

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude de la réserve cognitive au sein d'une cohorte  
monocentrique de patients atteints de Maladie d'Alzheimer,  
intérêt de l'utilisation du modèle de prédiction BrainAge ?**

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/2025 à 16h au  
Pôle Formation

**Par Inès BERKANE**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Thibaud LEBOUVIER

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Gregory KUCHCINSKI

Monsieur le Docteur Renaud LOPES

Monsieur le Docteur Simon LECERF

**Directeur de thèse :**

Madame le Docteur Grâce FRANÇOIS

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

|               |                                                                       |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>MA</b>     | Maladie d'Alzheimer                                                   |
| <b>IWG</b>    | <i>International Working Group</i>                                    |
| <b>PAD</b>    | <i>Predicted Age Difference</i>                                       |
| <b>CPAD</b>   | <i>Corrected Predicted Age Difference</i>                             |
| <b>CMRR</b>   | Centre de Mémoire de Ressources et de Recherche                       |
| <b>MCI</b>    | <i>Mild Cognitive Impairment</i>                                      |
| <b>LCR</b>    | Liquide Cérébro-Rachidien                                             |
| <b>MMSE</b>   | <i>Mini-Mental State Examination</i>                                  |
| <b>MATTIS</b> | <i>Mattis Dementia Rating Scale 2</i>                                 |
| <b>CSP</b>    | Nomenclature des professions et des Catégories Socio-Professionnelles |
| <b>HTA</b>    | Hypertension artérielle                                               |
| <b>SAOS</b>   | Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil                             |
| <b>SPM</b>    | <i>Statistical Parametric Mapping</i>                                 |
| <b>RMSE</b>   | <i>Root Mean Square Error</i>                                         |
| <b>AIC</b>    | <i>Akaike Information Criterion</i>                                   |
| <b>BIC</b>    | <i>Bayesian Information Criterion</i>                                 |
| <b>VIF</b>    | <i>Variance Inflation Factor</i>                                      |
| <b>BNP</b>    | Bilan Neuropsychologique                                              |
| <b>DLFT</b>   | Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale                               |
| <b>PSP</b>    | Paralysie Supra-nucléaire Progressive                                 |
| <b>DCL</b>    | Démence à Corps de Lewy                                               |

# Sommaire

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Avertissement</b>                                            | <b>2</b>  |
| <b>Sigles</b>                                                   | <b>3</b>  |
| <b>Sommaire</b>                                                 | <b>4</b>  |
| <b>Introduction</b>                                             | <b>6</b>  |
| <b>1 Généralités sur la maladie d'Alzheimer</b>                 | <b>6</b>  |
| 1.1 Épidémiologie                                               | 6         |
| 1.2 Physiopathologie                                            | 7         |
| 1.3 Diagnostic et prise en charge                               | 7         |
| <b>2 Grands principes de la réserve cognitive</b>               | <b>9</b>  |
| 2.1 De facteurs protecteurs au concept de réserve               | 9         |
| 2.2 La notion de réserve                                        | 9         |
| 2.3 Définir la réserve cognitive                                | 11        |
| 2.4 Modèle théorique                                            | 12        |
| 2.5 Étudier la réserve cognitive                                | 14        |
| 2.6 Utilisation de biomarqueurs                                 | 15        |
| <b>3 Le modèle de prédiction BrainAge</b>                       | <b>16</b> |
| 3.1 Le vieillissement cérébral sain et pathologique             | 16        |
| 3.2 Les grands principes du modèle de prédiction BrainAge       | 17        |
| 3.3 Applications cliniques                                      | 20        |
| <b>4 Objectifs</b>                                              | <b>21</b> |
| <b>Matériel et méthodes</b>                                     | <b>22</b> |
| <b>1 Patients</b>                                               | <b>22</b> |
| 1.1 Critères d'inclusion                                        | 22        |
| 1.2 Critères d'exclusion                                        | 22        |
| <b>2 Recueil des données</b>                                    | <b>23</b> |
| <b>3 Classification des données</b>                             | <b>24</b> |
| 3.1 Classification des facteurs de réserve cognitive recueillis | 24        |
| 3.2 Classification des autres données                           | 26        |
| <b>4 Les données radiologiques</b>                              | <b>26</b> |
| 4.1 Modèle de prédiction Brain Age                              | 26        |
| 4.2 Volume cérébral normalisé                                   | 27        |

|          |                                                                                                                           |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5</b> | <b>Analyses statistiques</b>                                                                                              | <b>27</b> |
| 5.1      | Analyse de l'atrophie cérébrale                                                                                           | 27        |
| 5.2      | Analyse de la réserve cognitive                                                                                           | 28        |
| <b>6</b> | <b>Éthique</b>                                                                                                            | <b>29</b> |
|          | <b>Résultats</b>                                                                                                          | <b>30</b> |
| <b>1</b> | <b>Flowchart</b>                                                                                                          | <b>30</b> |
| <b>2</b> | <b>Description des patients à l'inclusion</b>                                                                             | <b>32</b> |
| <b>3</b> | <b>Corrélation des biomarqueurs radiologiques et scores cognitifs</b>                                                     | <b>35</b> |
| 3.1      | Corrélation du volume cérébral normalisé avec les scores cognitifs                                                        | 35        |
| 3.2      | Corrélation du CPAD avec les scores cognitifs                                                                             | 36        |
| <b>4</b> | <b>Comparaison statistique des performances prédictives des modèles et combinaison des modèles en population générale</b> | <b>37</b> |
| 4.1      | Validation croisée CPAD vs Volume cérébral normalisé                                                                      | 37        |
| 4.2      | Analyse de la performance des modèles combinés                                                                            | 38        |
| <b>5</b> | <b>Analyse en sous-groupes</b>                                                                                            | <b>39</b> |
| 5.1      | Jeune vs Âgé                                                                                                              | 39        |
| 5.2      | Amnésique vs Non-amnésique                                                                                                | 41        |
| <b>6</b> | <b>Étude de la réserve cognitive en utilisant le volume cérébral normalisé</b>                                            | <b>43</b> |
| 6.1      | Sélection des variables                                                                                                   | 43        |
| 6.2      | Analyse multivariée                                                                                                       | 45        |
| <b>7</b> | <b>Analyse qualitative des patients extrêmes</b>                                                                          | <b>47</b> |
|          | <b>Discussion</b>                                                                                                         | <b>51</b> |
| <b>1</b> | <b>Corrélation biomarqueurs radiologiques et scores cognitifs</b>                                                         | <b>51</b> |
| <b>2</b> | <b>Analyse de la réserve cognitive</b>                                                                                    | <b>55</b> |
| <b>3</b> | <b>Avantages et limites</b>                                                                                               | <b>60</b> |
| <b>4</b> | <b>Perspectives</b>                                                                                                       | <b>62</b> |
|          | <b>Conclusion</b>                                                                                                         | <b>63</b> |
|          | <b>Liste des tables</b>                                                                                                   | <b>64</b> |
|          | <b>Liste des figures</b>                                                                                                  | <b>65</b> |
|          | <b>Références</b>                                                                                                         | <b>66</b> |
|          | <b>Annexe 1- Nomenclature CSP</b>                                                                                         | <b>75</b> |
|          | <b>Annexe 2 – Échelle activité sportive</b>                                                                               | <b>79</b> |
|          | <b>Annexe 3 – Sélection des variables</b>                                                                                 | <b>80</b> |

# Introduction

Cette thèse vise à étudier la réserve cognitive dans une population atteinte de maladie d'Alzheimer. Nous cherchons notamment à évaluer l'intérêt de l'utilisation d'une technique radiologique innovante de prédiction de l'âge cérébral. Nous allons commencer par définir les principales notions nécessaires pour en comprendre les fondements.

## 1 Généralités sur la maladie d'Alzheimer

### 1.1 Épidémiologie

De nos jours, la prévalence des maladies neurodégénératives est en augmentation au vu d'une population de plus en plus vieillissante. En 2018, dans le monde, 50 millions de personnes étaient atteintes de démence [1,2] et environ 10 millions en Europe soit 1,57% de la population [3]. En 2050, il est ainsi attendu que la prévalence des personnes atteintes de démence double en Europe et triple dans le monde. Parmi ces pathologies, la maladie d'Alzheimer (MA) représente la principale cause de démence chez la personne âgée [1–3].

En France on estime qu'environ 925000 personnes sont atteintes de la maladie au stade de démence, avec 225000 nouveaux cas chaque année [4]. D'après les dernières grandes études épidémiologiques Française, la prévalence des troubles neurocognitifs majeurs est estimée à 4% après 60 ans, et environ 18% après 75 ans. La maladie d'Alzheimer représente 65% de ces troubles chez les sujets de plus de 65 ans et 80% après 75 ans [5–8].

## 1.2 Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative se caractérisant, sur le plan clinique, classiquement par une atteinte progressive de la mémoire mais également des autres fonctions cognitives qui, avec le temps, finissent par altérer l'autonomie du patient. Sur le plan neuropathologique, elle se caractérise par la présence d'une dégénérescence neurofibrillaire intracellulaire causée par l'accumulation de protéine tau hyperphosphorylées et d'autre part par la présence de plaques amyloïdes/séniles extracellulaires dûe à l'accumulation de protéine  $\beta$ -amyloïde [1,9].

## 1.3 Diagnostic et prise en charge

Afin de diagnostiquer cette maladie, de nombreuses attitudes ont été utilisées sur les dernières années : certains critères diagnostiques se fondent plutôt sur la clinique [10] alors que d'autres ont une définition purement biologique [11]. Sur la dernière décennie, la mesure dans les liquides biologiques ou à l'aide de l'imagerie des biomarqueurs amyloïdes et TAU, a rendu possible un diagnostic de la maladie fondé sur la pathobiologie, ce qui n'était possible auparavant qu'après le décès [1,12]. Récemment, des critères diagnostiques ont été proposés par l'International Working Group (IWG), avec niveau de probabilité (défini, probable, possible, improbable) basés sur le phénotype clinique et les biomarqueurs [10,13]. Dernièrement une des avancées majeures dans l'approche diagnostique, est le développement de biomarqueurs sanguins permettant un diagnostic biologique plus accessible et dont l'utilisation en pratique courante est à ce jour toujours en discussion [13,14].

Enfin, il existe également de grands progrès récents concernant la prise en charge médicale de cette pathologie avec d'une part des stratégies non pharmacologiques jouant sur le mode de vie du patient [15–17], mais également l'apparition d'innovations

thérapeutiques prometteuses, avec notamment l'arrivée en 2024 sur le marché Européen du LECANEMAB (Leqembi) [18]. Parmi ces dernières, les anticorps monoclonaux visant la protéine  $\beta$ -amyloïde, dont le LECANEMAB et le DONANEMAB, ont fait l'objet d'études majeures ces dernières années [19,20] et ont montré leur intérêt avec une action biologique prouvée très importante, malgré un effet clinique constaté à court terme modeste et un effet au long terme encore inconnu. Le monde de la recherche est en plein essor concernant ces nouvelles thérapeutiques, avec de nombreux essais en cours sur des cibles thérapeutiques variées : vaccins anti- $\beta$ -amyloïde, anticorps monoclonaux anti-protéine TAU, thérapeutiques anti-infectieuses, anti-inflammatoires... [1,9]

Une des stratégies principales dans la prise en charge de la pathologie à longterm a été et reste, en partie, toujours à l'heure actuelle, de chercher à limiter l'évolution des symptômes de la maladie. L'hypothèse de facteurs protecteurs relatifs aux patients a ainsi fait l'objet de nombreuses recherches [15–17,21]. On a pu par exemple observer dans les pays développés, sur les dernières décennies, une baisse de la prévalence des personnes atteintes de démence, en particulier chez les femmes. Cette baisse est attribuée en partie à l'amélioration du niveau d'éducation de la population au cours du XXème siècle [3,22]. Certains facteurs liés au mode de vie pourraient ainsi prévenir ou ralentir le déclin en lien avec les maladies neurodégénératives, en agissant sur des mécanismes variés, dont celui de la réserve cognitive.

