



HAL
open science

Utilisation pratique de l'intelligence artificielle: une classification radiologique de démences à partir d'IRM morphologiques avec assistance par des cartes issues de l'apprentissage automatique

Pierre Chagué

► To cite this version:

Pierre Chagué. Utilisation pratique de l'intelligence artificielle: une classification radiologique de démences à partir d'IRM morphologiques avec assistance par des cartes issues de l'apprentissage automatique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02990678

HAL Id: dumas-02990678

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990678>

Submitted on 5 Nov 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 91

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Utilisation pratique de l'intelligence artificielle : une classification
radiologique de démences à partir d'IRM morphologiques avec
assistance par des cartes issues de l'apprentissage automatique

Présentée et soutenue publiquement
le 21 juin 2019

Par

Pierre CHAGUÉ

Né le 6 mars 1989 à Fontainebleau (77)

Dirigée par Mmes Les Docteurs Anne Bertrand et Béatrice Marro, PH

Jury :

M. Le Professeur Didier Dormont, PU-PH Président

Mme Le Professeur Elisabeth Dion, PU-PH

M. Le Professeur Jean-Nöel Buy, PU-PH

Remerciements

« La reconnaissance est la mémoire du cœur. »

-Hans Christian Andersen

Au Docteur Anne Bertrand. Anne tu m'as proposé ce sujet du bout des lèvres, soucieuse qu'il me plaise. A la seconde où j'ai accepté ton enthousiasme a repris le dessus. et le soir même je suis sorti de l'hôpital avec un programme, un plan de thèse et une centaine de références. En quelques mois tu m'as tant appris, tant donné. Tu as toute ma reconnaissance. Au-delà de ton immense savoir et de ta pédagogie, je garde en tête nos déjeuners, nos discussions et ta joie de vivre. Tu nous as quittés précipitamment le 2 mars 2018 ; depuis tu me manques. De cette thèse j'aurais adoré entendre un de tes fameux « mais c'est génial ! », elle est pour toi.

Au Docteur Béatrice Marro. Betty pas facile de reprendre le flambeau et pourtant tu l'as fait. Ce n'était pas ton sujet de prédilection mais tu m'as suivi dans l'aventure, que de courage ! Nos vacances me manquent, celles où l'on parle pendant des heures de tout et de rien, celles où tu finis par partir t'isoler pour valider les comptes rendus qui s'accumulent. Pour tout cela je te suis très reconnaissant.

Au Professeur Didier Dormont. Anne m'a beaucoup parlé de vous, elle vous appréciait énormément. J'ai découvert par nos quelques échanges votre grande gentillesse. Merci de m'avoir aidé à compléter ce jury. Vous me faites un grand honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Au Professeur Elisabeth Dion. Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. A juste titre vous ne souhaitez pas louper le train de l'IA, c'est un plaisir de vous voir si enthousiaste sur ces sujets. J'espère que ce travail vous intéressera lui aussi. Merci de vos enseignements et j'admire votre gestion sans pareil de la consultation en radiologie même avec « un peu » de retard. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Soyez assurés de ma reconnaissance.

Au Professeur Damien Galanaud. Vous avez accepté avec une grande simplicité de faire partie du jury. C'est un honneur de vous avoir. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Olivier Colliot. Sans toi ce projet n'aurait jamais pu reprendre. Merci pour ton immense disponibilité et ton expertise. Tu m'as guidé à chaque étape et je t'en suis infiniment reconnaissant. Bonne route à ton laboratoire, ton équipe Aramis et à l'ICM qui m'ont si gentiment accueilli.

Au Professeur Jean-Noël Buy. Bien que tu m'ais conseillé une carrière d'acteur ou de mannequin, j'ai préféré une voie un peu moins risquée et j'ai suivi tes traces en radiologie. Tu es l'un de mes premiers maîtres en médecine, ton savoir est immense et ta personne aussi. Merci de m'avoir conseillé, merci de m'avoir appris, merci de nous avoir aidés. Je te serais éternellement reconnaissant.

Au Professeur Lionel Arrivé. Ta vision de l'exercice de la radiologie et de l'enseignement a bouleversé mes études. Je n'ai pas suivi tous tes conseils mais c'est aussi pour cela que l'on s'entend si bien. Merci pour cette superbe année à Saint-Antoine, c'est un honneur d'avoir été interne dans ton service. Je continuerai dans ma pratique à diffuser tes « girafes » et te serai toujours reconnaissant.

A mes maîtres. Je vous remercie tous en oubliant malheureusement certains. Docteur Florian Scotté (ta bienveillance ma époustoufflée j'essaye de m'en souvenir tous les jours dans ma pratique), Professeur Sapoval, Docteur Olivier Pellerin, Docteur Sophie Morin, Docteur Gabrielle Weber, Docteur Sophie Maitre, Docteur Jocelyne de Laveaucoupet, Docteur Mickael Cohen, Docteur Adrien Felter, Docteur Caroline Lebreton, Professeur Robert-Yves Carlier, Professeur Yves Menu, Docteur Sanaa El mouhadi, Docteur Nikias Colignon, Docteur Laurence Cholley Monnier, Docteur Kamel Hassen.

A mes chefs, assistants et amis qui m'ont tous beaucoup appris aussi. Docteur Jules Zhang, Docteur Edouard Chambenois, Docteur Sarah Fadili, Docteur Claire Malley, Docteur Lucas Rivière et Docteur Julien Sanchez.

A mes nombreux co-internes que je ne peux pas tous citer. Nadia Moussa (tu aurais pu être dans mes chefs aussi), Caroline, Amina, Marie, Paul (merci tu as tellement assuré sur les lectures)...

A mes amis de la fac. Verrue mon témoin et frère d'adoption, (Matou, en dédicace pour la dictée), Gobinch, Momo, Roro, Munty, Vic et Fifou.

A mes amis d'enfance. Mika je suis heureux de t'avoir à mes côtés. A Marion éternelle amie.

A ma Famille. Mes parents adorés vous m'avez tant donné, je ne pourrai jamais vous remercier assez pour cela. Papou tu as assuré pour la relecture. A mes sœurs que j'aime Sophie et Claire ainsi que leurs maris et enfants. A mon oncle le Dr Frédéric Chagué qui m'a probablement donné envie de faire médecine avec ses leçons d'anatomie sur lapin A ma belle-Famille que j'adore.

Au Docteur Camille Pioch-Chagué. Tu es ma femme, ma fierté, mon amour et ma nouvelle famille. La thèse ce n'est pas que des moments faciles, tu as été là pour moi et je t'en suis infiniment reconnaissant. J'ai hâte de continuer cette belle route que nous avons pris tous les deux.

Pour Anne,

Listes des principales abréviations

A β : Amyloïde Béta

ADNI : *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

ANOVA : *Analyse of Variance*

APOE : Apolipoprotéine E

APP : Amyloid Protein Precursor

ASS : *Automated Segmentation Software*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DLFT, DFT (c) : Démence Lobaire Fronto-Temporale (forme comportementale)

DNF : Dégénérescences NeuroFibrillaires

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EOAD : *Early Onset of Alzheimer Disease*

FCSRT : *Free and Cued Selective Reminding Test*

FUS : *FUsed in Sarcoma*

GLMM : *Generalized Linear Mixed Model*

IA : Intelligence Artificielle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IWG : *International Work Group*

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LOAD : *Late Onset of Alzheimer Disease*

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : *Mini-Mental State Examination*

MNI : *Montreal Neurological Institute*

NIA-AA : *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SLA : Scléroses Latérales Amyotrophiques

SVM : *Support Vector Machine*

TDP-43 : *TAR DNA-binding Protein 43*

WBGM : *Whole Brain Grey Matter*

WMs : *Weight Maps*

Sommaire

I. Introduction.....	9
1 Syndromes démentiels et pathologies neurodégénératives	9
1.1 Définition et épidémiologie des syndromes démentiels	9
1.2 Les démences neurodégénératives.....	10
1.3 Maladie d'Alzheimer	12
1.3.1 Plus de 100 ans d'évolution	12
1.3.2 Du dépôt à l'atrophie.....	13
1.3.3 Approche diagnostique.....	14
1.3.4 L'imagerie de la MA :	16
1.4 Démences lobaires fronto-temporales	20
1.4.1 Généralités.....	20
1.4.2 Imagerie des DFT(c)	23
1.5 La Dépression	25
1.5.1 Epidémiologie	25
1.5.2 Diagnostic positif :	25
1.5.3 Atrophie dans la dépression	26
1.6 La place l'imagerie dans l'exploration des troubles cognitifs	28
2 La place de la classification dans la pathologie neurodégénérative	29
2.1 Principes généraux de classification.....	29
2.1.1 Introduction :	29
2.1.2 Historique :	30
2.1.3 Principes :	30
2.2 Application à la pathologie neurodégénérative	33
2.2.1 La classification visuelle et mono paramétrique :	33
2.2.2 La classification multiparamétrique ;	34
3 Objectif de l'étude.....	37
II. Matériels et Méthodes	38
III. Résultats	45
IV. Discussion	52
V. Conclusion.....	56

Annexes57
Références59
Table des Matières64
Table des figures et tableaux.....66
Résumé67

I. Introduction

1 Syndromes démentiels et pathologies neurodégénératives

1.1 Définition et épidémiologie des syndromes démentiels

La démence est un syndrome défini par la présence simultanée des deux critères suivants :

- 1) Altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives (ou fonctions intellectuelles : mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement, etc.) et/ou comportementales (personnalité, affects, régulation des conduites sociales, etc.) ;
- 2) Les troubles ci-dessus sont suffisamment sévères pour entraîner, indépendamment des autres atteintes (de la motricité, par exemple), une altération de l'autonomie dans la vie quotidienne.

Les syndromes démentiels concernent 6,4% de la population âgée de plus de 65 ans ¹, et leur prévalence, dont l'un des facteurs de risque principaux est l'âge, est en augmentation constante compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie ². En France en 2014, on estime à 1.2 million le nombre de patients souffrant d'un syndrome démentiel. Considérée comme une priorité mondiale de santé publique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas de démence dans le monde pourrait doubler d'ici 2030 et tripler d'ici 2050.³

Les démences sont principalement d'origine neurodégénérative. Parmi elles prédomine largement la maladie d'Alzheimer (MA), qui représente à elle seule plus de 70% des cas de syndromes démentiels ^{4,5}. Les démences d'origine neurodégénératives les plus fréquemment rencontrées après la MA sont la démence à corps de Lewy (10 à 26% des cas), les démences lobaires fronto-temporales (DLFT, 10 à 15% des cas), puis d'autres syndromes plus rares⁵.

Les autres types de démences sont principalement vasculaires. Elles sont liées à une atteinte des petites et des grosses artères cérébrales. Les démences vasculaires représentent 10 % des

démences soit la deuxième étiologie toutes causes confondues ⁶. On retrouve une large prévalence de démences d'origine mixte (20%) avec une association fréquente entre maladie d'Alzheimer et démences vasculaires^{4,7}.

Les causes curables de syndrome démentiel, parmi lesquelles on retrouve l'hydrocéphalie chronique, les processus expansifs intra ou extra-axiaux (méningiomes, hématomes sous-duraux chroniques...), ainsi que diverses causes infectieuses, toxiques, inflammatoires ou métaboliques peuvent représenter jusqu'à 5% des syndromes démentiels ⁸.

1.2 Les démences neurodégénératives

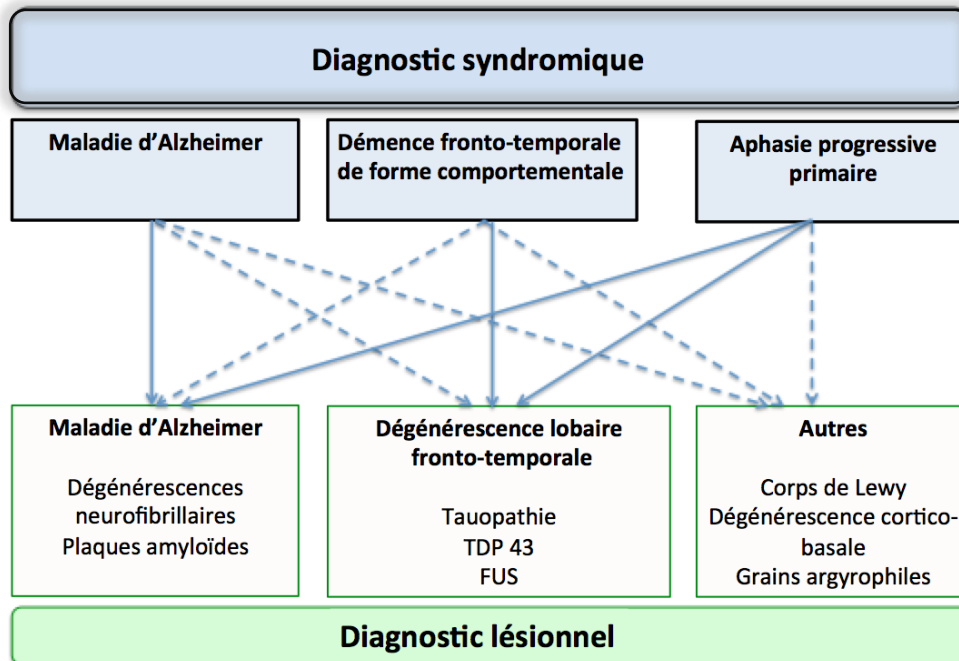
Les maladies neurodégénératives sont des maladies lentement évolutives caractérisées par des phénomènes de perte de fonction ou de structure neuronale conduisant à une mort neuronale. Elles sont le plus fréquemment liées à des dépôts protéiques anormaux.

La présentation clinique des démences est très variable (diagnostic syndromique) ainsi que les lésions histologiques retrouvées (diagnostic lésionnel, correspondant aux dépôts protéiques anormaux). Il n'existe pas de corrélation stricte entre diagnostic syndromique et diagnostic lésionnel.

Ainsi pour une même présentation clinique on retrouve différentes pathologies au plan histologique. Inversement, les lésions histologiques peuvent se traduire par des présentations cliniques différentes. Ces associations sont résumées dans la (**Figure 1**).

Figure 1 : Classification des démences Issue du cours de Anne Bertrand. Diplôme universitaire de neuroradiologie.

Les associations les plus fréquentes entre diagnostics syndromiques et diagnostics lésionnels sont représentées par des flèches pleines.



On peut ainsi proposer plusieurs classifications. Une première définie par la lésion au plan histologique, les plaques amyloïdes et les dépôts neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer, Protéines TAU et TDP-43 majoritairement associées à la DLFT. Une seconde approche est la classification en fonction de la présentation clinique.

En pratique la classification des troubles cognitifs est établie en intégrant non seulement la présentation clinique mais également des éléments intégrant les anomalies histologiques lorsque cela est possible.

Actuellement par exemple, le diagnostic de MA repose sur l'association d'une présentation clinique et de biomarqueurs positifs (100% des patients ont des biomarqueurs positifs).

1.3 Maladie d'Alzheimer

1.3.1 Plus de 100 ans d'évolution

La maladie est décrite pour la première fois en 1901 par Alois Alzheimer (1864-1915), un psychiatre et neuropathologiste allemand. Il identifia le premier cas de la maladie qui portera son nom, chez une patiente de 51 ans, Auguste Deter. Il suivit son cas jusqu'à sa mort en 1906 et décrivit les altérations anatomiques observées sur son cerveau.

Initialement réservé aux patients de moins de 65 ans le concept de maladie d'Alzheimer fut élargi dès 1977 pour englober les formes touchant le sujet âgé.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitivo-instrumentales (aphasie, apraxie, agnosie).

Elle se présente dans sa forme la plus typique dans près de 85% des cas. Dans un premier temps, apparaît une amnésie progressive de type hippocampique, atteignant le rappel libre non amélioré par l'indice, témoignant du défaut de stockage de l'information. Cette atteinte est bien corrélée aux dépôts neurofibrillaires au niveau du cortex entorhinal et des hippocampes^{8,9}. Dans un second temps, les dépôts vont progressivement atteindre le néocortex frontal, temporal et pariétal expliquant l'apparition d'autres troubles cognitifs et instrumentaux.

La maladie d'Alzheimer qui concerne plus de 70% des sujets atteints de démence, est liée à l'âge et son incidence est en augmentation avec le vieillissement de la population^{7,10}.

Il existe aussi un déterminisme multifactoriel. La part génétique de ce déterminisme est représentée par différents facteurs de risque. Le premier et principal de ces facteurs est l'allèle 4 du gène APOE (APOE4) codant pour l'apolipoprotéine E : 10 % des porteurs d'un allèle APOE4 ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une MA et 33% des porteurs homozygotes APOE4/E4 ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une MA. Dans la population générale caucasienne de plus de 54 ans, la proportion de porteur d'un allèle APOE4 est de 24 %, et 2% sont homozygotes APOE4/E4. Des facteurs de risque environnementaux ou liés au mode de vie ont aussi été identifiés (par exemple, les facteurs de risque vasculaire ou le faible niveau d'éducation).

Quelques rares formes familiales ont été décrites. Ce sont des formes d'origine génétique (environ 1% des cas liés à des mutations PSEN1, PSEN2, APP)^{10,11}.

En pratique clinique le génotypage n'est pas réalisé car non pertinent sur le plan thérapeutique.

1.3.2 Du dépôt à l'atrophie

La MA se caractérise sur le plan histologique par deux types de lésions du tissu nerveux : la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles (ou dépôts amyloïdes). Les constituants de ces lésions sont respectivement la protéine Tau et le peptide amyloïde (ou A β).

