%)		$p < 0.001^{**}$
<b>Symptômes négatifs</b>	16 (19%)	15 (62.5%)		$p = 0.053$
<b>Célibat</b>	68 (80%)	23 (95.8%)		$p < 0.001^{**}$
<b>Milieu psychosocial défavorable</b>	28 (33.7%)	17 (70.8%)		$p < 0.001^{**}$
<b>Équivalent olanzapine (mg/j)</b>	$10 \pm 7$	$21 \pm 34$		$p = 0.007^{**}$

Abréviations : PEP = premier épisode psychotique

\*\*  $p\text{-value} < 0,05$

## Prédiction de l'âge à partir des données de neuro-imagerie

Le modèle avait été entraîné sur un jeu de données de 2743 sujets sains issus de bases de données en libre accès sur une échelle d'âge de 6 à 44 ans. Les sujets sains avaient une moyenne d'âge de 27.9 ans comptant 1413 femmes (51%) (Figure 43 (a)). Pour tester le modèle nous avons un autre jeu de données regroupant 160 sujets sains, homogènes en âge et non vus pendant l'entraînement (Figure 43 (b)). La performance de notre modèle sur notre jeu de test nous retourne une MAE de 1.8 ans.

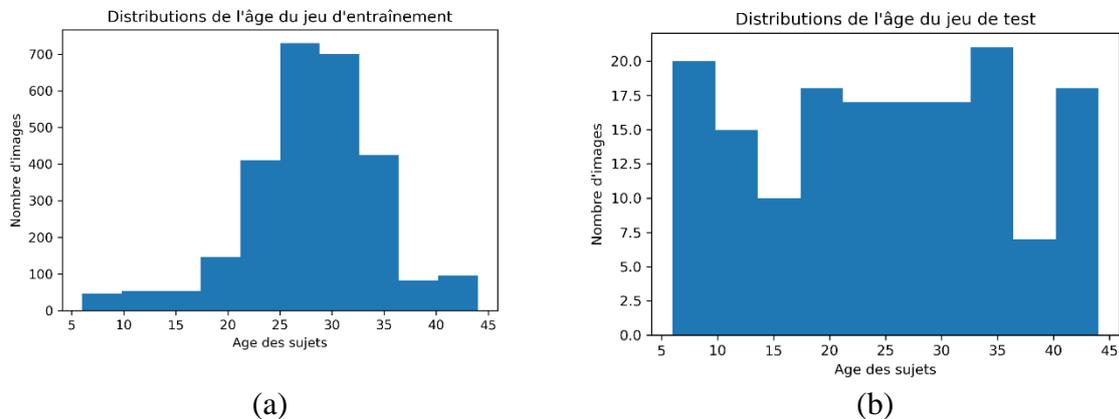


Figure 43(a) Distribution par âge des sujets de l'ensemble d'entraînement. (b) Distribution par âge des sujets de l'ensemble de test. Nous avons sélectionné de manière aléatoire 20 images tous les 5 ans afin d'obtenir une distribution uniforme d'images à travers l'âge.

## Les cartes d'activation

Les cartes d'activation issues de la méthodologie Grad-CAM nous montrent que les régions préfrontales avec une prédominance gauche sont les plus utilisées par le modèle de prédiction d'âge cérébral (Figure 44).

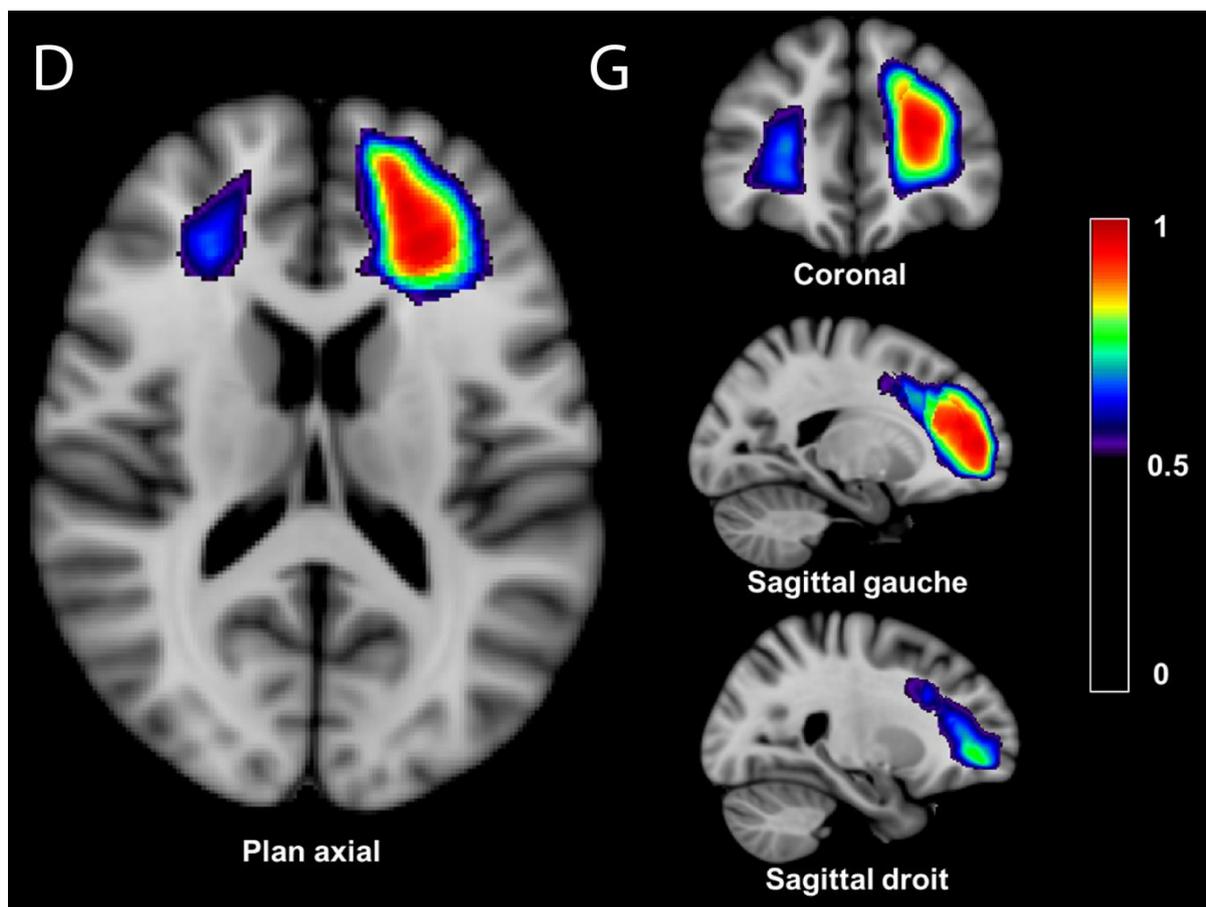


Figure 44 : Carte d'activation Grad-CAM superposée à un cerveau moyen dans l'espace du MNI. L'échelle colorimétrique représente le poids de chaque voxel dans l'estimation de l'âge cérébral

Abréviations : Grad-CAM = Gradient Class Activation Maps ; G = gauche ; D = droite

### Analyse du score d'âge cérébral

Tableau 5 : Score d'âge cérébral et caractéristiques volumétriques des sujets inclus

	Sain	PEP	Schizophrénie	Effet / P-value
<b>N</b>	21	85	24	
<b>Score d'âge cérébral</b>	0.0 ± 1.0	0.9 ± 0,8	1.4 ± 0.5	< 0.001**
<b>Cerveau total (%)</b>	86.2 ± 3.3	86.0 ± 2.6	85.8 ± 4.0	0.90
<b>Matière grise (%)</b>	50.2 ± 3.2	50.4 ± 3.4	49.8 ± 4.7	0.76
<b>Substance blanche (%)</b>	35.9 ± 2.7	35.7 ± 2.6	36.0 ± 2.8	0.86
<b>Hémisphères (%)</b>	74.7 ± 3.1	74.9 ± 2.4	74.7 ± 3.9)	0.94
<b>Cervelet (%)</b>	9.9 ± 0.6	9.6 ± 0.9	9.5 ± 0.9	0.16

<b>Putamen (%)</b>	0.63 ± 0.08	0.64 ± 0.06	0.62 ± 0.08	0.48
<b>Noyaux Caudés (%)</b>	0.54 ± 0.07	0.55 ± 0.05	0.51 ± 0.06	0.052
<b>Thalamus (%)</b>	0.83 ± 0.08	0.84 ± 0.07	0.83 ± 0.06	0.75
<b>Hippocampes (%)</b>	0.54 ± 0.04	0.54 ± 0.05	0.53 ± 0.06	0.75

Abréviations : PEP = premier épisode psychotique

\*\*  $p$ -value < 0,05

Les caractéristiques des volumes cérébraux ainsi que les scores d'âge cérébral ont été résumées dans le Tableau 5. Le score d'âge cérébral du groupe PEP est significativement plus élevé que celui du groupe des sujets sains ( $p < 0.001$ ) mais significativement moins élevé que le groupe de patients schizophrènes ( $p = 0.01$ ) (Figure 45). Concernant la volumétrie cérébrale, les groupes ne montrent pas de différences significatives.

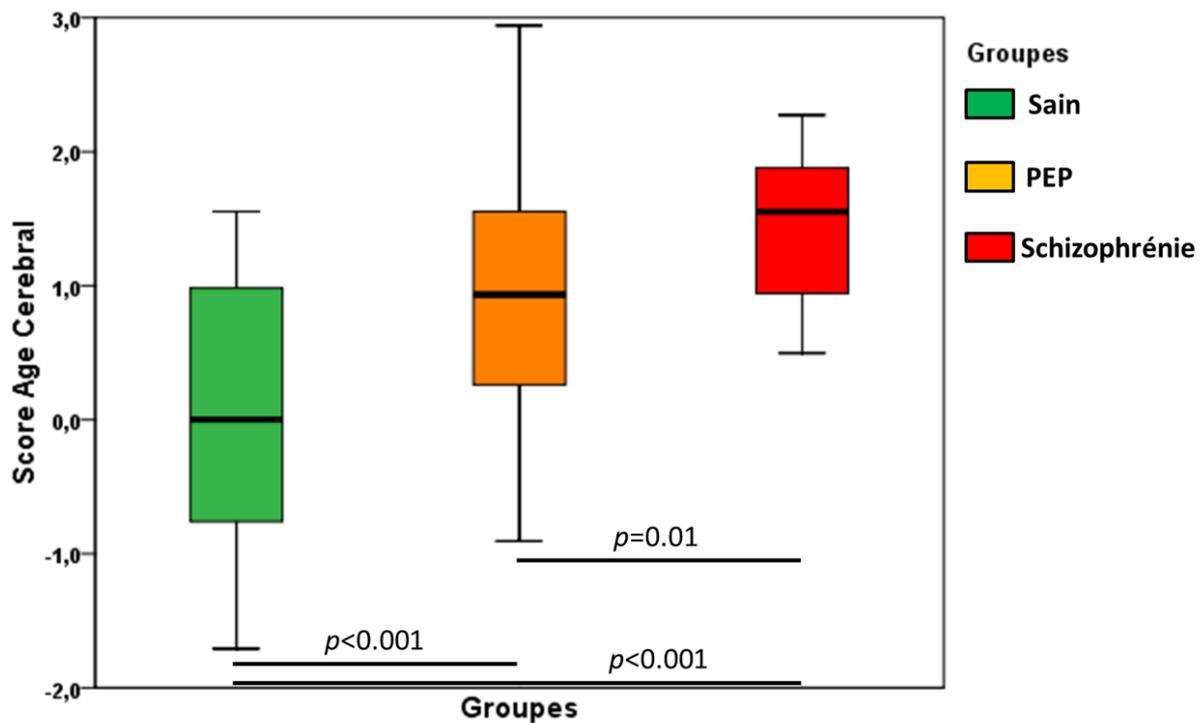


Figure 45 Boîtes à moustaches représentant la distribution du score d'âge cérébral dans chaque groupe.

Abréviations : PEP = premier épisode psychotique

## Facteurs prédictifs du score d'âge cérébral chez les patients PEP

L'impact des différents facteurs cliniques et socio-démographiques est résumé dans le Tableau 6. Seul le milieu psycho-social défavorable était significativement associé au score d'âge cérébral.

Tableau 6 : Impact des facteurs cliniques sur le score d'âge cérébral chez les patients PEP

	<b>Béta</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Effet / P-value</b>
<b>Sexe masculin</b>	-0.001	[-0.347 ; 0.344]	0.99
<b>Célibat</b>	0.275	[-0.146 ; 0.697]	0.20
<b>Cannabis</b>	0.100	[-0.329 ; 0.354]	0.94
<b>Symptômes dépressifs</b>	0.173	[-0.215 ; 0.561]	0.89
<b>Milieu psycho-social défavorable</b>	0.410	[0.057 ; 0.764]	0.02
<b>Symptômes négatifs</b>	0.030	[-0.407 ; 0.466]	0.89
<b>Antécédents familiaux</b>	0.063	[0.323 ; 0.450]	0.75
<b>Equivalent olanzapine</b>	-0.020	[-0.043 ; 0.003]	0.09

Modèle de régression linéaire simple avec le score d'âge cérébral comme variable expliquée.

## Prédiction du risque de chronicisation

Parmi les 85 patients PEP, nous disposons du suivi clinique à 6 mois - 1 an pour 48 d'entre eux. Les caractéristiques des patients perdus de vue sont présentées dans l'Annexe 8. Les patients perdus de vue ont un score d'âge cérébral significativement plus faible par rapport aux patients suivis ( $0.7 \pm 0.7$  vs  $1.1 \pm 0.8$  ;  $p=0.046$ ).

Parmi les patients suivis à 6 mois - 1 an, 24 présentaient une réduction significative de la symptomatologie psychotique à 6 mois – 1 an (groupe PEP-r) et 24 d'entre eux ne présentaient pas de réduction significative de cette symptomatologie dans ce délai (groupe PEP-p). Les caractéristiques cliniques, socio-démographiques, et le score d'âge cérébral de ces deux sous-groupes sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Valeurs pronostiques du score d'âge cérébral et des facteurs de risque cliniques : analyse bivariée

<b>Analyse bivariée</b>	<b>PEP-r (n=24)</b>	<b>PEP-p (n=24)</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC95%</b>	<b>Effet / P-value</b>
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------	--------------	----------------------------

<b>Score d'âge cérébral Pas=0.1</b>	0.5 ± 0.5	1.6 ± 0.6	1.38	[1.17-1.63]	<0.001**
<b>Age réel Pas=1</b>	26.6 ± 9.5	19.8 ± 3.1	0.84	[0.73-0.96]	0.01**
<b>Sexe masculin</b>	15 (62.5%)	14 (58.3%)	0.84	[0.26-2.68]	0.77
<b>Antécédents familiaux</b>	7 (29.2%)	8 (33.3%)	1.07	[0.31-3.72]	0.92
<b>Cannabis</b>	11 (45.8%)	14 (58.3%)	1.66	[0.53-5.18]	0.39
<b>Symptômes dépressifs</b>	5 (20.8%)	8 (33.3%)	2.03	[0.55-7.48]	0.38
<b>Symptômes négatifs</b>	4 (16.7 %)	6 (25%)	1.77	[0.43-7.31]	0.43
<b>Célibat</b>	19 (79.2%)	20(83.3%)	1.32	[0.31-5.65]	0.71
<b>Milieu psycho-social défavorable</b>	4 (16.7%)	11 (45.8%)	4.35	[1.13-16.85]	0.03**
<b>Équivalent Olanzapine Pas =1</b>	9 ± 6	10 ± 5	1.03	[0.92-1.14]	0.65

Modèle de régression logistique visant à prédire la persistance ou l'aggravation des symptômes à 6 mois - 1 an.

Abréviations : PEP = premier épisode psychotique

\*\* p-value<0,05

En analyse univariée, un score d'âge cérébral plus élevé, un âge réel plus faible et un milieu psycho-social défavorable étaient significativement associés à une récurrence du patient (Tableau 7). En analyse multivariée, seul le score d'âge cérébral restait indépendamment associé au risque de chronicisation à 6 mois – 1 an (Tableau 8).

Tableau 8 : Valeurs pronostiques du score d'âge cérébral et des facteurs de risques cliniques : analyse multivariée (n=48).

Analyse multivariée	Odds ratio	IC95%	Effet / P-value
<b>Score d'âge cérébral Pas=0.1</b>	1.50	[1.14-1.96]	0.004
<b>Age réel Pas=1</b>	0.81	[0.62-1.06]	0.13
<b>Milieu psycho-social défavorable</b>	0.63	[0.04-10.0]	0.74

Modèle de régression logistique visant à prédire la persistance ou l'aggravation des symptômes à 6 mois – 1 an

Abréviations : PEP = premier épisode psychotique

\*\* p-value<0,05

L'aire sous la courbe *receiver operating characteristic* (ROC) pour la prédiction du risque de chronicisation à 6 mois était de 0.92 [IC95% = 0.85-1.00] pour le score d'âge cérébral, contre 0.83 [0.71-0.95] pour un modèle clinique associant âge réel et milieu psychosocial défavorable (Figure 46). L'aire sous la courbe d'un modèle mixte associant score d'âge cérébral, âge réel et milieu psycho-social était de 0.95 [0.90-1.00].