## **2 Grands principes de la réserve cognitive**

### **2.1 De facteurs protecteurs au concept de réserve**

Déjà vers la fin du XXème siècle, certains auteurs avaient investigué la possibilité d'une connexion entre les expériences de vie et la prévalence des démences. Par exemple en 1981, Gurland écrivait : « *La question de savoir si une contribution socioculturelle substantielle intervient dans la prévalence de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence de la personne âgée demeure ouverte. Néanmoins, les données actuellement disponibles s'avèrent suffisamment probantes et stimulantes pour justifier un examen approfondi de cette problématique* ». Il a commencé à investiguer ce phénomène [23] tout comme d'autres auteurs à la même période [24–26].

De l'observation répétée de l'absence de lien systématique entre le degré d'atteinte pathologique au niveau cérébral et les manifestations cliniques, est né le concept de réserve contre les dommages cérébraux [27,28]. Ce concept n'est pas propre aux pathologies neurodégénératives, il avait été observé par exemple, qu'en cas de traumatisme crânien grave de même intensité, deux personnes pouvaient présenter des séquelles et une récupération différente [29].

### **2.2 La notion de réserve**

La réserve est un terme utilisé actuellement en biologie et dans le domaine médical, faisant référence à l'écart entre l'ampleur des atteintes cérébrales objectivement constatées chez un individu et l'expression clinique de ces atteintes. Elle permet notamment d'expliquer en partie les variabilités interindividuelles face au déclin lié à l'âge ou aux pathologies neurodégénératives [27,28,30].

Ce concept de réserve implique des mécanismes cérébraux à la fois structurels et fonctionnels, que de nombreux auteurs ont et essaient toujours d'investiguer [31].

Des consensus d'experts, dont certains ayant longuement travaillé sur le concept de réserve, tel que le chercheur Yakoov STERN, ont tenté de mieux expliquer les mécanismes qui sous-tendent cette notion. Ainsi trois grands principes de la réserve ont été définis [32]:

Le premier est celui de la réserve cognitive, concept que nous allons investiguer tout au long de cette thèse et expliquer de manière plus approfondie plus tard.

Le second est celui de la réserve cérébrale qui fait écho aux caractéristiques structurelles du cerveau à un moment précis (taille globale du cerveau, nombre de neurones,...). De cette manière, les variations interindividuelles de cette structure cérébrale permettent à certaines personnes de mieux tolérer les changements en lien avec l'âge ou la pathologie. Ainsi il existerait un seuil commun d'atteinte sur le plan anatomique, à partir duquel le déclin cognitif apparaît. En d'autres termes, un patient qui possède un cerveau avec plus de neurones et de synapses, peut accumuler plus de dommages avant que ses fonctions cognitives ne soient affectées [29].

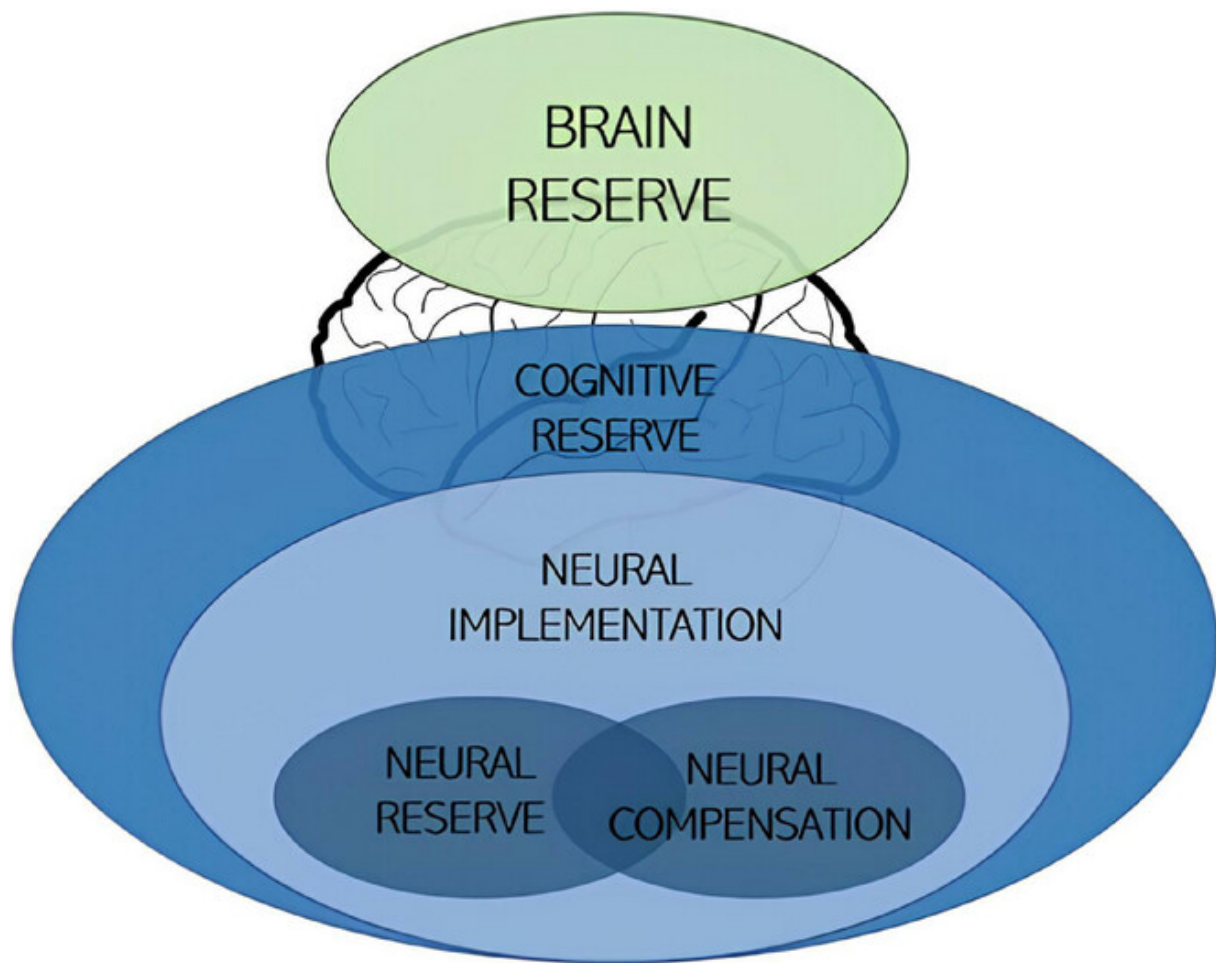
Enfin, le concept d'entretien cérébral est un concept complémentaire de celui de la réserve. En effet le processus de réserve cherche à expliquer pourquoi certains individus ont un meilleur fonctionnement cérébral en présence d'un certain niveau d'atteinte cérébrale. Le concept d'entretien cérébral fait lui référence aux processus permettant la préservation de l'intégrité structurelle et fonctionnelle du cerveau. L'entretien cérébral permet de diminuer les changements cérébraux en lien avec l'âge ou la pathologie. Par exemple, dans le cadre du vieillissement physiologique, certains individus âgés présentent une perte de volume hippocampique moins importante que d'autres ou même que de certains sujets plus jeunes [33]. Une étude a permis de

retrouver par exemple que le maintien d'activités cognitives stimulantes était en lien avec une moindre agrégation de plaques amyloïdes [34].

## **2.3 Définir la réserve cognitive**

Nous allons maintenant concentrer notre travail sur la réserve cognitive, bien que les trois notions énoncées précédemment soient étroitement intriquées.

Le concept de réserve cognitive a été défini, à la suite de l'avis de plusieurs experts, comme : « un processus adaptatif permettant d'expliquer une variabilité des capacités cognitives et de notre fonctionnement au quotidien en regard du vieillissement cérébral/de lésions ou de pathologies évolutives » [32]. Cette notion est donc dynamique (au contraire de la réserve cérébrale), le cerveau essaye activement de compenser ses lacunes en utilisant des processus préexistants (réserve neuronale) ou en utilisant des réseaux de compensation (compensation neuronale). Elle est donc sous-tendue, sur le plan cérébral, par des mécanismes d'adaptation fonctionnelle (et non structurelle comme la réserve cérébrale). Ces processus fonctionnels se réfèrent à la capacité, lors de la réalisation d'une même tâche, à utiliser différents réseaux neuronaux et à moduler les interactions entre ces réseaux [27,28,35]. C'est pourquoi les individus avec une haute réserve cognitive peuvent présenter un fonctionnement cognitif préservé ou peu altéré malgré le vieillissement cérébral lié à l'âge ou aux pathologies [36].

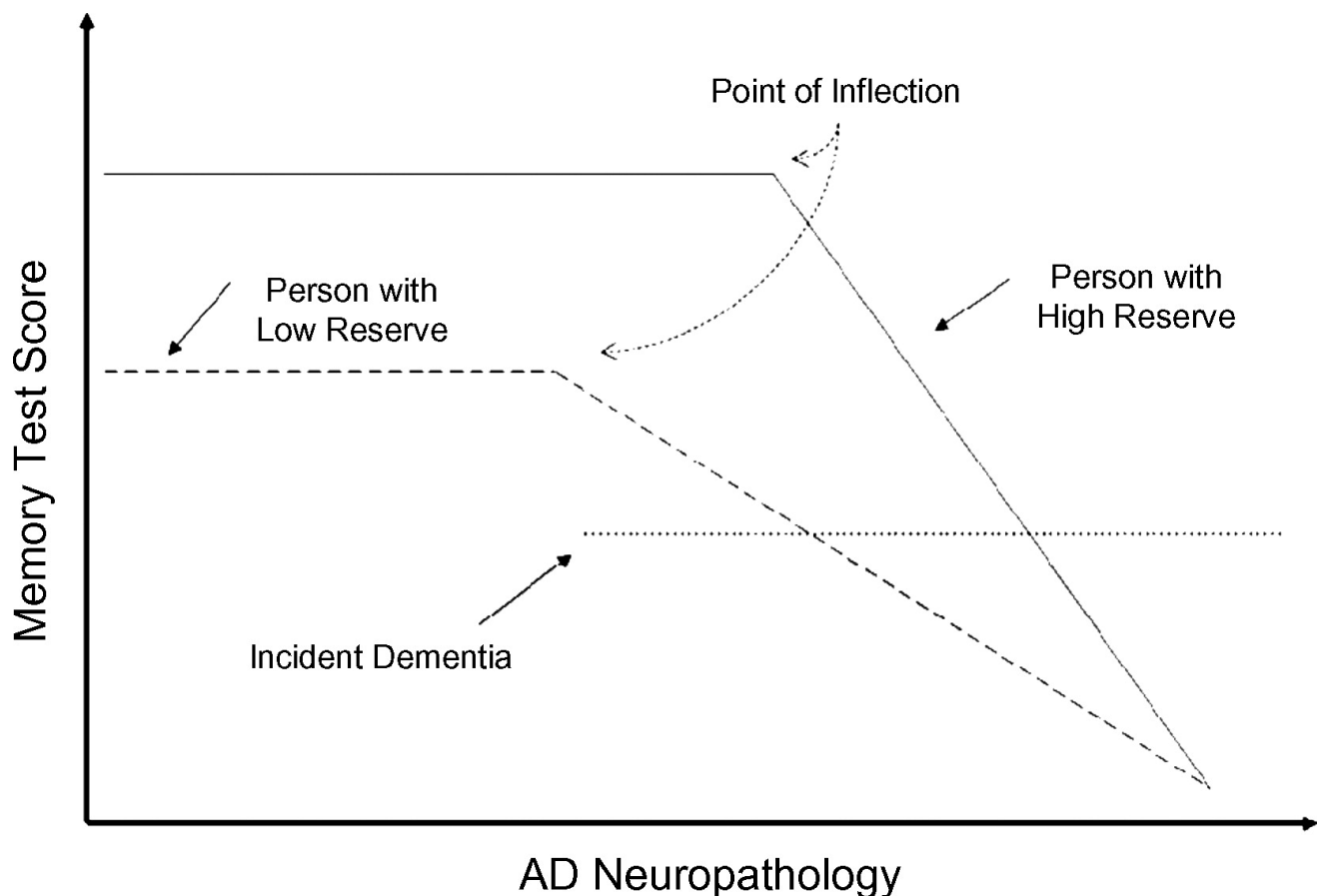


*Figure 1 : Concepts de réserve cognitive et cérébral (d'après ([31]))*

La Figure 1 permet d'illustrer les deux grands concepts de réserve cognitive et cérébrale. La réserve cognitive est sous-tendue par les fonctions neuronales illustrées ici par la réserve neuronale et la compensation neuronale. La réserve neuronale équivaut à la capacité innée du cerveau à optimiser ses performances notamment en cas de pathologie. La compensation neuronale fait, elle, référence aux mécanismes adaptatifs jouant contre le déclin cognitif [31].