La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation à l'intérieur des neurones du cortex de fibrilles. Ces filaments fibrillaires sont constitués de protéines spéciales appelées les **protéines microtubulaires Tau**. La protéine Tau est une protéine animale associée aux microtubules, elle est fortement exprimée dans les neurones et se situe principalement dans les axones. Elle a pour rôle de stabiliser les microtubules neuronaux. Une hyperphosphorylation de la protéine Tau empêche celle-ci d'exercer son rôle de polymérisation et de stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronale. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. Lorsque les protéines Tau non solubles s'agrègent, elles forment des paires hélicoïdales de filaments, qui se glycosylent, l'ensemble conduit à la dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

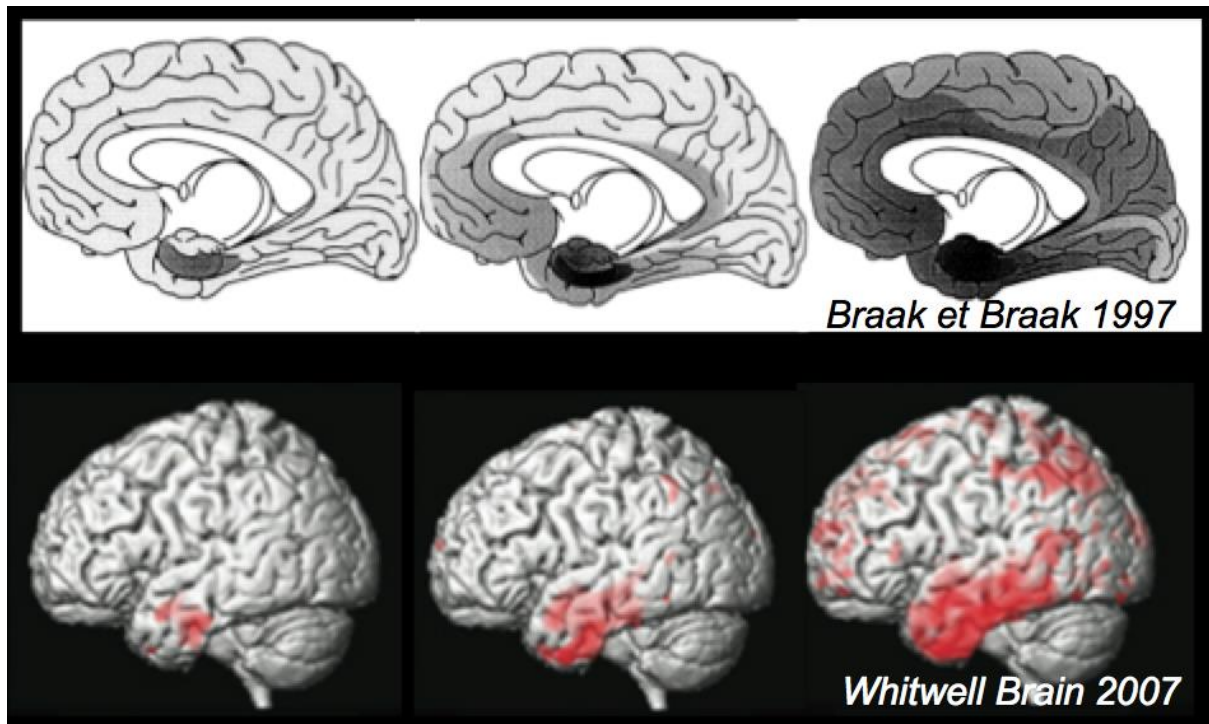
Les plaques amyloïdes sont constituées de l'agrégation de peptides amyloïdes bêta (peptide « A β »). Le peptide A β est un peptide d'environ 42 acides aminés (39 à 43) qui n'est normalement pas présent dans le cerveau. Il provient d'un mauvais clivage de la protéine APP (*Amyloid Protein Precursor*). Les plaques amyloïdes apparaissent comme des masses sphériques d'un diamètre de 5 à 100 micromètres, et s'accumulent dans les espaces extracellulaires.

La répartition topographique des DNF et l'évolution clinique de la pathologie ont été décrites par Braak et Braak¹¹ et sont divisées en six étapes distinctes. Les DNF apparaissent d'abord dans la région trans-entorhinale, avant de s'étendre à d'autres régions des lobes temporaux médiaux, puis aux aires d'association néocorticale et noyaux sous-corticaux.

Ces régions anatomiques correspondent aux modèles d'atrophie connus dans la MA avec une implication précoce du lobe temporal médial et une perte néocorticale temporo-pariétale

plus étendue à mesure que les sujets progressent ¹². Les zones touchées chronologiquement par la DNF sont ainsi représentées sur la première ligne de la **figure 2**¹¹. En seconde ligne la correspondance avec les zones d'atrophie cérébrale apparaissant au cours de la MA¹³.

Figure 2 : Corrélation topographique entre DNF et atrophie cérébrale



D'après Braak et al ^{11,13} et Whitwell et al ¹³

Des études autopsiques ont ensuite permis de corréler la disposition des DNF et les patterns d'atrophie par la réalisation préalable d'IRM volumiques avec segmentation volumétrique ¹³. L'atrophie cérébrale apparaît alors comme un marqueur topographique de la maladie ¹⁴.

1.3.3 Approche diagnostique

Les dépôts amyloïdes et neurofibrillaires sont responsables de modifications du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec :

- Diminution de l'A β 4 (marqueur de la charge amyloïde cérébrale) ¹⁵

-Augmentation des protéines Tau (particulièrement des Phospho-Tau qui sont plus spécifiques de l'atteinte neurofibrillaire).

La corrélation entre dépôts et évolution clinique de la MA et la découverte de biomarqueurs dosables a conduit à réviser les anciens critères diagnostiques et à définir la MA comme une entité clinico-biologique. Les nouveaux critères diagnostiques définis par des consensus internationaux tels que les critères de l'IWG-2 ou du NIA-AA^{9,16} intègrent donc :

- Des données cliniques, présentation de MA typique (syndrome amnésique hippocampique, isolé ou associé à d'autres troubles comportementaux) ou atypique (formes comportementales, langagières ou visuo-praxiques, qui peuvent représenter 6-14% des présentations cliniques, en particulier chez les sujets jeunes)
- Des données biologiques (biomarqueurs du LCR ou TEP amyloïde positive).

Sur le plan clinique le MA évolue typiquement en 3 phases.

- **La phase pré-démentielle** (début de la phase symptomatique) : dominée par l'apparition de troubles mnésiques.
- **La phase d'état** ou de démence (légère à sévère) : apparition d'une atteinte plus ou moins sévère des fonctions instrumentales (syndrome dit « aphaso-apraxo-agnosique » responsable d'une perte d'autonomie
- **La phase de démence très sévère** : perte totale de l'autonomie avec altération majeure des fonctions cognitives, il peut s'associer des troubles du comportement (agitation ou apathie, hallucinations, déambulation, troubles du sommeil et de l'appétit, troubles du contrôle des sphincters) et d'autres signes neurologiques (épilepsie, myoclonies, syndromes pyramidal et extrapyramidal...). Le décès survient le plus souvent par une complication générale due à l'état grabataire.

On évalue et suit le syndrome mnésique au cours de tests neuropsychologiques comme le FCSRT (*Free and Cued Selective Reminding Test*), selon les recommandations actuelles IWG-2¹⁷ ou encore par le MMSE (Mini Mental State Evaluation, ou Test de Folstein) qui est le test le plus répandu et celui recommandé par la Haute Autorité de santé¹⁸ Il comporte 18 questions ou tâches et il est réalisable en 15 minutes environ. Il fournit un score variant de 0 à 30 points : un score

inférieur à 24 sur 30 est suspect de démence ; un score de 28 ou plus est normal. Ce résultat doit cependant être interprété selon le niveau éducatif du patient.

Les marqueurs biologiques permettent par ailleurs de différencier les phénotypes de MA typiques (corrélation clinico-biologique la plus fréquente) des MA atypiques. Ils permettent aussi d'approcher le diagnostic de MA à un stade pré clinique ou prodromique avant l'apparition de signes cognitifs marqués.

1.3.4 L'imagerie de la MA :

Comme vu précédemment l'atrophie cérébrale est considérée comme un marqueur topographique puisque bien corrélée aux dépôts neurofibrillaires¹⁹.

L'IRM et sa résolution spatiale permettent d'apprécier les zones d'atrophie au plus proche de la réalité.

Les aires classiquement retrouvées sont le cortex entorhinal, l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur^{20,21} en lien avec l'atteinte hippocampique (circuit de la mémoire ou circuit de Papez représenté sur la **figure 3**). Dans les formes plus évoluées, l'atrophie atteint le néocortex frontal, temporal et pariétal²². Les zones d'atrophie sont identifiables sur la **figure 4**.

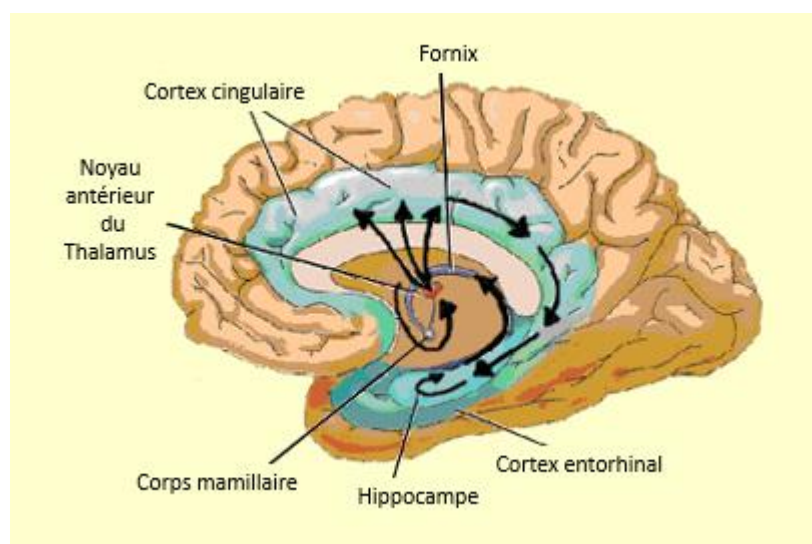


Figure 3 : Circuit de la mémoire.

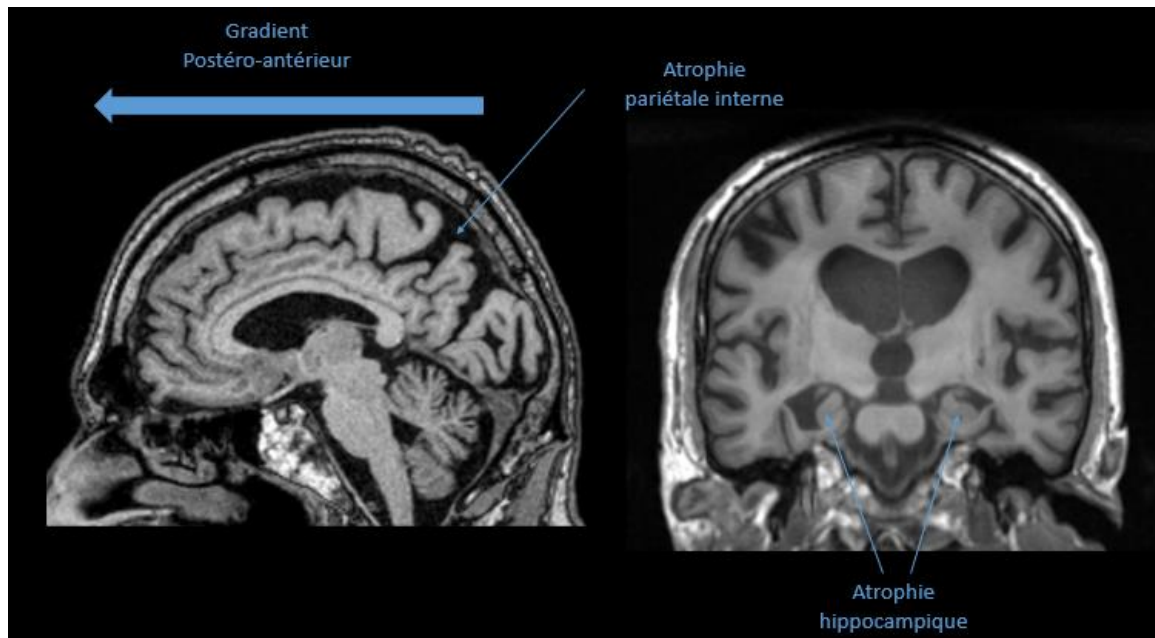


Figure 4 : Pattern d'atrophie typique dans la MA. Coupes sagittale et axiale d'IRM pondérée en T1. Patient issu de notre cohorte.

On retient schématiquement pour la MA :

- Atrophie hippocampique•
- Atrophie pariétale interne•
- Gradient postéro-antérieur•
- Aspect symétrique

En fonction de l'âge de découverte du diagnostic on distingue des différences topographiques quant aux patterns d'atrophie. Des études récentes avec mesures volumétriques ont permis de mettre en lumière ces différences. Parmi ces dernières on retiendra notamment celle de Frisoni et. al ²³ qui ont réalisé des cartographies (**Figure 5**) mettant en évidence les zones d'atrophie les plus significatives des formes précoces et tardives de la MA (*Early et Late Onset*) en comparant ces deux groupes de patients à des sujets contrôles « sains ».

Ainsi dans les formes jeunes de découverte de MA (EOAD), on retrouve une atrophie lobaire diffuse de la substance grise impliquant le cortex frontal, temporal, pariétal et occipital

incluant la région cingulaire postérieure et rétrospnéiale. Elle n'épargne que le cortex visuel primaire et somesthésique, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal.

A contrario chez les patients chez qui l'apparition de la MA est plus tardive (LOAD) les régions d'atrophie semblent plus confinées en comparaison au groupe témoin. Dans les LOAD, l'atrophie est seulement plus significative dans le cortex temporal interne, le cortex rétrospnéial et la jonction temporo-pariétale.^{23 24}

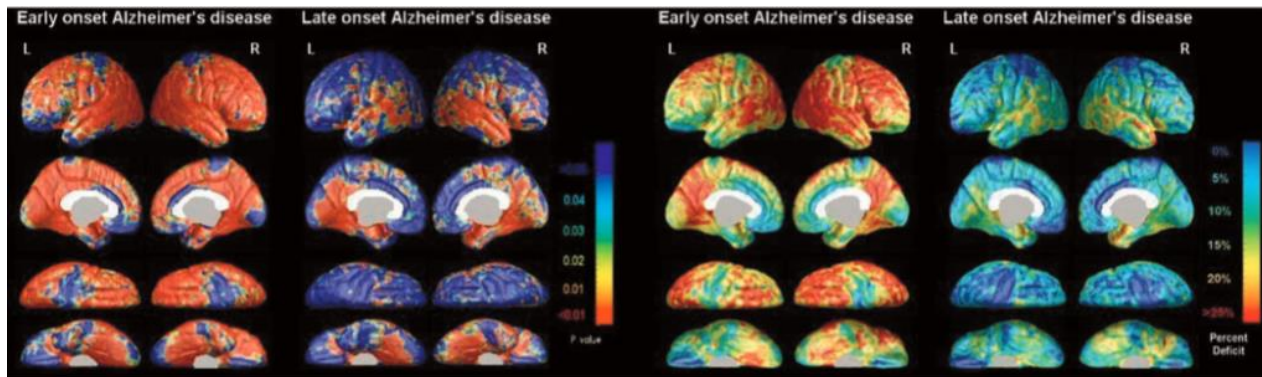


Figure 5 : Représentations graphique des zones d'atrophie apparaissant en rouge chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (EAD et LOAD) versus contrôle. Significativité statistique dans la partie gauche (p value) et en importance dans la partie droite (pourcentage). *Issues de GB Frisoni, Brain 2007*²³

Les études morphologiques ont aussi montré que l'atrophie est un marqueur évolutif dans le temps et qu'il peut avoir des applications cliniques.

Dans la maladie d'Alzheimer pour un MMSE moyen de 24/30, les volumes entorhinaux sont déjà réduits de 20 à 30% et les volumes de l'hippocampe de 15 à 25%^{25,26}. Sachant que le taux d'atrophie hippocampique dans la MA débutante est de l'ordre de 3 à 5% par an cela suggérait une période pré-symptomatique où l'atrophie temporelle interne était déjà présente. Dans ce contexte, Jack et al²⁷. ont ainsi proposé un modèle hypothétique chronologique de la pathogénèse de la MA (**figure 6**) avec une phase asymptomatique où l'atrophie débute et une phase symptomatique précoce (troubles cognitifs légers, MCI) où l'atrophie a une vitesse de progression majeure jusqu'à la conversion en maladie d'Alzheimer qui apparait plus tardivement.

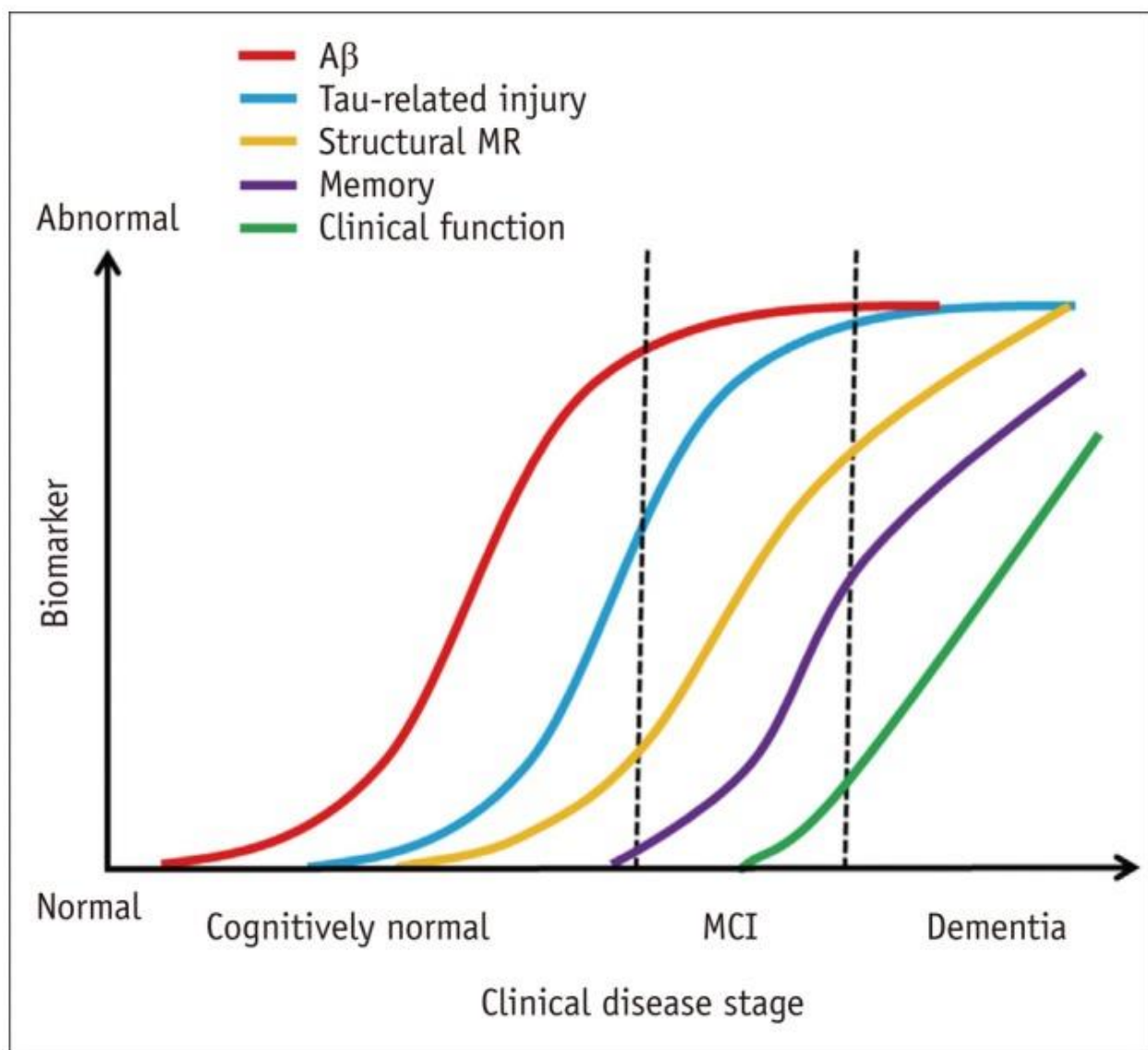


Figure 6 : Modèle de pathogénèse de la MA proposé par Jack et al. *Lancet Neurol* 2010;²⁷

Ce modèle a depuis été validé par des études morphométriques ayant mis en évidence de fortes associations entre volume hippocampique et conversion de normal à MCI et de MCI à MA^{28,29}.