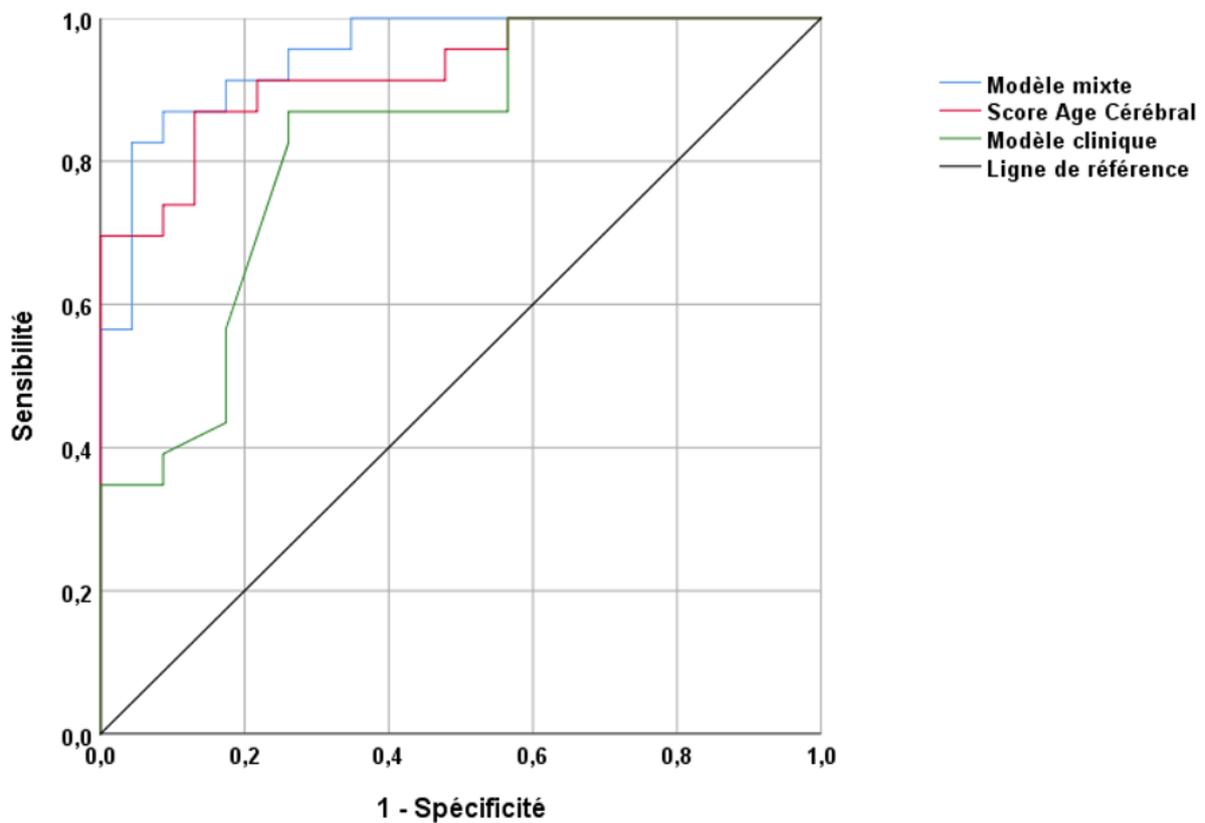


Figure 46 Courbe ROC évaluant la performance du score d'âge cérébral, d'un modèle clinique associant âge réel et milieu psycho-social et d'un modèle mixte associant score d'âge cérébral, âge réel, milieu psycho-social défavorable

## Discussion

Notre étude a montré que chez les patients PEP le score d'âge cérébral connaît une accélération comparativement aux sujets sains, mais qu'il reste significativement moins altéré que le groupe de patients schizophrènes. Seul le milieu psycho-social défavorable semblait avoir un impact parmi les risques connus péjoratifs. L'analyse des deux sous-groupes de patients dont le suivi entre 6 mois et 1 an a montré une plus forte accélération de l'âge cérébral chez les patients connaissant une aggravation de la symptomatologie versus les

patients en rémission significative. Le score d'âge cérébral pourrait donc avoir un impact fort dans la prédiction du devenir clinique des patients PEP.

L'étude de Koutsouleris et al (200) a étudié le score d'âge cérébral chez 68 sujets au stade tardif qui s'approchait des critères de notre groupe. Les patients schizophrènes ont un score d'âge cérébral significativement plus élevé (+2.7) que les sujets sains du groupe contrôle. L'étude de Hajek et al (199) a étudié le score d'âge cérébral chez des patients ayant un PEP, âgés de 15 à 35 ans. Ces patients présentaient aussi une accélération significative de leur âge cérébral avec un score d'âge cérébral à +2.64 comparativement au groupe contrôle. Dans notre étude, le score d'âge cérébral chez les patients PEP connaît une augmentation significative de +0.9 comparativement à nos patients sains. La cohorte étant composée de 85 patients, elle est la plus grande des études sur le sujet. De plus, notre modèle de prédiction d'âge cérébral se base sur des CNN, alors que les deux autres études utilisaient des méthodes d'apprentissage automatique classique comme le *Support Vector Machine* pour l'étude de Koutsouleris et al et le *Relevance Vector Regression* pour l'étude de Hajek et al. D'après notre revue de la littérature, c'est la première fois qu'une architecture de CNN est utilisée pour le calcul du score d'âge cérébral dans une telle cohorte de patients PEP. Les patients schizophrènes ont montré une accélération plus rapide du score d'âge cérébral que chez les patients PEP. Ce résultat est concordant avec ceux de la littérature, où les patients schizophrènes connaissent un vieillissement cérébral accéléré allant de + 2,6 (206) à +7,8 (202,206). Notre étude ne comportait qu'un nombre restreint de sujets schizophrènes par rapport aux autres études disponibles.

Parmi les facteurs péjoratifs dans l'évolution d'un PEP, seul le milieu psycho-social était corrélé positivement avec le score d'âge cérébral des sujets. Ce résultat n'avait pas été retrouvé dans l'étude de Koutsouleris (200). Cette différence peut venir du fait que nous n'avons pas utilisé les mêmes critères pour le recueil rétrospectif des caractéristiques qualitatives. Le milieu psycho-social difficile est depuis longtemps un risque connu associé au développement de maladies psychiatriques avec une prévalence bien supérieure par rapport à la population générale (207–211). Les mécanismes de l'impact du milieu psycho-social défavorable bien qu'étant encore très discutés (212), il a été montré que ces populations reflètent indirectement la présence d'autres facteurs péjoratifs (213) (niveau d'éducation faible, consommation de toxiques et traumatismes dans l'enfance).

Nous avons créé deux sous-populations de notre groupe de patient PEP : le sous-groupe PEP-r les patients qui présentaient une réduction significative de la symptomatologie et les autres dans le sous-groupe PEP-p. La valeur du score d'âge cérébral était statistiquement plus élevée chez le groupe PEP-p (+1.6) que chez le groupe PEP-r (+0.5). Le groupe PEP-p a donc un score d'âge cérébral équivalent à celui du groupe contrôle schizophrène. Ces résultats soutiennent l'hypothèse suggérée par l'étude de Hajek et al (199) d'une perturbation cérébrale survenant précocement chez les patients atteints de psychose chronique. L'étude de Shahab et al (202) a montré que les modifications cérébrales reflétées par le score d'âge cérébral étaient plus marquées chez des patients schizophrènes de moins de 50 que chez les patients de plus de 50 ans. Ils ont donc émis l'hypothèse que les modifications de la structure cérébrale devaient survenir précocement dans l'évolution de la maladie. Les résultats de l'étude Koutsouleris et al (200) montrent une évolution plus progressive du score d'âge cérébral en fonction des différents stades de la maladie. Les études sur le score d'âge cérébral semblent soutenir l'hypothèse que les changements cérébraux responsables de la schizophrénie ont lieu précocement dans l'évolution de la maladie bien avant les premiers symptômes chroniques.

Nous n'avons pu recueillir la durée de psychose non traitée du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Pour l'intensité de la symptomatologie initiale, traduit par la dose initiale d'anti-psychotique, ni de la présence de symptômes négatifs, du sexe masculin ou de la consommation de cannabis, aucun impact significatif n'a été retrouvé. Seuls le score d'âge cérébral, l'âge réel et le milieu psycho-social défavorable parmi les variables connues pour être péjoratifs ont montré être utiles à la prédiction du risque de chronicisation à 6 mois 1 an. Parmi eux, le score d'âge cérébral s'est montré être le meilleur de ces facteurs prédictifs. Comme l'attestent les données de la littérature, il est toujours difficile d'obtenir des marqueurs cliniques ou sociodémographiques fiables de ce risque évolutif, de ce fait le score d'âge cérébral se révèle très pertinent pour prédire le risque évolutif de ces patients.

Nos résultats sur l'étude du score d'âge cérébral chez les différentes populations peuvent s'intégrer dans un modèle plus global de la physiopathologie, de la psychose chronique, de la schizophrénie. Nos résultats soutiennent que des perturbations au niveau cérébral précoces surviennent avant la chronicisation des symptômes, ce qui est en faveur de l'hypothèse d'une origine neurodéveloppementale de la maladie (197,214). L'apparition de la maladie psychotique surviendrait à la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte qui sont marqués

par l'émergence de ces troubles entre 18 et 25 ans (214). Il est possible que ces troubles se produisent sur une structure cérébrale déjà perturbée durant la période pré et péri-natale. Ces troubles ont été étudiés en imagerie et ont montré des anomalies progressives entraînant au niveau cortical une perte de substance grise excessive du cortex préfrontal, temporal et du système limbique (190,215,216). Il est acquis aussi que les patients schizophrènes présentent des altérations de la matière blanche notamment concernant les faisceaux de fibres connectant les cortex préfrontaux (217). Nos résultats comme ceux de la littérature (199,200,202) montrent que l'altération du score d'âge cérébral, sous la forme d'un vieillissement cérébral accéléré, retrouvée chez ces jeunes patients PEP et schizophrènes peut être le témoin indirect de ces phénomènes cérébraux vus précédemment.

D'autres études (218) opposent l'hypothèse neurodéveloppementale à un mécanisme neurodégénératif dans la psychose. Le processus serait dégénératif progressif conduisant à une aggravation clinique inexorable et systématique des patients. A l'appui de cette hypothèse, le fait que les patients schizophrènes connaissent un déclin cognitif plus rapide que les populations de sujets sains. De plus, ils sont plus sensibles que les populations contrôles à des maladies liées au vieillissement (219,220). De ce fait, l'étude de Nedadic et al. conclut que l'augmentation du score d'âge cérébral retrouvée dans leur cohorte de schizophrènes par rapport aux sujets sains est liée à un mécanisme neurodégénératif dans la maladie psychotique.

D'après l'étude de Kochunov (198) les modèles neurodéveloppementaux et neurodégénératifs ne sont pas incompatibles. Plusieurs modèles sont proposés pour expliquer ces différentes trajectoires de maturation à la fois des faisceaux de matière blanche et du cortex. Deux de ces modèles peuvent s'intégrer à nos résultats. Le premier modèle propose une trajectoire de maturation chez les patients psychotiques qui suivrait la même courbe que chez les patients indemnes mais qui serait réduite tout au long de la vie. Le deuxième modèle propose une perturbation survenant précocement et marquant un arrêt dans la trajectoire de maturation survenant avant l'apparition des manifestations de la maladie et créant par la suite un décalage entre les trajectoires de maturation, prenant l'apparence d'un vieillissement accéléré.

La méthode Grad-CAM a mis en évidence les régions cérébrales utilisées par le modèle pour effectuer sa prédiction d'âge cérébral. Les cartes d'attention obtenues ont montré que le modèle utilisait préférentiellement des zones associées au cortex frontal.

Notre étude comporte certaines limites. Les groupes de contrôle ne sont pas totalement comparables du fait de leurs faibles nombres et d'une différence significative de l'âge. Par ailleurs le caractère rétrospectif du recueil des données peut être mis en cause, les informations étant parfois manquantes ou imprécises, ce qui explique un nombre non-négligeable de perdus de vue parmi les patients PEP et le non-recueil de données qui auraient pu être intéressantes notamment la durée de psychose non traitée ou l'observance du traitement. La durée du suivi des patients n'est pas suffisamment longue pour avoir une idée véritable du devenir clinique des patients, car la maladie évolue couramment pendant 5 ans après les manifestations initiales.

## Conclusion

Le score d'âge cérébral semble être un biomarqueur pertinent pour refléter les altérations cérébrales associées au premier épisode psychotique. Les premiers résultats pour une utilisation pronostique sont encourageants mais devront être confirmés par une étude prospective longitudinale de plus grande ampleur.

## Chapitre 4 : L'accident vasculaire cérébral

Cette étude est encore en cours, vous trouverez ici les discussions des premiers résultats obtenus.

### Contexte

Dans les pays développés, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est la principale cause de handicap physique chez les adultes, la deuxième cause de démence et la troisième cause de décès (après les maladies coronariennes et les cancers) (221). Un accident vasculaire cérébral double le risque de démence (222). La prévalence de la démence post-AVC, définie comme toute démence survenant après un AVC, est susceptible d'augmenter à l'avenir (223) en raison de la baisse de la mortalité après un AVC (224) et du vieillissement des populations. Les démences post-AVC sont l'une des principales causes de dépendance chez les survivants et comprennent toute démence après un AVC, quelle qu'en soit la cause : lésions vasculaires, pathologie d'Alzheimer, modifications de la substance blanche ou combinaison de ces éléments (222). Le concept de démence post-AVC est utile pour les patients qui sont suivis après un AVC avant que leur démence puisse être diagnostiquée comme étant soit une démence vasculaire (VaD), soit une démence dégénérative (en particulier la maladie d'Alzheimer), soit une démence mixte (démence résultant de la coexistence de lésions vasculaires du cerveau et de lésions neurodégénératives). La VaD est une conséquence directe des infarctus cérébraux, des hémorragies et des altérations de la matière blanche (225). Mais tous les patients qui ont subi un AVC ne sont pas atteints de démence vasculaire.

Des études (226–230) ont montré que les patients atteints de démence post-AVC ont un taux de mortalité plus élevé que les patients non atteints de démence, indépendamment de l'âge et des comorbidités (226). Le taux de mortalité à long terme est deux à six fois plus élevé chez les patients atteints de démence post-AVC, après ajustement des facteurs démographiques, des maladies cardiaques associées, de la gravité de l'AVC et de la récurrence de l'AVC (229,231–233). Chez les patients atteints de démence préexistante, le taux de mortalité est deux à cinq fois plus élevé (232,233). Un risque accru de démence à la suite d'un AVC a

également été associé à un faible niveau d'éducation, à un âge avancé, à un déclin cognitif antérieur à l'AVC insuffisant pour être qualifié de démence, à une dépendance vis-à-vis d'autrui antérieure à l'AVC, au diabète, à un infarctus du myocarde, à une fibrillation auriculaire, à des crises d'épilepsie, à une septicémie, à des arythmies cardiaques, à une insuffisance cardiaque congestive, à une atrophie cérébrale globale et à une atrophie du lobe temporal médian, ainsi qu'à des modifications de la substance blanche (222).

Les causes les plus courantes de démence post-AVC sont la VaD, la maladie d'Alzheimer et la démence mixte, et elles ont des biomarqueurs et des prédicteurs (234–242). L'augmentation de l'âge est un déterminant majeur de la démence post-AVC sans être un véritable marqueur (229,234–240,243–252). La plupart des études ont montré qu'un déficit clinique plus sévère au début de la maladie est associé à un risque plus élevé de démence post-AVC (235,238,239,253). Par conséquent, le déclin cognitif avant l'AVC (sans démence), évalué par des questionnaires standardisés, est également associé à un risque plus élevé de démence post-AVC après 3 mois (234,254,255) et 3 ans (222,239). Lorsqu'un AVC, survient chez un patient présentant une pathologie d'Alzheimer asymptomatique, la période de la maladie d'Alzheimer préclinique peut être raccourcie (256). Les gènes impliqués dans les voies de production ou d'élimination de l'amyloïde (apolipoprotéine E et peut-être préséniline et APP) peuvent conférer une susceptibilité à développer une démence après une lésion cérébrale vasculaire (257–263). Le LCR peut être un biomarqueur de la MA et des démences post-AVC. Les niveaux de peptide A $\beta$ -42 et de protéine tau dans le LCR sont des marqueurs sensibles de la MA, ils ont montré la plus faible spécificité dans la VaD (264).

La neuro-imagerie dans les démences post-AVC fournit des informations significatives et joue un rôle important dans le diagnostic des démences post-AVC. L'IRM représente la modalité de neuro-imagerie la plus importante dans les démences post-AVC car elle présente une spécificité et une sensibilité plus élevées pour détecter les substrats pathologiques (265). Grâce à l'IRM des signes de la maladie des petits vaisseaux cérébraux, ainsi que l'atrophie cérébrale globale et l'atrophie du lobe médio-temporal ont été reconnues comme des déterminants et des prédicteurs de la démence post-AVC (266). Les lésions vasculaires associées aux démences post-AVC se trouvent principalement dans les zones cérébrales sous-corticales, notamment dans les circuits de la matière blanche sous-frontale et orbitofrontale. Ces lésions comprennent des infarctus uniques dans des zones stratégiques telles que le thalamus dominant ou le gyrus angulaire, les zones profondes du lobe frontal et l'hémisphère

gauche, ainsi que des infarctus cérébraux dans les deux hémisphères et des infarctus volumineux atteignant un seuil critique de perte ou de lésion des tissus cérébraux (267). En outre, elle contribue à la prédiction du déclin cognitif après un AVC ; par exemple, l'atrophie de l'hippocampe est un facteur prédictif important de l'issue de la démence post-AVC (265,268). De plus, les patients victimes d'un AVC léger ou modéré présentant des lésions préexistantes de la matière blanche sont plus vulnérables aux troubles cognitifs, indépendamment des nouvelles lésions ischémiques (269). Les résultats de l'étude SMART-MR suggèrent que l'interaction entre l'atrophie cérébrale et les hyperintensifications ou infarctus de la substance blanche pourrait aggraver le déclin cognitif (270). Les biomarqueurs présentés ne sont pas toujours fiables et ne décrivent pas l'avenir des patients. La variable qui a le plus d'influence sur le devenir du patient est son âge, alors que pourtant c'est une variable qui ne prend pas en compte l'état cérébral du patient (271). Le score d'âge cérébral, peut être facilement calculé pour donner l'état du cerveau à un instant donné. Il pourrait déterminer si les patients ont déjà une déficience préexistante afin de prédire le risque de développer une démence post-AVC.

En ce qui concerne l'AVC aigu, il a été estimé que pendant l'AVC ou l'accident ischémique transitoire, par rapport au taux normal de perte neuronale dans le vieillissement du cerveau, le cerveau ischémique vieillit de 3,6 ans par heure sans traitement (272). En outre, il a été démontré que l'effet de l'AVC sur la fonction cognitive équivaut à un vieillissement de 7,9 ans (273). Le cerveau subit donc des changements considérables. Certaines études ont montré que l'âge cérébral des survivants d'un AVC semblait accélérer par rapport à celui de témoins sains appariés selon l'âge, ce qui met en évidence l'impact de l'AVC sur la trajectoire de vieillissement du cerveau (274,275).

Il est difficile de savoir si un patient victime d'un AVC est déjà atteint d'une pathologie neurodégénérative. Aujourd'hui, cette information est obtenue grâce à *The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) (276). L'IQCODE est un questionnaire qui peut être rempli par un parent ou un autre soutien du patient afin de déterminer si les fonctions cognitives de cette dernière ont décliné. L'IQCODE répertorie 26 situations de la vie quotidienne dans lesquelles une personne doit faire appel à sa mémoire ou à son intelligence. Chaque situation est évaluée par un proche en fonction de l'importance des changements survenus au cours des 10 dernières années, en utilisant une échelle de 1 à 5.

Même si l'IQCODE présente une forte corrélation avec les tests classiques de dépistage de la démence, tels que le MMSE, les réponses aux questionnaires reste subjectif (277). L'objectif de cette étude est de calculer de score d'âge cérébral obtenu par l'hémisphère controlatéral et de comparer son pouvoir prédictif à celui de l'IQCODE pour détecter les troubles cognitifs post-AVC.