## 2.4 Modèle théorique

Stern Y. a proposé un modèle théorique des effets de la réserve cognitive, en utilisant comme exemple la maladie d'Alzheimer, comme illustré sur la Figure 2 [27]:



*Figure 2 : Illustration de la théorie de l'effet de la réserve cognitive sur la relation entre la maladie d'Alzheimer et son expression clinique (d'après [27]) ; AD = Alzheimer Disease*

La Figure 2 illustre la manière dont la réserve cognitive module théoriquement l'atteinte neuropathologique évolutive de la maladie d'Alzheimer représentée par l'axe des abscisses ici, et son expression clinique représentée sur l'ordonnée par les capacités mnésiques. Nous savons qu'il existe une accumulation de protéines pathologiques bien avant que la maladie s'exprime sur le plan clinique. A partir d'un certain temps, la sévérité de l'atteinte neuropathologique va devenir suffisante pour impacter le fonctionnement cognitif et ainsi débute le déclin cognitif représenté par le point d'inflexion sur la courbe. Selon le modèle théorique explicité par Y. STERN, le début du déclin cognitif dépendra du niveau de réserve cognitive du patient et sera plus tardif chez les patients présentant un haut niveau de réserve cognitive [27]. Y.STERN s'est appuyé initialement sur des études observationnelles pour soutenir ce modèle, avec

la mise en évidence d'une diminution du nombre de cas incidents de démence chez les patients avec un haut niveau de réserve cognitive [37–39] mais également une diminution du déclin cognitif lié à l'âge chez des sujets sains [40]. Ce modèle montre cependant, en cas de maladie neurodégénérative, qu'une fois que l'atteinte cérébrale est assez sévère pour amorcer le déclin, les individus ayant une importante réserve cognitive et donc ayant compensé l'atteinte neuropathologique initialement, présenteront une aggravation cognitive plus rapide [27]. Cette hypothèse était également soutenue initialement par des observations épidémiologiques [41,42].

## **2.5 Étudier la réserve cognitive**

La réserve cognitive étant donc un concept théorique, elle ne peut être étudiée directement. Trois méthodes sont classiquement utilisées pour son étude : l'utilisation d'indicateurs socio-comportementaux, la méthode dite résiduelle et plus récemment l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle. Dans l'approche résiduelle, la réserve cognitive est mesurée par la variance de la cognition qui n'est pas expliquée par les prédicteurs démographiques et cérébraux. L'imagerie fonctionnelle investigate, elle, les réseaux et mécanismes neuronaux mis en jeu lors de l'utilisation de la réserve cognitive [32]. Parmi ces méthodes, la plus utilisée est la méthode ayant recours à des variables de substitution, considérées comme le reflet des expériences de vie, et qui contribueraient à la constitution et au développement de la réserve cognitive [43,44]. Comme énoncé auparavant, depuis de nombreuses années déjà, l'association entre le niveau socio-éducatif et le déclin cognitif était suspectée [23], de ce postulat de nombreuses études ont investigué cette association mais également d'autres variables reliées au mode de vie et qui pourraient moduler la relation entre la pathologie et son expression clinique. Parmi les indicateurs socio-comportementaux les plus utilisés on retrouve [44] : le niveau d'éducation [45–47], la catégorie professionnelle [48,49], les activités

socialement/physiquement ou cognitivement stimulantes [50–52]. D'autres variables, bien que moins utilisées ont également fait l'objet de certaines études comme l'âge de départ à la retraite [53], le niveau socio-économique de manière indépendante à l'éducation [54], les capacités intellectuelles dans l'enfance [55],... De nombreuses études ont montré que ces variables, de manière isolées ou associées [56,57], sont un reflet indirect de l'efficacité et de la capacité neuronale et donc de la réserve cognitive [43,44].

## **2.6 Utilisation de biomarqueurs**

Pour son modèle théorique, comme nous l'avons dit précédemment, Yaakov STERN s'est appuyé sur des enquêtes épidémiologiques. Une des limites de ces études est l'absence de mesure concrète du niveau de pathologie sous-jacente et des changements cérébraux liés à l'âge. En effet, la définition de cette réserve cognitive souligne bien que les patients doivent avoir un même niveau d'atteinte cérébrale. Ainsi de plus en plus d'études se sont appuyées sur l'utilisation de biomarqueurs (biologique, imagerie structurelle ou fonctionnelle...), indicateurs du niveau de neuropathologie ou du vieillissement cérébral. Pour l'étude de cette réserve cognitive, ces biomarqueurs permettent d'évaluer de manière plus directe l'influence de la réserve cognitive sur la relation entre les changements cérébraux en lien avec l'âge ou la pathologie et les capacités cognitives [36,44].

Un des premiers biomarqueurs utilisé et ayant permis de montrer l'effet de la réserve cognitive sur le lien entre le statut clinique et le niveau d'atteinte de la maladie a été l'imagerie de perfusion [58]. Puis par la suite les auteurs se sont appuyés sur la TEP-FDG [59,60], les biomarqueurs amyloïdes et TAU [61–63], ainsi que l'IRM. Un certain nombre de ces études s'est également attaché à la compréhension des mécanismes

neurologiques sous-jacents de cette réserve cognitive, grâce notamment à l'IRM fonctionnelle, comme mentionné auparavant [64,65].

L'IRM structurelle, quant à elle, a grandement été utilisée dans ce but du fait notamment de son accessibilité. Dans la maladie d'Alzheimer par exemple, est souvent utilisé le ratio volume cérébral/volume intra-crânien (également appelé volume cérébral normalisé) [66,67] ou encore la mesure de l'épaisseur corticale [68,69], comme des reflets de l'atteinte cérébrale de la pathologie. Cependant, ces méthodes de mesure anatomique ne permettent pas de refléter parfaitement l'évolution et la sévérité de la pathologie et particulièrement dans les phénotypes atypiques de MA où l'IRM structurelle peut-être prise en défaut et peut sous-estimer la sévérité de l'atteinte [70,71]. C'est pourquoi, le développement de nouveaux outils d'imagerie semble prometteur et pourrait être une approche intéressante pour l'étude de la réserve cognitive.

### **3 Le modèle de prédiction BrainAge**

#### **3.1 Le vieillissement cérébral sain et pathologique**

Récemment de nouveaux biomarqueurs sont apparus, permettant notamment une évaluation précise de l'âge biologique des individus. Le vieillissement est un processus biologique complexe [72] entraînant des modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles [73]. Certaines de ces modifications sont communes à l'ensemble des individus: globalement on retrouve une diminution du volume de la substance grise en parallèle d'un amincissement corticale et des modifications de la microstructure de la substance blanche [74,75]. Cependant, malgré des traits communs, il existe une grande variabilité inter-individuelle des processus de vieillissement avec des modifications cérébrales pouvant être très hétérogènes [75] influencés à la fois par la

génétique et par les facteurs environnementaux [72]. A un âge avancé, le vieillissement cérébral est associé à un risque de maladie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer [76]. Les changements cérébraux, liés à ces pathologies, dévient des processus traditionnels de vieillissement, avec notamment une atrophie accélérée déjà présente dès les stades précoces de la pathologie [77,78]. Le pattern d'atrophie sera différent en fonction du phénotype de la maladie : dans une maladie d'Alzheimer typique, l'atrophie débute classiquement au niveau de l'hippocampe, du cortex entorhinal et du gyrus fusiforme, avant de s'étendre à l'ensemble du lobe temporal, puis de toucher les cortex associatifs temporo-pariétal et frontal. Au contraire, dans les formes atypiques, l'atrophie épargne souvent initialement l'hippocampe et débute dans les régions où s'exprime cliniquement la pathologie [79]. Afin de détecter ces déviations précoces du vieillissement pathologique, il est donc nécessaire de disposer d'un modèle de vieillissement cérébral sain et normal. Pour cela, une des approches a été de modéliser la relation entre l'âge chronologique et les caractéristiques anatomiques normales associées à cet âge. C'est sur ce principe que se base le modèle de prédiction BrainAge [80].

### **3.2 Les grands principes du modèle de prédiction BrainAge**

C'est ainsi que sur la dernière décennie, un champ d'étude de neuro-imagerie s'est consacré au développement de ce biomarqueur permettant de donner pour chaque individu son « âge cérébral » ou « brain age ». En utilisant l'imagerie de haute résolution, il quantifie directement l'accélération ou au contraire la décélération du vieillissement cérébral [81].

Ainsi le plus souvent en s'appuyant sur l'IRM cérébrale, ce modèle permet de prendre en compte les différences inter-individuelles du processus de vieillissement et ainsi

prédire de manière plus précise l'âge cérébral de l'individu. Il permet, de ce fait, de détecter des changements subtiles mais répandus de la structure cérébrale. Ce modèle informatique est d'abord entraîné en utilisant des méthodes d'apprentissage automatiques (machine learning), sur des IRM de nombreux individus en bonne santé pour qu'il apprenne à reconnaître les caractéristiques typiques du cerveau à chaque âge. Une fois ce modèle entraîné, il peut-être utilisé pour estimer l'âge cérébral d'autres individus à partir de leurs IRM [82]. Ce modèle va permettre de calculer la différence entre l'âge prédit par le modèle et l'âge chronologique ou réel du patient, on nomme cette donnée Predicted Age Difference (PAD). Ainsi un PAD positif signifie que le cerveau apparaît plus vieux que ce qu'il devrait être pour l'âge réel du patient, et au contraire un PAD négatif signifie que celui-ci apparaît plus jeune que ce qui est attendu.

La Figure 3 permet d'illustrer ce concept.