Les modifications apparaissant précocement et avant les symptômes cliniques, leur détection par une imagerie cérébrale initiale permet une anticipation dans la prise en charge de la maladie. Par ailleurs l'atrophie peut servir dans le suivi comme marqueur de progression, car proportionnelle aux performances mnésiques³⁰ et évolutive au cours du temps³¹.

En pratique courante on évalue l'atrophie temporale médiale de façon visuelle ou grâce à des échelles semi-quantitatives largement dominées par l'échelle de Scheltens³² (**figure 7**).

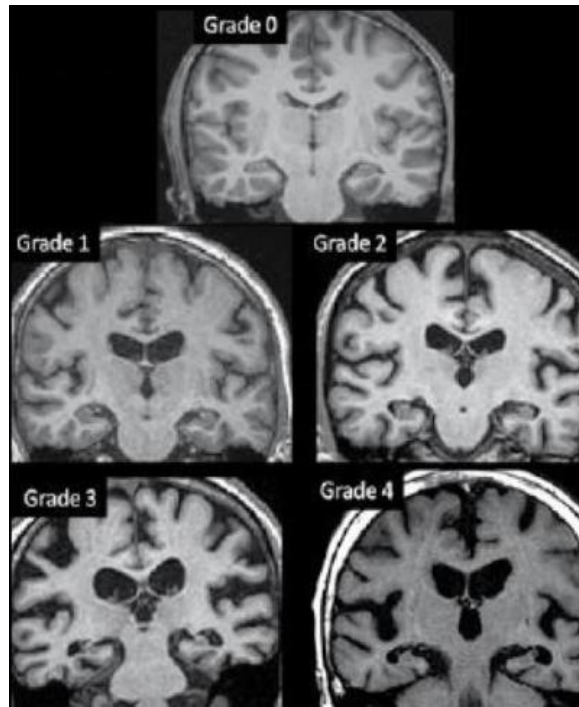


Figure 7 : Echelle de Scheltens : Grade de l'atrophie du lobe temporal interne

Depuis plusieurs décennies, différents outils de mesures (volume hippocampique/volume de différentes régions cérébrale voir densité de matière grise) sont en développement avec des performances diagnostiques très variées. Aujourd'hui certains outils issus de l'intelligence artificielle (IA) surpassent des neuroradiologues experts dans la détection de la maladie d'Alzheimer (*cf. chapitre 2, p29*).

1.4 Démences lobaires fronto-temporales

1.4.1 Généralités

Les démences lobaires fronto-temporales (DLFT ou DFT) constituent un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par des troubles du comportement et du langage associés à une détérioration intellectuelle touchant le plus souvent les sujets entre 60 et 80 ans³³. La démence

fronto-temporale s'appelait autrefois maladie de Pick, d'après le médecin Arnold Pick. En 1892, il a rapporté pour la première fois un patient présentant des symptômes distincts affectant le langage. Certains utilisent encore à tort le terme «maladie de Pick».

En fait les DFT regroupent une multitude de pathologies avec des phénotypes sémiologiques différents. La plus répandue est la forme comportementale de démence fronto-temporale (DFTc) incluant elle-même dans un de ses sous-groupes la maladie de Pick.

La DFTc se définit par une apparition progressive d'un syndrome frontal et des troubles comportementaux qui sont au premier plan. Le plus souvent il s'agit d'une désinhibition. Le patient perd les « bonnes manières » en public. Il devient moins tolérant, plus rigide sur ses habitudes et les horaires. Des idées et des activités répétitives ainsi que des comportements d'amassage peuvent également apparaître. Relativement rapidement, la vie sociale se complique et la poursuite de la vie professionnelle devient impossible.

Les critères diagnostiques actuels sont ceux proposés par Rascovsky³⁴, distinguant 3 niveaux diagnostiques :

DFTc possible : définition clinique fondée sur l'existence de symptômes comportementaux et cognitifs

DFTc probable : DFT possible associée à un déclin fonctionnel significatif et des résultats d'imagerie compatibles avec une DFTc

DFTc certaine : DFT possible ou probable, associée à la confirmation d'une mutation pathogène, ou d'une preuve histopathologique

Dans les autres formes cliniques de démences fronto-temporales, on retrouve aussi les aphasies primaires progressives incluant : aphasie progressive non fluente, démence sémantique et aphasie logopénique ; ainsi que des maladies intégrant un syndrome parkinsonien dopa-résistant.

Comme leur nom le suggère ces pathologies ont un tropisme particulier pour les lobes frontaux et temporaux. Sur le plan histologique (données anatomopathologiques) on distingue trois sous-groupes définis par les différents dépôts protéiques anormaux³⁵,

-Dépôts de **TDP-43** le plus fréquent (60% des cas)

-Dépôts de protéine **Tau** (30% des cas).

-Dans 10% des cas, aucune protéine anormale n'est retrouvée. Cela représente un groupe de patients hétérogènes mais qui semblent avoir en commun une pathologie de la protéine **FUS** (*FUsed in Sarcoma*)³⁶.

Les sous types définis par un dépôt protéique anormal sont eux même divisibles en sous catégories.

Par exemple, quatre sous types de DFT avec des inclusions **Tau** sont connus. Ils se distinguent entre eux par les propriétés biochimiques de l'inclusion Tau (4R ou 3R), par la distribution et l'aspect des inclusions ainsi que par les modifications cellulaires engendrées. Ils incluent : paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, maladie de Pick et démence fronto-temporale liée au chromosome 17.

La **TDP-43** (*TAR DNA-binding protein 43*) est une protéine qui se lie à la fois à l'ADN et à l'ARN et qui dispose de multiples fonctions notamment de répression transcriptionnelle. Une forme hyperphosphorylée, ubiquitinée et clivée de la TDP-43 est à l'origine de la majorité des DFT et d'une très grande majorité des scléroses latérales amyotrophiques (SLA).

La protéine **FUS** est une protéine de liaison avec l'ARN, elle joue un rôle de régulation dans les réparations d'ADN et elle est codée par le gène FUS. Le réarrangement du gène FUS a été impliqué initialement dans la pathogenèse du liposarcome myxoïde et du sarcome fibromyxoïde de bas grade ; puis on a observé que certaines mutations étaient à l'origine de la neurodégénérescence et de la formation d'agrégats de FUS dans la SLA et dans certaines formes de DFT.

La prévalence des DFT varie entre 1 cas sur 6 000 personnes et 1 sur 30 000 selon l'âge (elle augmente avec l'âge). En France, on estime qu'environ 5 000 personnes sont atteintes de DFT.

L'une des particularités des DFT est la forte proportion de formes familiales en rapport avec des mutations autosomiques dominantes, qui pourraient représenter jusqu'à 40% des cas.

Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont celles des gènes C9ORF72, GRN et MAPT^{37,38}.

Au total sous la dénomination de DFT on retrouve une grande hétérogénéité génétique, histologique et clinique responsable d'une grande variabilité des patterns d'atrophie rencontrés en imagerie. En pratique leur identification peut permettre de conforter l'hypothèse diagnostique du clinicien ou d'orienter vers une forme génétique³⁶.

1.4.2 Imagerie des DFTc

L'imagerie scanner et surtout IRM montre un gradient antéro-postérieur de l'atrophie. Touchant les régions frontales internes, orbito-frontales, insulaires et temporales antérieures. L'atrophie est fréquemment asymétrique. La progression de l'atrophie se fait de proche en proche vers les régions plus postérieures et gagne l'ensemble des lobes frontaux, l'insula, le corps calleux et le cingulum, puis tardivement le lobe pariétal^{39,40}. Il s'y associe généralement une diminution proportionnelle du volume des têtes des noyaux caudés. Cette atrophie est due à la perte de fibres efférentes et afférentes⁴¹ existant entre le striatum (noyau caudé et putamen) et les régions corticales périphérique potentiellement impliquées dans les DFT. Ces régions d'atrophie et le gradient antéro-postérieur sont bien visualisés sur la **figure 8**. Cette figure correspond à deux coupes IRM pondérées en T1 d'un sujet de la cohorte étudiée qui était atteint d'une DFTc (forme comportementale). On notera aussi le caractère asymétrique fréquemment retrouvé (ici nette prédominance de l'atrophie à gauche).

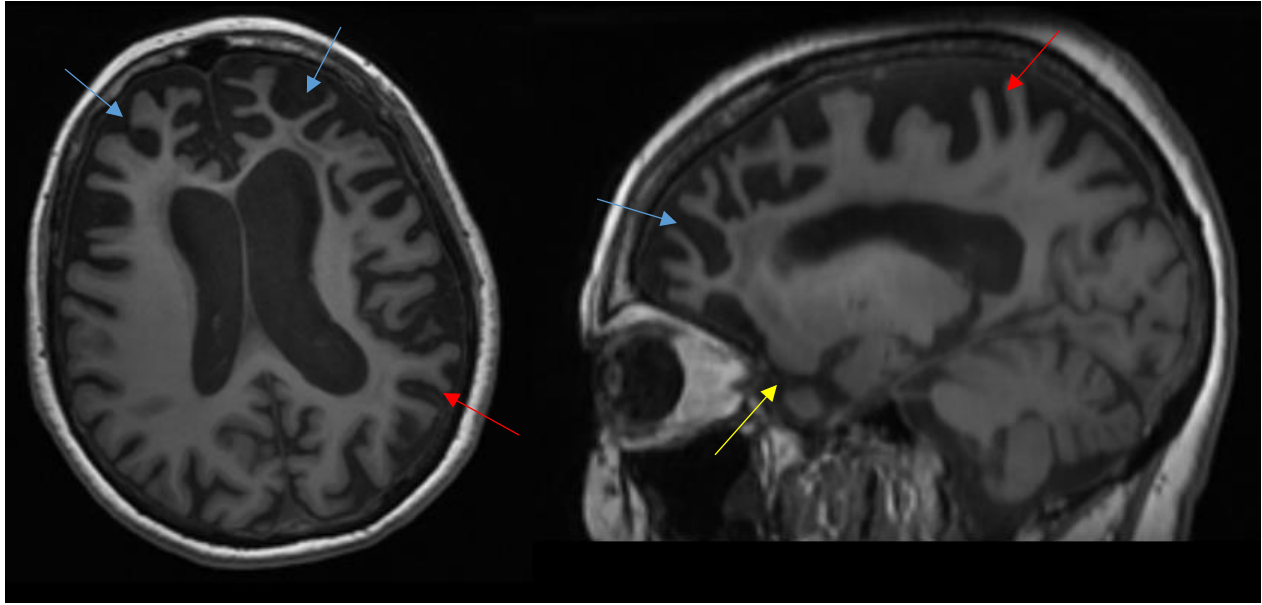


Figure 8 : Pattern d'atrophie typique d'une DFTc avancée : Séquences IRM 3D-T1 avec reconstruction axiale et sagittale : gradient d'atrophie antéro-postérieur intéressant principalement les lobes frontaux (flèches bleues), temporaux (flèche jaune) jusqu'aux lobes pariétaux (flèches rouges) à gauche.

L'imagerie peut se révéler particulière dans différents sous types de la DFT :

→ Dans le cadre des mutations C9ORF72, représentant la première cause génétique de DFTc et de sclérose latérale amyotrophique, la durée d'évolution peut être très prolongée⁴². L'atrophie est plus diffuse et symétrique avec une atteinte associée des structures sous-corticales⁴³.

→ Dans le cadre des mutations GRN dont la présentation clinique est le plus fréquemment celui d'une DFTc ; l'atrophie est très asymétrique et touche les lobes frontaux, temporaux, mais aussi les lobes pariétaux, pouvant aller jusqu'à une atrophie complète d'un hémisphère^{44,45}. L'évolution de l'atrophie est plus rapide qu'aux cours des autres DFTc⁴⁰.

→ Dans les mutations MAPT qui se caractérisent par une forme de DFTc associée à un syndrome parkinsonien du sujet jeune, l'atrophie est bilatérale et symétrique. Elle prédomine dans les régions temporales antéro-médiales et orbito-frontales^{46,47}.

Le diagnostic histologique n'est fréquemment pas connu dans les DFTc. La compréhension et l'étude de patterns particuliers d'atrophie en fonction des différents sous types sont largement prises en compte par la communauté médicale depuis plus de 10 ans.

Une meilleure connaissance de ces patterns et une amélioration de nos capacités de discernement permettent d'améliorer la prise en charge spécifique de chaque patient.

En effet, si aujourd'hui aucun traitement médicamenteux curatif n'est disponible, certaines expérimentations ciblant des lésions histologiques spécifiques sont en cours et l'on sait que le pronostic fonctionnel et l'évolution de la maladie vont dépendre du sous- type lésionnel.

1.5 La Dépression

Pathologie extrêmement répandue elle permet un groupe contrôle imparfait car non « sain » mais cohérent dans le cadre du diagnostic différentiel. En effet, l'état dépressif est susceptible d'entraîner l'apparition de perturbations cognitives. Au premier plan une altération des capacités attentionnelles qui s'associe fréquemment à des troubles de la mémoire voire même des fonctions exécutives. Cela est cohérent avec les patients rencontrés en consultation « mémoire ».

1.5.1 Epidémiologie

L'OMS recense 100 millions d'épisodes dépressifs caractérisés par an dans le monde. En France, on estime à 11% pour un homme et à 22 % pour une femme le risque de présenter un épisode dépressif.

Les troubles psychiatriques constituent une des plus lourdes charges en termes de morbidité dans le monde, affectant environ 450 millions de personnes. En Europe, la part des dépenses consacrées aux troubles mentaux dans le coût total des services de santé se situerait entre 20 et 25 %, en ne tenant compte que des hospitalisations (OMS, 2011), la majorité de ces coûts sont liés à la dépression. Les troubles dépressifs seraient responsables de 35 à 45% des arrêts de travail et seraient retrouvés dans plus de la moitié des cas de décès par suicide^{48,49}. Les souffrances engendrées par les troubles de l'humeur ainsi que les répercussions économiques et sociales sont, de fait, considérables.

1.5.2 Diagnostic positif :

Le diagnostic de la dépression répond à des critères très précis fixés par l'Organisation mondiale de la santé (CIM-10)⁵⁰ et l'Association américaine de psychiatrie (DSM-5)⁵¹. Il existe neuf

symptômes caractéristiques de la dépression. Pour que le diagnostic de dépression puisse être posé, le patient doit en présenter au moins cinq, presque tous les jours depuis au moins deux semaines, dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste :

- une tristesse quasi-permanente, avec parfois des pleurs (humeur dépressive)
- une perte d'intérêt et du plaisir à l'égard des activités quotidiennes, même celles habituellement plaisantes (anhédonie)
- un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inapproprié
- des idées de mort ou de suicide récurrentes, le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue
- un ralentissement psychomoteur
- une fatigue (asthénie psychique), matinale
- une perte d'appétit, souvent associée à une perte de poids
- des troubles du sommeil avec en particulier des insomnies matinales
- des difficultés attentionnelles, de concentration et de mémorisation

D'autres signes sont retrouvés comme la baisse de libido, des troubles neurovégétatifs, digestifs, urinaires, cardiovasculaires, des polyalgies...

Cette liste permet aussi d'évaluer la gravité du syndrome dépressif. Entre 5 et 7 symptômes, la dépression est considérée comme légère à modérée. Au-delà de 8, elle est sévère avec un retentissement social majeur invalidant.

1.5.3 Atrophie dans la dépression

En dehors de tout épisode dépressif aigu, les patients souffrant de troubles dépressifs récurrents présentent des déficits cognitifs plus sévères que la population générale⁵² avec persistance des symptômes chez environ 2/3 des patients.⁵³

On suggère aujourd'hui que ces troubles cognitifs persistants sont en partie dus à une neuroplasticité avec apparition de zones d'atrophie cérébrale.

La dépression entraîne au niveau cérébral des changements morphologiques et fonctionnels définissant la neuroplasticité⁵⁴ ; on observe ainsi une atrophie hippocampique.⁵⁵, des noyaux gris centraux, des lobes frontaux et des insulas⁵⁶.

Cette atrophie est corrélée, indépendamment de l'âge, à la durée totale des phases dépressives et s'aggrave avec la répétition des épisodes.

L'atrophie la plus fréquemment admises et connue chez les patients dépressifs est celle de l'hippocampe. L'hippocampe a un rôle dans le contrôle de l'humeur, la mémorisation (un rôle primordial dans la mémoire épisodique ou mémoire des événements personnels), la concentration et l'acquisition des connaissances.