## Méthode

### Population AVC

L'ensemble des analyses ont été réalisées à partir de données provenant de la cohorte STROKDEM (« Etude des facteurs influençant l'apparition de démences post-AVC », ClinicalTrials.gov #NCT01330160). Il s'agit d'une étude monocentrique à Lille, coordonnée par le Pr Régis Bordet, consistant d'un suivi clinique, biologique, neuropsychologique et radiologique sur 5 ans de patients ayant subi un premier AVC ischémique.

Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent respecter les critères d'inclusion suivants : avoir subi un accident ischémique dans les dernières 72 heures, être âgé de 18 ans minimum, ne pas avoir subi d'AVC antérieurement, ne pas présenter de signes de démence (déterminés par un IQCODE inférieur ou égal à 64), ne pas présenter une hémorragie secondaire à l'AVC, ne pas avoir des contre-indications à l'examen IRM et parler français. L'ensemble des patients inclus ont signé un consentement d'accord auprès du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV (référence : 2009-A0011-56, 17 Mars 2009). Les patients réalisent un bilan clinique, biologique et une imagerie IRM à 72 heures, 6 mois, 36 mois et 60 mois après AVC.

A partir de 6 mois post-AVC et pour chaque temps du suivi, un diagnostic des fonctions cognitives a été réalisé à partir de tests neuropsychologiques. Sept domaines cognitifs ont été définis : la mémoire, le langage, la praxie, l'attention, les fonctions exécutives, les fonctions de reconnaissances et les capacités visuospatiales. Les scores de chaque test ont été comparés par rapport à une base de données française normative appariée en âge, sexe et niveau

d'éducation. Un diagnostic de trouble cognitif a été posé si au moins un des domaines est affecté, c'est-à-dire un score en deçà de 1,65 fois la déviation standard en dessous de la moyenne des données normatives.

Une IRM cérébrale a été réalisée au sein de la plateforme d'Imagerie du Vivant et Fonctions (Liife) 72 heures puis 6, 36 et 60 mois après AVC. L'ensemble des images ont été acquises sur une IRM 3 Tesla Philips (Achieva, Philips, Pays Bas) avec une antenne tête et cou 16 canaux. Pour les temps M6, M36 et M60 le protocole d'imagerie était similaire et comprenait les séquences sans injection suivantes : 3DT1 écho de gradient (EG), T2\*, IRM fonctionnelle (IRMf) de repos, tenseur de diffusion (2\*15 directions) et FLAIR. Au temps 72 heures après AVC, le protocole IRM comprenait des séquences 3DT1 à écho de gradients sans injection, T2\*, FLAIR, Diffusion ainsi qu'une séquence de tenseur de diffusion réduite à 1\*15 directions et une séquence d'Angiographie par Résonance Magnétique avec injection de gadolinium.

A partir de l'image IRM de diffusion acquise 72h post-AVC, les lésions ont été segmentées manuellement puis leur volume mesuré à l'aide de l'échelle de Fazekas (278).

## Population contrôle

3227 IRM provenant de 2065 participants en bonne santé (48% d'hommes, âge moyen = 33,6 ± 12,3 ans, âgé de 18 à 85 ans) ont été inclus dans l'étude. Les données ont été compilées à partir de sources publiques mises à disposition via diverses initiatives de partage de données (Annexe 7). Aucun participant ne souffrait de maladie neurologique ou psychiatrique. Nous avons conservé uniquement les images acquises en IRM 3T en utilisant la séquence 3D-T1. Le consentement du sujet a été obtenu par chaque site d'étude local et chaque contribution a été approuvée sur le plan éthique.

Ces images ont été divisées en trois ensembles de données : un ensemble de données de contrôle pour comparaison de groupe aux patients de la cohorte STROKDEM, un ensemble de données d'entraînement pour entraîner et optimiser notre modèle et un ensemble de données pour tester ses performances.

Pour notre ensemble de données de contrôle, nous avons utilisé des images de 116 sujets sains, appariés selon l'âge et le sexe, provenant de la Parkinson's progression markers initiative (PPMI) ([www.ppmi-info.org/data](http://www.ppmi-info.org/data)) et de l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ([adni.loni.usc.edu](http://adni.loni.usc.edu)). Ces images ont été acquises par des scanners des trois principaux fabricants d'IRM (General Electric, Philips, Siemens). Ces données n'ont jamais été utilisées pour l'entraînement, l'hyperparamétrage ou le test de notre modèle d'âge cérébral.

Les ensembles d'entraînement et de test étaient composés de 3083 acquisitions d'IRM de 1955 sujets et de 144 acquisitions d'IRM de 110 sujets provenant de 6 initiatives de partage de données (Information eXtraction from Images (IXI), Human Connectome Project (HCP), Center Of Biomedical Research Excellence (COBRE), Mind Clinical Imaging Consortium (MCIC), Neuromorphometry by Computer Algorithm Chicago (NMorphCH), enhanced Nathan Kline Institute-Rockland Sample (NKI-RS) ; plus de détails dans l'Annexe 7).

## Pré-traitements des images IRM

Des étapes minimales de prétraitement ont été réalisées sur les images 3D-T1 (165). Tout d'abord, les images ont été corrigées des effets d'inhomogénéité du champ magnétique et le crâne a été extrait à l'aide du logiciel VolBrain ([volbrain.upv.es](http://volbrain.upv.es)) (92). Les extractions cérébrales ont été systématiquement vérifiées pour détecter d'éventuelles erreurs (régions cérébrales manquantes) et des corrections manuelles ont été effectuées par un neuroradiologue lorsque cela était jugé nécessaire (11). Ensuite, les images 3D-T1 prétraitées ont été recalées linéairement dans l'espace MNI et rééchantillonnées à  $1\text{mm}^3$  en utilisant le logiciel SPM ([fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12](http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12)). Enfin, la normalisation de l'intensité a été effectuée en utilisant la normalisation min-max. En outre, pour effectuer des corrélations, les volumes cérébraux de matière grise, de matière blanche et de LCR ont été estimés à l'aide du logiciel VolBrain (92). Ensuite les hémisphères du cerveau ont été séparés pour créer deux images séparées.

## Modèle de prédiction d'âge

Pour la prédiction d'âge à partir d'IRM de sujets sains, aussi appelé "âge cérébral", notre modèle était basé sur une architecture de CNN en 3D, décrit dans le chapitre 1. Cette architecture a été inspirée par Cole et al. (57), qui est à la fois simple et efficace pour la prédiction de l'âge du cerveau à partir d'images 3D-T1 (Figure 47). Cette fois trois modèles ont été entraînés, un modèle prenant en entrée une image 3D-T1, un modèle prenant en entrée une image de l'hémisphère droit du 3D-T1 et un dernier modèle prenant en entrée l'hémisphère gauche du 3D-T1.

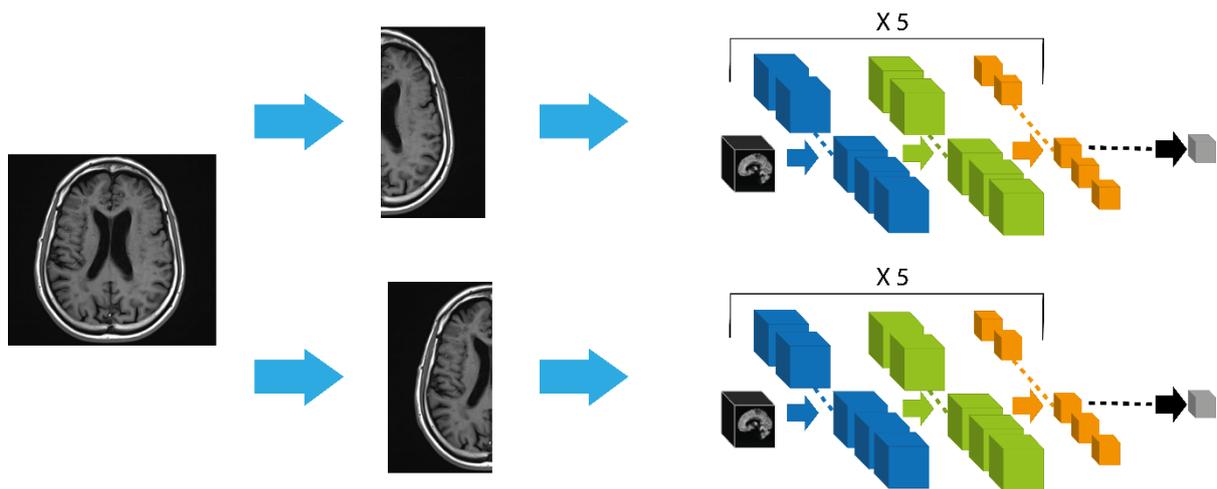


Figure 47 Schéma de l'architecture des réseaux neuronaux convolutifs prenant des hémisphères cérébraux en entrée

L'architecture proposée a pris des images 3D-T1 prétraitées de dimension 101 x 218 x 182 voxels. Pour les détails de l'entraînement, voir la partie méthode du chapitre 2.

### Correction de la régression vers la moyenne

Comme toutes les méthodes de régression, le modèle d'âge cérébral est soumis au phénomène fondamental de "régression vers la moyenne" (100). Ce biais surestime l'âge chez les jeunes participants et le sous-estime chez les participants plus âgés. Bien que les études aient principalement attribué ce biais à l'incohérence de la distribution du bruit au cours de la vie (57), les raisons en sont encore largement inconnues. Le biais semble plutôt universel, quelles

que soient les données, la tranche d'âge, la taille de l'échantillon, et même les méthodes particulières utilisées (apprentissage automatique linéaire, ou méthodes d'apprentissage profond) (101). Pour corriger le phénomène de régression vers la moyenne, nous avons utilisé l'Équation 7 (101).

## Prédiction du score d'âge cérébral des patients

Les poids du modèle entraîné ont été utilisés pour la prédiction de l'âge des contrôles sains et des patients de la cohorte STROKDEM. Pour chaque image IRM de chaque groupe il y aura trois prédictions : une pour le cerveau entier, une pour l'hémisphère droit et une pour l'hémisphère gauche. Cet âge a été régressé à l'aide de l'Équation 7. Le score d'âge cérébral est la différence entre l'âge cérébral prédit et l'âge chronologique au moment de l'acquisition. Nous avons calculé le z-score pour les trois groupes en prenant le groupe de contrôle comme standard.

## Analyse statistique

Toutes les analyses ont été réalisées en Python (3.8.5) en utilisant scipy (1.6.1) et statsmodels (0.12.1). A l'inclusion, les différences des caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques intergroupes entre les contrôles et les sujets de la cohorte STROKDEM puis entre les sujets avec ou sans troubles cognitifs ont été évalués à l'aide de tests de Wilcoxon pour les variables continues et de tests du chi-2 pour les variables catégorielles.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ . Le test post-hoc de Bonferroni a été utilisé pour corriger les comparaisons multiples.

## Résultats

## Analyse de la population à l'inclusion

La population a une moyenne d'âge de 64 ans, peu sévère (NIHSS=1.46), et sans trouble cognitif à l'inclusion (IQCode=48.79). Les infarctus sont assez petits avec une moyenne de 9313 mm<sup>3</sup>.

Tableau 9 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques à l'inclusion

	Population STROKDEM	Population contrôle	Effet / p-value
<b>N</b>	192	192	
<b>Age, (année)</b>	64.36 ± 12.73	64.45 ± 12.69	p=0.229
<b>Homme</b>	110 (57%)	110 (57%)	p=1.00
<b>MOCA</b>	24.39 ± 6.14		
<b>MMSE</b>	26.88 ± 4.58		
<b>IQ CODE</b>	48.79 ± 2.23		
<b>NIHSS</b>	1.46 ± 2.32		
<b>Matière grise</b>	45.96 ± 2.65	47.30 ± 2.85	p<0.001
<b>Matière blanche</b>	31.99 ± 4.07	33.73 ± 4.19	p<0.001
<b>Liquide crêphalo-rachidien</b>	22.04 ± 5.25	18.96 ± 4.79	p<0.001
<b>Infract vol, (mm<sup>3</sup>)</b>	9313 ± 19195		

Abréviations : MMSE = Mini mental state examination ; infart vol = volume de l'infarctus ; MOCA = Montreal Cognitive Assessment.

### Des CNN prédisent avec précision l'âge en utilisant un demi-hémisphère du cerveau

L'analyse a montré que le modèle CNN a obtenu des résultats comparables pour prédire l'âge chronologique d'adultes en bonne santé, en utilisant les deux hémisphères ou un seul (Tableau 10, Figure 48).

Tableau 10 Erreur absolue moyenne du modèle utilisant comme entrée : le cerveau entier, l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit.

	Cerveau entier	Hémisphère gauche	Hémisphère droit
<b>MAE, années</b>	4.7	4.6	4.8

Abréviations : MAE = erreur absolue moyenne.

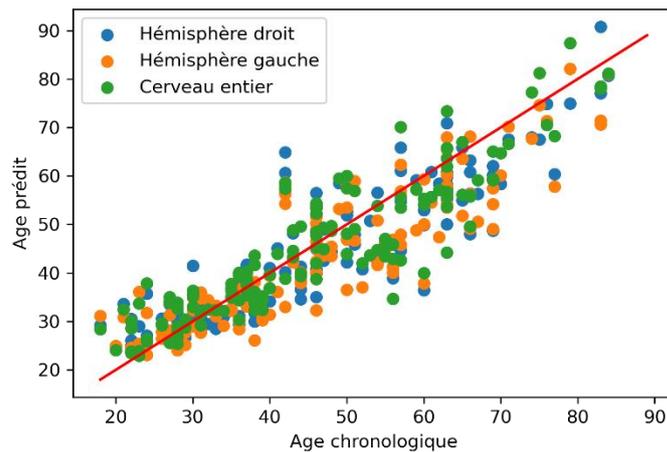


Figure 48 Précision du CNN pour la prédiction de l'âge en utilisant l'ensemble de test. Les diagrammes de dispersion représentent l'âge chronologique (axe des x) et l'âge prédit par le cerveau (axe des y) sur les sujets de l'ensemble de test pour un modèle utilisant le cerveau entier (vert), l'hémisphère droit (bleu) et l'hémisphère gauche (orange).

Une corrélation significative a été trouvée entre l'âge et l'erreur de prédiction avant la correction du biais de régression vers la moyenne ( $r=-0,33$ ,  $p=4,0e-05$ ), mais pas après ( $r=-8,4e-09$   $p=0,99$ ) (Tableau 11, Figure 49).

Tableau 11 : Corrélation entre l'âge et l'âge cérébral prédit pour le modèle utilisant : l'hémisphère droit, l'hémisphère gauche et le cerveau entier avec et sans correction du biais de régression vers la moyenne.

	Hémisphère droit		Hémisphère gauche		Cerveau entier	
Sans RTM	$r=-0.51$	$p<0.001$	$r=-0.52$	$p<0.001$	$r=-0.46$	$p<0.001$
Avec RTM	$r=0$	$p=0.99$	$r=0$	$p=0.99$	$r=0$	$p=0.99$

Abréviations : RTM = régression vers la moyenne.

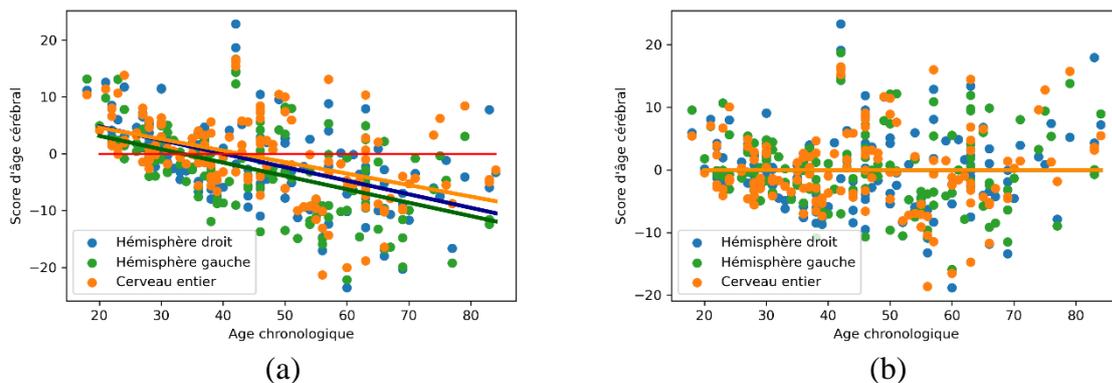


Figure 49 Tracé de l'âge chronologique en fonction du score PAD (a) avant et (b) après régression.

## Score d'âge cérébral

Les scores d'âge cérébral ne sont pas significativement différents des populations de contrôle que ce soit pour la prédiction de l'hémisphère gauche (Figure 50 (a)) que pour la prédiction de l'hémisphère droit (Figure 50 (b)). Le score d'âge cérébral est négativement corrélé à l'âge des sujets que ce soit de l'hémisphère droit ( $r=-0.55$   $p<0.001$ ) ou gauche ( $r=-0.48$ ,  $p<0.001$ ).

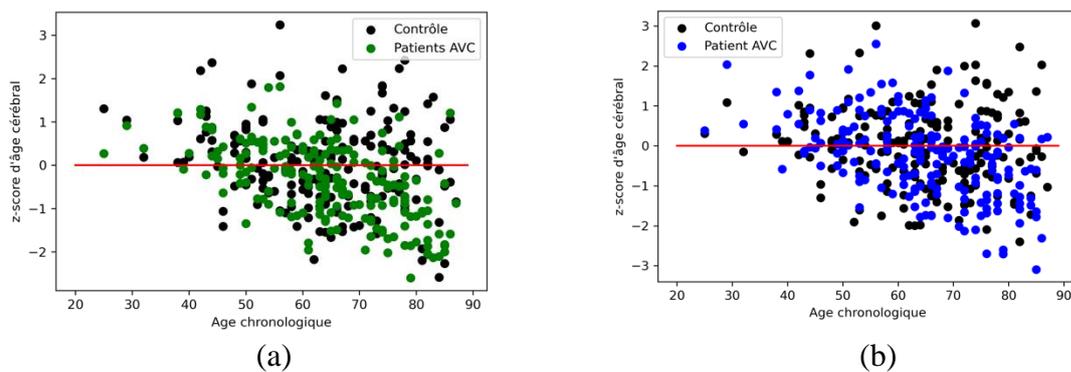


Figure 50 (a) Visualisation du z-score d'âge cérébral en fonction de l'âge en utilisant l'hémisphère gauche pour la population contrôle en noire et la population STROKDEM en vert. (b) Visualisation du z-score d'âge cérébral en fonction de l'âge en utilisant l'hémisphère droit pour la population contrôle en noire et la population STROKDEM en vert

Les scores d'âge cérébral ne sont pas significativement différents entre les prédictions effectuées avec l'hémisphère ipsilatéral ou controlatéral ( $p=0.183$ ) (Figure 51).