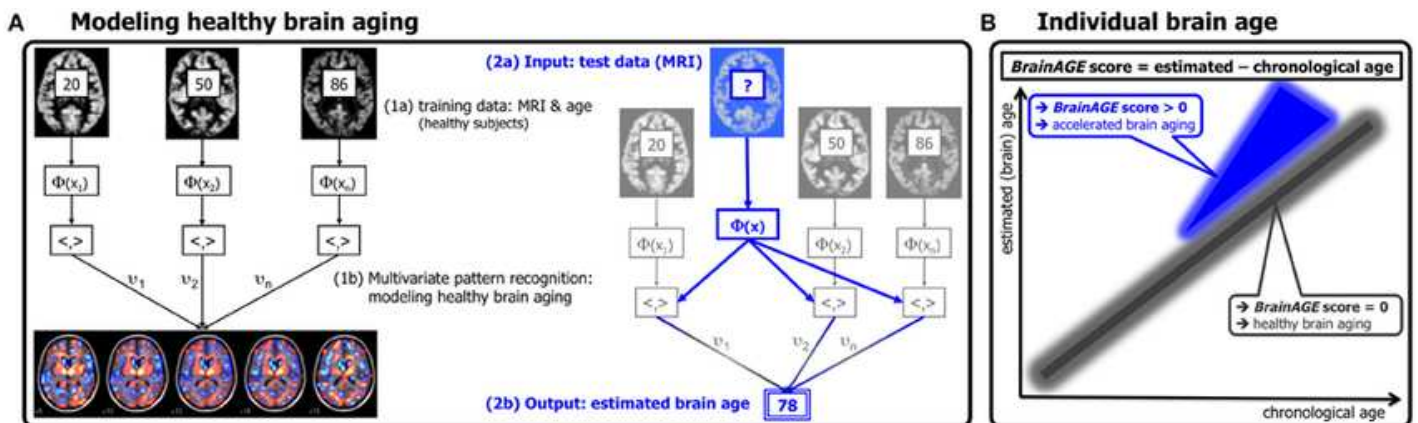
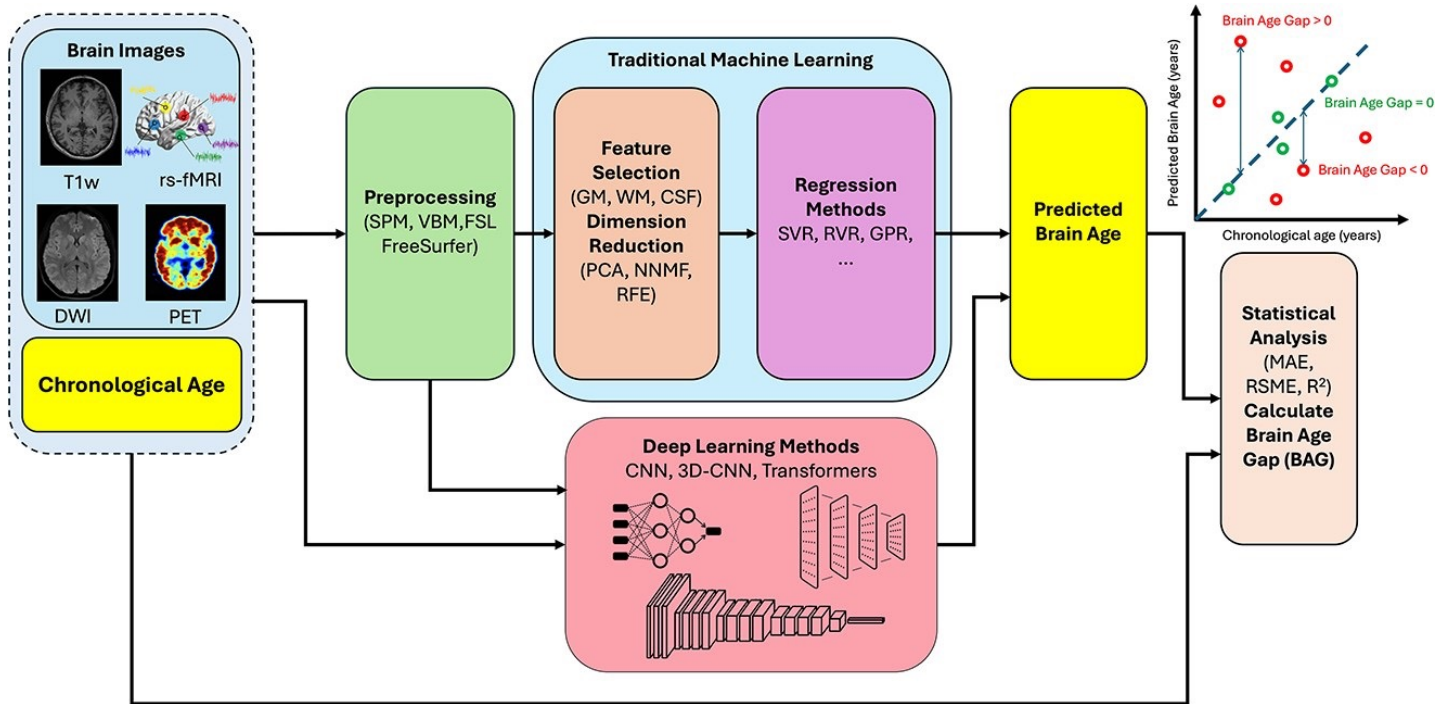


Figure 3 : Concept du BrainAge (d'après [83])

Toutes les IRM sont déjà prétraitées de manière automatique. Sur la première partie de ce schéma (A) on peut voir que le modèle est entraîné en utilisant l'âge chronologique et les IRM prétraitées d'individus sains. Puis pour le tester, le modèle est appliqué à une petite portion de sujets sains non testés pour estimer leur âge à partir de leurs IRM (qui devrait correspondre environ à leur âge chronologique). Sur

la deuxième partie (B) on voit qu'est calculé le PAD (différence entre l'âge biologique et chronologique), avec un score positif indiquant un cerveau plus vieux que ce qu'il ne devrait [83].



**Figure 4 : Illustration de la chaîne de traitement du modèle de prédiction BrainAge (d'après [84]) ;** T1w = T1 weighted, rs-fMRI= resting state functional MRI, DWI=Diffusion Weighted Image, PET=Positron Emission Tomography, SPM=Statistical Parametric Mapping, VBM= Voxel-Based Morphometry, GM=Gray Matter, WM=White Matter, CSF=Cerebrospinal Fluid, PCA= Principal Component Analysis, NMF=Non-négative Matrix Factorization, RFE= Recursive Feature Elimination , SVR= Support Vector Regression, RVR= Relevance Vector Regression, GPR= Gaussian Process Regression, CNN= Convolutional Neural Network, MAE=Mean Absolute Error, RMSE= Root Mean Square Error

La Figure 4 représente les différentes étapes de traitement du BrainAge. Il existe donc différents modèles de prédiction en fonction des modalités utilisées à chaque étape de génération du modèle de prédiction. Les bases de données d'imagerie utilisées sont également différentes en fonction du modèle de prédiction et de nombreuses études ont montré la nécessité d'un nombre important et suffisant d'IRM de sujets sains pour s'assurer de la performance et de la stabilité du modèle [84]. Récemment, le centre de radiologie Lillois a développé son propre modèle BrainAge [85,86].

À noter que les modèles de prédiction de l'âge cérébral souffrent souvent d'un biais dépendant de l'âge réduisant la fiabilité des écarts entre l'âge cérébral estimé et l'âge

chronologique. C'est pourquoi, certains modèles de prédictions brain age proposent un ajustement statistique simple éliminant le biais lié à l'âge en calculant le CPAD (corrected PAD) [87].

### 3.3 Applications cliniques

A ce jour, les applications cliniques de ce modèle de prédiction commencent à se développer tant sur le point vu diagnostic, que pronostic et thérapeutique avec un intérêt et des applications en cours d'explorations comme illustré par la Figure 5.

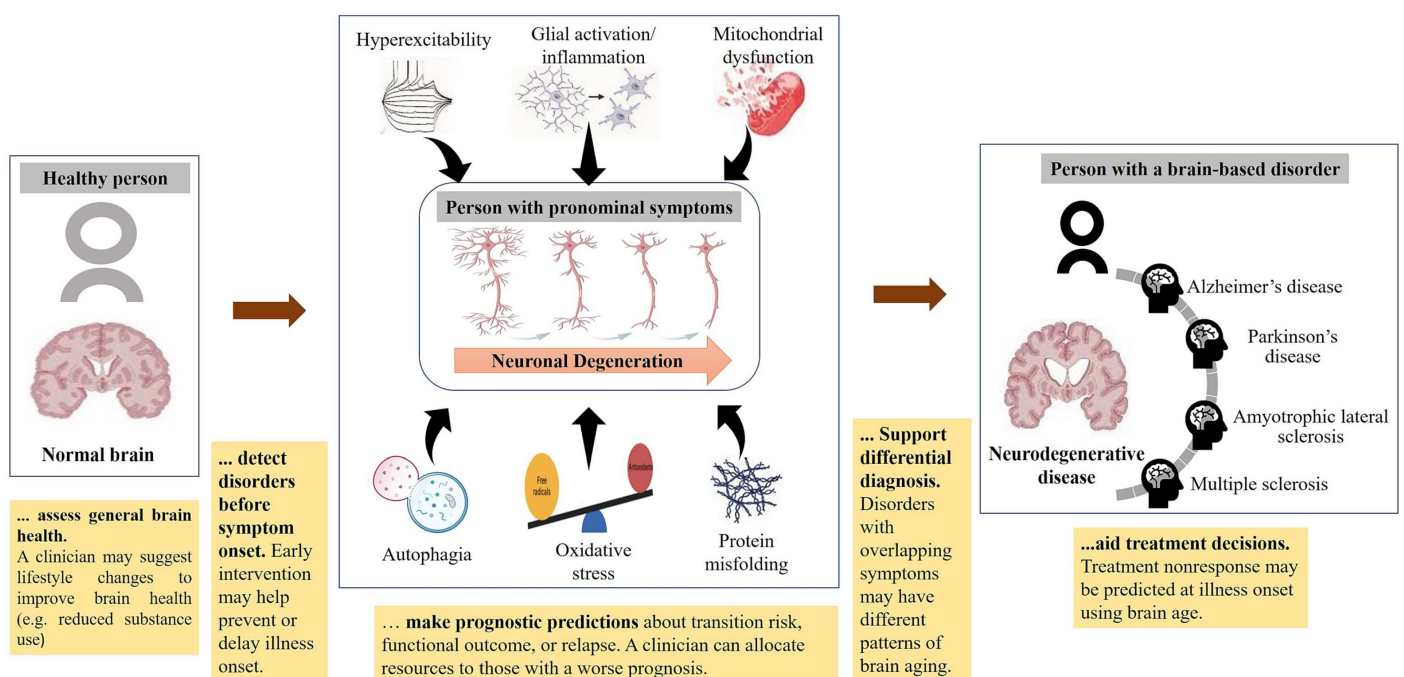


Figure 5 : Applications cliniques potentielles du modèle Brain Age (d'après [88])

Dans la maladie d'Alzheimer, cet outil a montré sa capacité pour distinguer les patients aux phases précoces de la maladie avec une atteinte cognitive légère sans retentissement sur l'autonomie (appelé Mild Cognitive Impairment ou MCI) des sujets sains [81,83,89]. Cependant son intérêt par rapport aux techniques déjà validées, efficaces et utilisées en pratique courante est encore à prouver [90]. À Lille, la technique utilisée pour ce modèle de prédiction, a permis, entre autre, de distinguer

des patients avec des formes sporadiques amnésiques et non amnésiques de maladie d'Alzheimer [86].

Cette technique semble prometteuse pour mettre en exergue l'élément essentiel à l'étude de la réserve cognitive, c'est-à-dire la différence entre des changements cérébraux liés à l'âge et la mesure du niveau de pathologie sous-jacente. A travers ce travail, nous nous sommes posés la question de savoir si cet outil d'évaluation de l'âge cérébral pourrait être un biomarqueur de neurodégénérescence facile d'accès et plus précis que des techniques plus classiques de volumétrie pour l'étude de la réserve cognitive.

## **4 Objectifs**

Chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et évalués au Centre de Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lille, l'objectif primaire de notre travail était de comparer le modèle de prédiction BrainAge à la méthode classique d'évaluation de l'atrophie par mesure du volume cérébral normalisé, pour évaluer la corrélation entre la neurodégénérescence et les performances cognitives de l'individu. En objectif secondaire, nous voulions étudier la réserve cognitive dans cette population, à l'aide du meilleur modèle.

# Matériel et méthodes

## 1 Patients

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective monocentrique chez une population de patients évalués au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 30 juin 2024 avec les critères suivants :

### 1.1 Critères d'inclusion

Patients ayant été diagnostiqués avec une maladie d'Alzheimer selon les critères de IWG 2021 ou sur l'évolution à la lecture des dossiers papier des patients, et devant avoir un informant dont nous avons les coordonnées en cas de questionnement. Ils devaient avoir bénéficié d'une IRM 3DT1 non injectée avec des images disponibles et de bonne qualité pour l'analyse BrainAge. Ils devaient également avoir réalisé un bilan neuropsychologique avec un *mini-mental state examination* (MMSE) et une *Mattis dementia rating scale 2* (MATTIS) dans l'année précédent ou suivant l'IRM cérébrale. Le MMSE des patients devait être compris entre 30 et 15 inclus.