L'atrophie des lobes frontaux agit elle sur les fonctions supérieures et sur les capacités d'interaction.

Par ailleurs, les amygdales sont des structures cérébrales bilatérales situées en profondeur, dans la région antéro-inférieure des lobes temporaux, à la partie antéro-supérieure des hippocampes. Elles sont mal identifiables du fait de leur emplacement et de leur morphologie en IRM standard (intérêt des IRM à ultra haut champ magnétique). Physiologiquement asymétriques, différentes modifications de taille (hypertrophie et atrophie, perte de l'asymétrie...) ont été retrouvées dans le cadre des troubles de l'humeur⁵⁷. Elles reçoivent des afférences des cortex frontaux et temporaux et sont à l'origine de projections sur les aires limbiques. Elles ont un rôle dans la gestion des émotions, de l'anxiété et des réactions de peur.

1.5.4 Dépression et pathologies neurodégénératives.

Bien que la dépression ne soit pas une pathologie neurodégénérative, ses troubles neurocognitifs et les remaniements cérébraux qui l'accompagnent rendent parfois difficiles la caractérisation et l'établissement de relations entre démence et syndrome dépressif. Les études se heurtent à de nombreux biais méthodologiques liés aux différences entre les populations étudiées, mais aussi aux différentes spécialités des observateurs, aux types d'approche employés (diagnostics multimodaux) et aux instruments utilisés pour définir la dépression (DSM 5, CIM 10 version anciennes ou plus récentes...).

La dépression n'apparaît pas directement comme un diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer. Il existe des sémiologies spécifiques des troubles mnésiques et psychomoteurs pour

chacune des deux maladies. Par ailleurs l'imagerie cérébrale diffère entre les deux pathologies bien que l'on retrouve certaines zones d'atrophie communes. Mais il persiste aujourd'hui des doutes et des incertitudes quant aux relations entre MA et dépression.⁵⁸ En effet la dépression est parfois considérée comme facteur de risque de MA. Encore une fois il convient de différencier les troubles de la motivation (apathie), l'émoussement ou l'incontinence émotionnelle de la MA ; des troubles de l'humeur (dysphorie) retrouvés dans la dépression. Les troubles de l'humeur sont en rapport avec un fonctionnement cérébral perturbé. Les neurotransmetteurs présentent des anomalies dans leur fabrication et/ou leur régulation. Les réponses physiologiques au stress sont également altérées. Ces derniers sont accessibles aux antidépresseurs contrairement aux pathologies neurodégénératives. Les altérations psychologiques retrouvées aussi bien dans les troubles de l'humeur que dans les pathologies neurodégénératives nécessitent néanmoins une prise en charge par psychothérapie au bénéfice du patient mais aussi de son entourage familial⁵⁹.

Cliniquement les démences frontales et sous-corticales peuvent revêtir un aspect proche d'une dépression et il peut être difficile de les différencier. L'imagerie apporte alors une plus-value indéniable.

1.6 La place l'imagerie dans l'exploration des troubles cognitifs

Les données actuelles concernant les syndromes démentiels et les maladies neurodégénératives ont conduit à des recommandations précises de la Haute Autorité de Santé (mars 2008) : « Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence de découverte récente [...] Cet examen est une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) [...] À défaut une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste. »

L'imagerie cérébrale a trois rôles essentiels^{18 60} :

-Éliminer une cause curable ou neurochirurgicale pouvant expliquer le trouble cognitif, tel qu'une hydrocéphalie, un hématome sous-dural ou un processus expansif (notamment frontal).

- Quantifier l'atteinte vasculaire artérielle, des petites artères cérébrales (leucopathie, micro-saignements et lacunes profondes) et des artères corticales de plus gros calibre (séquelles d'accidents vasculaires cérébraux)
- Quantifier/caractériser l'atrophie cortico/ sous-corticale, afin de contribuer au diagnostic positif d'un syndrome neurodégénératif.

2 La place de la classification dans la pathologie neurodégénérative

2.1 Principes généraux de classification

2.1.1 Introduction :

En apprentissage automatisé (machine learning), la classification est une approche d'apprentissage supervisé dans laquelle le programme informatique apprend à partir des données saisies, puis utilise cet apprentissage pour classer une nouvelle observation.

Cet ensemble de données peut simplement être bi-classe (comme identifier si l'animal est un chien ou un chat) ou il peut aussi être multi-classe (de quel type d'animal s'agit-il ?).

Lorsque les méthodes de classification sont non supervisées on parle alors de deep learning, ce sont actuellement les dernières méthodes apparues.

Différents types d'algorithmes d'apprentissage machine sont utilisés en imagerie. Ils dépendent des données à traiter et des algorithmes utilisés pour les traiter.

On peut en citer quelques-uns :

1. La méthode de « forêt d'arbres décisionnels » : à partir de caractéristiques fournies par l'homme, l'algorithme de *machine learning* monte une série d'arbres décisionnels, les teste, et choisit l'arbre le plus performant, sélectionnant les paramètres les plus pertinents de l'image à prendre en compte.
2. La machine à « vecteur de support » (*Support Vector Machine*, SVM en anglais). Algorithme classificateur qui à partir de caractéristiques fournies, classe les imageries en différents sous-groupes.

3. L'analyse en « *clusters* » : méthode d'apprentissage non supervisée consistant à créer, à partir d'une série d'imageries de patient, des sous-groupes répondant à des caractéristiques similaires.
4. Les réseaux de neurones artificiels ou convolutifs (*Deep Learning*) : réseaux de neurones informatiques imitant l'architecture des neurones humains (plusieurs informations pondérées en entrée, une valeur de sortie).

2.1.2 Historique :

Nous nous intéresserons plus particulièrement ici aux machines à vecteurs de support, que nous avons utilisé pour cette étude.

Les SVM reposent sur deux grands principes : La séparation à marge maximale et la fonction noyau (*Kernel trick*)

L'idée des hyperplans à marge maximale a été explorée en 1963 par Vladimir Vapnik et A. Lerner. Dès 1964, l'utilité des fonctions noyaux dans le contexte de l'apprentissage artificiel a été montrée par Aizermann, Bravermann et Rozoener. Mais jusque dans les années 1990, cela ne reste que des théories mathématiques. Grâce aux progrès technologiques et aux avancées, les idées sont rassemblées par Boser, Guyon et Vapnik dans un article, qui est l'article fondateur des séparateurs à vaste marge, en 1992⁶¹. Un brevet américain sera déposé en 1997 par les inventeurs originels.

2.1.3 Principes :

Les machines à vecteurs de support (SVM) ou séparateurs à vastes marges sont un ensemble de techniques d'apprentissage supervisé destiné à résoudre des problèmes de discrimination et de régression. Ils permettent des classifications binaires linéaires ou non-linéaires.

Les SVM sont basées sur deux grands principes, le premier est l'élaboration d'une marge maximale dans un espace linéaire et le second est la transformation d'un espace non-linéaire en un espace linéaire afin de pouvoir utiliser le séparateur à vastes marges.

Le premier principe est donc l'élaboration d'une marge maximale. Cela correspond à trouver un hyperplan qui sépare au mieux les différentes valeurs dans un espace linéaire. Il a été prouvé qu'un plan optimal unique pouvait toujours être calculé parmi un ensemble de plans de séparations possibles (**figure 9**)

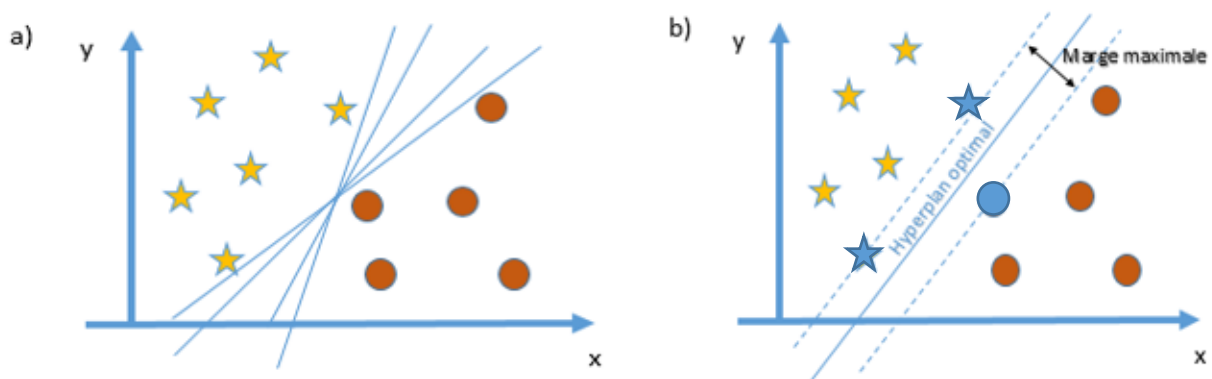


Figure 9 : Modélisation d'une classification SVM linéaire

a) Différents plans de séparation possibles b) Hyperplan optimal unique

L'élaboration de cet hyperplan permet de définir des frontières correspondant aux marges maximales. Les données situées sur ces frontières seront les seules prises en compte pour la classification, elles correspondent aux « vecteurs de support » (étoiles et ronds bleus). On considère que seuls les vecteurs de support sont intéressants pour les classifications. Les données qui « supportent » les frontières sont les données les plus discriminantes dans leur dimension.

Ce que l'on met ici en évidence, est une classification à marge maximale « linéaire » or souvent les données à traiter (en radiologie notamment) ne sont pas définies par une fonction linéaire telle que $y = ax + b$.

Ce qui nous amène au **deuxième principe, la fonction noyau ou *Kernel trick***.

Pour permettre une séparation linéaire on va appliquer des fonctions aux données (log, exp, x^2 , x^3 , $1/x$, etc...) afin de créer un espace à plusieurs dimensions que l'on appelle **espace de redescription** dans le but de trouver des plans de séparations linéaires.

Par exemple, la **figure 10** montre que par une simple mise au carré de x , un plan de séparation linéaire devient possible sur des données initialement non séparables par une droite.

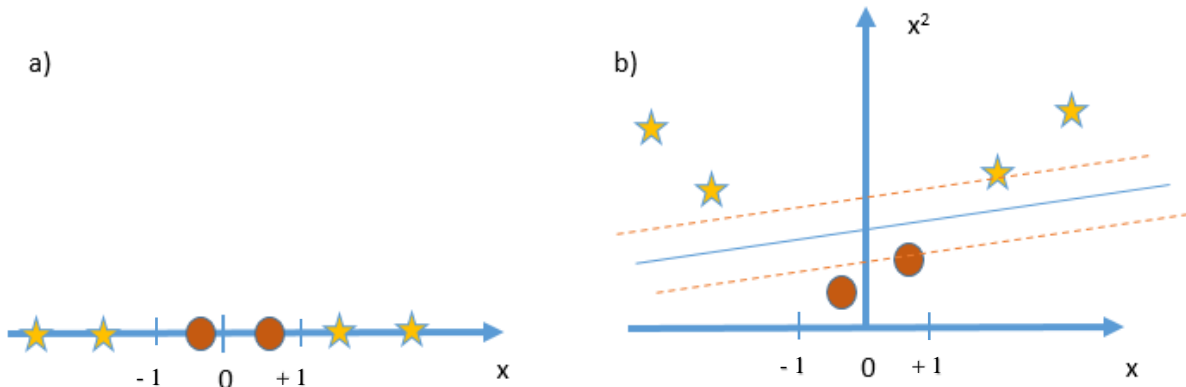


Figure 10 : Modélisation d'une classification SVM non linéaire

- a) Pas de séparation linéaire possible entre les ronds et les étoiles.
- b) Application d'une fonction $x \Rightarrow x^2$ permettant de faire apparaître une séparation linéaire avec un hyperplan

La fonction (« Astuce ») du noyau est de reconsidérer le problème dans un espace de dimension supérieure, éventuellement de dimension infinie. Dans ce nouvel espace, il est alors probable qu'il existe une séparation linéaire des données modifiées.

Dans le cas des classifications notamment, le nombre de dimensions est toujours fini car le nombre maximal de dimensions permettant de séparer chacune des données est au maximum égal au nombre total des données.

Mathématiquement, on applique aux vecteurs d'entrée x une transformation non-linéaire ϕ . C'est l'espace d'arrivée $\phi(x)$ qui est appelé **H, espace de redescription**.

Cet espace H correspond à E^d (E étant l'espace initial sur lequel un nombre de dimensions d a été implanté).

H est un espace de Hilbert, cela correspond à un espace vectoriel réel muni d'un produit scalaire euclidien. On peut ainsi mesurer des longueurs, des angles et définir une orthogonalité. De plus, c'est un espace « complet » ce qui permet d'utiliser certaines techniques d'analyse pour la classification.

En pratique, on ne connaît pas la transformation, on construit directement une fonction noyau qui doit respecter certaines conditions. Elle doit correspondre à un produit scalaire dans un espace de grande dimension, elle doit être symétrique et semi-définie positive. Tous les calculs en sont simplifiés et l'on gagne en rapidité.

Les noyaux sont nombreux, ceux usuellement employés avec les SVM en radiologie sont, les noyaux polynomiaux et les noyaux gaussiens.

Pour résumer, l'intérêt de la fonction noyau est double :

1. Le calcul se fait dans l'espace d'origine, ce qui est beaucoup moins coûteux en termes de calcul qu'un produit scalaire de grande dimension.
2. La transformation n'a pas besoin d'être connue explicitement, seule la fonction noyau intervient dans les calculs. On peut donc envisager des transformations complexes, et même des espaces de redescription de dimension infinie.

L'approche par « Kernel trick » généralise ainsi l'approche linéaire, pour laquelle des algorithmes de classifications robustes sont disponibles.

2.2 Application à la pathologie neurodégénérative

2.2.1 La classification visuelle et mono paramétrique :

Chez les patients atteints d'une maladie neurodégénérative, des patterns atrophiques spécifiques ont largement été décrits, ils sont retrouvés même chez les personnes légèrement atteintes et parfois dès la phase pré-symptomatique.^{29 62}. Comme nous avons pu le voir dans les pathologies neurodégénératives l'atrophie est très répandue au moment du diagnostic clinique.

Dans le cas de la MA l'atrophie hippocampique à une valeur prédictive positive de passage de MCI à MA. Par ailleurs l'atrophie hippocampique est un bon marqueur de suivi de la maladie car directement corrélée aux fonctions mnésiques.

Dans ces conditions, les cliniciens et chercheurs ont cherché à uniformiser les pratiques cliniques avec une classification visuelle de l'atrophie hippocampique (échelle de Scheltens)³². Dans un second temps, différents outils furent créés afin de sensibiliser et d'automatiser la technique.

L'évaluation visuelle différencie la MA légère du vieillissement normal avec une sensibilité et une spécificité de 80 à 85%^{32 32}

La classification automatique univariée hippocampique permet de différencier les patients atteints de MA, des témoins avec une précision diagnostique (*accuracy*) de 76 à 80% voire 90% sur certaines études⁶³.

Les résultats bien que très encourageants se sont heurtés à plusieurs limites.

Les patterns d'atrophie spécifiques des maladies neurodégénératives ont des zones de recoupement. Ainsi, si l'atrophie de l'hippocampe a tendance à être plus importante dans la MA, elle est retrouvée également dans la démence à corps de Lewy et dans la démence fronto-temporale. En fonction de la gravité clinique elle peut être plus importante chez ces derniers patients.

L'atrophie hippocampique apparaît donc être un bon marqueur pour différencier les MA des sujets sains, mais nettement plus limitée pour les différencier d'une population présentant des troubles cognitifs. En pratique cela se traduit par une chute importante de la spécificité de l'atrophie hippocampique pour séparer les MA des autres pathologies neurodégénératives (35% dans MA vs DFT) avec une sensibilité conservée à 85 % soit une précision diagnostique de 60%⁶⁴.

2.2.2 La classification multiparamétrique :

Le diagnostic différentiel des pathologies neurodégénératives doit donc prendre en compte le schéma général de l'atrophie à l'imagerie : par exemple, une atrophie lobaire frontale / temporale antérieure focale en IRM indiquerait un diagnostic de DFT.

C'est ce schéma qui est étudié en pratique clinique apportant plus d'information sur le diagnostic probable. Dans l'optique de pallier le déficit de spécificité notamment celui de l'analyse hippocampique isolée, des techniques de segmentations automatisées d'imagerie cérébrale et de nouveaux algorithmes de machine learning ont vu le jour. Cela a permis de complexifier la classification automatique des pathologies neurodégénératives et d'en améliorer les performances.

L'étude A. Morin et al⁶⁵. illustre bien l'amélioration des capacités diagnostiques en fonction de la complexification de la segmentation pour un classificateur SVM identique. Deux *Automated Segmentation Software* (ASS : Neuroreader et VolBrain®), ont été testés. Les ASS permettent une segmentation des IRM cérébrale et donnent le volume de matière grise d'une ou de plusieurs zones d'intérêt. En analyse univariée basée sur le volume hippocampique, les performances diagnostiques de classification de MA vs DFT étaient respectivement de 50% entre LOAD vs DFT et 60% entre EOAD vs DFT. Avec une analyse multivariée, prenant en compte plusieurs volumes cérébraux d'intérêt, les performances de classification augmentaient à 70% pour LOAD vs DFT et 67% pour EOAD vs DFT. En augmentant encore la segmentation cérébrale et en se basant sur une cartographie millimétrique de la distribution de l'ensemble de la matière grise cérébrale (WBGm), le SVM classificateur obtenait alors des performances diagnostiques de 74% (LOAD vs DFT) et 82% (EOAD vs DFT).

Dans la littérature de nombreuses études se sont attachées à classifier la MA par rapport à des sujets sains, obtenant des performances diagnostiques très élevées⁶⁶. Une revue de la littérature⁶⁷ ayant recherché tous les articles sur le diagnostic des démences et troubles cognitifs assistés par machine learning a retrouvé entre 2006 et fin 2016, 76 études basées sur l'imagerie pour différencier la MA de sujets sains. La très grande majorité de ces études étaient basées sur des bases de données universelles telles qu'ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) qui ont été créées pour pouvoir entraîner les algorithmes. Les performances diagnostiques étaient comprises entre 60-100%.