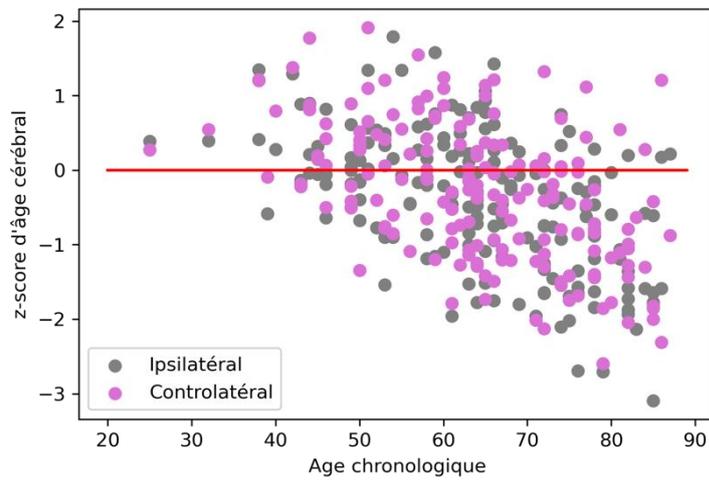


Figure 51 Visualisation du z-score d'âge cérébral en fonction de l'âge chronologique en utilisant l'hémisphère ipsilatéral en gris et l'hémisphère controlatéral en rose.

### Évolution longitudinale

Le ventricule impacté par l'infarctus va significativement s'élargir 6 mois après l'accident pour passer de 1.00 à 1.13 % du volume cérébral ( $p=0.016$ ) (Figure 52 (a)). Il ne va pas y avoir de différence significative pour le ventricule de l'hémisphère controlatéral par l'accident ( $p=0.305$ ) (Figure 52 (b)).

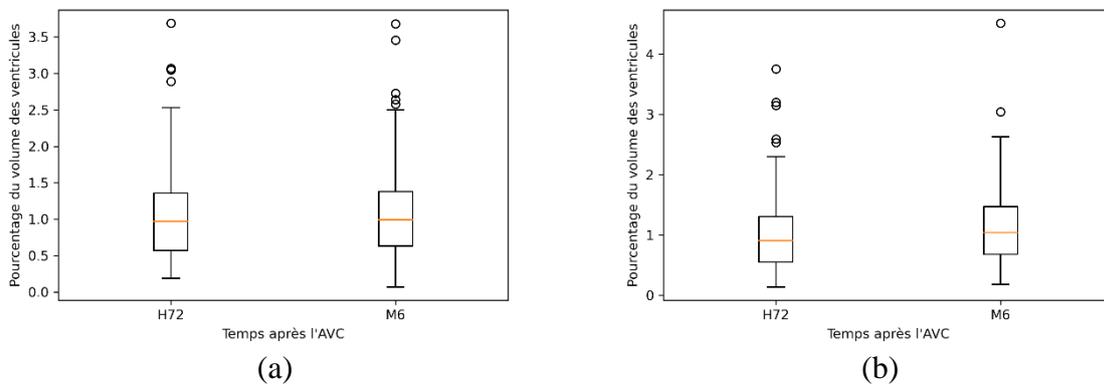


Figure 52 (a) Suivi du volume du ventricule de l'hémisphère controlatéral en pourcentage de volume cérébrale entre 72 heures et 6 mois après l'accident. (b) Suivi du volume du ventricule de l'hémisphère ipsilatéral en pourcentage de volume cérébral entre 72 heures et 6 mois après l'accident.

La matière grise des sujets a été altérée également 6 mois après l'AVC. L'hémisphère controlatéral (Figure 53 (a)) ( $p=0.002$ ) ainsi que l'hémisphère ipsilatéral (Figure 53 (b)) ( $p<0.001$ ) ont tous les deux connus une diminution significative du volume matière grise. La diminution du volume de matière grise de l'hémisphère ipsilatéral est significativement ( $p<0.001$ ) plus importante que celle de l'hémisphère controlatéral avec une diminution de  $0.84\% \pm 0.87$  du volume cérébral pour l'hémisphère ipsilatéral contre  $0.32\% \pm 0.81$  pour l'hémisphère controlatéral. L'étude de la matière blanche n'a pas donné de différence significative.

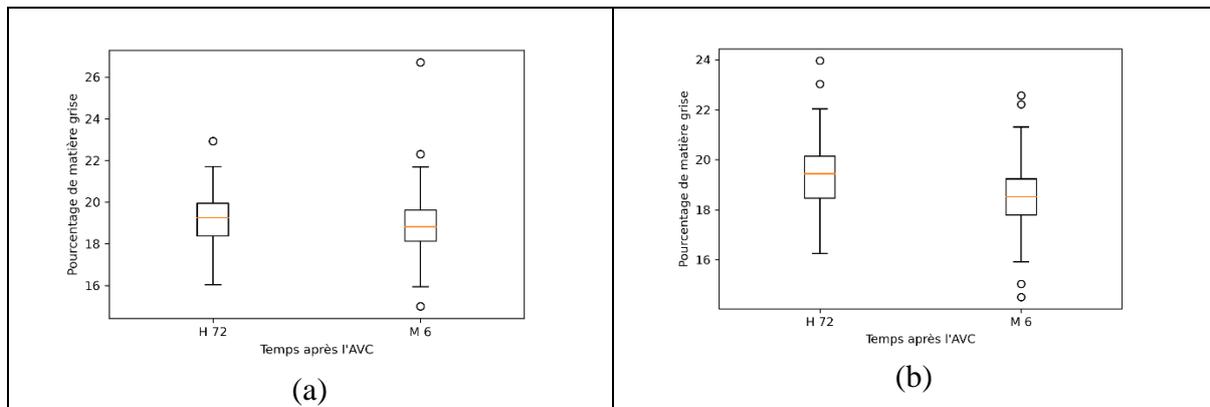


Figure 53 (a) Suivi du volume de la matière grise de l'hémisphère controlatéral en pourcentage de volume cérébrale entre 72 heures et 6 mois après l'accident. (b) Suivi du volume de la matière grise de l'hémisphère ipsilatéral en pourcentage de volume cérébral entre 72 heures et 6 mois après l'accident.

Le score d'âge cérébral calculé sur l'hémisphère sain ne connaît pas d'évolution significative entre 72 heures et 6 mois après l'AVC ( $p=0.237$ ) (Figure 54 (a)). Le score d'âge cérébral calculé sur l'hémisphère ipsilatéral connaît une accélération significative ( $p=0.003$ ) (Figure 54 (b)).

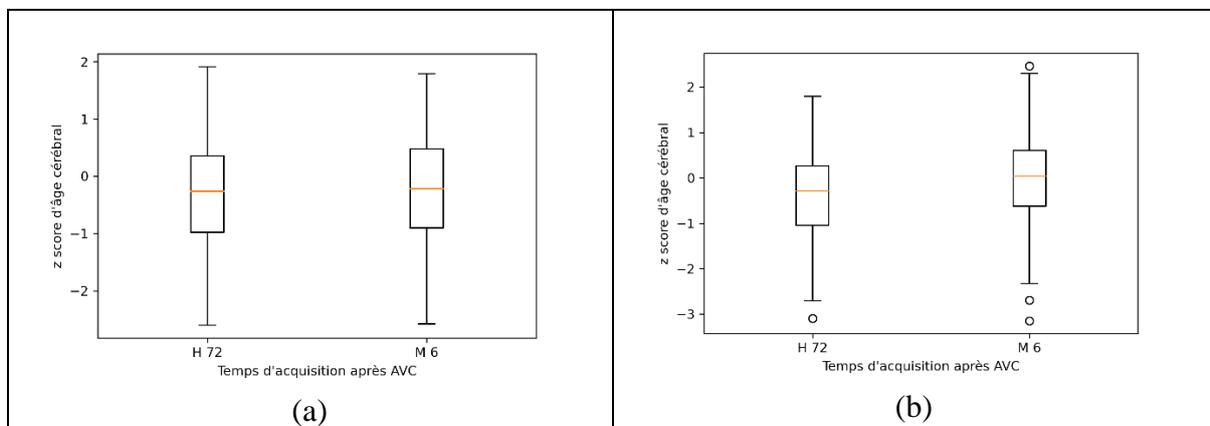


Figure 54 (a) Suivi du score d'âge cérébral calculé sur l'hémisphère controlatéral en pourcentage de volume cérébrale entre 72 heures et 6 mois après l'accident. (b) Suivi du score d'âge cérébral calculé sur l'hémisphère ipsilatéral en pourcentage de volume cérébral entre 72 heures et 6 mois après l'accident.

## Le score d'âge cérébral un prédicteur de troubles cognitifs à 6 mois ?

Pour déterminer les variables prédicteurs de troubles cognitifs à 6 mois, nous avons partagé notre cohorte STROKDEM en trois sous-groupes, 86 patients ayant un trouble cognitif à 6 mois, 68 patients n'ayant pas de trouble cognitif à 6 mois et 37 patients dont nous n'avons pas cette information.

Tableau 12 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des groupes à l'inclusion 72 heures après l'AVC avec et sans troubles cognitifs 6 mois l'accident

	<b>Trouble 6 mois</b>	<b>Pas de trouble</b>	<b>Effet / p=</b> value
<b>N</b>	86	68	
<b>Age, année</b>	67.26 ± 11.67	58.58 +/- 11.80	p < 0.001**
<b>Homme, n (%)</b>	50 (58%)	48 (70%)	p = 0.153
<b>Infarctus gauche, n (%)</b>	43 (52%)	32 (51%)	p = 0.807
<b>Volume de l'infarctus, (vol%)</b>	0.77 ± 1.76	0.57 ± 1.01	p = 0.013**
<b>MOCA</b>	23.23 ± 6.04	26.67 ± 5.11	p < 0.001**
<b>MMSE</b>	26.38 ± 4.48	28.10 ± 3.91	p < 0.001**
<b>IQ CODE</b>	48.84 ± 2.44	48.28 ± 1.95	p = 0.067
<b>NIHSS</b>	1.8 ± 2.71	0.82 ± 1.64	p = 0.001**
<b>Matière blanche, (vol%)</b>	31.43 ± 4.07	32.76 ± 3.29	p = 0.008**
<b>Matière grise, (vol%)</b>	45.73 ± 2.55	46.42 ± 2.58	p = 0.080
<b>Liquide céphalo-rachidien, (vol %)</b>	22.83 ± 5.36	20.81 ± 4.43	p = 0.005**

Abréviations : vol% = pourcentage du volume crânien

Les deux groupes ont une distribution homogène en sexe et en localisation de l'infarctus (Tableau 12). Les patients ayant des troubles cognitifs 6 mois après l'AVC sont significativement plus âgés (p<0.001) avec 8.60 ans de plus en moyenne. Ces patients ont tendance à avoir des scores cognitifs qui sont significativement plus bas (MOCA : p<0.001, MMSE : p<0.001). Les volumes de matières blanches étaient significativement moins élevés (p=0.008), les volumes de matières grises ont une tendance à être aussi moins élevés dans cette population sans l'être significativement, naturellement le volume de LCR est donc significativement plus élevé. Les volumes des infarctus étaient aussi plus élevés (p=0.014).

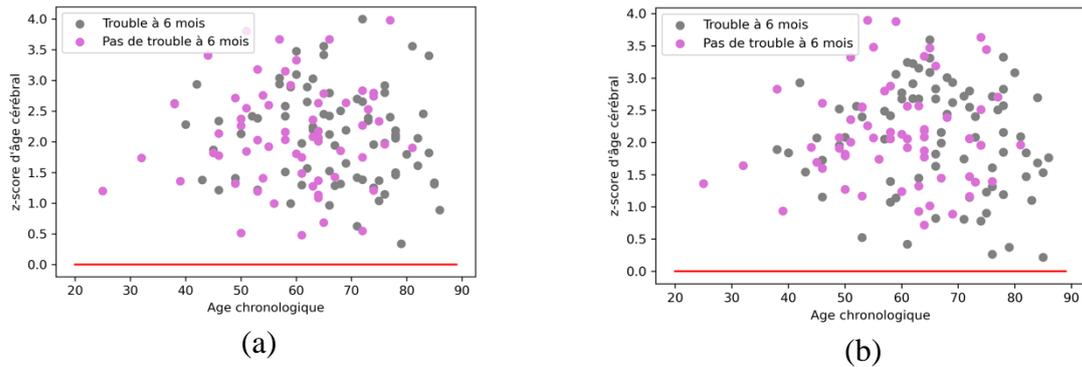


Figure 55 (a) Visualisation du z-score d'âge cérébral en fonction de l'âge en utilisant l'hémisphère controlatéral pour la population avec des troubles cognitifs à 6 mois en gris et la population sans troubles cognitifs en rose. (b) Visualisation du z-score d'âge cérébral en fonction de l'âge en utilisant l'hémisphère ipsilatéral pour la population avec des troubles cognitifs à 6 mois en gris et la population sans troubles cognitifs en rose.

L'âge des populations étant significativement différentes, le z-score d'âge cérébral a été régressé selon l'âge (Figure 55). En utilisant l'hémisphère controlatéral, les patients ayant des troubles cognitifs 6 mois après l'accident ont un score d'âge cérébral de  $2.08 \pm 0.76$  alors que les patients n'ayant pas de troubles cognitifs ont un score d'âge cérébral de  $2.10 \pm 0.82$ . En utilisant l'hémisphère ipsilatéral, les patients ayant des troubles cognitifs 6 mois après l'accident ont un score d'âge cérébral de  $2.05 \pm 0.82$  alors que les patients n'ayant pas de trouble cognitif ont un score d'âge cérébral de  $2.12 \pm 0.77$ . Les différences entre ces populations ne sont pas significatives que ce soit pour l'hémisphère controlatéral ( $p=0.485$ ), ou pour l'hémisphère ipsilatéral ( $p=0.474$ ).

## Discussion

Dans cette étude, nous avons montré qu'un modèle d'apprentissage profond utilisant seulement un hémisphère de cerveau peut prédire l'âge d'une personne aussi précisément qu'avec une image de cerveau entier. Ce type de modèle sert à analyser les deux hémisphères indépendamment lors d'un accident cérébral unilatéral. Cette analyse s'applique bien sur l'AVC unilatéral. Nous avons calculé le score d'âge cérébral des hémisphères ipsilatéral et controlatéral des patients de la cohorte STROKDEM atteint d'infarctus ischémiques. 6 mois après l'AVC l'hémisphère ipsilatéral comportait une accélération significative de la perte de volume de matière grise et un élargissement des ventricules comparé à l'hémisphère

controlatéral. Ce changement structurel a été interprété par le score cérébral comme une augmentation significative du score d'âge cérébral sur cet hémisphère. Nous avons étudié si le score d'âge cérébral était en mesure de détecter des processus d'altération cérébrale déjà présents avant l'accident afin de prédire les troubles cognitifs 6 mois après l'accident, mais le score d'âge cérébral ne s'est pas révélé assez sensible.

Certaines études avaient déjà étudié l'application du score d'âge cérébral dans l'AVC. Richard et al. (274) ont étudié le score d'âge cérébral comme un indicateur de l'amélioration cognitive dans le cas d'entraînement cognitif intensif après un AVC. L'étude a suivi 68 patients âgés d'en moyenne 68 ans sur une période de 64 à 130 jours lors de laquelle trois IRM ont été effectués, une à l'inclusion, une en moyenne 33 jours après et la dernière en moyenne 31 jours après un entraînement cognitif informatisé de 10 séances. Ils ont utilisé l'architecture proposée par Kaufmann et al. (279) qui extrait des caractéristiques d'images IRM 3D-T1 pour entraîner un modèle de *gradient boosting tree*. L'hypothèse selon laquelle le score d'âge cérébral serait affecté par des entraînements cognitifs n'a pas été concluante. L'étude de Egorova et al. (275) a étudié 135 patients d'une moyenne d'âge de 67 ans. Ils ont utilisé l'architecture proposée par Liem et al. (58) qui extrait des caractéristiques d'images IRM *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) pour entraîner un modèle de *support vector regressor*. Les patients ont un score d'âge cérébral entre -3 et 0.6 alors que les contrôles appariés en âge ont un score d'âge cérébral entre -4.39 et -7.29. A notre connaissance, notre étude est celle comportant le plus de sujets post-AVC et utilisant des méthodes d'apprentissage profond pour la prédiction de l'âge. Dans le cas de l'AVC, l'apprentissage profond peut être une force, car elle utilise l'image complète. Les méthodes d'apprentissage automatique utilisent des méthodes d'extraction automatique d'attributs qui seront déstabilisés par la présence d'une ischémie cérébrale. Notre méthode d'apprentissage profond utilise seulement un hémisphère pour pouvoir comparer l'apport en information des hémisphères ipsilatéral et controlatéral. A notre connaissance, c'est une méthode qui n'a jamais été utilisée auparavant. Le modèle arrive sans perte de performance à prédire l'âge d'un sujet en utilisant seulement un hémisphère. Il semblerait donc que les caractéristiques liées à l'âge soit redondante d'un hémisphère à l'autre chez les patients sains.

Durant un AVC, les structures cérébrales sont dégradées, on parle d'une perte neuronale équivalent à un vieillissement de 3.6 ans en moyenne par heure sans traitement (272) et d'un vieillissement cognitif équivalent à 7.9 ans (273). Même si cet impact est localisé à l'endroit

de l'infarctus, les volumes lésionnels n'apportent que rarement une formation utile à visée prédictive (280). Certaines études semblent montrer que l'utilisation de la localisation de la lésion peut être un marqueur pertinent pour certains troubles du langage (281). Seule une étude a associé la localisation d'infarctus comme étant associée à un score MOCA altéré 3 mois après l'AVC (282). Dans notre étude, nous avons mis en évidence une diminution du volume de matière grise de l'hémisphère ipsilatéral, ce qui cohérent avec la littérature qui montre une atrophie de la matière grise chez les patients post-AVC (283). En concordance avec cette diminution, le volume du ventricule augmente de façon significative. Le volume de matière blanche n'a pas été impacté de façon significative après l'AVC. Cela ne veut pas dire que l'AVC n'a pas d'impact sur la matière blanche, mais que si elle est altérée, son volume ne l'est pas significativement. Ces changements structurels ont un impact sur le score d'âge cérébral qui est significativement plus élevé sur l'hémisphère ipsilatéral 6 mois après l'AVC. L'hémisphère sain ne connaît pas de changement significatif. Le score d'âge cérébral semble prendre en compte les changements structurels comme une accélération du vieillissement cérébral.

Bien que les études de la littérature (274,275) montrent un vieillissement plus élevé des patients post-AVC par rapport à une population saine, dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre nos deux populations à l'inclusion. Cela peut venir du fait que nos patients à l'inclusion ont de hauts scores cognitifs 72 heures après l'accident avec un MOCA à  $24.39 \pm 6.14$  et un MMSE à  $26.88 \pm 4.58$  et donc qu'ils n'ont pas de retard cognitif important. De plus, 72 heures après l'AVC, les dégâts dus à l'accident ne sont pas encore totalement visibles structurellement en image 3D-T1. Dans l'étude Egorova et al. (275) les patients sont recrutés dans une durée de 6 semaines après l'AVC, ce qui laisse plus de temps aux dommages d'être visibles. De plus, cette étude utilise une séquence FLAIR, qui permet de visualiser bien mieux l'ischémie qu'avec une séquence 3D-T1.