### 1.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients présentant des comorbidités significatives soit : la présence d'un profil vasculaire sur l'IRM cérébrale selon les critères de VASCOG 2014 [91] en gardant cependant ceux présentant uniquement une leucopathie étendue. Exclusion également des patients présentant à l'IRM cérébrale des lésions pouvant altérer la mesure du BrainAge (lésions de grandes tailles ; exemple : cavernome, méningiome, lésion tumorale). Les patients présentant des antécédents psychiatriques majeurs comme la présence de troubles bipolaires, de schizophrénie ou d'antécédents anxio-dépressifs importants avec multiples passages en

hospitalisation ou tentatives de suicide ainsi que les patients présentant d'autres antécédents neurologiques majeurs (maladie de Parkinson ou apparentés, sclérose en plaques, encéphalites auto-immunes, hydrocéphalies chroniques, sclérose latérale amyotrophique). Ont également été exclus, les patients ayant des formes génétiques de maladie d'Alzheimer.

## **2 Recueil des données**

Les données suivantes ont été extraites initialement de la base de données Voozanoo et chaque donnée a été vérifiée par la relecture des dossiers informatisés pour chaque patient : sexe, niveau d'étude, qualification professionnelle, l'âge de début des symptômes et âge au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale, les antécédents médicaux notamment les facteurs de risque vasculaires et la présence d'antécédents anxio-dépressifs mineurs (ne répondant pas aux critères d'exclusion), la pratique d'une activité physique, les interactions sociales, la présence d'un entourage au domicile, la durée d'années de travail, le profil des biomarqueurs du liquide cérébro-rachidien (LCR), le bilan neuropsychologique avec le score mini-mental state examination (MMSE) et la Mattis dementia rating scale 2 (MATTIS), le phénotype de maladie d'Alzheimer.

Le MMSE est un test bref et standardisé sur 30 points, très utilisé en pratique courante pour évaluer les fonctions cognitives globales du patient [92]. La MATTIS Dementia Rating Scale 2 (MATTIS) est une échelle sur 144 points permettant d'évaluer la sévérité et le profil cognitif des patients plus précisément que le MMSE [93,94]. Ses deux outils permettent le dépistage et le suivi des troubles neurocognitifs.

Si plusieurs bilans neuropsychologiques avaient été réalisés dans l'année précédent ou suivant l'IRM, nous avons gardé celui étant le plus proche de l'IRM cérébrale.

Concernant les données des biomarqueurs du LCR, les valeurs de l'Aβ42, du rapport Aβ42/Aβ40, de la p-TAU et t-TAU ont été interprétés selon les normes du laboratoire du CHU de Lille en vigueur au moment de la ponction lombaire. En cas d'analyses multiples des biomarqueurs du LCR, seules les valeurs des biomarqueurs de l'analyse la plus récente ont été recueillies.

### **3 Classification des données**

Après avoir recueilli les données brutes à partir du dossier informatisé des patients, nous avons regroupé ces dernières de la manière suivante :

#### **3.1 Classification des facteurs de réserve cognitive recueillis**

- **Niveau d'éducation**, les patients ont été classés de la manière suivante :

Niveau d'éducation primaire : pas de formation ou arrêt à l'école primaire sans diplôme ou obtention du certificat d'étude.

Niveau éducation secondaire : formation au collège ou lycée et/ou diplôme obtenu : brevet, CAP, BEP ou BAC.

Niveau supérieur : si réalisation d'une formation d'étude supérieure et/ou obtention d'un diplôme d'étude supérieur (licence, master, doctorat).

- **Qualification professionnelle :**

Suite au recueil de l'emploi principal du patient, classification de ce dernier selon la nomenclature des professions et des catégories socio-professionnelles (CSP, annexe 1). Nous avons regroupé les catégories pour distinguer deux grands groupes : professions supérieures (correspondant à la catégorie cadre et professions intellectuelles de la classification) et professions non supérieures (ensemble des autres catégories de la nomenclature CSP).

- **Interactions sociales et entourage**, les patients ont été classés de la manière suivante, selon le recueil rétrospectif dans les dossiers :

Bonnes interactions sociales : déclaration de contacts sociaux réguliers avec la famille et les amis.

Interactions sociales modérées : déclaration de contacts sociaux limités à un cercle restreint de proches, contacts amicaux ou familiaux peu fréquents.

Interactions sociales faibles ou légères : isolement social, pas ou très peu d'interactions sociales.

- **Mode de vie/entourage au domicile :**

Classé selon patient vivant seul ou non

- **Activité physique :**

Les patients ont été classés selon la déclaration d'une activité sportive soutenue/légère/sédentaire en s'appuyant sur l'échelle d'activité physique du CMRR (annexe 2).

- **Arrêt précoce du travail :**

Les patients ont été classés en arrêt précoce : s'ils n'avaient pas ou peu d'années d'exercice (exemple : mère au foyer), si leur retraite avait lieu avant 60 ans et n'était pas due aux troubles cognitifs, en cas d'invalidité pendant plusieurs années pour des raisons autres que les troubles cognitifs.

## **3.2 Classification des autres données**

### **3.2.1 Biomarqueurs du LCR**

Les résultats des dosages de protéines Tau total, Tau-phosphorylée, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 et du ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ont été récupérés dès lors qu'ils étaient disponibles dans le dossier informatisé du CHU de Lille. Les patients ont été classés selon le système A/T/N.

### **3.2.2 Facteurs de risque vasculaire**

Recueil de six facteurs de risque vasculaire dans le dossier des patients : hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, tabagisme actif, consommation d'alcool (oui si plus d'un verre par jour), syndrome d'apnées du sommeil (SAOS).

## **4 Les données radiologiques**

### **4.1 Modèle de prédiction Brain Age**

Dans un premier temps, les IRM 3DT1 ont toutes été visualisées pour s'assurer de leur qualité et de l'absence d'artéfacts notamment de mouvements pouvant compromettre l'analyse Brain Age.

Pour la réalisation de ce modèle, utilisation d'un modèle de prédiction de l'âge proposé par Roca et al. [85] entraîné sur 2 178 images IRM de sujets sains, prétraitées à l'aide de la méthode d'harmonisation IGUANE. Pour prédire l'âge de nos patients, chaque image IRM a d'abord été traitée avec IGUANE, puis introduite dans le modèle de prédiction de l'âge. Nous avons ensuite mis en œuvre une régression linéaire afin d'obtenir une estimation non biaisée du BrainAGE à partir des âges prédits (Beheshti et al. [87]), dont le coefficient et l'ordonnée à l'origine ont été calculés à partir du jeu de données de généralisation de Roca et al.

## 4.2 Volume cérébral normalisé

Afin d'obtenir à partir des IRM 3DT1, les volumes de substance grise, substance blanche et de LCR une segmentation a été réalisée à l'aide de SPM12 (*Statistical Parametric Mapping*) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Le rapport du volume cérébral normalisé (ou volume cérébral/volume intracrânien) a été calculé en additionnant le volume de matière grise + volume de matière blanche et en le divisant par volume de matière grise + volume de matière blanche + liquide cérébro-rachidien [66,95].

## 5 Analyses statistiques

Toutes les données sont présentées selon moyenne [IC], médiane [IQR] ou effectifs [%], sauf indication contraire.

### 5.1 Analyse de l'atrophie cérébrale

Deux outils radiologiques ont été comparés : le CPAD et le volume cérébral normalisé. Pour chaque paramètre, afin d'obtenir une modalité de distribution et une homoscedasticité des résidus, des régressions linéaires ont été réalisées avec le score MATTIS transformé par la méthode de Box-Cox ( $\lambda = 4$ , valeur optimale déterminée par estimation du maximum de vraisemblance). La variable transformée a été nommée MATTIS4. Obtention pour ces deux outils (CPAD et volume normalisé) du coefficient de corrélation linéaire. Puis après ajustement sur l'âge et le sexe, calcul du coefficient de détermination  $R^2$  indiquant la proportion de la variance de la MATTIS4 expliquée par le modèle, et du RMSE (Root Mean Square Error) qui correspond à la moyenne des erreurs quadratiques réalisées par le modèle (donc plus la valeur est basse, meilleur est le modèle).

La performance prédictive de chaque modèle, en ajustant sur l'âge et le sexe, a été évaluée par validation croisée : 10-fold cross-validation pour les effectifs supérieurs à 50, et par leave-one-out cross-validation (LOOCV) pour les effectifs inférieurs à 50. Les RMSE médians ou moyens ont été comparés selon la distribution des données, à l'aide de tests de Wilcoxon appariés ou de t-tests appariés.

L'effet conjoint des deux variables d'atrophie ou de leur interaction a été évalué par le *Bayesian Information Criterion* (BIC). Il s'agit d'un critère statistique permettant de comparer les modèles entre eux et de choisir le meilleur modèle en prenant en compte à la fois leur qualité d'ajustement et leur complexité : plus le BIC est faible, meilleur est le modèle. Les analyses ont été répétées dans des sous-groupes définis par l'âge ( $\leq$  médiane vs  $>$  médiane) et le phénotype (amnésique vs non amnésique). La corrélation entre les deux variables d'atrophie a été vérifiée avant inclusion, et le variance inflation factor (VIF) a été calculée après inclusion pour prévenir la multicolinéarité.

## **5.2 Analyse de la réserve cognitive**

Chaque variable de réserve cognitive, ainsi que son interaction avec la variable d'atrophie identifiée dans la Partie 1, a été testée dans un modèle ajusté pour l'âge, le sexe et cette variable d'atrophie. Les variables ou interactions montrant une association préliminaire ( $p < 0,1$ ) ont été considérées pour inclusion dans le modèle multivarié final.

Le modèle final a été construit par sélection stepwise basée sur l'*Akaike Information Criterion* (AIC), en conservant a minima l'âge, le sexe et la variable d'atrophie choisie dans la Partie 1. Les variables ont été considérées comme significatives si  $p < 0,05$ , et les coefficients  $\beta$  standardisés ont été présentés pour faciliter l'interprétation relative des effets.

La stabilité des prédicteurs identifiés comme significatifs a été évaluée en comparant le modèle final avec un modèle sélectionné selon le BIC, comprenant à minima l'âge, le sexe, la variable d'atrophie de la Partie 1 et ces mêmes prédicteurs.

Enfin, une analyse descriptive a été réalisée chez les patients présentant les plus grands résidus bruts (positifs ou négatifs) du modèle basé sur le BIC si sa performance par RMSE n'était pas inférieure à celle du modèle complet initial, sinon ce dernier a été utilisé.