Alors même qu'il existe un véritable challenge diagnostique à se rapprocher de la réalité clinique, peu d'études se sont intéressées à différencier les pathologies neurodégénératives ou les troubles cognitifs entre eux. Quelques études ont évalué les performances de classification entre les patients atteints de la MA et les patients atteints de DFT, avec des précisions allant de 80 % à 90 %⁶⁸⁻⁷⁰.

Koikkalainen et al.⁷¹ et Morin et al.⁶⁵ ont étudié divers types de démences et reporté des performances élevées de classification notamment entre DFT et MA mais leurs performances sont beaucoup plus faibles pour d'autres (maladie à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale...).

On assiste ces dernières années à une montée fulgurante de l'intelligence artificielle et de son application dans la classification de la pathologie neurodégénérative. La majorité des publications s'attachent encore à séparer principalement la MA de sujets contrôles sains. Moins d'études sont disponibles sur la classification des pathologies neurodégénératives entre elles. Les outils basés sur le *Deep Learning* sont en plein essor et apparaissent comme une nette progression de l'IA. Néanmoins à ce jour, dans le champ de la classification de démences, les performances diagnostiques ne sont que peu augmentées en comparaison aux logiciels de machine learning robustes tel que les SVM.

Les performances diagnostiques de ces outils sont élevées et continuent à s'améliorer chaque jour avec les progrès technologiques ; mais en pratique clinique ils ne sont que très rarement utilisés. La lourdeur des processus est non acceptable dans un contexte de soins courants. Les images doivent être extraites puis différents *pipelines* de traitement d'image (pré-processing) sont appliqués afin d'aboutir une certaine uniformisation des données. Ces données doivent être ensuite segmentées pour lancer les algorithmes de classification automatique. Ces algorithmes nécessiteraient, en partie, au préalable des bases de données d'entraînement qui seraient applicables à la population de patients étudiés. Par ailleurs, les supports informatiques sont très difficilement utilisables par les cliniciens et seraient trop coûteux en temps. Les outils de classification automatique des démences et des pathologies neurodégénératives restent aujourd'hui réservés au cadre de la recherche.

3 Objectif de l'étude

Nous proposons dans notre étude, une façon simple d'intégrer les résultats d'un outil issu de l'IA dans une pratique clinique de routine et d'évaluer son utilité potentielle pour améliorer la précision diagnostique des radiologues.

Nous avons tout d'abord réalisé une classification binaire automatique SVM basée sur les WBGM issus de séquences 3DT1 de patients atteints de maladies neurodégénératives et de dépression. Après cette classification, nous avons décidé de nous focaliser sur 4 paires de diagnostics (LOAD vs Dépression, LOAD vs DFT, EOAD vs DFT et EOAD vs Dépression). Ces quatre paires ont été choisies pour leur pertinence clinique et parce que le classificateur automatique avait réalisé de bonnes performances diagnostiques.

Nous avons extrait des *Weight Maps* (WMs) du classificateur SVM ; elles indiquent quelles zones du cerveau sont le plus discriminantes selon l'algorithme pour prendre sa décision de classification. Des planches résumées de ces WMs ont été imprimées.

Nous avons voulu savoir si les WMs pouvaient améliorer les performances diagnostiques de radiologues. Pour cela deux neuroradiologues et deux internes de radiologie ont entrepris deux séries de classifications des paires diagnostiques, basées sur les séquences 3DT1 de chaque patient en aveugle des autres données. La première était réalisée de manière standard basée sur les connaissances personnelles et la seconde avec l'aide des WMs servant de guide.

II. Matériels et Méthodes

Participants

Les sujets ont été recrutés rétrospectivement dans la cohorte ClinAD⁷², constituée dans un centre académique expert de la mémoire (Institut de Mémoire et Maladie d'Alzheimer - Département de Neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière). 992 patients ont été inclus dans cette cohorte de 2005 à 2014. Tous les patients ont subi des évaluations neurologiques, biologiques et neuropsychologiques. Les dosages d'A β 1-42, de Tau et de Tau phosphorylé dans le liquide céphalorachidien (LCR) étaient disponibles pour tous les participants.

Au moment de l'inclusion initiale, les patients et leurs proches ont été informés que les données rendues anonymes pourraient être utilisées dans des études de recherche ultérieures. Selon la législation française, aucun consentement explicite n'était nécessaire pour cette nouvelle étude car toutes les données cliniques et biologiques ont été générées lors d'un bilan clinique de routine et ont été extraites rétrospectivement. Toutefois, la réglementation concernant les données informatiques, telle que définie par la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés), a été respectée durant toutes les enquêtes.

Morin et al.⁶⁵ ont étudié 239 patients (correspondant à neuf diagnostics différentiels) issus de cette cohorte pour évaluer les performances diagnostiques d'un classificateur automatique SVM. Cette classification était basée sur une segmentation millimétrique de la matière grise du cerveau (WBGm) réalisée à partir d'IRM volumiques pondérées en T1. De toutes les paires de diagnostics testées dans Morin et al.⁶⁵ nous avons retenu LOAD vs dépression, LOAD vs FTD, LOAD vs dépression, EOAD vs dépression et EOAD vs FTD en raison de leur pertinence clinique, et de la bonne performance du classificateur (afin que les WMs soient une aide cohérente pour la discrimination lors de la deuxième lecture).

Au final cela se traduit par l'inclusion de 146 patients dans notre étude, correspondant à quatre groupes diagnostiques : EOAD (34 patients), LOAD (49 patients), FTD (39 patients) et dépression (24 patients).

Pour chaque patient, le diagnostic a été évalué par un groupe de trois neurologues à partir de données cliniques, biologiques et d'imagerie, selon des critères consensuels internationaux pour

la MA (IWG-2)⁷³, la démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc)⁷⁴ et la dépression⁷⁵. Ces diagnostics consensuels ont servis de référence. Les résultats du classificateur automatique et le diagnostic consensuel n'étaient pas connus par les radiologues lors des deux séries de classification.

La présentation clinique et les patterns d'atrophie étant significativement différents en fonction de l'âge d'apparition dans la MA²³, les patients MA ont donc été séparés en deux groupes, EOAD et en LOAD (respectivement déclaration avant ou après 65 ans).

Acquisitions IRM

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale en routine clinique dans le service de neuroradiologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière sur un des quatre appareils (IRM 3T, Sigma HD : GE Healthcare© (Milwaukee, Wisconsin) ou IRM 3T Optima 450 : GE Healthcare© ou IRM 1.5T, Horizon : GE Healthcare© ou IRM 1.5T Panorama : Philips© (Best, Pays-Bas)). Toutes les IRM comprenaient une séquence 3D pondérée T1 avec une résolution spatiale de 0,5x0,5x1,2mm³ à 1x1x1,2mm³ qui a été utilisée pour la classification SVM et pour les classifications neuroradiologiques. Comme l'imagerie était réalisée en pratique courante, les paramètres d'acquisition de l'IRM n'étaient pas homogénéisés.

Construction de l'outil d'aide diagnostique issu du classificateur (WMs)

Les cartes de « densité » de matières grises (WBGm) nécessaire à la classification sont obtenues après différents processus. Elles sont issues des séquences 3D T1. Le prétraitement était basé sur SPM12 (*Statistical Parametric Mapping*) qui est une fonctionnalité de MATLAB© (Londres, Angleterre). Tout d'abord, la procédure de segmentation unifiée⁷⁶ est utilisée. Elle permet de réaliser de manière simultanée : la segmentation tissulaire (substance grise (SG), substance blanche (SB) et LCR), la correction de biais et la normalisation spatiale de l'image d'entrée.

Ensuite, un modèle de groupe est créé en utilisant DARTEL, un algorithme pour l'enregistrement d'images diffeomorphes sur l'espace natif⁷⁷ à partir des cartes de probabilités tissulaires des sujets (SG, SB et LCR) obtenues à l'étape précédente. Ici, non seulement le modèle de groupe (*Template*) est obtenu, mais aussi les champs de déformation de l'espace natif de chaque sujet dans l'espace modèle DARTEL.

Enfin, les Templates DARTEL sont envoyés vers un espace commun le MNI (*Montréal Neurological Institute*). En conséquence, toutes les images sont dans un espace commun, fournissant une correspondance voxel entre les sujets.

En pratique nous avons successivement utilisés différents « pipe-lines » de prétraitements :

1. Conversion des images.

Les images DICOM des séquences 3D T1 sont converties sous le format NIFTI-1 (avec l'extension « .nii »). Cela correspond à un volume d'acquisition unique (ou « scan »), le fichier nifti contient une image bitmap des données cérébrales.

2. *Fieldmap*

Les scans connaissent généralement des distorsions spatiales dues aux inhomogénéités du champ magnétique. Ces distorsions peuvent être amoindries à l'aide d'une carte de champ mesurant les inhomogénéités du champ et les ajustant à celle provenant des données IRM. La fonction *Fieldmap* de SPM sert à mesurer les inhomogénéités du champ.

3. *Realign and Unwarp*

Realign est une fonction basique qui permet l'alignement spatial d'images. Elle repose sur des translations et des rotations des scans les uns par rapport aux autres. Par essai-erreur, la fonction tente de trouver les manipulations qui minimisent les différences entre deux scans (processus de minimisation de la somme des carrés).

Unwarp est utilisé pour corriger les distorsions spatiales causées par les inhomogénéités du champ magnétique B0.

4. Segment

La fonction Segment est utilisée pour séparer les tissus cérébraux : substance grise, substance blanche, liquide céphalo-rachidien, tissus osseux, tissus mous et tissus résiduels de l'image anatomique T1. La segmentation donne lieu à 6 images de tissus. Nous nous sommes intéressés à la substance grise pour notre étude.

5. DARTEL

Cette méthode de traitement permet l'alignement optimal des masques du cortex de tous les individus d'un groupe. Cette procédure nécessite d'avoir acquis les données de l'ensemble des sujets du groupe de manières isotropes puisqu'elle utilise toutes les images anatomiques

individuelles qui sont recalées de façon non-linéaire afin de créer le « Template » représentatif de la population scannée (**figure 11**).

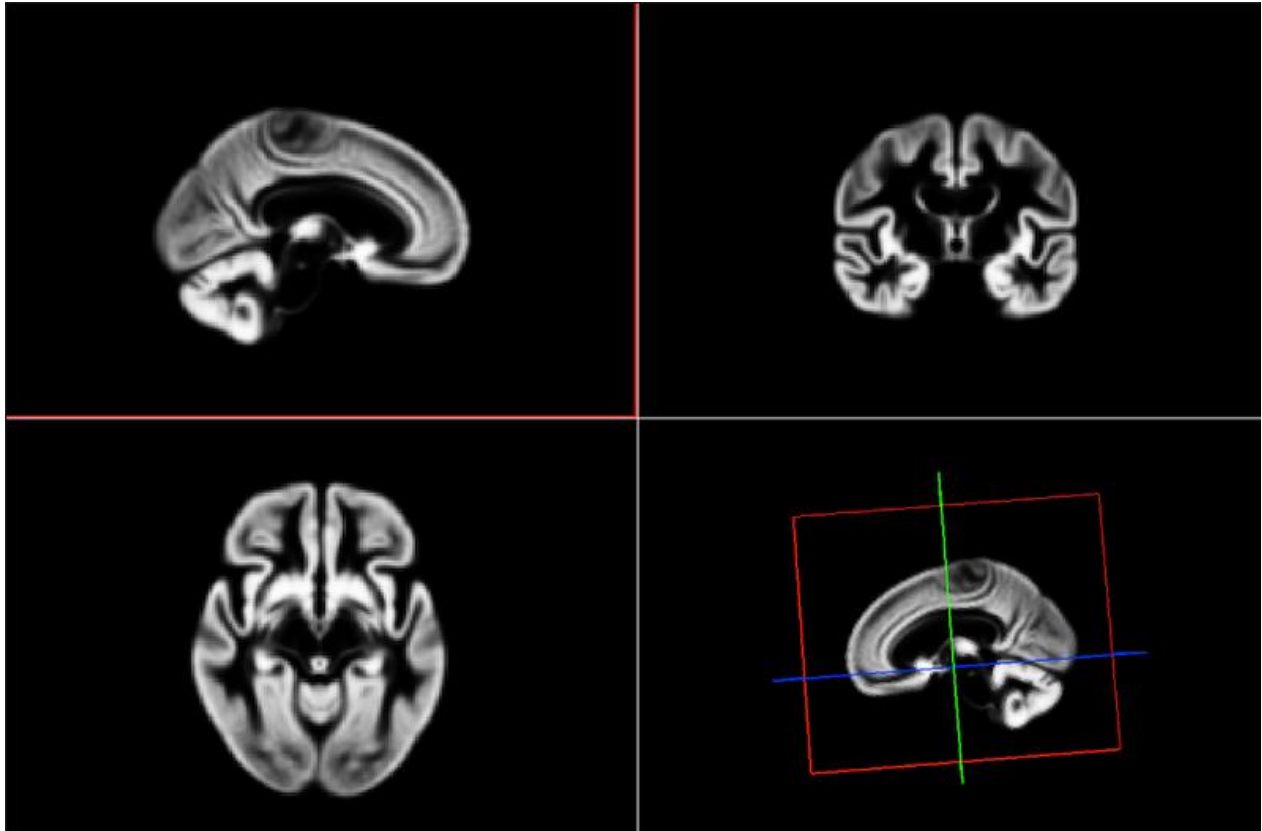


Figure 11 : Template de notre population généré à partir de l'ensemble des acquisitions 3DT1.

6. *Normalize*

Le modèle de groupe est utilisé pour normaliser les images dans un espace commun standardisé MNI.

7. Lissage spatial

La fonction *Smoothing* est utilisée pour corriger la variabilité anatomo-fonctionnelle restante entre les sujets et améliorer le ratio signal sur bruit. Toutefois, il existe une relation inverse entre le niveau de smoothing et l'exactitude de la résolution spatiale. Le smoothing est réalisé par un moyennage de chaque voxel avec la somme pondérée de ses voisins. Pour l'étude un *smoothing* de 12mm a été appliqué.

A partir des données de WBG, des classifications par SVM (*Support Vector Machine*) ont été réalisées pour chaque paire de diagnostics (LOAD vs dépression, LOAD vs FTD, EOAD vs dépression et EOAD vs FTD). L'entraînement et les calculs de performances diagnostiques furent réalisés grâce à la méthode de validation croisée à 10 « plis » pour une recherche impartiale de la valeur optimale de l'hyperparamètre.

La validation croisée est un principe, assez simple, qui évite des biais de classement lorsqu'une seule population est utilisée à la fois pour l'apprentissage et pour la classification. Pour éviter le biais de classement, la machine ne doit pas classer un examen qui lui a servi d'entraînement. Pour cela on divise notre groupe de patient original en k « plis » (ou échantillons), puis on sélectionne un des échantillons k comme ensemble de validation et les $k-1$ autres échantillons constitueront l'ensemble d'apprentissage. On calcule le score de performance, puis on répète l'opération en sélectionnant un autre échantillon de validation parmi les $k-1$ échantillons qui n'ont pas encore été utilisés pour la validation du modèle. L'opération se répète ainsi k fois (10 fois pour nous) pour qu'en fin de compte chaque sous-échantillon ait été utilisé exactement une fois comme ensemble de validation.

Les classificateurs SVM donnent un poids à chaque donnée (ici, à chaque voxel de l'image). Par conséquent, on peut extraire des cartes pondérées (WMs) sur l'importance pour la classification de chaque voxel pour chaque paire de diagnostics. Plus la valeur absolue du poids est élevée, plus la caractéristique est importante dans la classification. Les poids peuvent être positifs ou négatifs, ce qui indique que la caractéristique est prise en compte lors de la prédiction d'un diagnostic ou de l'autre. Pour créer nos WMs, les valeurs ont été normalisées entre -1 et +1. Les WMs correspondent en pratique aux zones d'atrophie les plus discriminantes pour les classificateurs SVM.

A partir des représentations volumiques des WMs, nous avons sélectionné des coupes triplanaires d'intérêt pour créer des planches résumées (6 à 7 coupes axiales, 5 à 6 coupes sagittales et 4 à 6 coupes coronales). Ces planches de sélections ont été imprimées sur papier pour faciliter la deuxième lecture neuroradiologiques.

Première et deuxième classifications radiologiques

Pour déterminer si les WMs peuvent aider à l'évaluation radiologique, deux séries de classifications radiologiques ont été effectuées : une sans et une avec les WMs. Chaque classification et chaque paire diagnostique ont été évaluées par quatre radiologues (deux neuroradiologues ayant plus de deux ans d'expérience en neuroradiologie et deux internes ayant entre un à quatre ans d'expérience en radiologie générale). Les radiologues n'avaient accès qu'aux séquences 3DT1 des IRM, toutes les autres données étaient masquées. Pour chacune des quatre paires de diagnostics, les patients ont été présentés au radiologue dans un ordre aléatoire sous forme de listes de lecture (LOAD vs dépression : 73 patients, LOAD vs FTD : 88 patients, EOAD vs FTD : 73 patients et EOAD vs dépression : 58 patients). Aucun temps limite n'avait été fixé. Tous les radiologues ont vu seul les examens et il leur a été demandé d'éviter toute discussion des cas entre eux. Dans la première classification, les radiologues n'utilisaient que leurs propres connaissances. Dans la deuxième classification, effectuée dans les 12 semaines suivantes la première, les radiologues avaient les WMs imprimées à leur côté pour les aider à repérer les régions d'intérêt pour le classificateur.

Analyse statistique

Les mesures démographiques, cliniques et cognitives ont été comparées entre les 4 groupes à l'aide du test χ^2 pour les variables qualitatives et par une analyse de variance (ANOVA) pour les variables continues. Lorsque le test global était significatif, un test *post hoc* de Tukey a été effectué pour les variables continues et un test par paires χ^2 avec correction de Benjamini Hochberg pour les variables qualitatives, afin de déterminer si le(s) groupe(s) étai(en)t différent(s) des autres.

Les performances de classification ont été évaluées à l'aide de la *balance accuracy* (BA) définie comme : $(\text{sensibilité} + \text{spécificité})/2$.