Même si les lésions vasculaires, la pathologie d'Alzheimer et les modifications de la matière blanche n'entraînent pas la démence par elles-mêmes, leur effet cumulatif peut atteindre le seuil de lésions requis pour produire la démence (256). Lorsqu'un AVC survient chez un patient présentant une pathologie d'Alzheimer asymptomatique, la période de la maladie d'Alzheimer préclinique peut être raccourcie (256). Aujourd'hui, l'IQCODE est utilisé pour quantifier le déclin cognitif avant l'AVC. Mais ce score est obtenu grâce à des questions subjectives obtenues auprès d'un proche du patient. Une information découlant d'un

biomarqueur d'imagerie pourrait donner plus d'informations. Des études ont mis en évidence la capacité du score d'âge cérébral à être un marqueur de sévérité des changements cérébraux liés à la maladie d'Alzheimer, voir chapitre 1. Ce score pourrait donc permettre de mettre en évidence ces changements asymptomatiques présents avant l'AVC et donc prédire l'arrivée des premiers troubles cognitifs. De plus, la variable qui a le plus d'influence sur le devenir du patient est son âge, alors que pourtant l'âge ne prend pas en compte l'état cérébral du patient (271). Le score d'âge cérébral serait un biomarqueur tout indiqué à la prédiction de troubles cognitifs chez les patients post-AVC. Pourtant notre score d'âge cérébral utilisant l'image IRM à l'inclusion ne permet pas de différencier nos populations ayant des troubles cognitifs à 6 mois de ceux ne souffrant d'aucun trouble. Cela peut être dû au fait que les populations ne sont pas appareillées en âge, ce qui est un problème pour notre score qui souffre du biais de la régression vers la moyenne. Effectivement, notre population ayant des troubles cognitifs à 6 mois est en moyenne 8.68 ans plus âgé que la population sans trouble. Cette différence d'âge est en accord, sur l'usage de l'âge dans le devenir du patient post-AVC (271). L'IQCODE n'est pas significativement différent entre les deux groupes. Le groupe de patients ayant des troubles à 6 mois ont un MMSE et un MOCA significativement plus bas 72h après l'AVC. Ce sont ces scores qui semblent les plus intéressants pour la prédiction de troubles cognitifs à 6 mois.

## Conclusion

Les modèles d'apprentissage profond permettent le calcul du score d'âge cérébral en utilisant uniquement un hémisphère. Cette méthode a montré que le score d'âge cérébral semble prendre en compte les détériorations structurelles lié à l'AVC comme un vieillissement prématuré sur l'hémisphère ipsilatéral 6 mois après l'AVC. Le modèle actuel n'est pas assez sensible pour différencier de légères différences cognitives présentent sur l'hémisphère controlatéral des patients 72h après l'AVC.

# Discussion générale

## L'âge cérébral : un biomarqueur transnosographique ?

Comme le montrent les revues de la littérature sur le sujet, les études utilisant le score d'âge cérébral sont nombreuses et leur nombre a fortement augmenté ces dernières années (60,79) (Figure 56).



Figure 56 Les tendances en matière de publication en traçant la quantité de publications de 1999 à 2018 sur le score d'âge cérébral dans ScienceDirect, IEEE, Scopus et PubMed (60)

Ces nombreuses publications sont dues au fait que le score d'âge cérébral est un biomarqueur multi-usage comme observé à travers les différentes études menées dans ce manuscrit. Il peut être utilisé comme un marqueur de sévérité dans la maladie d'Alzheimer, de prédiction dans la schizophrénie, et d'intégrité cérébrale lors d'un AVC. Ce ne sont là que les applications qui ont été menées dans le cadre de cette thèse, d'autres études ont porté sur d'autres sujets notamment l'impact sur : le diabète (284), le syndrome de Down (285), l'épilepsie (286), les interventions préventives (287,288) et la maturation cérébrale (289). Ces études sont importantes car elles permettent de montrer l'intérêt d'utiliser ce biomarqueur dans toutes les pathologies ayant un impact cérébral.

## L'âge cérébral : l'apport de la multimodalité ?

Les études publiées ne portent pas seulement sur des applications cliniques mais également sur des développements méthodologiques. Des études comme celles de Cole et al. portent sur

l'utilisation de plusieurs modalités d'IRM afin de prendre en compte leur complémentarité (290). C'est une étude importante car elle permet de démontrer l'apport chacune des modalités à la prédiction d'âge (Figure 57).

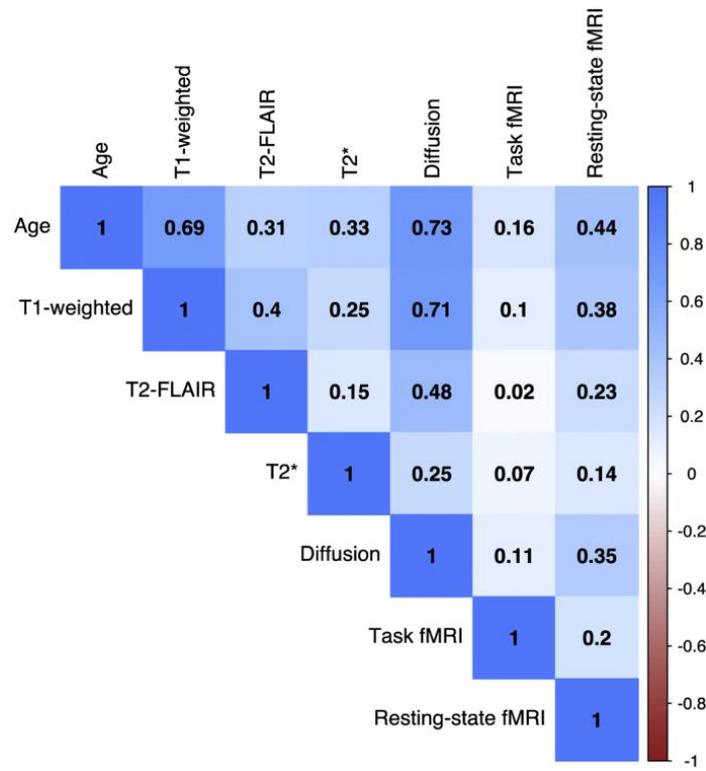


Figure 57 Importance des modalités d'imagerie dans la prédiction d'âge calculée à partir de la corrélation entre l'âge prédit par le modèle et l'âge chronologique du sujet au moment de l'examen

On remarque notamment que l'imagerie 3D T1 et l'imagerie de diffusion sont les modalités qui apporteraient le plus d'informations pour la prédiction d'âge. C'est plutôt cohérent car ce sont les deux imageries qui proposent les représentations les plus précises de la structure du cerveau. En effet, l'imagerie de diffusion est une technique d'imagerie qui permet d'explorer la connectivité anatomique du cerveau humain en mesurant un signal sensible au déplacement des molécules d'eau. Il pourrait être intéressant de voir si l'application de modèles utilisant de l'imagerie de diffusion donne des résultats similaires à l'utilisation d'imagerie 3DT1.

On peut voir que l'IRM fonctionnelle (IRMf) apporte moins d'informations pour la prédiction d'âge. L'IRMf est une technique qui permet de visualiser l'activité cérébrale en mesurant les variations hémodynamiques cérébrales. Les pré-traitements en IRMf ont un rôle crucial sur les informations qui seront extraites par le modèle. Les résultats de l'étude de Cole et al. ne pourraient donc pas être représentatifs de l'apport maximal de la modalité à la prédiction de l'âge. D'autres études, comme celles de Rokicki et al., étudient l'apport des différentes modalités (T1w, T2 et marquage de spin artériel) dans la prédiction de l'âge (291).

D'un point de vue recherche, chercher à utiliser plusieurs modalités afin d'en extraire le plus d'informations possibles a de l'intérêt. Les modèles d'ensemble learning mixant plusieurs modèles entraînés sur différentes sources de données, permettent d'obtenir des performances plus élevées. De plus, cela permet de comparer l'apport de chaque imagerie à l'état de l'art. D'un point de vue clinique ce type de modèle montre rapidement ses limites, car les patients ne bénéficient pas d'autant de modalités d'imagerie dans leur parcours clinique. Nous avons fait le choix durant la thèse d'utiliser une séquence largement utilisée en clinique (3D T1), notamment dans le suivi des maladies neurodégénératives.

### **L'âge cérébral : des modèles plus complexes ?**

D'autres études ne portent pas sur l'augmentation des informations à exploiter mais plutôt sur la méthodologie d'exploitation. Les études récentes privilégient particulièrement des méthodologies d'apprentissage profond par rapport à l'apprentissage machine classique. Cela se vérifie que ce soit dans les applications cliniques ou dans l'élaboration de nouvelles méthodes.

L'idée est d'utiliser directement les informations contenues dans les images grâce à des approches de CNN. La question se pose cependant sur l'utilisation de l'image en deux ou trois dimensions. Mais pour le moment aucune des deux méthodologies ne montrent une meilleure performance de façon constante dans la littérature.

Des études comme celles de Bellantuono et al., travaillent sur des méthodes innovantes de prétraitements des images qui permettent de les exploiter au mieux par les algorithmes d'apprentissage (292). D'autres études cherchent à complexifier les méthodes et les réseaux. L'étude de Pradeep et al., utilise des réseaux convolutifs pour extraire de l'information des slices 2D de l'imagerie 3DT1 afin qu'elles soient prises en compte par un réseau récurrent pour prédire l'âge du sujet (293). D'autres études ont fait le choix comme nous de travailler sur des méthodologies simples et flexibles afin de réduire le nombre de paramètres et augmenter la généralisation des modèles (294).

Toutes ces études ont un but commun : baisser l'erreur de prédiction des modèles. Pourtant, il est difficile de démontrer l'efficacité d'un modèle par rapport à un autre en utilisant uniquement la MAE de l'article.

## L'âge cérébral : un marqueur généralisable ?

Après l'étude de littérature sur le score d'âge cérébral, la réduction de l'erreur de prédiction ne me semble pas le problème le plus préoccupant étant donné que des études arrivent à fournir des performances autour de 3 ans de MAE (80). Le plus gros problème est de garder cette performance sur d'autres jeux de données, c'est-à-dire avec une bonne généralisation des modèles. Si l'on porte attention à toutes les études du score d'âge cérébral on peut remarquer que même si les performances sont bonnes sur les jeux de test, les performances sont dégradées lors des applications cliniques. On remarque une sous-estimation systématique de l'âge cérébral. Dans l'étude de Egorova et al. (275) la MAE est de 5.56 ans, pourtant lors de l'application clinique, le score d'âge cérébral des sujets sains du groupe contrôle est prédit entre -4.39 et -7.86 et pour les patients entre 0.6 et -3. Nous retrouvons ce biais dans notre étude avec une moyenne du score d'âge cérébral sur un jeu de validation externe de -6.3 alors que nous avons une MAE de 4.34. Lorsque nous appliquons un modèle de référence de la littérature disponible en libre accès sur internet ayant une MAE de 3.68 sur son jeu de tests on trouve un score d'âge cérébral moyen de -9 (80). Notre modèle souffre moins de ce biais que le modèle de référence alors que pourtant il avait des performances bien supérieures à notre modèle. Les performances évaluées sur le jeu de test ne sembleraient pas suffisantes pour démontrer l'efficacité d'un modèle de prédiction de l'âge.

La variabilité induite dans les données dues à une acquisition de l'image avec différents protocoles, séquences et machines est une cause majeure de la limite de généralisation de ces modèles. Aujourd'hui quand un article affirme que sa méthode permet une augmentation significative de la performance de la prédiction d'âge comparativement à l'état de l'art, ce n'est pas tout à fait vrai. Les performances sont seulement meilleures sur le jeu de test utilisé et non sur la prédiction d'âge en général. Ces articles utilisent très souvent comme base de référence, la base de données UKBiobank qui est à l'heure actuelle la plus grande base de sujets sains disposant d'imageries cérébrales. Mais les performances sur cette base de données ne sont pas forcément représentatives des performances sur d'autres jeux de données. A l'instar d'ImageNET pour la recherche en *computer vision*, il faudrait un jeu de test homogène en âge, sexe et machine provenant de plusieurs études afin de tester les performances et biais des méthodes publiées dans la littérature. Cela permettrait d'obtenir une meilleure fiabilité des résultats et des méthodes proposées. Le *Predictive Analytics Challenge* (PAC) 2019 ont pris en compte ce biais dans leur concours de prédiction d'âge. Les modèles

doivent à la fois avoir une MAE la plus faible possible tout en ayant une corrélation de Spearman au-dessous de 0.1 entre l'âge et le score d'âge cérébral.

Mais pour le moment la seule méthode permettant efficacement de réduire ce biais et d'augmenter la généralisation des modèles de prédiction d'âge en IRM sur des données multicentriques est le réentraînement partiel du modèle sur des sujets sains du site en question. L'étude de Peng et al., démontre qu'un pré-entraînement sur une grande base de données comme UKBiobank et un *fine tuning* sur une base de données proche de celle d'application donnent de bons résultats de généralisation. Cependant, elle est difficilement envisageable en clinique où les centres ne disposent pas forcément d'acquisitions IRM de sujets sains.

Les méthodes d'harmonisation du signal entre des données multicentriques pourraient jouer un rôle crucial dans le déploiement et la généralisation de ce type de biomarqueur de la recherche vers la clinique (295,296).

## Conclusion Générale

Le travail effectué pendant cette thèse rapporte l'existence d'un biomarqueur transnosographique des maladies neurologiques et psychiatriques : le score d'âge cérébral. Il peut être utilisé dans différentes maladies, comme la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et l'AVC, comme marqueur de sévérité ou même comme prédicteur du devenir du patient. C'est un marqueur qui est de plus en plus étudié dans la littérature en démontrant son utilité.

Il reste encore des progrès à faire sur la méthodologie pour obtenir des modèles plus performants et généralisables mais aussi pour résoudre le biais de la régression vers la moyenne. L'augmentation croissante d'images IRM à disposition et l'augmentation des études liées à l'harmonisation des images inter-centres, seront bénéfiques à l'avenir pour le développement de nouvelles méthodes de prédiction d'âge. De plus, de nouvelles méthodes ont été récemment publiées permettant de prendre en compte plusieurs modalités d'image IRM dans un même modèle (290). C'est peut-être une des clefs afin de prendre en compte toutes les informations cérébrales.

Enfin, d'autres études déterminant la robustesse du score d'âge cérébral dans des cohortes prospectives seront nécessaires pour évaluer le score d'âge cérébral comme marqueur de la performance cognitive globale et du statut clinique.

# Références

1. Angel L, Isingrini M. Le vieillissement neurocognitif : entre pertes et compensation. *L'Année Psychol.* 2015 Jun;115(02):289–324.
2. Sarazin M. Vieillesse cérébrale [Internet]. Edimark; 2000. Available from: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/1312.pdf>
3. Vincent SR, Hattori T, McGeer EG. The nigrotectal projection: a biochemical and ultrastructural characterization. *Brain Res.* 1978 Jul;151(1):159–64.
4. Piccini A, Russo C, Gliozzi A, Relini A, Vitali A, Borghi R, et al.  $\beta$ -Amyloid Is Different in Normal Aging and in Alzheimer Disease. *J Biol Chem.* 2005 Oct;280(40):34186–92.
5. Nohales L, Saoud M. 37. Aspects neurodéveloppementaux et neurodégénératifs. In: *Les schizophrénies* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2019. p. 252–9. (Psychiatrie). Available from: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-p-252.htm>
6. Ehrenberg AJ, Khatun A, Coomans E, Betts MJ, Capraro F, Thijssen EH, et al. Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Dec;12(1):56.
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2014 Jan;383(9913):245–55.
8. Comprendre la schizophrénie [Internet]. 2021. Available from: <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/schizophrénie>
9. Maladies neurodégénératives [Internet]. 2021. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/>
10. Is the distinction between Alzheimer's disease and vascular dementia possible and relevant? *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 Mar;5(1):7–15.
11. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage.* 2012 Aug;62(2):774–81.
12. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 Sep 26;97(20):11050–5.
13. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997 Sep 1;49(3):786–94.
14. De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease.

Neurobiol Aging. 1997 Jan;18(1):1–11.