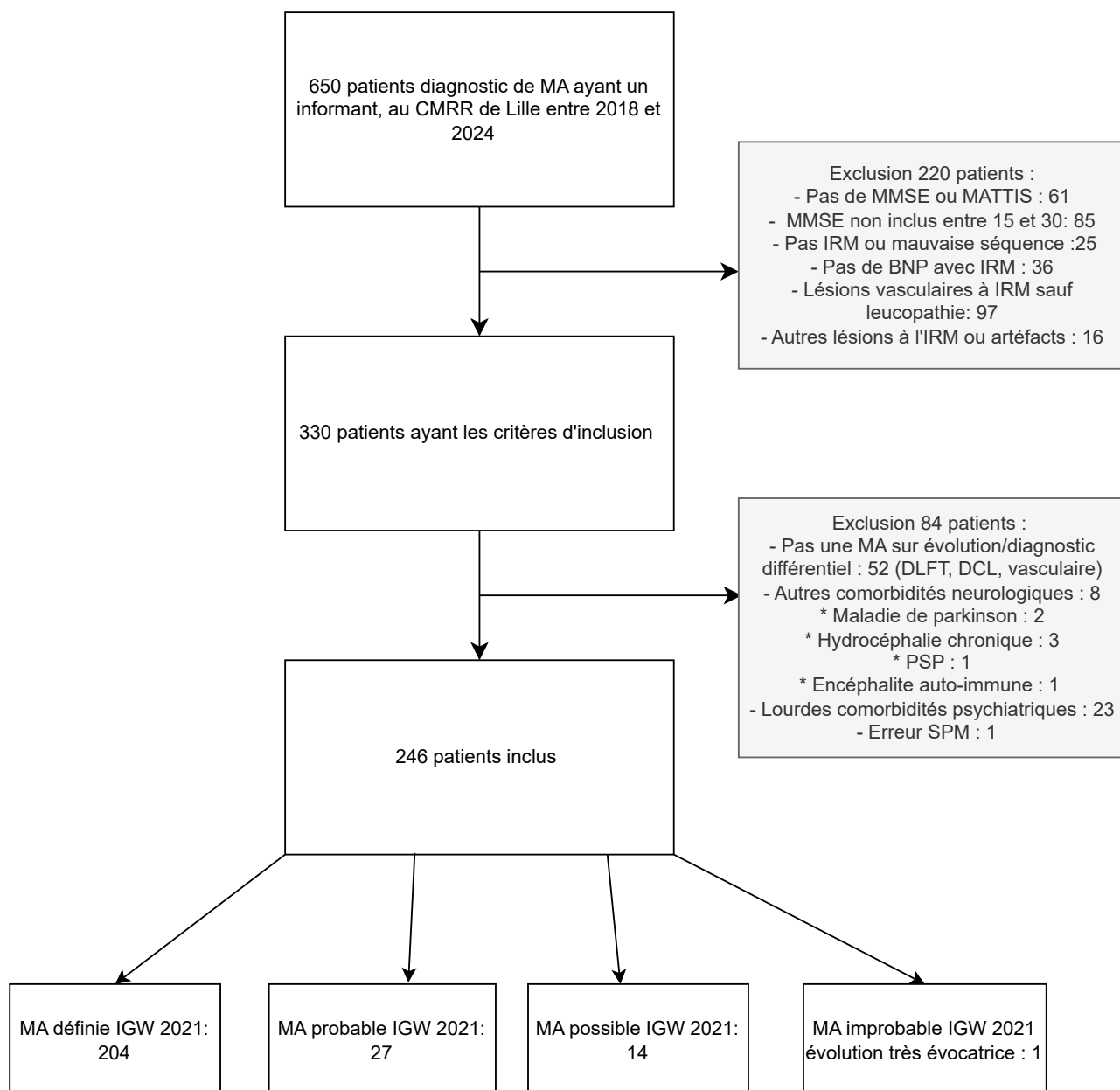
Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R, et un seuil de significativité de  $p < 0,05$  a été appliqué.

## **6 Éthique**

Nous nous sommes appuyés pour notre étude sur des données recueillies rétrospectivement dans le cadre du soin pour un usage interne. Les données ont été anonymisées et gardées stockées de manière sécurisée. La faculté de médecine de Lille a été informé de ce recueil et des objectifs du projet.

# Résultats

## 1 Flowchart



**Figure 6 : Diagramme de flux ;** BNP= bilan neuropsychologique, CMRR = Centre de Mémoire de Ressources et de Recherche, MA= Maladie d'Alzheimer, DLFT= Dégénérescence lobaire fronto-temporale, DCL= Démence à Corps de Lewy, PSP= Paralyse Supra-nucléaire Progressive, SPM= Statistical Parametric Mapping

La Figure 6 montre que le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été retenu chez 650 patients évalués au centre de la mémoire du CHU de Lille entre janvier 2018 et juin 2024. 97 patients ont été exclus initialement devant la présence d'un profil vasculaire sur l'IRM cérébrale et 16 autres, au vu d'une IRM de mauvaise qualité ou présentant une lésion pouvant compromettre l'analyse BrainAge. Parmi les patients restants, 330 (51%) présentaient les critères d'inclusion : MMSE compris entre 15 et 30, disponibilité d'une imagerie 3DT1 non injectée de bonne qualité et présence d'un bilan neuropsychologique avec MMSE et MATTIS dans l'année précédent ou suivant l'IRM cérébrale.

Chez ces 330 patients à la lecture des dossiers informatisés : 52 patients ont été exclus à la suite de la relecture des dossiers devant une évolution évocatrice d'autres maladies cognitives (DLFT, DCL, troubles cognitifs vasculaires), 8 ont été exclus devant la présence d'autres comorbidités neurologiques (2 maladies de parkinson, 1 paralysie supra-nucléaire, 3 hydrocéphalie chronique, 1 sclérose latéral amyotrophique, 1 encéphalite auto-immune) et 23 ont été exclus au vu d'antécédents psychiatriques majeurs. 1 patient a été exclu car la segmentation de l'IRM à l'aide de l'outil SPM n'a pas pu être réalisée.

Nous avons donc inclus 246 patients dont 204 (83%) présentaient des critères de maladie d'Alzheimer définie selon la classification IWG 2021, 25 une MA probable (10%), 16 une MA possible (6%). La relecture des dossiers des patients MA probable et possible était en faveur du diagnostic. 1 patient (0,4%) présentait un diagnostic improbable selon cette classification (profil de biomarqueur T+/A- et profil clinique dysexécutif) mais qui au vu des autres examens paracliniques (IRM et TEP-FDG) et de l'évolution est considéré comme une maladie d'Alzheimer sans argument pour un autre diagnostic.

## 2 Description des patients à l'inclusion

| Variables                     |                |              |                            |
|-------------------------------|----------------|--------------|----------------------------|
|                               |                | Effectif (%) | Moyenne (DS) Médiane [IQR] |
| Sexe                          | Homme          | 96 (39)      |                            |
|                               | Femme          | 150 (61)     |                            |
| Age inclusion - années        |                |              | 66,8 (7,9) 67 [48 ; 85]    |
| Age début symptômes - années  |                |              | 62,1 (8,4) 63 [40 ; 83]    |
| Variables Réserve cognitive   |                |              |                            |
| Niveau d'éducation            |                |              |                            |
|                               | Primaire       | 64 (26)      |                            |
|                               | Secondaire     | 113 (45,9)   |                            |
|                               | Supérieur      | 69 (28)      |                            |
| Qualification professionnelle |                |              |                            |
|                               | Supérieure     | 39 (15,9)    |                            |
|                               | Non supérieure | 207 (84,1)   |                            |
| Arrêt précoce du travail      |                |              |                            |
|                               | Oui            | 97 (40,9)    |                            |
|                               | Non            | 140 (59,1)   |                            |
| Interactions sociales         |                |              |                            |
|                               | Bonnes         | 113 (49,6)   |                            |
|                               | Modérées       | 87 (38,2)    |                            |
|                               | Légères        | 28 (12,3)    |                            |
| Entourage domicile            |                |              |                            |
|                               | Pas seul       | 200 (81,3)   |                            |
|                               | Seul           | 46 (18,7)    |                            |
| Activité sportive             |                |              |                            |
|                               | Soutenue       | 40 (17,7)    |                            |
|                               | Actif léger    | 95 (42)      |                            |
|                               | Sédentaire     | 91 (40,3)    |                            |
| Facteurs de risque vasculaire |                |              |                            |
| HTA                           |                | 107 (43,5)   |                            |
| Diabète                       |                | 35 (14,2)    |                            |
| Dyslipidémie                  |                | 91 (37)      |                            |
| SAOS                          |                | 41 (16,7)    |                            |
| Alcool                        |                | 40 (16,3)    |                            |
| Tabagisme actif               |                | 69 (28)      |                            |

| Autres caractéristiques   |               |                   |
|---------------------------|---------------|-------------------|
| Phénotype                 | Amnésique     | 214 (87)          |
|                           | Non amnésique | 32 (13)           |
| Biomarqueurs              | A+/T+         | 204 (82,9)        |
|                           | A+/T-         | 27 (11)           |
|                           | A-/T+         | 15 (6,1)          |
| Scores cognitifs          |               |                   |
| MMSE – points             | 22,3 (3,9)    | 23 [15 ; 30]      |
| MATTIS - points           | 118,4 (14,1)  | 121,5 [69 ; 143]  |
| Imagerie                  |               |                   |
| CPAD – années             | 7 (5,3)       | 7,1 [-6,3 ; 22,7] |
| Volume cérébral normalisé | 0,7 (0)       | 0,7 [0,5 ; 0,8]   |

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population** ; DS= déviation standard, IQR= Interquartile Range

Concernant les caractéristiques démographiques, globalement on observe que notre population est majoritairement composée de femme (61%) avec un âge moyen à l'inclusion de  $66,8 \pm 7,9$  ans.

Concernant les facteurs de réserve cognitive : 69 patients avaient un niveau d'étude supérieur (28%) et de manière concomitante, 39 patients avaient une qualification professionnelle supérieure (15,9%). Plus de la moitié des patients ont poursuivi à terme leur carrière sans interruption prolongée (59,1%). Pour la sphère sociale, la grande majorité des patients vivaient en compagnie d'un proche (81,3%) et la moitié de notre population présentaient un bon entourage familial et amical (49,6%). Enfin concernant l'activité sportive, un peu moins de la moitié des patients étaient sédentaires (40,3%) et peu pratiquaient une activité soutenue (environ 17,7%).

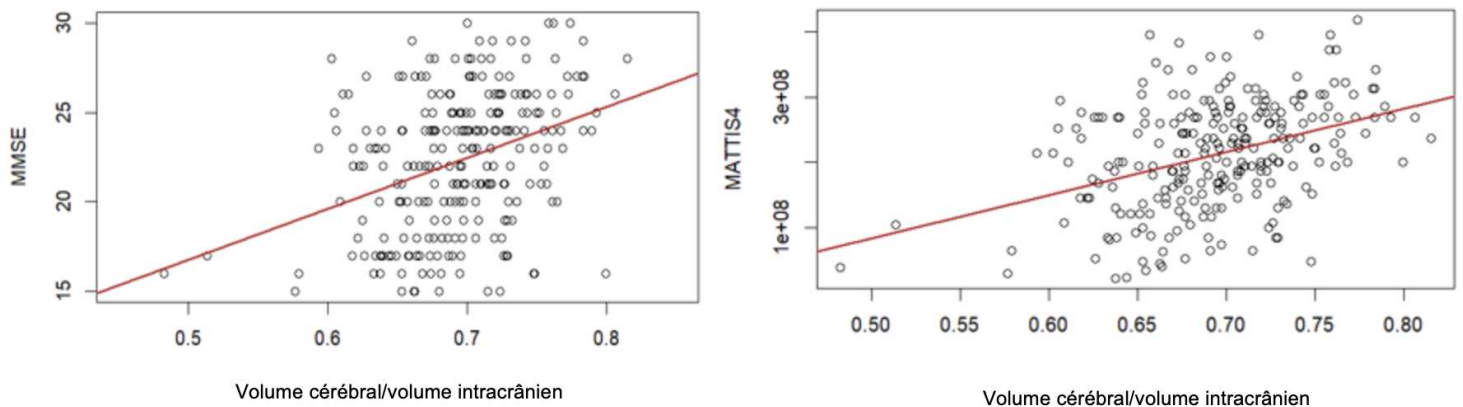
Pour les facteurs de risque vasculaire, la grande majorité de notre population (82,1%) avait moins de trois facteurs de risque vasculaire. 35 patients étaient atteints de diabète (14,2%) et 91 de dyslipidémie (37%).

Enfin concernant les données d'imagerie, le CPAD moyen dans cette population atteinte de maladie d'Alzheimer était de +7 soit des patients ayant un cerveau de 7 ans plus vieux que ce qu'il ne devrait, ce qui concorde avec le fait qu'il s'agissait uniquement de patients présentant une MA. A noter, qu'environ 8% des patients (n=22) présentent un CPAD négatif.

### 3 Corrélation des biomarqueurs radiologiques et scores cognitifs

#### 3.1 Corrélation du volume cérébral normalisé avec les scores cognitifs

Nous avons commencé par étudier la corrélation dans notre population, entre le volume cérébral normalisé, méthode facile et utilisée comme reflet de l'atrophie cérébrale, et les scores cognitifs MMSE et MATTIS4. Cette dernière correspondant à la MATTIS transformée pour des raisons de normalité de distribution et d'homoscédasticité des résidus.