Pour comparer statistiquement les performances entre les deux séries de classifications radiologiques (avec et sans WMs) et entre le classificateur et la première lecture des radiologues, nous avons utilisé des modèles linéaires mixtes généralisés (GLMM) avec *logit link* et distribution binomiale.

Nous avons utilisé un modèle pour chaque paire de diagnostics. La variable binaire dépendante était un diagnostic correct ou erroné pour chaque patient, chaque radiologue et

chaque classification. Les effets fixes étaient l'âge du patient, le radiologue, la classe diagnostique, la classification (i.e. radiologue seul ou radiologue avec WMs) et l'effet aléatoire était l'identification du patient. Les interactions d'ordre deux et trois entre le radiologue, la classe diagnostique et la classification ont été testées. Des tests *post hoc* ont été effectués pour vérifier si chaque radiologue a amélioré ses performances diagnostiques pour chaque diagnostic ou sur la classification globale de la paire considérée.

Nous avons ensuite comparé les performances diagnostiques du classificateur automatique SVM à celles des radiologues lors de leur première classification sans WMs. Pour ce faire, nous avons également utilisé un GLMM avec *logit link* et distribution binomiale. La variable binaire dépendante était un diagnostic correct ou erroné pour chaque patient, chaque radiologue et chaque classification. Les effets fixes étaient l'âge du patient, l'évaluateur (i.e. le classificateur et chacun des quatre radiologues), la classe de diagnostic et les effets aléatoires étaient les numéros d'identification patient. Des tests *post hoc* ont été effectués pour vérifier si le classificateur avait de meilleures performances diagnostiques que chacun des radiologues selon chaque classe diagnostique ou sur la classification globale de la paire considérée.

Pour les deux GLMM, des essais de rapport de vraisemblance de type II ont été effectués pour tester les effets fixes. Les f^2 de Cohen ont été calculés, en utilisant le R^2 marginal, pour chaque effet afin d'estimer leur importance. La normalité des résidus et des effets aléatoires ainsi que l'hétéroscédasticité ont été vérifiés visuellement. Les influenceurs et les valeurs aberrantes ont été vérifiés en calculant les valeurs Hat et les distances de Cook.

Les analyses statistiques ont été effectuées par M.H. à l'aide de R 3.5.0. L'extension lme4 (version 1.1-17) a été utilisée pour exécuter les GLMM.

III. Résultats

Population

La description de la population est présentée dans le **tableau 1**. Comme prévu, l'âge était significativement différent entre les quatre groupes. Dans le groupe Dépression, il y avait beaucoup plus de femmes que dans les groupes DFT et LOAD. Les scores MMSE étaient significativement différents d'un groupe à l'autre. Cette différence était aussi attendue, puisque ces maladies neurodégénératives n'ont pas le même profil cognitif et que la dépression a un faible impact sur ce score. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le champ magnétique des IRM utilisées.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

	Dépression n = 24 (16.44%)	EOAD n = 34 (23.29%)	DFT n = 39 (26.71%)	LOAD n = 49 (33.56%)	pvalue ^J
Âge	64.33 ± 7.36 ^{#£}	59.29 ± 4.58 ^{&\$£}	66.26 ± 9.30 ^{#£}	73.04 ± 5.92 ^{&#5}	<0.001*
Sexe					0.044*
<i>F</i>	18 (75.00%) ^{\$£}	21 (63.64%)	18 (46.15%) ^{&}	22 (44.90%) ^{&}	
<i>M</i>	6 (25.00%)	12 (36.36%)	21 (53.85%)	27 (55.10%)	
Evolution (années)	5.91 ± 8.50 [#]	2.67 ± 1.54 ^{&}	3.43 ± 1.95	3.39 ± 2.20	0.022*
MMSE	25.24 ± 3.18 [#]	19.31 ± 6.43 ^{&\$}	23.00 ± 4.32 [#]	22.38 ± 5.38	0.001*
Champ magnétique					0.293
1T	18 (75.00%)	21 (61.76%)	19 (48.72%)	24 (48.98%)	
1.5T	3 (12.50%)	7 (20.59%)	7 (17.95%)	9 (18.37%)	
3T	3 (12.50%)	6 (17.65%)	13 (33.33%)	16 (32.65%)	

Note. Les chiffres, les pourcentages, les moyennes et les écarts-types sont présentés en quatre groupes, ainsi que les valeurs p, pour indiquer les différences statistiquement significatives entre les groupes. Les valeurs sont exprimées en valeurs moyennes ± écart-type

^J Valeurs p pour la comparaison entre les quatre groupes à l'aide d'un ANOVA pour les variables continues et du test du chi2 pour les variables qualitatives.

Les signes suivants indiquent quels groupes diffèrent de façon significative : & le groupe diffère de la dépression ; # le groupe diffère de EOAD ; \$ le groupe diffère de FTD ; £ le groupe diffère de LOAD.

* Statistiquement significatif soit $p < 0,05$

Weight Maps (WMs)

Les WMs imprimées ont été données aux radiologues sous la forme de trois posters de dimensions A4, pour chaque paire de diagnostic, soit 12 posters au total. Des planches résumées « trois en un » sont présentées sur les **figures 12, 13, 14 et 15**.

En ce qui concerne LOAD vs Dépression, les zones contribuant à la classification en tant que LOAD sont presque exclusivement localisées dans l'hippocampe, alors que pour la dépression, les zones sont de plus petites tailles, plus diffuses, sans prédominance lobaire, sauf dans les cortex insulaires.

Pour la classification LOAD vs DFT, la classification LOAD est associée à une atrophie bilatérale hippocampique et des cortex pariétaux internes, tandis que les zones associées à la DFT prédominent dans les lobes frontaux et temporaux et dans les têtes des noyaux caudés.

Pour la classification EOAD vs DFT, la classification EOAD est associée à une atrophie temporale interne bilatérale, du cortex rétrosplénial et pariétal interne (*précuneus*), tandis que la DFT implique principalement les lobes frontaux et en particulier le gyrus cingulaire antérieur, les têtes des noyaux caudés et une atrophie cérébelleuse bilatérale.

En ce qui concerne l'EOAD par rapport à la dépression, les zones contribuant à la classification EOAD impliquent une atrophie bilatérale des cortex pariétaux internes et des hippocampes ainsi que des zones voisines des ventricules, tandis que pour la dépression, les zones sont plus diffuses sans prédominance lobaire, sauf pour les cortex insulaires. On notera une implication cérébelleuse bilatérale.

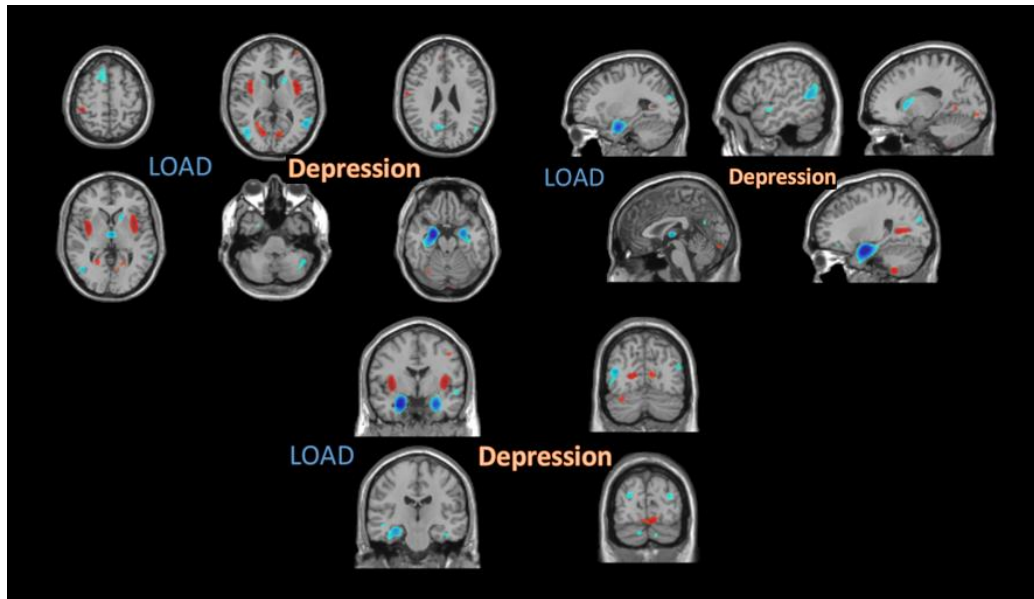


Figure 12 : Planche résumée des posters imprimés des WMs pour LOAD vs Dépression :
 Les zones bleues correspondent à des régions pour lesquelles l'atrophie augmente la probabilité de classification en tant que LOAD. L'atrophie en zones oranges augmente la probabilité de classification en tant que dépression.

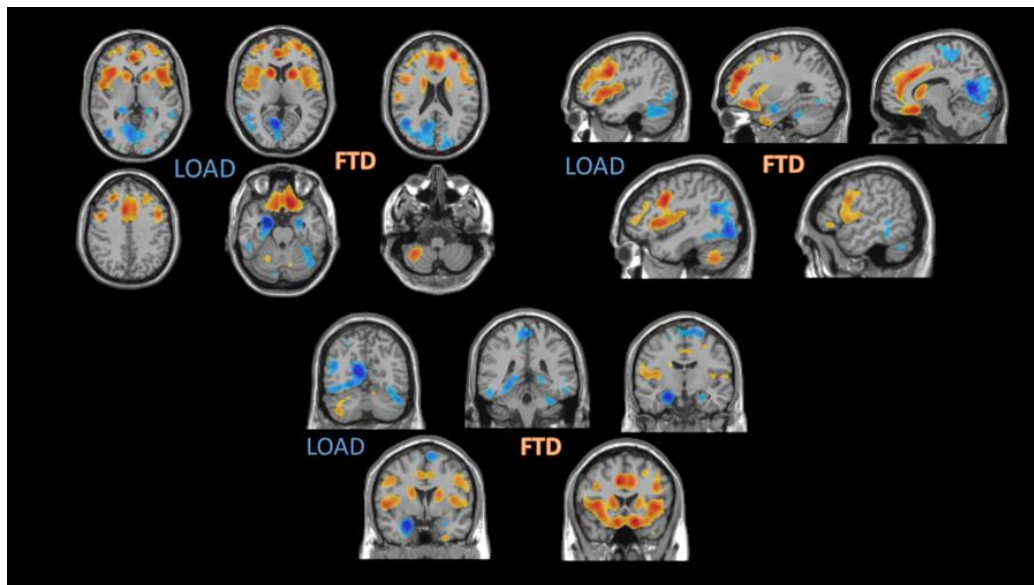


Figure 13 : Planche résumée des posters imprimés des WMs pour LOAD vs DFT:
 Les zones bleues correspondent à des régions pour lesquelles l'atrophie augmente la probabilité de classification en tant que LOAD. L'atrophie en zones oranges augmente la probabilité de classification en tant que DFT.

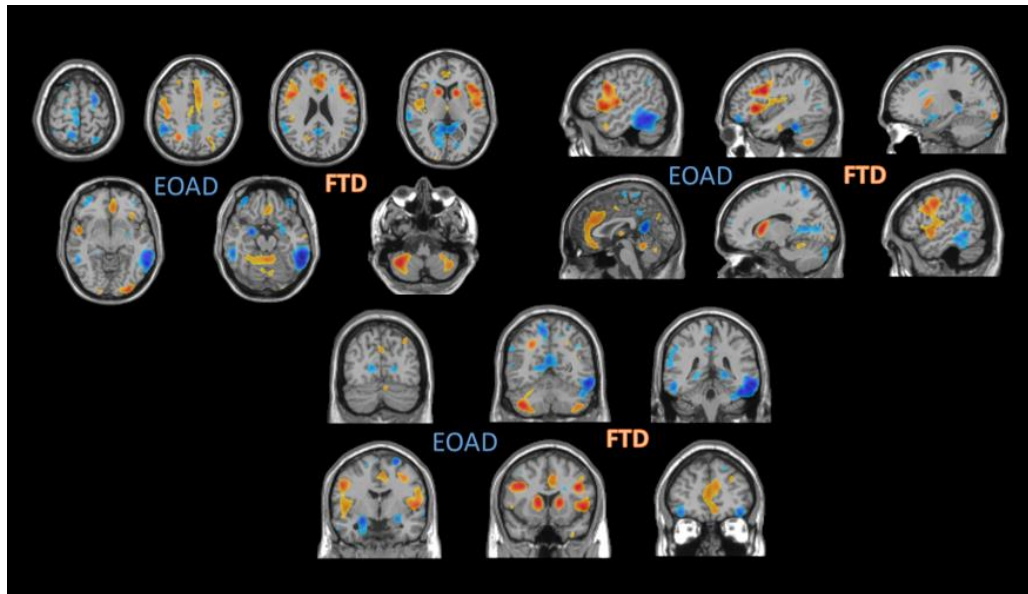


Figure 14 : Planche résumée des posters imprimés des WMs pour EOAD vs DFT :

Les zones bleues correspondent à des régions pour lesquelles l'atrophie augmente la probabilité de classification en tant que EOAD. L'atrophie en zones oranges augmente la probabilité de classification en tant que DFT.

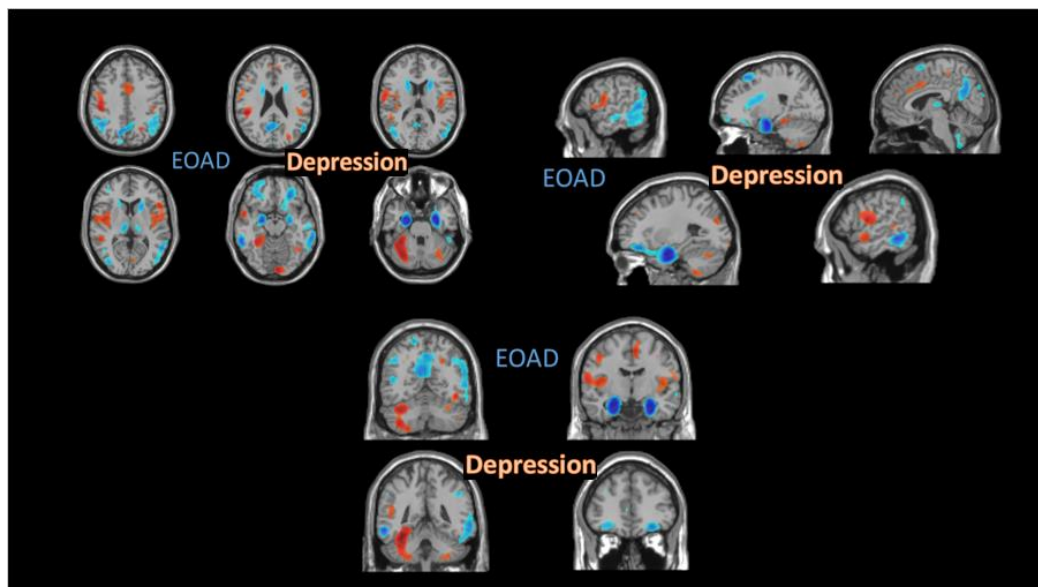


Figure 15 : Planche résumée des posters imprimés des WMs pour EOAD vs Dépression :

Les zones bleues correspondent à des régions pour lesquelles l'atrophie augmente la probabilité de classification en tant que EOAD. L'atrophie en zones oranges augmente la probabilité de classification en tant que dépression.

Classifications

Les performances diagnostiques exprimées sous la forme de *Balance Accuracy* (BA) des deux classifications radiologiques et du classificateur SVM sont présentées dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Balance Accuracy (BA) des deux classifications radiologiques des quatre radiologues et du classificateur SVM.

	LOAD vs Dépression (Seul/avec WMs)	LOAD vs DFT (Seul/avec WMs)	DFT vs EOAD (Seul/avec WMs)	EOAD vs Dépression (Seul/avec WMs)
Radiologue				
<i>Senior1</i>	0.70/0.68	0.77/0.77	0.75/0.76	0.70/0.65
<i>Senior2</i>	0.69/0.70	0.62/0.69	0.59/0.72	0.63/0.67
<i>Junior1</i>	0.74/0.84	0.77/0.80	0.68/0.84	0.63/0.68
<i>Junior2</i>	0.71/0.68	0.69/0.72	0.67/0.80	0.69/0.76
Classificateur SVM	0.72	0.72	0.80	0.82

Les comparaisons statistiques des performances entre les deux classifications radiologiques et entre le classificateur et les radiologues sont résumées dans le **tableau 3**. Les résultats complets des GLMM sont présentés dans les tableaux en annexe (**Tableau A2 et A3**). La classification globale des quatre radiologues a été améliorée avec les WMs de façon significative dans la paire DFT vs EOAD ($p < 0,001$) mais pas pour les autres paires diagnostiques.

En examinant chaque radiologue séparément, l'utilisation de WMs a amélioré de façon significative les performances des deux internes pour DFT vs EOAD ($OR = 3,83 \pm 1,89$ $p = 0,007$ et $OR = 2,81 \pm 1,31$ $p = 0,027$, respectivement). Bien que cliniquement significatives (respectivement 10 et 13 points de BA), deux améliorations n'apparaissaient pas statistiquement significatives (DFT vs EOAD pour Senior 2 : $OR = 2,08 \pm 0,90$ $p = 0,090$; LOAD vs Dépression pour Junior 1 : $OR = 3,03 \pm 1,7$ $p = 0,053$).

Les performances du classificateur SVM étaient significativement plus élevées que celles des quatre radiologues (première classification) pour EOAD vs dépression (Junior 1 : $p = 0,002$; Junior 2 : $p = 0,026$; Senior 1 : $p = 0,044$; Senior 2 : $p = 0,001$) et celle de trois des quatre radiologues pour DFT vs EOAD (Junior 1 : $p = 0,066$; Junior 2 : $p = 0,040$; Senior 1 : $p = 0,47$; Senior 2 : $p = 0,002$). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans les autres paires de diagnostiques.

Tableau 3. Synthèse des résultats de la comparaison statistique par GLMM entre la première et la deuxième classification radiologique (sans et avec WMs), indiquée dans la colonne "WMs", et entre le classificateur automatique et la première classification radiologique, indiquée dans la colonne "C".