15. Albert MS. Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1996 Nov 26;93(24):13547–51.
16. Double KL, Halliday GM, Krill JJ, Harasty JA, Cullen K, Brooks WS, et al. Topography of brain atrophy during normal aging and alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996 Jul;17(4):513–21.
17. Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol*. 1996 May 1;17(5):913.
18. Grignon Y, Duyckaerts C, Benecib M, Hauw J-J. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1998 Apr 16;95(4):395–406.
19. Rusinek H, de Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Chandra R, Smith G, et al. Alzheimer disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology*. 1991 Jan;178(1):109–14.
20. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*. 1997 May;48(5):1297–304.
21. Kwon JS, McCarley RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, et al. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):142–8.
22. Pfefferbaum A, Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia. *Clin Neurosci N Y N*. 1995;3(2):105–11.
23. Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Mar;49(3):195–205.
24. Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DJ. Cerebral Gray Matter Volume Deficits in First Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jun 1;55(6):540.
25. Vos MJ, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Heimans JJ, Baayen HC, Boogerd W, et al. Interobserver variability in the radiological assessment of response to chemotherapy in glioma. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):826–30.
26. Molinari F, Pirroni T, Sverzellati N, Diciotti S, Amato M, Paolantonio G, et al. Intra- and interoperator variability of lobar pulmonary volumes and emphysema scores in patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: comparison of manual and semi-automated segmentation techniques. *Diagn Interv Radiol [Internet]*. 2013 Mar 11 [cited

2020 Sep 2]; Available from: <https://www.dirjournal.org/en/intra-and-interoperator-variability-of-lobar-pulmonary-volumes-and-emphysema-scores-in-patients-with-chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-emphysema-comparison-of-manual-and-semi-automated-segmentation-techniques-13122>

27. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nat* 521. 2015;(7553):436–44.
28. Le Cun Y, Brizard C. Quand la machine apprend: la révolution des neurones artificiels et de l'apprentissage profond. Paris: Odile Jacob; 2019. 394 p.
29. Lecun Y, Bottou L, Bengio Y, Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proc IEEE*. 1998 Nov;86(11):2278–324.
30. Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, et al. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *arXiv:14090575v3*. 2014;
31. Sarraf S, DeSouza DD, Anderson J, Tofighi G. DeepAD: Alzheimer's Disease Classification via Deep Convolutional Neural Networks using MRI and fMRI. *BioRxiv* 70441. 2016;
32. Payan A, Montana G. Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. *Comput Res Repos*. 2015;
33. Plis SM, Hjelm DR, Salakhutdinov R, Allen EA, Bockholt HJ, Long JD, et al. Deep learning for neuroimaging: a validation study. *Front Neurosci*. 2014;
34. Smith SM, Nichols TE. Statistical Challenges in “Big Data” Human Neuroimaging. *Neuron*. 2018 Jan;97(2):263–8.
35. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TEJ, Yacoub E, Ugurbil K. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage*. 2013 Oct;80:62–79.
36. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLOS Med*. 2015 Mar 31;12(3):e1001779.
37. Bearden CE, Thompson PM. Emerging Global Initiatives in Neurogenetics: The Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-analysis (ENIGMA) Consortium. *Neuron*. 2017 Apr;94(2):232–6.
38. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2163–96.
39. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*. 2006;(82):84–8.
40. Guttmann CRG, Jolesz FA, Kikinis R, Killiany RJ, Moss MB, Sandor T, et al. White

- matter changes with normal aging. *Neurology*. 1998 Apr 1;50(4):972–8.
41. Ziegler G. Models of the aging brain structure and individual decline. *Front Neuroinformatics* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 5];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2012.00003/abstract>
  42. Wachinger C, Golland P, Kremen W, Fischl B, Reuter M. BrainPrint: A discriminative characterization of brain morphology. *NeuroImage*. 2015 Apr;109:232–48.
  43. Franke K, Ziegler G, Klöppel S, Gaser C. Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: Exploring the influence of various parameters. *NeuroImage*. 2010;(50):883–92.
  44. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Jan 14;111(2):823–8.
  45. Wachinger C, Salat DH, Weiner M, Reuter M, for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain*. 2016 Dec;139(12):3253–66.
  46. Gaser C, Franke K, Klöppel S, Koutsouleris N, Sauer H. BrainAGE in Mild Cognitive Impaired Patients: Predicting the Conversion to Alzheimer’s Disease. *PLOS ONE*. 2013;(8).
  47. Steffener J, Habeck C, O’Shea D, Razlighi Q, Bherer L, Stern Y. Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiol Aging*. 2016 Apr;40:138–44.
  48. Potvin O, Dieumegarde L, Duchesne S. Normative morphometric data for cerebral cortical areas over the lifetime of the adult human brain. *NeuroImage*. 2017 Aug;156:315–39.
  49. Cole JH, Ritchie SJ, Bastin ME, Valdés Hernández MC, Muñoz Maniega S, Royle N, et al. Brain age predicts mortality. *Mol Psychiatry*. 2017b;(23):1385–92.
  50. Abbott A. Dementia: a problem for our age. *Nature*. 2011;(475):S2–4.
  51. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson’s disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev*. 2014 Mar;14:19–30.
  52. Guo H, Siu W, D’Arcy RC, Black SE, Grajauskas LA, Singh S, et al. MRI assessment of whole-brain structural changes in aging. *Clin Interv Aging*. 2017;(12):1251–70.
  53. Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scahill RI, Rohrer JD, et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer’s disease. *Brain*. 2008 Feb 7;131(3):681–9.
  54. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker

- J, et al. Use of Neuroanatomical Pattern Classification to Identify Subjects in At-Risk Mental States of Psychosis and Predict Disease Transition. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul 1;66(7):700.
55. Cohen JR, Asarnow RF, Sabb FW, Bilder RM, Bookheimer SY, Knowlton BJ, et al. Decoding Continuous Variables from Neuroimaging Data: Basic and Clinical Applications. *Front Neurosci* [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 30];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2011.00075/abstract>
56. Gabrieli JDE, Ghosh SS, Whitfield-Gabrieli S. Prediction as a Humanitarian and Pragmatic Contribution from Human Cognitive Neuroscience. *Neuron*. 2015 Jan;85(1):11–26.
57. Cole JH, Poudel PKR, Tsagkrasoulis D, Caan MWA, Steves C, Spector TD, et al. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. *Neuroimage*. 2017;163:115–24.
58. Liem F, Varoquaux G, Kynast J, Beyer F, Masouleh SK, Huntenburg JM, et al. Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment. *NeuroImage*. 2017;(148):179–88.
59. Cropley VL, Tian Y, Fernando K, Sina Mansour L, Pantelis C, Cocchi L, et al. Brain-predicted age associates with psychopathology dimensions in youth [Internet]. *Neuroscience*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.13.149658>
60. Sajedi H, Pardakhti N. Age Prediction Based on Brain MRI Image: A Survey. *J Med Syst*. 2019 Aug;43(8):279.
61. IXI database [Internet]. Available from: <http://brain-development.org/ixi-dataset/>
62. NKI-RS-E database [Internet]. Available from: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/enhanced/index.html](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/enhanced/index.html)
63. Di Martino A, Yan C-G, Li Q, Denio E, Castellanos FX, Alaerts K, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*. 2014 Jun;19(6):659–67.
64. Seber GAF, Lee AJ. *Linear regression analysis*. 2nd ed. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience; 2003. 557 p. (Wiley series in probability and statistics).
65. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J R Stat Soc Ser B*. 1996;58(1):267–88.
66. Hoerl AE, Kennard RW. Ridge Regression: Biased Estimation for Nonorthogonal Problems. *Technometrics*. 1970;12(1):55–67.

67. Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2005 Apr;67(2):301–20.
68. M T. The Relevance Vector Machine. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2000;652–8.
69. Carl Edward Rasmussen. Gaussian Processes in Machine Learning. In: *Advanced Lectures on Machine Learning.* 2004.
70. Ho TK. Random Decision Forests. In: *Proceedings of the Third International Conference on Document Analysis and Recognition (Volume 1) - Volume 1.* USA: IEEE Computer Society; 1995. p. 278. (ICDAR '95).
71. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-Related Total Gray Matter and White Matter Changes in Normal Adult Brain. Part I: Volumetric MR Imaging Analysis. *Neuroradiol.* 2002;(23):1327–33.
72. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Brain Growth in Normal Children. *J Neurosci.* 2004;(24):8223–31.
73. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging.* 2012;(33):617.e1-617.e9.
74. Tamnes CK, Østby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. Brain Maturation in Adolescence and Young Adulthood: Regional Age-Related Changes in Cortical Thickness and White Matter Volume and Microstructure. *Cereb Cortex.* 2010;(20):534–48.
75. Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The Structure of the Cerebral Cortex Across Adult Life: Age-Related Patterns of Surface Area, Thickness, and Gyrification. *Cereb Cortex.* 2012;(23):2521–30.
76. Wang J, Li W, Miao W, Dai D, Hua J, He H. Age estimation using cortical surface pattern combining thickness with curvatures. *Med Biol Eng Comput.* 2014 Apr;52(4):331–41.
77. Kondo C, Ito K, Wu K, Sato K, Taki Y, Fukuda H, et al. An age estimation method using brain local features for T1-weighted images. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet].* Milan: IEEE; 2015 [cited 2020 Apr 23]. p. 666–9. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7318450/>
78. Cole JH, Leech R, Sharp DJ, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Prediction of brain age suggests accelerated atrophy after traumatic brain injury: Brain Age Prediction after TBI. *Ann Neurol*. 2015 Apr;77(4):571–81.

79. Franke K, Gaser C. Ten Years of BrainAGE as a Neuroimaging Biomarker of Brain Aging: What Insights Have We Gained? *Front Neurol*. 2019 Aug 14;10:789.

80. Bashyam VM, Erus G, Doshi J, Habes M, Nasrallah I, Truelove-Hill M, et al. MRI signatures of brain age and disease over the lifespan based on a deep brain network and 14 468 individuals worldwide. *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):2312–24.

81. Pan SJ, Fellow QY. A survey on transfer Learning. *IEE*. 2009;

82. Doshi J, Erus G, Ou Y, Gaonkar B, Davatzikos C. Multi-Atlas Skull-Stripping. *Acad Radiol*. 2013 Dec;20(12):1566–76.

83. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage*. 2002 Oct;17(2):825–41.

84. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001 Jun;5(2):143–56.

85. Jonsson BA, Bjornsdottir G, Thorgeirsson TE, Ellingsen LM, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Brain age prediction using deep learning uncovers associated sequence variants. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):5409.

86. Cole JH, Annus T, Wilson LR, Remtulla R, Hong YT, Fryer TD, et al. Brain-predicted age in Down Syndrome is associated with  $\beta$ -amyloid deposition and cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2017a;(56):41–9.

87. Cole JH, Leech R, Sharp DJ. Prediction of brain age suggests accelerated atrophy after traumatic brain injury. *ANN Neurol*. 2015;(77):571–81.

88. NVIDIA developer team. Convolution [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://developer.nvidia.com/discover/convolution>

89. Brown L. Accelerate Machine Learning with the cuDNN Deep Neural Network Library [Internet]. Developer blog. 2014 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://developer.nvidia.com/blog/accelerate-machine-learning-cudnn-deep-neural-network-library/>

90. Xu B, Wang N, Chen T, Li M. Empirical Evaluation of Rectified Activations in Convolutional Network. *ArXiv150500853 Cs Stat* [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2021 Sep 9]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1505.00853>

91. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Yuanjie Zheng, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010 Jun;29(6):1310–20.

92. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinformatics* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2020 Sep 24];10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fninf.2016.00030/abstract>
93. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005 Jul;26(3):839–51.
94. Manjón JV, Eskildsen SF, Coupé P, Romero JE, Collins DL, Robles M. Nonlocal Intracranial Cavity Extraction. *Int J Biomed Imaging*. 2014;2014:1–11.
95. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: 1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference [Internet]. San Francisco, CA, USA: IEEE; 1993 [cited 2020 Oct 26]. p. 1813–7. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/373602/>
96. Avants, Brian B, Tustison, Nick, Song, Gang. Advanced normalization tools (ANTs). *Insight j*. 2009;1–35.
97. Karl Friston. STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING [Internet]. 1992. Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
98. A. Collignon, F. Maes, D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens, G. Marchal. Automated multi-modality image registration based on information theory. In In: Bizais; 1995.
99. Goodfellow, I., Bengio, Y., Courville, A. Data augmentation. In: *Deep learning*. MIT press Cambridge. 2016.
100. Galton F. Regression Towards Mediocrity in Hereditary Stature. *J Anthropol Inst G B Irel*. 1886;15:246.
101. Liang H, Zhang F, Niu X. Investigating systematic bias in brain age estimation with application to post-traumatic stress disorders. *Hum Brain Mapp*. 2019 Aug;40(11):3143–52.
102. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D. Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization. In: 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV) [Internet]. Venice: IEEE; 2017 [cited 2020 Sep 2]. p. 618–26. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/8237336/>
103. Zhou B, Khosla A, Lapedriza A, Oliva A, Torralba A. Learning Deep Features for Discriminative Localization. *ArXiv151204150 Cs* [Internet]. 2015 Dec 13 [cited 2021 Sep 9]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1512.04150>
104. Teissier T, Boulanger E, Deramecourt V. Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Nov;176(9):649–60.
105. Trollor JN, Valenzuela MJ. Brain Ageing in the New Millennium. *Aust N Z J*

Psychiatry. 2001 Dec;35(6):788–805.

106. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol*. 2003 Jul 1;60(7):989.

107. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3295–301.

108. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*. 2007 Jun;6(3):275–84.

109. Cao K, Chen-Plotkin AS, Plotkin JB, Wang L-S. Age-Related Gene Expression in Normal and Neurodegenerative Human Brain Tissues. Okazawa H, editor. *PLoS ONE*. 2010 Sep 29;5(9):e13098.

110. Jones DT, Machulda MM, Vemuri P, McDade EM, Zeng G, Senjem ML, et al. Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 Oct 18;77(16):1524–31.

111. Saetre P, Jazin E, Emilsson L. Age-related changes in gene expression are accelerated in Alzheimer's disease. *Synapse*. 2011 Sep;65(9):971–4.

112. Beheshti I, Mishra S, Sone D, Khanna P, Matsuda H. T1-weighted MRI-driven Brain Age Estimation in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Aging Dis*. 2020;11(3):618.

113. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Becker JT. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*. 2009 Dec 1;73(22):1899–905.

114. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2013 Dec;80(6):1347–58.

115. Head D, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC, Buckner RL. Frontal-Hippocampal Double Dissociation Between Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*. 2005 Jun 1;15(6):732–9.

116. Ferreira D, Nordberg A, Westman E. Biological subtypes of Alzheimer disease. *Neurology*. 2020 Mar 10;94(10):436.

117. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct 1;11(10):868–77.

118. Cho H, Hashimoto T, Wong E, Hori Y, Wood LB, Zhao L, et al. Microfluidic Chemotaxis Platform for Differentiating the Roles of Soluble and Bound Amyloid- $\beta$  on Microglial Accumulation. *Sci Rep*. 2013 May 10;3(1):1823.

119. Risacher SL, Anderson WH, Charil A, Castelluccio PF, Shcherbinin S, Saykin AJ, et al. Alzheimer disease brain atrophy subtypes are associated with cognition and rate of decline. *Neurology*. 2017 Nov 21;89(21):2176–86.
120. Tetreault AM, Phan T, Orlando D, Lyu I, Kang H, Landman B, et al. Network localization of clinical, cognitive, and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease. *Brain*. 2020 Apr 1;143(4):1249–60.
121. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*. 2003 Mar;6(3):309–15.
122. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999 Oct;2(10):861–3.
123. Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*. 2000 Mar;404(6774):190–3.
124. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci*. 1999 Oct;2(10):859–61.
125. Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping Continued Brain Growth and Gray Matter Density Reduction in Dorsal Frontal Cortex: Inverse Relationships during Postadolescent Brain Maturation. *J Neurosci*. 2001 Nov 15;21(22):8819–29.
126. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal Brain Development and Aging: Quantitative Analysis at in Vivo MR Imaging in Healthy Volunteers. *Radiology*. 2000 Sep;216(3):672–82.
127. Paus TSA. Structural Maturation of Neural Pathways in Children and Adolescents: In Vivo Study. *Science*. 1999 Mar 19;283(5409):1908–11.
128. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J. Age-Related Changes in Frontal and Temporal Lobe Volumes in Men: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 May 1;58(5):461.
129. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging*. 2001 Jul;22(4):581–94.
130. Beheshti I, Maikusa N, Matsuda H. The association between “Brain-Age Score” (BAS) and traditional neuropsychological screening tools in Alzheimer’s disease. *Brain Behav*. 2018 Aug;8(8):e01020.

131. Couvy-Duchesne B, Faouzi J, Martin B, Thibeau-Sutre E, Wild A, Ansart M, et al. Ensemble Learning of Convolutional Neural Network, Support Vector Machine, and Best Linear Unbiased Predictor for Brain Age Prediction: ARAMIS Contribution to the Predictive Analytics Competition 2019 Challenge. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 15;11:593336.
132. Franke K, Gaser C. Longitudinal Changes in Individual *BrainAGE* in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *GeroPsych*. 2012 Jan;25(4):235–45.
133. Löwe LC, Gaser C, Franke K, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Effect of the APOE Genotype on Individual BrainAGE in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. Ginsberg SD, editor. *PLOS ONE*. 2016 Jul 13;11(7):e0157514.
134. Palasí A, Gutiérrez-Iglesias B, Alegret M, Pujadas F, Olabarrieta M, Liébana D, et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol*. 2015 May;262(5):1238–46.
135. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sanchez-Valle R, Molinuevo JL, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1720–5.
136. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Early-Onset Alzheimer's Disease Is Associated With Greater Pathologic Burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007 Mar;20(1):29–33.
137. Sá F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simões M, et al. Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front Neurol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 25];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2012.00081/abstract>
138. Koedam ELGE, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL. Early-Versus Late-Onset Alzheimer's Disease: More than Age Alone. *J Alzheimers Dis*. 2010 Mar 11;19(4):1401–8.
139. Garre-Olmo J, Genis Batlle D, del Mar Fernandez M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huelamo R, Casadevall T, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1249–55.
140. Soldan A, Pettigrew C, Albert M. Cognitive Reserve from the Perspective of Preclinical Alzheimer Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 May;36(2):247–63.
141. Haxby JV, Raffaele K, Gillette J, Schapiro MB, Rapoport SI. Individual trajectories of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992 Jul;14(4):575–92.