**Figure 7 : Corrélation linéaire entre le volume cérébral normalisé (volume cérébral/volume intracrânien) et les scores MMSE et MATTIS4**

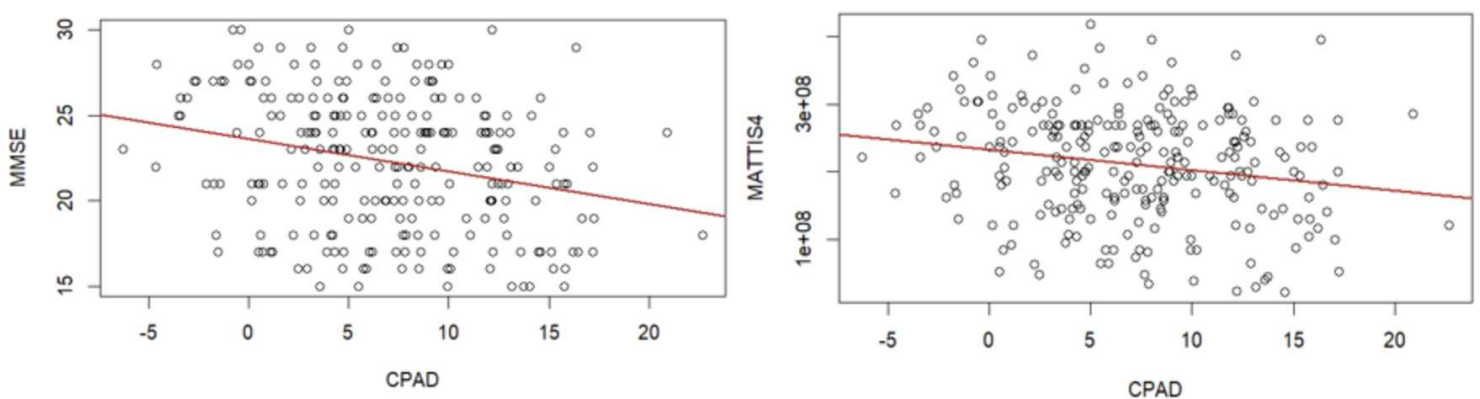
La Figure 7 illustre, ici, le modèle de régression linéaire que nous avons utilisé afin d'évaluer la corrélation entre le biomarqueur de neurodégénérescence, représenté ici par le volume cérébral normalisé, et les scores cognitifs qui reflètent dans notre étude l'avancée clinique de la pathologie.

On retrouve ici une corrélation linéaire significative entre le volume et ces deux scores : Pour le MMSE, le coefficient de corrélation linéaire brut était de 0,35 et pour la MATTIS4 de 0,39.

En ajustant sur l'âge et le sexe, le volume cérébral explique dans notre modèle entre 19 et 20% de la variance du MMSE ( $R^2 = 19,5\%$ ) et environ 18% de la variance de la MATTIS4 ( $R^2 = 17,8\%$ ).

### 3.2 Corrélation du CPAD avec les scores cognitifs

La Figure 8 illustre la corrélation du CPAD avec le MMSE et la MATTIS4.



*Figure 8 : Corrélation linéaire entre le CPAD et les scores MMSE et MATTIS4*

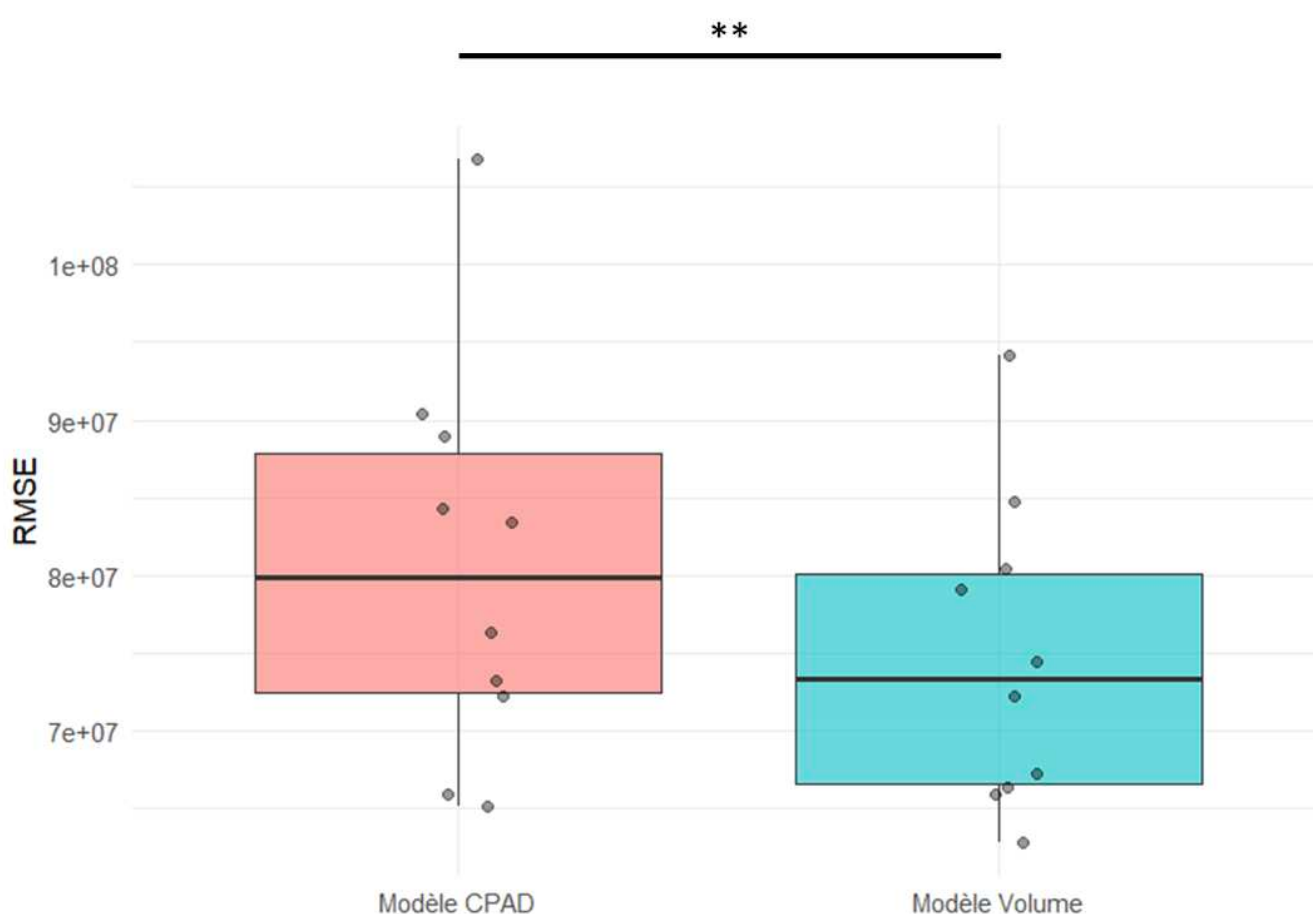
On retrouve ici une corrélation cette fois négative (plus le CPAD augmente plus les capacités cognitives diminuent), avec un coefficient de corrélation linéaire brut de -0,26 pour le MMSE et de -0,19 pour la MATTIS4.

En ajustant sur l'âge et le sexe, le CPAD explique, dans notre modèle entre 7 et 8% de la variance du MMSE ( $R^2 = 7,4\%$ ). Pour la MATTIS4, le CPAD explique 4 à 5% de sa variance ( $R^2 = 4,4\%$ ).

## 4 Comparaison statistique des performances prédictives des modèles et combinaison des modèles en population générale

La MATTIS étant un outil plus robuste et explorant de manière plus sensible les différents domaines cognitifs, nous décidons de poursuivre les explorations en utilisant cet outil.

### 4.1 Validation croisée CPAD vs Volume cérébral normalisé



*Figure 9 : Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs ; \*\*  $\rightarrow p \leq 0,01$*

Sur l'ensemble de la population de l'étude, en ajustant sur l'âge et le sexe, la validation croisée met en évidence de meilleures performances prédictives du modèle incluant le volume cérébral normalisé (RMSE volume = 79 820 466) pour la prédiction de la

MATTIS4 comparé au modèle incluant le CPAD (RMSE CPAD = 73 288 143 ;  $p=0,009$ ).

## 4.2 Analyse de la performance des modèles combinés

Nous avons par la suite testé l'effet conjoint (CPAD + volume) ainsi que l'interaction (CPAD x volume) des deux modèles afin d'essayer d'améliorer leurs performances prédictives. La corrélation de ces deux variables était faible, avec un facteur de corrélation de -0,25, et un VIF inférieur à 2. Comparaison des modèles à l'aide du BIC.

| Modèle prédictif utilisant :  | BIC  |
|-------------------------------|------|
| Volume seul                   | 9644 |
| CPAD seul                     | 9681 |
| Volume + CPAD                 | 9650 |
| Volume + CPAD + Volume x CPAD | 9655 |

**Tableau 2 : Valeur du Bayesian Information Criterion (BIC) en fonction des différents modèles ; CPAD = corrected predicted age difference**

Sur l'ensemble de notre population, le meilleur modèle de prédiction était celui utilisant le volume seul. L'ajout du CPAD au modèle prédictif du volume ou l'interaction entre le CPAD et le volume ne permettait pas d'améliorer le modèle du volume seul comme le montre le Tableau 2.

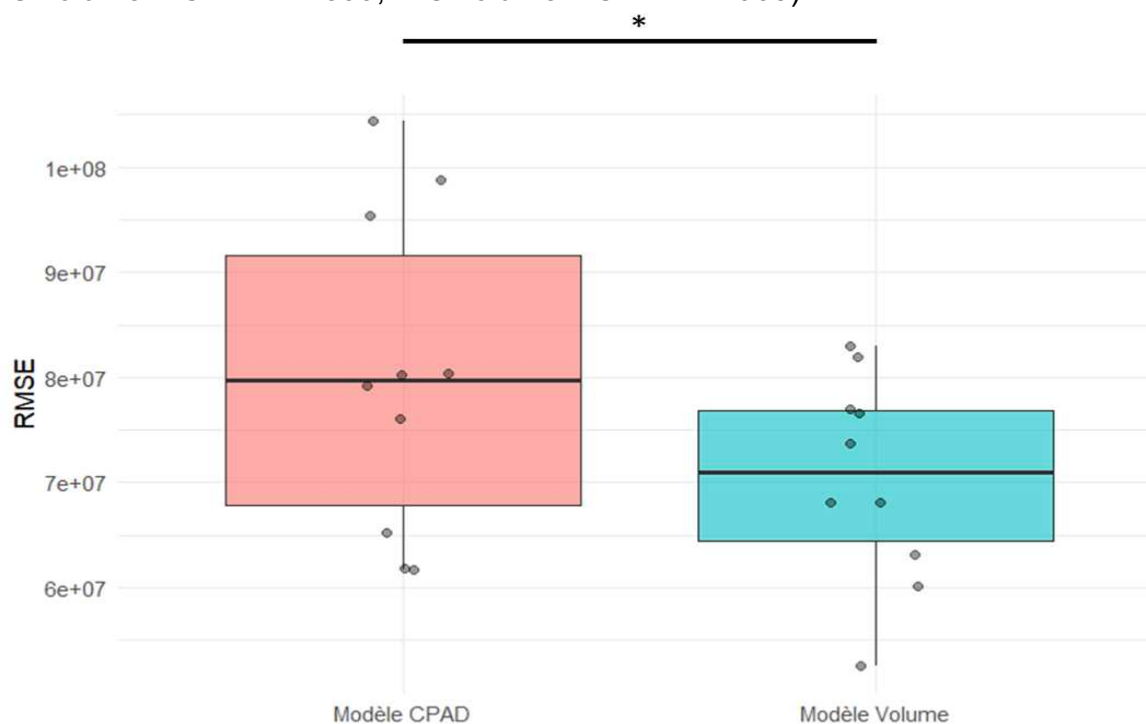
## 5 Analyse en sous-groupes

### 5.1 Jeune vs Âgé

Nous avons séparé les groupes de patients jeunes et âgés en utilisant la médiane d'âge de notre population, qui était de 67 ans.