	LOAD vs Dépression		LOAD vs DFT		DFT vs EOAD		EOAD vs Dépression	
	WMs	C	WMs	C	WMs	C	WMs	C
Effet global	0.81		0.43		0.0008*		0.62	
Junior1	<i>0.054[#]</i>	0.81	0.57	0.44	0.007*	<i>0.066[#]</i>	0.53	0.002*
Junior2	0.98	0.10	0.35	0.46	0.027*	0.040*	0.37	0.026*
Senior1	0.33	0.24	0.81	0.33	0.89	0.47	0.26	0.044*
Senior2	0.66	0.10	0.20	0.10	<i>0.090[#]</i>	0.002*	0.28	0.001*

Les résultats sont présentés sous forme de **p value**.

WMs : Résultats de la comparaison entre la première et la deuxième classification radiologique, évaluant l'impact de l'utilisation WMs sur la performance diagnostique. La ligne " Effet global " fait référence au test sur l'amélioration globale chez les quatre radiologues. Les lignes 'Junior1' à 'Senior2' font référence aux tests posthoc regardant l'amélioration individuelle de chaque radiologue.

C : Résultats de la comparaison entre le classificateur automatique et la première classification radiologique. Les lignes " Junior1 " à " Senior2 " font référence aux tests posthoc comparant individuellement le classificateur automatique à chaque radiologue.

* $p < 0.05$; # $0.05 < p < 0.1$

IV. Discussion

Dans cet article, nous avons proposé un moyen simple d'utiliser les résultats d'un outil issu de l'IA et de les intégrer à un flux de travail clinique de routine en évaluant son utilité pour améliorer la classification des démences par des radiologues. Nous avons ainsi pu montrer que cet outil permet d'améliorer significativement les performances diagnostiques de certains diagnostics différentiels cliniquement difficiles, en particulier pour les internes peu expérimentés.

Nous avons constaté une amélioration significative pour deux des deuxièmes lectures avec WMs. Ces améliorations significatives ont concerné la paire diagnostique DFT vs EOAD pour les deux internes (16 et 13 points respectivement). De plus, deux autres secondes lectures, bien que non statistiquement significatives, ont vu les *balance accuracies* améliorées de plus de 10 points.

Il est important de noter qu'il n'y a pas eu de diminution statistiquement significative de performances diagnostique sur l'ensemble de secondes lectures (des diminutions ont été observées dans seulement 3 des 16 cas et aucune n'était significative).

L'effet des WMs a surtout été observé chez les internes qui ne sont pas encore spécialisés. Etant en formation ils ont une marge de progression sur les patterns d'atrophie qui était certainement plus grande que les seniors déjà entraînés. Ces améliorations ont probablement été atténuées par un bref rappel des patterns d'atrophie qui leur a été donné avant la première lecture. En plus d'un court rappel oral, tous deux ont lu des articles sur les schémas d'atrophie retrouvés dans les pathologies neurodégénératives. Nous aurions probablement observé une amélioration plus importante lors de la seconde lecture avec les WMs sans ce briefing.

Par ailleurs, cela explique la performance relativement bonne des radiologues internes en première lecture. La précision moyenne calculée par Klöppel et al.⁷⁰ pour la classification de DFT et MA était à 68,6% pour des radiologues ayant au moins six ans de pratique (dont quatre neuroradiologues). Dans notre étude, les précisions moyennes des internes semblent relativement similaires, 73 % pour la paire DFT vs LOAD et 67,5 % pour la paire DFT vs EOAD.

Bien que ce ne soit pas l'objectif principal de notre étude, nous avons aussi comparé la performance des radiologues à celle du classificateur automatique. Nous avons montré que dans

plusieurs cas, le classificateur était beaucoup plus précis que les radiologues et qu'il n'était jamais significativement moins bon par rapport à la première lecture. En particulier, le classificateur était significativement meilleur que celui de tous les radiologues pour EOAD vs dépression et meilleur que deux radiologues pour DFT vs EOAD. Klöppel et al⁷⁰ rapportent également des précisions plus élevées ou similaires de la classification automatique en comparaison aux radiologues.

Trois précédentes études se sont concentrées sur la classification automatique de la MA par rapport à la DFT^{69,78,79}. Elles ont obtenu des précisions de classification entre 72 et 90%, légèrement supérieures à notre classificateur dont les performances étaient comprises entre 72 % et 80 % (respectivement DFT par rapport à EOAD et LOAD). Cependant, les études citées ont utilisé des données acquises dans le cadre de la recherche, plus homogènes et équilibrées alors que nos données viennent d'une pratique clinique de routine. Pour les quatre paires testées, notre classificateur a fourni des BA allant de 72% à 82%. A notre connaissance une seule autre étude a évalué la classification automatique par SVM à partir de données cliniques de routine⁶⁸. Les performances étaient alors similaires à nos résultats avec une précision diagnostique rapportée pour la DFT vs MA à 80 %.

Des patterns d'atrophie spécifiques aux MA et de DFTc ont largement été décrits en IRM morphologique⁸⁰⁻⁸². Néanmoins, le diagnostic radiologique peut rester difficile. Premièrement, les schémas d'atrophie varient au sein d'une même pathologie, les zones d'atrophie changeront considérablement selon l'âge d'apparition de la MA par exemple^{23,24}. De même, les DFT représentent une vaste famille de maladies qui varient à la fois sur le plan de la présentation clinique et sur l'imagerie et cela reste vrai, même dans la sous-catégorie des formes comportementales des DFT^{36,39}

La deuxième difficulté est le chevauchement des patterns d'atrophie⁸³, en particulier à un stade précoce des maladies dégénératives. Les zones mises en lumière par les WMs sont pour la plupart conformes à la littérature et aux connaissances usuelles neuroradiologiques des modèles d'atrophie, mais elles soulignent plus particulièrement les zones qui permettent de faire la distinction entre les groupes considérés.

En comparant les cartes LOAD vs dépression et EOAD vs dépression, nous avons retrouvé des patterns connus comme la prédominance hippocampique de l'atrophie dans LOAD alors qu'il y a aussi une implication lobaire dans EOAD. Parmi les zones atrophiées précédemment décrites dans la littérature chez les patients dépressifs (hippocampe, noyau gris

central, lobes frontaux et insulaires)^{54,56}, seuls les cortex insulaires apparaissent plus atrophiques dans le groupe dépression que chez les patients atteints de MA selon le classificateur. Les WMs comparant DFT à EOAD/LOAD montrent elles aussi que l'atrophie lobaire est plus prononcée chez les patients EOAD que chez les LOAD. Ainsi, certaines zones classiques d'atrophie de la DFT (par exemple le cortex préfrontal) n'apparaissent plus comme zones discriminantes dans la paire EOAD vs DFT. L'atrophie hippocampique semble plus importante chez les patients atteints de MA (EOAD et LOAD), en comparaison aux patients atteints de DFT et de dépression. Nous remarquons que les pôles temporaux pourtant très antérieurs et classiquement décrits n'apparaissent pas comme des zones d'atrophie discriminantes de la DFT.

Étonnamment, des régions discriminantes apparaissent sur le cervelet. Le rôle du cervelet dans la fonction cognitive a été largement étudié au cours des dernières décennies, mais l'importance des modifications cérébelleuses dans la DFT, dans la MA et dans les troubles cognitifs, reste mal connue⁸⁴⁻⁸⁶. Pour notre classificateur, l'atrophie cérébelleuse était plutôt associée à la classification en DFT plutôt qu'en MA.

Pour notre étude, les diagnostics de référence ont été établis de façon normalisée et multidisciplinaire, conformément aux plus récentes recommandations du domaine^{73,74}, fournissant ainsi une base solide à laquelle le diagnostic radiologique pouvait être comparé. Par ailleurs, la cohorte est représentative de la pratique clinique de routine, ce qui rend les résultats plus généralisables aux soins courants.

Il est parfois difficile de différencier cliniquement la MA et la DFT en raison du chevauchement de certains symptômes⁸⁷, surtout dans le cas de EOAD. Les arguments biologiques et d'imagerie prennent ici leur sens et c'est pourquoi notamment, l'IRM est systématiquement recommandée pour le diagnostic de la démence. Sa pratique ne représente donc pas une contrainte ni un coût supplémentaire.

Les classificateurs automatiques sont des outils efficaces pour faciliter le diagnostic par IRM, mais ils ne sont toujours pas utilisables dans la pratique actuelle. L'outil simple que nous proposons sous la forme de WMs s'appuie sur les avancées récentes de l'IA mais reste directement applicable à la pratique courante sans nécessiter de logiciel spécifique ou des modifications organisationnelles du service de radiologie. Il peut être efficace pour améliorer le

rendement des radiologues et plus particulièrement des internes dans certains diagnostics différentiels. En utilisant les WMS, les radiologues ont indiqué qu'ils se sentaient à la fois plus à l'aise et plus confiants dans leur diagnostic.

Une des limites de notre étude est que la classification binaire ne correspond pas totalement à la pratique clinique. Toutefois, l'objectif des WMs est de repérer les régions pertinentes lorsqu'il y a un doute sur le diagnostic différentiel. Une autre limite est que pour effectuer la classification, nous n'avons pris en compte que le diagnostic principal, écartant alors la notion de pathologies mixtes.

L'utilisation de la dépression comme groupe témoin pourrait être une autre limite étant donné que les patients dépressifs peuvent, du fait d'épisodes prolongés ou récurrents présenter des zones d'atrophie. Cependant, cette situation est représentative de la pratique clinique. En effet, les patients consultant pour des troubles cognitifs sont généralement diagnostiqués avec une condition neurologique ou psychiatrique, ou présentent une déficience cognitive subjective, ce qui ne correspond pas à des sujets témoins "purs".

Les données d'imagerie utilisées dans cette étude proviennent d'une cohorte clinique d'un centre de la mémoire, acquises sur une période de neuf ans. Par conséquent, les qualités d'image variaient considérablement notamment en fonction de l'intensité du champ B0 (1,5 T et 3,0 T). L'utilisation de données plus homogènes pourrait potentiellement améliorer les résultats de la classification. Toutefois, l'utilisation de données d'imagerie de soins courants montre que la méthode proposée peut être utilisée dans la pratique clinique usuelle.

Enfin, une dernière limite est que les WMs ont été construites en utilisant les mêmes données que celles utilisées pour les classifications effectuées par les radiologues. En revanche nous avons utilisé une procédure rigoureuse de validation croisée pour évaluer la performance du classificateur de manière impartiale. Idéalement, les WMs auraient dû être construites à l'aide d'un autre jeu de données, qui n'était malheureusement pas disponible. Toutefois, il est raisonnable de supposer que le jeu de données utilisé a un impact relativement minime sur les WMs issues de l'ensemble du groupe de patients à classer.

V. Conclusion

Le diagnostic étiologique à l'imagerie de certaines démences peut être significativement amélioré par des WMs issues d'une classification automatique préalable. Ces WMs qui représentent les aires d'atrophie discriminantes pour le classificateur entre deux diagnostics différentiels, ont particulièrement aidé les internes moins expérimentés pour différencier les formes précoces de MA des DFTc.

Les zones d'atrophie retrouvées sur les WMs que nous avons extraites sont globalement cohérentes avec celles des études morphométriques ayant déjà largement décrit les patterns d'atrophie des pathologies neurodégénératives. Le principal intérêt des WMs est d'apporter une pondération aux zones de recoupement de ces patterns d'atrophie.

Par ses avancées toujours plus importantes l'IA représente l'avenir du diagnostic radiologique des démences, néanmoins à ce jour elle n'est pas encore entrée dans la pratique clinique. Son émergence se heurte encore à plusieurs obstacles notamment à une lourdeur d'utilisation non acceptable usuellement. Par ailleurs, il reste difficile de créer des bases de données homogènes et de qualité pour l'entraînement des algorithmes. La généralisation de ces algorithmes à d'autres populations sera aussi un frein. Enfin des notions de responsabilités médicales, d'éthiques sont à prendre en compte et le rôle du radiologue reste à définir.

Dans l'attente d'une meilleure ergonomie et de l'établissement d'une réglementation adaptée, nous proposons dans cet article, un moyen simple d'utiliser les résultats solides de l'IA dans un flux de travail radiologique et nous démontrons qu'ils peuvent améliorer le diagnostic des démences.

Annexes

Tableau A1 : Résultats du GLMM, comparaison des performances de classification entre les deux lectures

	LOAD vs Depression (R2m = 0.09 ; R2c = 0.62)			LOAD vs FTD (R2m = 0.06 ; R2c = 0.36)			FTD vs EOAD (R2m = 0.06 ; R2c = 0.43)			EOAD vs Depression (R2m = 0.05 ; R2c = 0.48)		
	coefficient ± se ¥	Cohen'f2	pvalue	coefficient ± se ‡	Cohen'f2	pvalue	coefficient ± se §	Cohen'f2	pvalue	coefficient ± se ¥	Cohen'f2	pvalue
Diagnosis	-1.301 ± 1.236	0.0803	0.0016*	1.102 ± 0.696	0.0029	0.6255	1.074 ± 0.820	0.0021	0.1030	-1.119 ± 0.948	0.0212	0.0941
Age	0.013 ± 0.059	0.0026	0.8038	-0.077 ± 0.027	0.0237	0.0031*	-0.063 ± 0.037	0.0026	0.0762	-0.019 ± 0.052	0.0004	0.6970
Radiologist		0.0261	0.0004*		0.0127	0.0030*		0.0130	0.0563		0.0034	0.3433
Junior2	1.884 ± 1.184			-0.002 ± 0.605			0.214 ± 0.624			0.015 ± 0.790		
Senior1	0.004 ± 0.995			-0.380 ± 0.595			0.846 ± 0.652			-0.290 ± 0.780		
Senior2	0.555 ± 1.036			-0.697 ± 0.590			-1.448 ± 0.625			0.692 ± 0.830		
Reading	1.162 ± 1.093	0.0009	0.8051	0.808 ± 0.648	0.0015	0.4294	0.856 ± 0.653	0.0148	0.0008*	0.699 ± 0.831	0.0002	0.6201
Diagnosis*Radiologist		0.0041	0.0309*		0.0014	0.4352		0.0066	0.0513		0.0001	0.8616
Junior2	-3.461 ± 1.337			-1.142 ± 0.815			-0.597 ± 0.876			0.820 ± 1.026		
Senior1	-0.722 ± 1.163			0.965 ± 0.872			-0.649 ± 0.907			1.589 ± 1.033		
Senior2	-1.789 ± 1.200			-0.565 ± 0.802			1.849 ± 0.896			-1.295 ± 1.047		
Diagnosis*Reading	-0.154 ± 1.268	0.0001	0.4787	-1.139 ± 0.864	0.0102	0.0014*	1.296 ± 1.043	0.0029	0.1460	-0.705 ± 1.045	0.0008	0.3644
Radiologist*Reading		0.0059	0.1589		0.0005	0.7518		0.0032	0.2665		0.0071	0.3766
Junior2	-2.530 ± 1.642			-0.435 ± 0.897			-0.451 ± 0.915			0.842 ± 1.234		
Senior1	0.744 ± 1.590			0.630 ± 0.922			-0.072 ± 0.981			0.276 ± 1.164		
Senior2	-1.185 ± 1.528			0.270 ± 0.886			1.673 ± 0.935			-1.979 ± 1.172		
Diagnosis*Radiologist*Reading		0.0036	0.0576		0.0054	0.1682		0.0216	0.0003*		0.0164	0.0009*
Junior2	1.693 ± 1.857			0.887 ± 1.173			0.096 ± 1.405			-1.053 ± 1.537		
Senior1	-3.137 ± 1.824			-1.776 ± 1.241			-2.657 ± 1.424			-1.974 ± 1.491		
Senior2	0.346 ± 1.758			-0.064 ± 1.161			-4.789 ± 1.406			3.654 ± 1.497		

Notes. ¥ Référence pour l'effet diagnostique = Dépression

‡ Référence pour l'effet diagnostique = DFT

§ Référence pour l'effet diagnostique = EOAD

Pour l'effet radiologue, Junior1 est la catégorie de référence ; pour l'effet méthode, radiologist alone est la catégorie de référence
R2m : coefficient de détermination estimé sur la partie fixe des GLMMs ; R2c : coefficient de détermination estimé sur les parties fixe et aléatoire des GLMMs

Tableau A2 : Résultats du GLMM, Comparaison des performances de classification du classificateur et du radiologue seul, pour chaque paire de diagnostic.

	LOAD vs Depression (R2m = 0.06 ; R2c = 0.59)			LOAD vs FTD (R2m = 0.09 ; R2c = 0.32)			FTD vs EOAD (R2m = 0.05 ; R2c = 0.51)			EOAD vs Depression (R2m = 0.08 ; R2c = 0.51)		
	coefficient ± se ¶	Cohen'f2	pvalue	coefficient ± se ‡	Cohen'f2	pvalue	coefficient ± se §	Cohen'f2	pvalue	coefficient ± se ¶	Cohen'f2	pvalue
	Diagnosis	0.946 ± 1.065	0.0368	0.0679	1.754 ± 0.634	0.0394	0.0049*	0.324 ± 0.962	0.0163	0.0451*	3.688 ± 1.354	0.0051
Age	0.005 ± 0.053	0.0004	0.9456	-0.082 ± 0.025	0.0531	0.0006*	-0.085 ± 0.044	0.0051	0.0388*	-0.014 ± 0.050	-0.0012	0.7893
Assessor		0.0192	0.3040		0.0136	0.0499*		0.0244	0.0171*		0.0382	0.0064*
<i>Junior1</i>	1.061 ± 0.867			0.609 ± 0.561			-1.403 ± 0.709			0.298 ± 0.760		
<i>Junior2</i>	2.688 ± 1.100			0.609 ± 0.561			-1.195 ± 0.710			0.295 ± 0.760		
<i>Senior1</i>	1.061 ± 0.867			0.290 ± 0.549			-0.522 ± 0.725			0.008 ± 0.748		
<i>Senior2</i>	1.507 ± 0.912			-0.008 ± 0.542			-2.996 ± 0.753			0.942 ± 0.804		
Diagnosis*Assessor		0.0130	0.0004*		0.0150	0.0778		0.0133	0.0108*		0.0430	<0.0001*
<i>Junior1</i>	-1.830 ± 1.073			-0.616 ± 0.798	1.670 ± 0.77	0.256 ± 0.82	0.962 ± 0.972			-4.739 ± 1.442		
<i>Junior2</i>	-4.925 ± 1.297			-1.142 ± 0.815			0.343 ± 0.967			-3.941 ± 1.426		
<i>Senior1</i>	-2.506 ± 1.076			0.965 ± 0.872			0.299 ± 0.990			-3.212 ± 1.412		
<i>Senior2</i>	-3.432 ± 1.123			-0.565 ± 0.802			3.003 ± 1.018			-5.957 ± 1.494		

Notes. ¶ Référence pour l'effet diagnostique = Dépression

‡ Référence pour l'effet diagnostique = DFT

§ Référence pour l'effet diagnostique = EOAD

Pour l'effet Assesseur, le classificateur est la catégorie de référence.