142. the BIOCARD Research Team, Pettigrew C, Soldan A, Zhu Y, Wang M-C, Brown T, et al. Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav.* 2017 Apr;11(2):357–67.
143. Reed BR, Mungas D, Farias ST, Harvey D, Beckett L, Widaman K, et al. Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain.* 2010 Aug 1;133(8):2196–209.
144. Robitaille A, van den Hout A, Machado RJM, Bennett DA, Čukić I, Deary IJ, et al. Transitions across cognitive states and death among older adults in relation to education: A multistate survival model using data from six longitudinal studies. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):462–72.
145. Roe CM. Cerebrospinal Fluid Biomarkers, Education, Brain Volume, and Future Cognition. *Arch Neurol.* 2011 Sep 1;68(9):1145.
146. Soldan A, Pettigrew C, Li S, Wang M-C, Moghekar A, Selnes OA, et al. Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013 Dec;34(12):2827–34.
147. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. The Influence of Education on Clinically Diagnosed Dementia Incidence and Mortality Data From the Kungsholmen Project. *Arch Neurol.* 2001 Dec 1;58(12):2034.
148. van Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, Dicks E, Groot C, Twisk J, et al. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship. *Neurology.* 2019 Jul 23;93(4):e334–46.
149. Yoon B, Shim YS, Park H-K, Park SA, Choi SH, Yang DW. Predictive Factors for Disease Progression in Patients With Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015 Sep 24;49(1):85–91.
150. Bracco L, Piccini C, Baccini M, Bessi V, Biancucci F, Nacmias B, et al. Pattern and Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Role of Premorbid Intelligence and ApoE Genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(6):483–91.
151. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006 Jan;12(1):147–52.
152. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology.* 2007 Oct 23;69(17):1657–64.
153. Myung W, Lee C, Park JH, Woo S, Kim S, Kim S, et al. Occupational Attainment as

- Risk Factor for Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A CREDOS Study. *J Alzheimers Dis.* 2016 Nov 1;55(1):283–92.
154. Scarmeas N. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jul 26;77(3):308–16.
155. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang M-C, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017 Dec;60:164–72.
156. Wilson RS, Bennett DA, Gilley DW, Beckett LA, Barnes LL, Evans DA. Premorbid Reading Activity and Patterns of Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2000 Dec 1;57(12):1718.
157. Vanhoutte M, Semah F, Leclerc X, Sillaire AR, Jaillard A, Kuchcinski G, et al. Three-year changes of cortical 18F-FDG in amnestic vs. non-amnestic sporadic early-onset Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Feb;47(2):304–18.
158. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's Disease: Nonamnestic Subtypes and Type 2 AD. *Arch Med Res.* 2012 Nov;43(8):677–85.
159. Falgàs N, Balasa M, Bargalló N, Borrego-Écija S, Ramos-Campoy O, Fernández-Villullas G, et al. Diagnostic Accuracy of MRI Visual Rating Scales in the Diagnosis of Early Onset Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2020 Feb 18;73(4):1575–83.
160. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, 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. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263–9.
161. 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. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614–29.
162. Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E, et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):38.
163. Folstein M, Anthony JC, Parhad I, Duffy B, Gruenberg EM. The Meaning of Cognitive Impairment in the Elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Apr;33(4):228–35.
164. Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *Br J Psychiatry.* 1982 Jun;140(6):566–72.
165. Lombardi A, Amoroso N, Diacono D, Monaco A, Tangaro S, Bellotti R. Extensive Evaluation of Morphological Statistical Harmonization for Brain Age Prediction. *Brain Sci.*

2020 Jun 11;10(6):364.

166. Sutskever, Ilya, Martens, James, Dahl, George, Hinton, Geoffrey. On the Importance of Initialization and Momentum in Deep Learning. ICML'13. JMLR.org. 2013;III-1139-III-1147}.
167. Krogh A, Hertz JA. A Simple Weight Decay Can Improve Generalization. In: Moody JE, Hanson SJ, Lippmann RP, editors. Advances in Neural Information Processing Systems 4 [Internet]. Morgan-Kaufmann; 1992. p. 950–7. Available from: <http://papers.nips.cc/paper/563-a-simple-weight-decay-can-improve-generalization.pdf>
168. Morgan N, Bourlard H. Generalization and Parameter Estimation in Feedforward Nets: Some Experiments. In: Touretzky DS, editor. Advances in Neural Information Processing Systems 2 [Internet]. Morgan-Kaufmann; 1990. p. 630–7. Available from: <http://papers.nips.cc/paper/275-generalization-and-parameter-estimation-in-feedforward-nets-some-experiments.pdf>
169. Shorten C, Khoshgoftaar TM. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning. J Big Data. 2019 Dec;6(1):60.
170. Cliff N. Dominance statistics: Ordinal analyses to answer ordinal questions. Psychol Bull. 1993;114(3):494–509.
171. Toyoda T. Use of the Chow Test under Heteroscedasticity. Econometrica. 1974 May;42(3):601.
172. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YAL, Vernooij-Dassen MJFJ, Koopmans RTCM, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. Psychol Med. 2013 Feb;43(2):423–32.
173. Riedel B, Mendez M, Daianu M, Desarant R, Melrose R, Jimenez E, et al. White matter connectivity differences between typical amnesic and variant nonamnesic individuals with early-onset Alzheimer's disease (EOAD) (P3.190). Neurology [Internet]. 2018;90(15 Supplement). Available from: [https://n.neurology.org/content/90/15\\_Supplement/P3.190](https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P3.190)
174. Ossenkoppele R, Cohn-Sheehy BI, La Joie R, Vogel JW, Möller C, Lehmann M, et al. Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease: Origin and Spread of Atrophy in AD Variants. Hum Brain Mapp. 2015 Nov;36(11):4421–37.
175. Xia C, Makaretz SJ, Caso C, McGinnis S, Gomperts SN, Sepulcre J, et al. Association of In Vivo [<sup>18</sup>F]AV-1451 Tau PET Imaging Results With Cortical Atrophy and Symptoms in Typical and Atypical Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):427.
176. Phillips JS, Re FD, Dratch L, Xie SX, Irwin DJ, McMillan CT, et al. Neocortical origin and progression of gray matter atrophy in nonamnesic Alzheimer's disease. Neurobiol

Aging. 2018;63:75–87.

177. Narvacan K, Treit S, Camicioli R, Martin W, Beaulieu C. Evolution of deep gray matter volume across the human lifespan: Deep Gray Matter Volume across the Lifespan. *Hum Brain Mapp.* 2017 Aug;38(8):3771–90.

178. Frings L, Yew B, Flanagan E, Lam BYK, Hüll M, Huppertz H-J, et al. Longitudinal Grey and White Matter Changes in Frontotemporal Dementia and Alzheimer’s Disease. Esteban FJ, editor. *PLoS ONE.* 2014 Mar 3;9(3):e90814.

179. Falgàs N, Ruiz-Peris M, Pérez-Millan A, Sala-Llonch R, Antonell A, Balasa M, et al. Contribution of CSF biomarkers to early-onset Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia neuroimaging signatures. *Hum Brain Mapp.* 2020 Jun;41(8):2004–13.

180. 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. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2016 Apr 5;6(1):108–19.

181. Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF Biomarkers for Alzheimer’s Disease Diagnosis. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2010:1–12.

182. Orygen TNC of E in YMH. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis [Internet]. Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program; 2016. Available from: <https://www.orygen.org.au/Campus/Expert-Network/Resources/Free/Clinical-Practice/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis.aspx?ext=>.

183. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical Staging: A Heuristic and Practical Strategy for New Research and Better Health and Social Outcomes for Psychotic and Related Mood Disorders. *Can J Psychiatry.* 2010 Aug;55(8):486–97.

184. Krebs M-O. Détection et intervention précoce : un nouveau paradigme. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2018 Jan;176(1):65–9.

185. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008 May 14;30(1):67–76.

186. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2005 Oct;162(10):1785–804.

187. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014 Aug;205(2):88–94.

188. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients: A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep 1;62(9):975.
189. Jardri R. Neuro-imagerie cérébrale des premiers épisodes psychotiques. *L'Encéphale*. 2013 Sep;39:S93–8.
190. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2008 Aug;165(8):1015–23.
191. Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuire PK, et al. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Nov;36(10):2325–33.
192. Krebs M-O, Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. *Bull Académie Natl Médecine*. 2020 Jun;204(6):561–9.
193. Holzer L, Halfon O, Thoua V. La maturation cérébrale à l'adolescence. *Arch Pédiatrie*. 2011 May;18(5):579–88.
194. Silk TJ, Wood AG. Lessons About Neurodevelopment From Anatomical Magnetic Resonance Imaging. *J Dev Behav Pediatr*. 2011 Feb;32(2):158–68.
195. Raz N. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. 1997 Apr 1;7(3):268–82.
196. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):947–57.
197. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1228–38.
198. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and Neurodegenerative Models of Schizophrenia: White Matter at the Center Stage. *Schizophr Bull*. 2014 Jul 1;40(4):721–8.
199. Hajek T, Franke K, Kolenic M, Capkova J, Matejka M, Propper L, et al. Brain Age in Early Stages of Bipolar Disorders or Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019 Jan 1;45(1):190–8.
200. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, Gaser C, Bottlender R, Frodl T, et al. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia and Beyond: A Neuroanatomical Marker of Psychiatric Disorders. *Bull*. 2013;(40):1140–53.
201. Schnack HG, van Haren NEM, Nieuwenhuis M, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry*. 2016 Jun;173(6):607–16.

202. Shahab S, Mulsant BH, Levesque ML, Calarco N, Nazeri A, Wheeler AL, et al. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Apr;44(5):898–906.
203. Pull C, Weltgesundheitsorganisation, editors. Classification internationale des maladies ; dixième révision, chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement; descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris: Masson; 1993. 305 p.
204. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686–93.
205. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2021 Sep 1]. Available from:  
<https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
206. Nenadić I, Dietzek M, Langbein K, Sauer H, Gaser C. BrainAGE score indicates accelerated brain aging in schizophrenia, but not bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017 Aug;266:86–9.
207. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):12–24.
208. Burns JK, Esterhuizen T. Poverty, inequality and the treated incidence of first-episode psychosis: An ecological study from South Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008 Apr;43(4):331–5.
209. Boydell J, van Os J, McKenzie K, Murray RM. The association of inequality with the incidence of schizophrenia: An ecological study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 Aug;39(8):597–9.
210. Bush NR, Wakschlag LS, LeWinn KZ, Hertz-Picciotto I, Nozadi SS, Pieper S, et al. Family Environment, Neurodevelopmental Risk, and the Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO) Initiative: Looking Back and Moving Forward. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 19;11:547.
211. Fazel S, Seewald K. Severe mental illness in 33 588 prisoners worldwide: systematic review and meta-regression analysis. *Br J Psychiatry*. 2012 May;200(5):364–73.
212. Hutchinson G, Haasen C. Migration and schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 May 1;39(5):350–7.
213. Fekih-Romdhane F, Labidi A, Ridha R, Cheour M. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique dans un échantillon de jeunes détenus de sexe masculin en Tunisie. *L'Encéphale*. 2020 Oct;46(5):348–55.

214. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov;468(7321):187–93.
215. Pantelis C. Structural Brain Imaging Evidence for Multiple Pathological Processes at Different Stages of Brain Development in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005 Jul 27;31(3):672–96.
216. Shaw P, Gogtay N, Rapoport J. Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. *Hum Brain Mapp*. 2010 Jun;31(6):917–25.
217. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res*. 2004 Apr;67(2–3):269–75.
218. McGlashan TH. The Chestnut Lodge Follow-up Study: II. Long-term Outcome of Schizophrenia and the Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jun 1;41(6):586.
219. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005 Dec;150(6):1115–21.
220. Kirkpatrick B. Schizophrenia as A Systemic Disease. *Schizophr Bull*. 2009 Mar 1;35(2):381–2.
221. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9063):1436–42.
222. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752–9.
223. Mackowiak-Cordoliani, M-A, Bombois S, Memin A, Hénon H, Pasquier F. Poststroke Dementia in the Elderly. *Drugs Aging [Internet]*. 2005 Jun 1;22. Available from: <https://doi.org/10.2165/00002512-200522060-00003>
224. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet*. 2004;363(9425):1925–33.
225. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia. *Neurology*. 1993 Feb 1;43(2):250.
226. Aevansson Ó, Svanborg A, Skoog I. Seven-Year Survival Rate After Age 85 Years: Relation to Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Neurol*. 1998 Sep 1;55(9):1226–32.
227. Baldereschi M, Carlo AD, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L, et al. Dementia is a major predictor of death among the Italian elderly. *Neurology*. 1999 Mar 1;52(4):709–709.
228. Woo J, Kay R, Yuen YK, Nicholls MG. Factors Influencing Long-Term Survival and

- Disability among Three-Month Stroke Survivors. *Neuroepidemiology*. 1992;11(3):143–50.
229. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: Results of a longitudinal study. *Neurology*. 1994 Oct 1;44(10):1885–1885.
230. Roth M. The Natural History of Mental Disorder in Old Age. *J Ment Sci*. 1955 Apr;101(423):281–301.
231. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Mortality in patients with dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):537–43.
232. Barba R, Morin M-M, Cemillán C, Delgado C, Domingo J, Del Ser T. Previous and Incident Dementia as Risk Factors for Mortality in Stroke Patients. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):1993–8.
233. Hénon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis More Than Dementia Is a Predictor of Stroke Recurrence. *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2935–40.
234. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical Determinants of Poststroke Dementia. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):75–81.
235. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke*. 1990 Jun;21(6):858–66.
236. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992 Jun 1;42(6):1185–1185.
237. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke Dementia: Clinical Features and Risk Factors. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1494–501.
238. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1124–31.
239. Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: Incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1216–22.
240. Kokmen E, Whisnant JP, O’Fallon WM, Chu C-P, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: A population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*. 1996 Jan;46(1):154–9.
241. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, et al. Dementia After

- Stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1264–8.
242. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Winblad B, Viitanen M. Incidence of stroke in relation to cognitive function and dementia in the Kungsholmen Project. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2103–7.
243. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Agüero-Torres H, Winblad B, Viitanen M. Association of Stroke With Dementia, Cognitive Impairment, and Functional Disability in the Very Old: A Population-Based Study. *Stroke*. 1998 Oct;29(10):2094–9.
244. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, et al. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):568–75.
245. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, Gasparini M, Vanacore N, Vicenzini E, et al. Delayed poststroke dementia: A 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2193–7.
246. Censori B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, et al. Dementia After First Stroke. *Stroke*. 1996 Jul;27(7):1205–10.
247. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001 Nov 14;8(6):621–7.
248. Rasquin SMC. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov 1;75(11):1562–7.
249. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, et al. Incidence and Determinants of Poststroke Dementia as Defined by an Informant Interview Method in a Hospital-Based Stroke Registry. *Stroke*. 1998 Oct;29(10):2087–93.
250. Andersen G, Vestergaard K, Østergaard Riis J, Ingeman-Nielsen M. Intellectual Impairment in the First Year following Stroke, Compared to an Age-Matched Population Sample. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6(6):363–9.
251. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, et al. MRI correlates of dementia after first clinical ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2000 Dec;181(1–2):111–7.
252. Zhou DHD, Wang JYJ, Li J, Deng J, Gao C, Chen M. Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke. *J Neurol*. 2004 Apr 1;251(4):421–7.
253. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia Three Months After Stroke: Baseline Frequency and Effect of Different Definitions of Dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) Cohort. *Stroke*. 1997 Apr;28(4):785–92.
254. Mok VCT. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr 1;75(4):560–6.

255. Tang W, Chan SandraSM, Chiu HelenFK, Ungvari GaborS, Wong K, Kwok TimothyCY, et al. Emotional incontinence in Chinese stroke patients: Diagnosis, frequency, and clinical and radiological correlates. *J Neurol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2021 Jun 29];251(7). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-004-0450-z>
256. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997 Feb 20;244(3):135–42.
257. Kölsch H, Jessen F, Freymann N, Kreis M, Hentschel F, Maier W, et al. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer’s disease but not of vascular dementia. *Neurosci Lett*. 2005 Mar;377(1):37–9.
258. Treves TA, Bornstein NM, Chapman J, Klimovitzki S, Verchovsky R, Asherov A, et al. APOE-??4 in Patients with Alzheimer Disease and Vascular Dementia: *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1996;10(4):189–91.
259. Hsiung G-YR. Apolipoprotein E 4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *Can Med Assoc J*. 2004 Oct 12;171(8):863–7.
260. Qian L, Ding L, Cheng L, Zhu X, Zhao H, Jin J, et al. Early biomarkers for post-stroke cognitive impairment. *J Neurol*. 2012 Oct;259(10):2111–8.
261. Rippon GA, Tang MX, Lee JH, Lantigua R, Medrano M, Mayeux R. Familial Alzheimer disease in Latinos: Interaction between APOE, stroke, and estrogen replacement. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):35–40.
262. Jin YP, Ostbye T, Feightner JW, Di Legge S, Hachinski V. Joint effect of stroke and APOE 4 on dementia risk: The Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2008 Jan 1;70(1):9–16.
263. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. The effect of APOE-epsilon4 on dementia is mediated by Alzheimer neuropathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Jun;23(2):152–7.
264. Battistin L, Cagnin A. Vascular Cognitive Disorder. A Biological and Clinical Overview. *Neurochem Res*. 2010 Dec;35(12):1933–8.
265. Mehrabian S, Raycheva M, Petrova N, Janyan A, Traykov L, Petrova M. Neuropsychological and neuroimaging markers in prediction of cognitive impairment after ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Oct;2711.
266. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med*. 2017 Dec;15(1):11.
267. Grysiewicz R, Gorelick PB. Key Neuroanatomical Structures for Post-Stroke

- Cognitive Impairment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Dec;12(6):703–8.
268. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss W-D, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol.* 2015 Feb;22(2):229-e16.
269. Kliper E, Ben Assayag E, Tarrasch R, Artzi M, Korczyn AD, Shenhar-Tsarfaty S, et al. Cognitive State following Stroke: The Predominant Role of Preexisting White Matter Lesions. Rypma B, editor. *PLoS ONE.* 2014 Aug 25;9(8):e105461.
270. Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, Mali WPTM, Vincken KL, Kappelle LJ, et al. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease—Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Neurobiol Aging.* 2014 Jan;35(1):35–41.
271. Drozdowska BA, Singh S, Quinn TJ. Thinking About the Future: A Review of Prognostic Scales Used in Acute Stroke. *Front Neurol.* 2019 Mar 21;10:274.
272. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke.* 2006 Jan;37(1):263–6.
273. Levine DA, Kabeto M, Langa KM, Lisabeth LD, Rogers MAM, Galecki AT. Does Stroke Contribute to Racial Differences in Cognitive Decline? *Stroke.* 2015 Jul;46(7):1897–902.
274. Richard G, Kolskår K, Ulrichsen KM, Kaufmann T, Alnæs D, Sanders A-M, et al. Brain age prediction in stroke patients: Highly reliable but limited sensitivity to cognitive performance and response to cognitive training. *NeuroImage Clin.* 2020;25:102159.
275. Egorova N, Liem F, Hachinski V, Brodtmann A. Predicted Brain Age After Stroke. *Front Aging Neurosci.* 2019 Dec 10;11:348.
276. Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr.* 2004 Sep;16(3):275–93.
277. Mackinnon A, Mulligan R. Combining Cognitive Testing and Informant Report to Increase Accuracy in Screening for Dementia. *Am J Psychiatry.* 1998 Nov;155(11):1529–35.
278. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351–6.
279. Karolinska Schizophrenia Project (KaSP), Kaufmann T, van der Meer D, Doan NT, Schwarz E, Lund MJ, et al. Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nat Neurosci.* 2019 Oct;22(10):1617–23.
280. Heiss W-D. Contribution of Neuro-Imaging for Prediction of Functional Recovery after Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(5–6):266–76.
281. Hope TMH, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after

- stroke with lesions extracted from MRI images. *NeuroImage Clin.* 2013;2:424–33.
282. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttmann CharlesR, Debruxelles S, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke.* 2016 Jan;47(1):66–73.
283. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray Matter Atrophy in Patients With Ischemic Stroke With Cognitive Impairment. *Stroke.* 2008 Mar;39(3):785–93.
284. Franke K, Gaser C, Manor B, Novak V. Advanced BrainAGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 16];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2013.00090/abstract>
285. Cole JH, Annus T, Wilson LR, Remtulla R, Hong YT, Fryer TD, et al. Brain-predicted age in Down syndrome is associated with beta amyloid deposition and cognitive decline. *Neurobiol Aging.* 2017 Aug;56:41–9.
286. Pardoe HR, Cole JH, Blackmon K, Thesen T, Kuzniecky R. Structural brain changes in medically refractory focal epilepsy resemble premature brain aging. *Epilepsy Res.* 2017 Jul;133:28–32.
287. Rogenmoser L, Kernbach J, Schlaug G, Gaser C. Keeping brains young with making music. *Brain Struct Funct.* 2018 Jan;223(1):297–305.
288. Luders E, Cherbuin N, Gaser C. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *NeuroImage.* 2016;(134):508–13.
289. Franke K, Luders E, May A, Wilke M, Gaser C. Brain maturation: Predicting individual BrainAGE in children and adolescents using structural MRI. *NeuroImage.* 2012 Nov;63(3):1305–12.
290. Cole JH. Multimodality neuroimaging brain-age in UK biobank: relationship to biomedical, lifestyle, and cognitive factors. *Neurobiol Aging.* 2020 Aug;92:34–42.
291. Rokicki J, Wolfers T, Nordhøy W, Tesli N, Quintana DS, Alnæs D, et al. Multimodal imaging improves brain age prediction and reveals distinct abnormalities in patients with psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp.* 2021 Apr 15;42(6):1714–26.
292. Bellantuono L, Marzano L, La Rocca M, Duncan D, Lombardi A, Maggipinto T, et al. Predicting brain age with complex networks: From adolescence to adulthood. *NeuroImage.* 2021 Jan;225:117458.
293. Lam PK, Santhalingam V, Suresh P, Baboota R, Zhu AH, Thomopoulos SI, et al. Accurate brain age prediction using recurrent slice-based networks. In: Brieve J, Lepore N,

- Romero Castro E, Linguraru MG, editors. 16th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis [Internet]. Lima, Peru: SPIE; 2020 [cited 2021 Dec 16]. p. 32. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11583/2579630/Accurate-brain-age-prediction-using-recurrent-slice-based-networks/10.1117/12.2579630.full>
294. Peng H, Gong W, Beckmann CF, Vedaldi A, Smith SM. Accurate brain age prediction with lightweight deep neural networks. *Med Image Anal.* 2021 Feb;68:101871.
295. Bashyam VM, Doshi J, Erus G, Srinivasan D, Abdulkadir A, Singh A, et al. Deep Generative Medical Image Harmonization for Improving Cross-Site Generalization in Deep Learning Predictors. *J Magn Reson Imaging.* 2021 Sep 25;jmri.27908.
296. Lombardi A, Amoroso N, Diacono D, Monaco A, Tangaro S, Bellotti R. Extensive Evaluation of Morphological Statistical Harmonization for Brain Age Prediction. *Brain Sci.* 2020 Jun 11;10(6):364.