R2m: coefficient de détermination estimé sur la partie fixe des GLMMs ; R2c : coefficient de détermination estimé sur les parties fixe et aléatoire des GLMMs

Références

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54:S4–9.
2. Ross ED, Shah SN, Prodan CI, Monnot M. Changing Relative Prevalence of Alzheimer Disease versus Non-Alzheimer Disease Dementias: Have We Underestimated the Looming Dementia Epidemic? *Dement Geriatr Cogn.* 2006;22:273–277.
3. Grasset, L. *et al.* Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **12**, 272–280 (2016).
4. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16:203–212.
5. Bakchine S, Habert M-O. Classification des démences : aspects nosologiques. *Médecine Nucléaire.* 2007;31:278–293.
6. Jellinger KA. The pathology of “vascular dementia”: a critical update. *J Alzheimers Dis.* 2008;14:107–123.
7. Pierce A, Bullain S, Kawas C. Late-Onset Alzheimer Disease. *Neurologic Clinics.* 2017;35:283–293.
8. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta neuropathologica [online serial].* Epub 2010. Accessed at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00401-010-0654-5>.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroup.
10. Dubois B. A new definition for Alzheimer’s disease. *Bulletin de l’académie nationale de médecine. Bulletin de l’académie nationale de médecine;* Epub 2012.
11. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82:239–259.
12. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-Onset Autosomal Dominant Alzheimer Disease: Prevalence, Genetic Heterogeneity, and Mutation Spectrum. *The American Journal of Human Genetics.* 2008;65:664–670.
13. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology.* 2008;71:743–749.
14. Frisoni G, Fox N, Jack C, Scheltens P, Thompson P. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology.* 2010;6:67–77.
15. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology.* 2010;6:131–144.
16. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280–292.

17. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614–629.
18. HAS. Recommandations sur la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Epub 2011.
19. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* [online serial]. Epub 2007. Accessed at: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/130/7/1777/326760>.
20. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2003;23:994–1005.
21. Vemuri P, Whitwell JL, Kantarci K, et al. Antemortem MRI based STructural Abnormality iNDex (STAND)-scores correlate with postmortem Braak neurofibrillary tangle stage. *Neuroimage.* 2008;42:559–567.
22. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73:457–465.
23. Frisoni, G. B. *et al.* The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain J. Neurol.* **130**, 720–730 (2007).
24. Fiford, C. M. *et al.* Patterns of progressive atrophy vary with age in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol. Aging* **63**, 22–32 (2018).
25. Chan, D. *et al.* Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Lancet Lond. Engl.* **362**, 1121–1122 (2003).
26. Duara, R. *et al.* Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* **71**, 1986–1992 (2008).
27. Jack, C. R. *et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* **9**, 119–128 (2010).
28. Falahati, F., Westman, E. & Simmons, A. Multivariate data analysis and machine learning in Alzheimer's disease with a focus on structural magnetic resonance imaging. *J. Alzheimers Dis. JAD* **41**, 685–708 (2014).
29. Suppa, P. *et al.* Fully Automated Atlas-Based Hippocampus Volumetry for Clinical Routine: Validation in Subjects with Mild Cognitive Impairment from the ADNI Cohort. *J. Alzheimers Dis. JAD* **46**, 199–209 (2015).
30. Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis.* 2010;22:285–294.
31. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology.* 2000;55:484–489.
32. Scheltens, P., Launer, L. J., Barkhof, F., Weinstein, H. C. & van Gool, W. A. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J. Neurol.* **242**, 557–560 (1995).
33. Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR, et al. Global gray matter changes in posterior cortical atrophy: a serial imaging study. *Alzheimers Dement.* 2012;8:502–512.
34. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456–2477.
35. Sieben A, Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica.* 2012;124:353–372.
36. Kobayashi, Z. *et al.* Clinical features of the behavioural variant of frontotemporal dementia that are useful for predicting underlying pathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.* **18**, 307–312 (2018).

37. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie I, Boeve B, et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245–256.
38. Mann DMAM, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathol*. Epub 2017 Jan 3.
39. Zhang Y, Tartaglia MC, Schuff N, et al. MRI signatures of brain macrostructural atrophy and microstructural degradation in frontotemporal lobar degeneration subtypes. *J Alzheimers Dis*. 2013;33:431–444.
40. Whitwell, Boeve, Weigand, et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. 2015;22:745–752.
41. Looi, J. C. L. *et al.* Caudate Nucleus Volumes in Frontotemporal Lobar Degeneration: Differential Atrophy in Subtypes. *Am. J. Neuroradiol*. **29**, 1537–1543 (2008).
42. Snowden JS, Adams J, Harris J, et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16:497–505.
43. Mahoney CJ, Downey LE, Ridgway GR, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological profiles of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4:41.
44. Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, et al. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLTD with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology*. 2009;72:813–820.
45. Rohrer J, Ridgway G, Modat M, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *NeuroImage*. 2010;53:1070–1076.
46. Ghetti B, Spina S, Murrell J, et al. In vivo and Postmortem Clinicoanatomical Correlations in Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Linked to Chromosome 17. *Neurodegenerative Diseases*. 2008;5:215–217.
47. Whitwell J, Weigand S, Boeve B, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*. 2012;135:794–806. 61. Gorno-Tempini, Hillis, Weintraub, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. *highwire*; 2011;76:1006–1014.
48. Léon, C. LA DÉPRESSION EN FRANCE CHEZ LES 18-75 ANS : RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / DEPRESSION IN FRANCE AMONG THE 18-75 YEAR-OLDS: RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER. 8
49. Hawton, K. & van Heeringen, K. Suicide. *Lancet Lond. Engl*. **373**, 1372–1381 (2009).
50. ICD-10 Version:2010. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>. (Accessed: 10th December 2018)
51. Xiong, N. *et al.* Operationalization of diagnostic criteria of DSM-5 somatic symptom disorders. *BMC Psychiatry* **17**, 361 (2017).
52. Manit, S. *et al.* Cognitive Dysfunction in Asian Patients with Depression (CogDAD): A Cross-Sectional Study. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health CP EMH* **13**, 185–199 (2017).
53. McIntyre, R. S. *et al.* Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress. Anxiety* **30**, 515–527 (2013).
54. Malykhin, N. V. & Coupland, N. J. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* **309**, 200–213 (2015).
55. PubMed entry.

56. Igata, N. *et al.* Voxel-based morphometric brain comparison between healthy subjects and major depressive disorder patients in Japanese with the s/s genotype of 5-HTTLPR. *Sci. Rep.* **7**, 3931 (2017).
57. Ronal Sladky, Pia Baldinger, Geor S. Kranz, Jasmin Tröst, Anna Höflich, Ewald Moser and Christian Windischberger. High-resolution functional MRI of the human amygdala at 7 T. *Eur J Radiol* **82**, (2013).
58. Bennett, S. & Thomas, A. J. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* **79**, 184–190 (2014).
59. Derouesné, C. & Lacomblez, L. [Depression and dementia]. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* **2 Suppl 1**, S35-42 (2004).
60. Delmaire C, Lehericy S, Dormont D, SFNR pour. L'imagerie des démences en pratique clinique. Recommandations de la SFNR. *J Neuroradiology.* 2010;37:122–126.
61. Boser, B. E., Guyon, I. M. & Vapnik, V. N. A Training Algorithm for Optimal Margin Classifiers. in *Proceedings of the Fifth Annual Workshop on Computational Learning Theory* 144–152 (ACM, 1992). doi:10.1145/130385.130401
62. Brewer, J. B. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. *Behav. Neurol.* **21**, 21–28 (2009).
63. Chupin, M. *et al.* Fully Automatic Hippocampus Segmentation and Classification in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Applied on Data from ADNI. *Hippocampus* **19**, 579–587 (2009).
64. Likeman, M. *et al.* Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch. Neurol.* **62**, 1410–1415 (2005).
65. Morin, A. *et al.* ACCURACY OF MRI CLASSIFICATION ALGORITHMS IN A TERTIARY MEMORY CENTER CLINICAL ROUTINE COHORT. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **13**, P772–P774 (2017).
66. Salvatore, C., Battista, P. & Castiglioni, I. Frontiers for the Early Diagnosis of AD by Means of MRI Brain Imaging and Support Vector Machines. *Curr. Alzheimer Res.* **13**, 509–533 (2016).
67. Pellegrini, E. *et al.* Machine learning of neuroimaging for assisted diagnosis of cognitive impairment and dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* **10**, 519–535 (2018).
68. Möller, C. *et al.* Alzheimer Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Automatic Classification Based on Cortical Atrophy for Single-Subject Diagnosis. *Radiology* **279**, 838–848 (2016).
69. Davatzikos, C., Fan, Y., Wu, X., Shen, D. & Resnick, S. M. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol. Aging* **29**, 514–523 (2008).
70. Klöppel, S. *et al.* Accuracy of dementia diagnosis—a direct comparison between radiologists and a computerized method. *Brain* **131**, 2969–2974 (2008).
71. Koikkalainen, J. *et al.* Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data. *NeuroImage Clin.* **11**, 435–449 (2016).
72. Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, et al. Free and Cued Selective Reminding Test—accuracy for Alzheimer's and neurodegenerative disease differential diagnosis: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer's Dementia.* Epub 2017.

73. Dubois, B. *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* **6**, 734–746 (2007).
74. Rascovsky, K. *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* **134**, 2456–2477 (2011).
75. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* (American Psychiatric Association, 2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425596
76. Ashburner, J. & Friston, K. J. Unified segmentation. *NeuroImage* **26**, 839–851 (2005).
77. Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* **38**, 95–113 (2007).
78. Klöppel, S. *et al.* Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 681–689 (2008).
79. Bron, E. E. *et al.* Standardized evaluation of algorithms for computer-aided diagnosis of dementia based on structural MRI: the CADDementia challenge. *NeuroImage* **111**, 562–579 (2015).
80. Yang, J. *et al.* Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using anatomic likelihood estimation. *J. Neurol. Sci.* **316**, 21–29 (2012).
81. Du, A.-T. *et al.* Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain* **130**, 1159–1166 (2007).
82. Karas, G. B. *et al.* A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *NeuroImage* **18**, 895–907 (2003).
83. Chan, D. *et al.* Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* **57**, 1756–1763 (2001).
84. Mormina, E. *et al.* Cerebellum and neurodegenerative diseases: Beyond conventional magnetic resonance imaging. *World J. Radiol.* **9**, 371–388 (2017).
85. Chen, Y. *et al.* Cerebellar atrophy and its contribution to cognition in frontotemporal dementias. *Ann. Neurol.* **84**, 98–109 (2018).
86. Toniolo, S. *et al.* Patterns of Cerebellar Gray Matter Atrophy Across Alzheimer's Disease Progression. *Front. Cell. Neurosci.* **12**, 430 (2018).
87. Siri, S., Benaglio, I., Frigerio, A., Binetti, G. & Cappa, S. F. A brief neuropsychological assessment for the differential diagnosis between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* **8**, 125–132 (2001).

Table des Matières

I. Introduction.....	9
1 Syndromes démentiels et pathologies neurodégénératives	9
1.1 Définition et épidémiologie des syndromes démentiels	9
1.2 Les démences neurodégénératives.....	10
1.3 Maladie d'Alzheimer	12
1.3.1 Plus de 100 ans d'évolution	12
1.3.2 Du dépôt à l'atrophie.....	13
1.3.3 Approche diagnostique.....	14
1.3.4 L'imagerie de la MA :	16
1.4 Démences lobaires fronto-temporales	20
1.4.1 Généralités.....	20
1.4.2 Imagerie des DFT(c)	23
1.5 La Dépression	25
1.5.1 Epidémiologie	25
1.5.2 Diagnostic positif :	25
1.5.3 Atrophie dans la dépression	26
1.6 La place l'imagerie dans l'exploration des troubles cognitifs	28
2 La place de la classification dans la pathologie neurodégénérative	29
2.1 Principes généraux de classification.....	29
2.1.1 Introduction :	29
2.1.2 Historique :	30
2.1.3 Principes :	30
2.2 Application à la pathologie neurodégénérative	33
2.2.1 La classification visuelle et mono paramétrique :	33
2.2.2 La classification multiparamétrique ;	34
3 Objectif de l'étude	37
II. Matériels et Méthodes	38
III. Résultats	45
IV. Discussion	52
V. Conclusion.....	56

Annexes.....	57
Références	59
Table des Matières	64
Table des figures et tableaux.....	66
Résumé	67

Table des figures et tableaux

Figures :

Figure 1 : Classification des démences	11
Figure 2 : Corrélation topographique entre DNF et atrophie cérébrale	14
Figure 3 : Circuit de la mémoire	16
Figure 4 : Pattern d'atrophie typique de la MA	17
Figure 5 : Représentations graphiques des zones d'atrophie des patients MA vs contrôle	18
Figure 6 : Modèle de pathogénèse de la MA	19
Figure 7 : Echelle de Scheltens	20
Figure 8 : Pattern d'atrophie typique d'une DFTc avancée	24
Figure 9 : Modélisation d'une classification SVM linéaire	31
Figure 10 : Modélisation d'une classification SVM non linéaire	32
Figure 11 : Template de notre population	41
Figures 12, 13, 14 et 15 : Planches résumées des posters imprimés des WMs (LOAD vs dépression, LOAD vs FTD, EOAD vs dépression et EOAD vs FTD).	47-48

Tableaux :

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population	45
Tableau 2. Performances diagnostiques (BA) des classifications radiologiques des quatre radiologues et du classificateur SVM.	49
Tableau 3. Synthèse des résultats de la comparaison statistique par GLMM	51
Tableau A1 : Résultats du GLMM, comparaison des performances de classification entre les deux lectures	57
Tableau A2 : Résultats du GLMM, Comparaison des performances de classification du classificateur et du radiologue seul	58

Résumé

Utilisation pratique de l'intelligence artificielle : une classification radiologique de démences à partir d'IRM morphologiques avec assistance par des cartes issues de l'apprentissage automatique.

Introduction : De nombreux outils basés sur l'intelligence artificielle sont en cours de développement pour aider au diagnostic des démences en IRM. Cependant, ces outils sont jusqu'à présent difficiles à intégrer dans un flux de travail clinique de routine. Nous proposons une nouvelle façon simple, d'utiliser des outils issus de l'IA dans la pratique clinique neuroradiologique et d'évaluer leur impact sur les performances diagnostiques. **Matériels et méthodes :** Nous avons étudié 34 patients atteints de la forme précoce de la maladie d'Alzheimer (EOAD), 49 de la forme tardive de la maladie d'Alzheimer (LOAD), 39 de démence fronto-temporale (DFT) et 24 de dépression ; issus de la cohorte préexistante CLIN-AD. A partir de séquences IRM 3D T1 des classifications automatiques par SVM (Support vector machine) ont été réalisées sur quatre paires de diagnostics: LOAD vs Dépression, FTD vs LOAD, EOAD vs Dépression, EOAD vs FTD. Nous avons extrait des cartes (Weight Maps : WMs) faisant apparaître la pondération de la classification SVM, qui sont en pratique des représentations tridimensionnelles de modèles d'atrophie discriminants utilisés par le classificateur pour prendre ses décisions. Ces cartes furent imprimées afin que quatre radiologues (2 neuroradiologues et 2 internes) réalisent des classifications radiologiques des 4 paires diagnostiques, basées seulement sur les séquences 3 DT1. Deux séries de classifications ont été effectuées : d'abord avec une lecture radiologique standard et ensuite en utilisant les WMs comme guide. **Résultats :** Les performances diagnostiques des deux internes ont été considérablement améliorées (plus de 10 points d'accuracy) par l'utilisation des WMs dans le cas DFT vs EOAD. **Conclusion :** Cet outil permet d'améliorer la précision du diagnostic des internes en radiologie et est facile à intégrer dans un flux de travail clinique.

Mots-clés :

Maladie d'Alzheimer ; Démence fronto-temporale ; Diagnostic Démence ; IRM anatomique ; intelligence artificielle

Practical use of Artificial Intelligence: A radiological classification of dementia from anatomical MRI assisted by machine learning-derived maps

Background: Many artificial intelligence tools are currently being developed to assist diagnosis of dementia from magnetic resonance imaging (MRI). However, these tools are so far difficult to integrate in the clinical routine workflow. In this work, we propose a new simple way to use them in neuroradiological routine and assess its utility for improving diagnostic accuracy. **Materials and Methods:** We studied 34 patients with early-onset Alzheimer's disease (EOAD), 49 with late-onset AD (LOAD), 39 with frontotemporal dementia (FTD) and 24 with depression from the pre-existing cohort CLIN-AD. Support vector machine (SVM) automatic classifiers using 3D T1 MRI were trained to distinguish: LOAD vs Depression, FTD vs LOAD, EOAD vs Depression, EOAD vs FTD. We extracted SVM weight maps, which are tridimensional representations of discriminant atrophy patterns used by the classifier to take its decisions and printed posters of these maps. Four radiologists (2 senior neuroradiologists and 2 unspecialized junior radiologists) performed a visual classification of the 4 diagnostic pairs using 3D T1 MRI. Classifications were performed twice: first with standard radiological reading and then using SVM weight maps as a guide. **Results:** Diagnostic performance was significantly improved by the use of the weight maps for the two junior radiologists in the case of FTD vs EOAD. Improvement was over 10 points of diagnostic accuracy. **Conclusion:** This tool can improve the diagnostic accuracy of junior radiologists and is easy to integrate in the clinical routine workflow.

Keywords:

Alzheimer's disease; Frontotemporal dementia; Dementia diagnosis; anatomical MRI; artificial intelligence

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine -
75270 Paris cedex 06