# Annexes

Biomarqueur	Cible	Avantages	Inconvénients
18F-FDG	Métabolisme du glucose	Capable de détecter un dysfonctionnement qui ne s'accompagne pas nécessairement d'une atrophie ; bien validé pour la recherche clinique.	Variabilité des méthodes d'analyse entre les études/centres
18F-FDDNP	Lésions de la MA	La demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Ne différencie pas les agrégations d'A $\beta$ ou de tau
11C-PBB3	Lésions de la protéine Tau	Sensible à la fois aux agrégations de tau de type MA et aux agrégations de tau non MA ; corrélation avec la progression clinique	Demi-vie courte du 11C ; affinité relativement faible par rapport à d'autres marqueurs de tau ; liaison non spécifique.
18F-AV1451 (flortaucipir)	Lésions de la protéine Tau	Affinité élevée pour la protéine tau agrégée ; la distribution de la liaison reflète les présentations cliniques ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Liaison hors cible à la neuromélanine et aux plexus choroïdes ; fiabilité médiocre dans les premiers stades de NFT ; liaison préférentielle à la tau mixte 3R/4R plutôt qu'à la tau isolée 3R ou 4R.
18F-GTP1	Lésions de la protéine Tau	La liaison du ligand correspond à la distribution connue des agrégats de l'AD-tau ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	N'a pas encore été entièrement validé ; possibilité d'une liaison non spécifique élevée dans les ganglions de la base.
18F-MK6240	Lésions de la protéine Tau	Affinité de liaison extrêmement élevée avec les agrégats de tau ; bonne transmission au cerveau et bonne élimination ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Liaison probablement préférentielle à la tau mixte 3R/4R plutôt qu'à la tau isolée 3R ou 4R ; liaison hors cible à la neuromélanine.
18F-RO6958948	Lésions de la protéine Tau	Affinité de liaison élevée avec les agrégats de tau ; une étude préliminaire montre des augmentations longitudinales dans la MA ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	N'a pas encore été entièrement validé ; pas de liaison significative dans les tauopathies 3R ou 4R.
18F-THK5351	Lésions de la protéine Tau	Affinité de liaison élevée avec la protéine tau par rapport aux agrégations A $\beta$ ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Forte rétention non spécifique dans la substance blanche sous-corticale ; forte liaison MOA-B.
18F-THK5105	Lésions de la protéine Tau	Affinité de liaison élevée avec la protéine tau par rapport aux agrégations A $\beta$ ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Forte rétention non spécifique dans la substance blanche sous-corticale ; rapport signal/arrière-plan inférieur.
18F-THK523	Lésions de la protéine Tau	Affinité de liaison élevée avec la protéine tau par rapport aux agrégations A $\beta$ ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Forte rétention non spécifique dans la substance blanche sous-corticale ; mauvaise visualisation in vivo du dépôt de tau.
18F-PI2620	Lésions de la protéine Tau	Se lie à la fois à la tau mixte 3R/4R et à la tau 3R (maladie de Pick) ; affinité de liaison élevée pour la tau par rapport aux agrégations A $\beta$ et à la MOA-A/MOA-B ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Pas encore totalement validé

18F-PM-PBB3	Lésions de la protéine Tau	Indication que le ligand est sensible aux tauopathies AD et non AD ; faible liaison à la MOA-A et à la MOA-B ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Doit encore être entièrement validé, en particulier dans les tauopathies non-AAD.
11C-PiB	Agrégats $\beta$ -amyloïdes	Haute affinité pour la protéine A $\beta$ fibrillaire ; le plus étudié des traceurs TEP A $\beta$ disponibles.	Demi-vie courte du 11C ; non spécifique de l'amyloïdose de la MA lie à l'angiopathie amyloïde cérébrale.
18F-AV-45	Agrégats $\beta$ -amyloïdes	Haute affinité pour la protéine A $\beta$ fibrillaire ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Non spécifique à l'amyloïdose de la MA
18F-BAY94-9172 (florbetaben)	Agrégats $\beta$ -amyloïdes	Haute affinité pour la protéine A $\beta$ fibrillaire ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Non spécifique à l'amyloïdose de la MA
18F-GE067 (flutemetamol)	Agrégats $\beta$ -amyloïdes	Haute affinité pour la protéine A $\beta$ fibrillaire ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Non spécifique à l'amyloïdose de la MA
18F-NAV4694	Agrégats $\beta$ -amyloïdes	Excellent accord avec le 11C-PiB ; la demi-vie du 18F ne nécessite pas de cyclotron sur place.	Non spécifique à l'amyloïdose de la MA
11C-UCB-J	Synapses (SV2A)	Haute affinité avec les protéines exprimées sur les synapses	Demi-vie courte du 11C ; traceur relativement nouveau et non validé dans les populations atteintes de démence.

*Annexe 1 Biomarqueurs TEP pour les maladies neurodégénératives extrait de l'article «Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. »(6) Abréviations : MA = Maladie d'Alzheimer ; TEP = Tomographie par émission de positrons.*

Biomarqueur	Cible	Avantages	Inconvénients
Aβ42/ Aβ40 ratio	Peptides β amyloïdes	Plate-forme automatisée disponible pour les mesures	Difference in values between disease groups too small to be used as a diagnostic tool. Levels can be affected by pattern change from monomer to protofibrils in blood.
MDS-OAβ	Oligomères β amyloïdes	Différenciation des patients atteints de la MA et des contrôles sains avec une sensibilité et une spécificité élevées, non affectée par le changement de profil dans le sang.	Validation médiocre et disponibilité limitée de la technologie par rapport aux méthodes basées sur le test ELISA.
IIR assay	Forme de l'hélice α amyloïde par rapport au feuillet β	Détecte les propriétés biophysiques des formes pathologiques de l'amyloïde au lieu de se contenter de ses concentrations	Validation médiocre et disponibilité limitée de la technologie par rapport aux méthodes basées sur le test ELISA.
p-Thr181 tau	Peptides Tau	Peut prédire avec précision le statut de la TEP 11C-PiB	Ne fait pas la différence entre les tauopathies autres que la MA.
t-Tau	Peptides Tau	Plate-forme automatisée disponible pour les mesures	Chevauchement important entre les groupes de diagnostic
NfL	Lésion de la matière blanche	Indique la présence d'une neurodégénérescence ; forte corrélation avec la chaîne légère des neurofilaments du liquide céphalorachidien.	Augmentation dans de multiples maladies neurodégénératives

*Annexe 2 Biomarqueurs sanguins pour les maladies neurodégénératives extrait de l'article «Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. »(6) Abréviations : MA = Maladie d'Alzheimer*

Biomarqueur	Cible	Avantages	Inconvénients
A $\beta$ 42	Peptides $\beta$ amyloïdes	Forte corrélation avec le statut TEP 11C-PiB	Différentes valeurs seuils utilisées dans différents laboratoires
A $\beta$ 40	Peptides $\beta$ amyloïdes	Valeur ajoutée lorsqu'il est associé à l'A $\beta$ 42	Pas un biomarqueur cliniquement significatif pris isolément
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio	Peptides $\beta$ amyloïdes	Valeur diagnostique et pronostique plus forte que l'A $\beta$ 42 seule.	Pas encore largement appliqué
A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 ratio	Peptides $\beta$ amyloïdes	Valeur diagnostique et pronostique plus forte que l'A $\beta$ 42 seule.	Pas encore largement appliqué
t-Tau	Peptides Tau	Raisonnement sensible pour le stade avancé de la MA.	Spécificité médiocre, pas d'utilité clinique isolée.
p-Thr181 tau	Peptides Tau	Raisonnement sensible pour le stade avancé de la MA.	Spécificité médiocre, pas d'utilité clinique isolée.
Chaîne légère de neurofilament	Lésion de la matière blanche	Indique la présence d'une neurodégénérescence	Augmentation dans de multiples maladies neurodégénératives

*Annexe 3 Biomarqueurs du LCR pour les maladies neurodégénératives extrait de l'article «Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. »(6) Abréviations : MA = Maladie d'Alzheimer ; LCR = Liquide céphalo-rachidien*

Biomarqueur	Cible	Avantages	Inconvénients
Volumétrie (IRM)	Cerveau entier/lobe temporal médian, hippocampe	Hautement reproductible et sensible aux changements liés à la maladie	Biomarqueur de stade avancé ; ne peut fournir d'informations sur la cause de l'atrophie
Épaisseur corticale	Cortex cérébral	Peut améliorer la classification entre les sous-types de démence	Limitée au néocortex ; ne peut être utilisée pour déterminer la cause de l'atrophie.
IRM fonctionnelle (IRMf)	Activité fonctionnelle régionale/réseau	Permet d'évaluer la robustesse des réseaux à l'état de repos et pendant les tâches.	Reproductibilité et influence de la vasculature peu claires
Imagerie FLAIR/T2	Lésions de la substance blanche	Hautement sensible	Impossible de déterminer la cause de la lésion
Imagerie pondérée en T2*/susceptibilité	Microbleeds/myéline/fer	La localisation des micro-saignements peut aider au diagnostic	Artéfacts indésirables aux interfaces air/tissus ; peu d'études longitudinales à ce jour.
Imagerie par tenseur de diffusion	Matière blanche	Très sensible aux lésions de la substance blanche	Résolution assez faible et sensible aux artefacts dus à la diffusion de l'eau ; particulièrement sensible aux mouvements.
Sensible à la neuromélanine	Locus coeruleus, substantia nigra	Sensible aux noyaux sous-corticaux noradrénergiques et dopaminergiques	Évaluation semi-quantitative/non spécifique à la maladie

*Annexe 4 Biomarqueurs IRM pour les maladies neurodégénératives extrait de l'article «Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. »(6) Abréviations : IRM = imagerie par résonance magnétique ; FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery.*

Couche (type)	Dimension de la sortie	Nombre de Paramètres
Input (Input)	(182, 218, 182, 1)	0
Conv_1_1 (Conv3D)	(182, 218, 182, 8)	224
Relu_1_2 (ReLU)	(182, 218, 182, 8)	0
Conv_1_3 (Conv3D)	(182, 218, 182, 8)	1736
Bn_1_4 (BatchNorm)	(182, 218, 182, 8)	728
Relu_1_5 (ReLU)	(182, 218, 182, 8)	0
Max_pool_1_6 (MaxPool)	(91, 109, 91, 8)	0
Conv_2_1 (Conv3D)	(91, 109, 91, 16)	3472
Relu_2_2 (ReLU)	(91, 109, 91, 16)	0
Conv_2_3 (Conv3D)	(91, 109, 91, 16)	6928
Bn_2_4 (BatchNorm)	(91, 109, 91, 16)	364
Relu_2_5 (ReLU)	(91, 109, 91, 16)	0
Max_pool_2_6 (MaxPool)	(45, 54, 45, 16)	0
Conv_3_1 (Conv3D)	(45, 54, 45, 32)	13856
Relu_3_2 (ReLU)	(45, 54, 45, 32)	0
Conv_3_3 (Conv3D)	(45, 54, 45, 32)	27680
Bn_3_4 (BatchNorm)	(45, 54, 45, 32)	180
Relu_3_5 (ReLU)	(45, 54, 45, 32)	0
Max_pool_3_6 (MaxPool)	(22, 27, 22, 32)	0
Conv_4_1 (Conv3D)	(22, 27, 22, 64)	55360
Relu_4_2 (ReLU)	(22, 27, 22, 64)	0
Conv_4_3 (Conv3D)	(22, 27, 22, 64)	110656
Bn_4_4 (BatchNorm)	(22, 27, 22, 64)	88
Relu_4_5 (ReLU)	(22, 27, 22, 64)	0
Max_pool_4_6 (MaxPool)	(11, 13, 11, 64)	0
Conv_5_1 (Conv3D)	(11, 13, 11, 128)	221312
Relu_5_2 (ReLU)	(11, 13, 11, 128)	0
Conv_5_3 (Conv3D)	(11, 13, 11, 128)	442496
Bn_5_4 (BatchNorm)	(11, 13, 11, 128)	44
Relu_5_5 (ReLU)	(11, 13, 11, 128)	0
Max_pool_5_6 (MaxPool)	(5, 6, 5, 128)	0
Flatten_6 (Flatten)	19200	0
Dense_6 (Dense)	1	19201
Paramètres totaux : 904325		
Paramètres entraînable : 903623		
Paramètres non entraînable : 702		

*Annexe 5 Paramètres du modèle de réseaux de neurones convolutifs en trois dimensions couche par couche. Abréviations : Conv3D = Convolution en 3 dimensions ; ReLU = Rectified Linear Unit ; BatchNorm = Batch Normalization ; MaxPool = Max-Pooling ; Dense = Fully connected layer.*

Information à l'inclusion (M0)	M0		M12		M24		M36		M48	
	Non-mnésique	Mnésique								
N	46	70	28	49	21	38	17	28	8	13
CDR	1.29±0.71	1.1±0.72	1.14±0.69	0.86±0.42	1±0.64	0.85±0.30	0.87±0.38	0.83±0.33	0.92±0.53	0.87±0.43
MMSE	16.13±6.96	17.14±6.71	18.92±5.99	19.36±4.48	19.09±5.2	19.47±3.77	21.23±4.33	20.60±3.21	22.87±2.90	21.15±3.60
Durée de la maladie, années	4.55±2.14	5.45±2.91	3.79±1.93	5.27±2.61	4.05±1.85	4.99±2.45	3.40±1.49	4.93±2.10	3.26±1.60	4.30±2.30
Niveau d'éducation, années	10.41±2.82	9.64±2.82	10.21±2.88	9.85±2.92	9.85±2.76	9.34±2.54	10.82±2.55	9.75±3.39	11.37±2.87	9.76±4.02
Âge à l'inclusion, années	58.61±3.68	59.30±4.28	58.28±3.74	58.85±4.09	58.28±4.07	58.63±4.03	57.35±3.35	58.17±4.19	57.37±3.70	56.92±3.47
Femme, n (%)	26 (56%)	36 (51%)	21 (53%)	21 (42%)	13 (61%)	20 (50%)	8 (47%)	12 (42%)	4 (50%)	5 (38%)

*Annexe 6 Information des sujets au départ pour chaque année de notre acquisition longitudinale*

Etude	n	Age moyen $\pm$ écart type (année)	Tranche d'âge, min-max (année)	Femme, n (%)	Constructeur	Site web
IXI	181	46.87 $\pm$ 16.73	20-81	94 (51%)	Philips	<a href="https://brain-development.org/">https://brain-development.org/</a>
HCP	1783	28.76 $\pm$ 3.7	22-37	968 (54%)	Siemens	<a href="https://www.humanconnectome.org/">https://www.humanconnectome.org/</a>
COBRE	238	38.18 $\pm$ 11.53	18-65	64 (26%)	Siemens	<a href="https://www.mrn.org/common/cobre-phase-3">https://www.mrn.org/common/cobre-phase-3</a>
MCIC	264	33.60 $\pm$ 12.21	18-60	80 (30%)	Siemens	<a href="https://www.nitrc.org/projects/mcic/">https://www.nitrc.org/projects/mcic/</a>
NmorphCH	141	31.37 $\pm$ 8.42	20-46	66 (46%)	Siemens	<a href="http://schizconnect.org/">http://schizconnect.org/</a>
NKIRS	620	42.62 $\pm$ 18.27	18-85	406 (65%)	Siemens	<a href="http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/enhanced/">http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/enhanced/</a>
PPMI	90	58.67 $\pm$ 4.33	50-68	41 (45%)	General Electric / Philips / Siemens	<a href="https://www.ppmi-info.org/about-ppmi/">https://www.ppmi-info.org/about-ppmi/</a>
ADNI	27	60 $\pm$ 2.6	57-66	22 (81%)	Philips / Siemens	<a href="http://adni.loni.usc.edu/">http://adni.loni.usc.edu/</a>

*Annexe 7 Informations sur les sujets de l'entraînement du modèle*

	<b>Patients suivis</b>	<b>Perdus de vue</b>	<b>Effet / P-value</b>
<b>N</b>	48	37	
<b>Score d'âge cérébral (Zscore)</b>	1.1 (+/-0.8)	0.7 (+/-0.7)	0.046
<b>Age réel</b>	23.2 (+/-7.8)	24.5 (+/-6.4)	0.39
<b>Sexe masculin</b>	29 (60.4%)	21 (56.8%)	0.73
<b>Antécédents familiaux</b>	15 (31.3%)	7 (18.9%)	0.19
<b>Cannabis</b>	25 (52.1%)	14 (37.8%)	0.19
<b>Symptômes dépressifs</b>	13 (27.1%)	9 (24.3%)	0.73
<b>Symptômes négatifs</b>	10 (20.8 %)	6 (16.2%)	0.56
<b>Célibat</b>	39 (81.3%)	29 (78.4%)	0.74
<b>Milieu psycho-social défavorable</b>	15 (31.3%)	13 (35.1%)	0.81
<b>Équivalent Olanzapine</b>	10 (+/-6)	10 (+/-9)	0.72

*Annexe 8 Caractéristiques des patients PEP suivis à 6 mois – 1 an et perdus de vue*