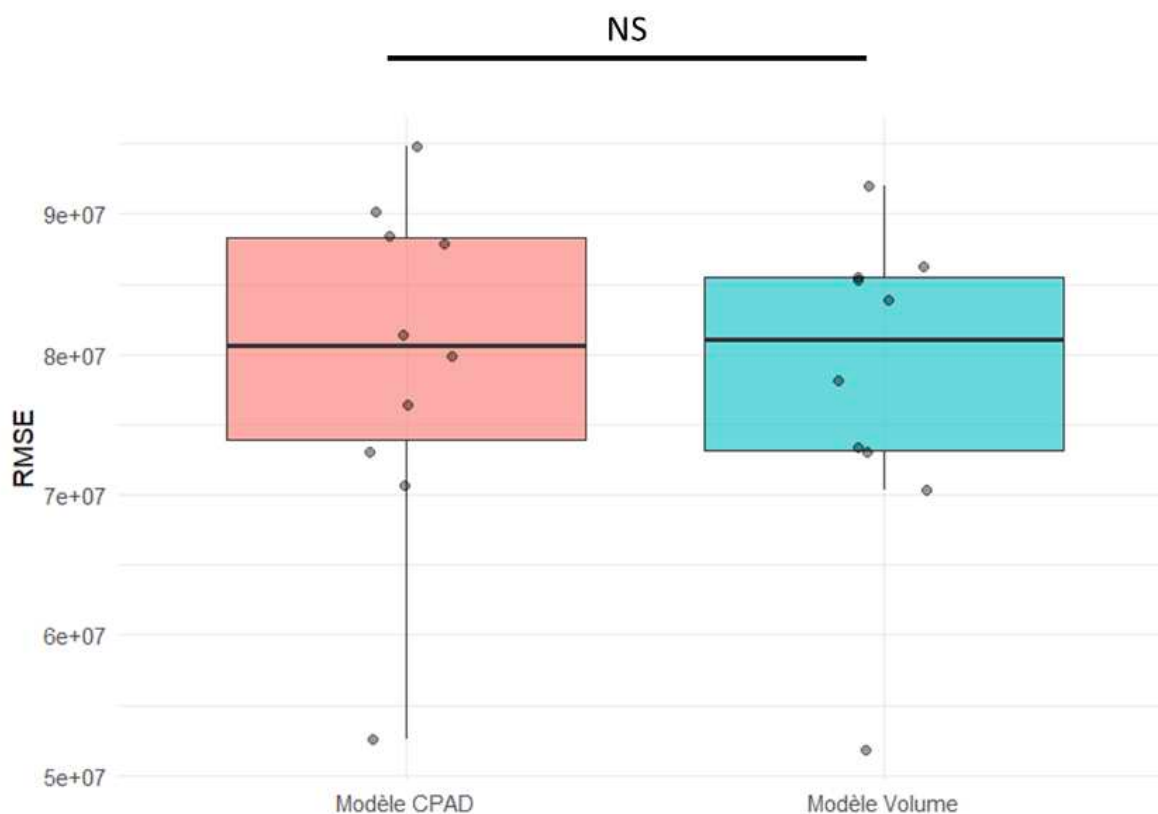
Dans notre sous-groupe de population jeune, l'analyse préliminaire des performances brutes des modèles ajustés sur l'âge et le sexe, mettait en évidence que le volume expliquait 30% de la variance de la MATTIS4 ( $R^2 = 0,300$ ) tandis que le CPAD n'en expliquait qu'entre 6 et 7% ( $R^2 = 0,066$ ).

Après validation croisée, la Figure 10 montre que le modèle incluant le volume était toujours meilleur que le modèle incluant le CPAD pour la prédiction des scores cognitifs après ajustement sur l'âge et le sexe (RMSE CPAD = 79 707 553, RMSE Volume = 70 929 872 ;  $p=0,02$ ). L'ajout de la variable CPAD au modèle incluant le volume n'améliorait pas les performances prédictives du volume (BIC volume = 4895, BIC volume + CPAD = 4899, BIC volume x CPAD = 4903).



**Figure 10 : Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe jeune ; \*  $\rightarrow p \leq 0,05$**

Dans notre sous-groupe population âgée, le volume expliquait 8% de la variance du score cognitif ( $R^2 = 0,079$ ) tandis que la CPAD en expliquait entre 4 et 5% ( $R^2 = 0,046$ ).



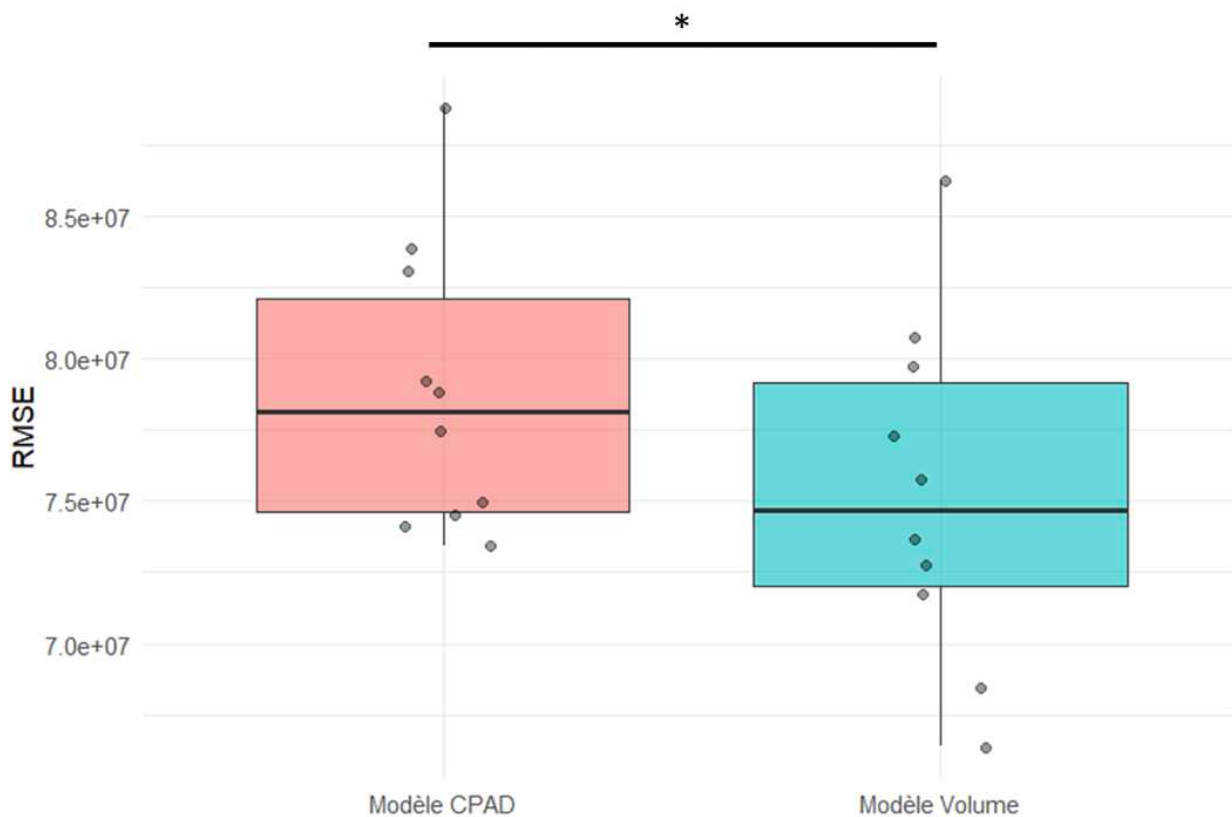
**Figure 11 : Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe âgé ; NS= Non Significatif**

Dans le sous-groupe de population âgée comme nous le montre la Figure 11, il n'existait pas de différence significative entre les performances prédictives de ces deux modèles (RMSE CPAD = 80 625 768, RMSE Volume = 81 008 737,  $p=0,13$ ). Le BIC le plus bas est celui incluant uniquement le modèle du volume cérébral, toujours en prenant en compte les covariables âge et sexe (BIC volume = 4761, BIC CPAD = 4766, BIC volume + CPAD = 4766 et BIC volume x CPAD = 4767).

## 5.2 Amnésique vs Non-amnésique

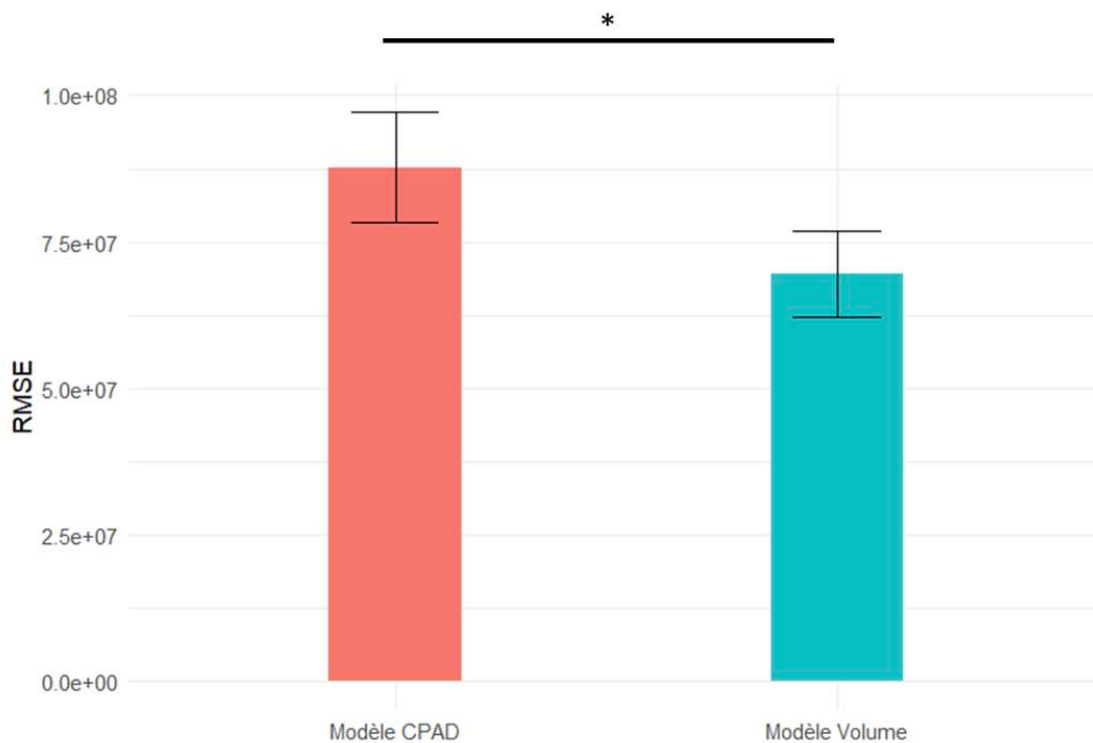
Dans notre sous-groupe de population amnésique, l'analyse préliminaire des performances brutes des modèles ajustés sur l'âge et le sexe, mettait en évidence que le volume expliquait entre 11 et 12% de la variance de la MATTIS4 ( $R^2 = 0,114$ ) tandis que le CPAD n'en expliquait que 3% ( $R^2 = 0,031$ ).

La Figure 12 montre qu'en comparant les deux modèles dans le sous-groupe de population amnésique, le modèle incluant le volume (RMSE = 74 693 250) est toujours meilleur que le modèle CPAD (RMSE = 78 161 941) pour la prédiction des scores cognitifs, de manière significative ( $p = 0,037$ ). Le modèle de volume seul (BIC = 8390) était meilleur que les modèles intriqués (BIC volume + CPAD = 8396, volume x CPAD = 8401).



**Figure 12: Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe amnésique ; \*  $\rightarrow p \leq 0,05$**

L'analyse préliminaire des performances brutes dans le sous-groupe non-amnésique mettait en évidence, une variance de la MATTIS4 expliquée à 44% par le volume ( $R^2 = 0,443$ ) et à 11% par le CPAD ( $R^2 = 0,108$ )



**Figure 13 : Comparaison des performances du CPAD et du volume pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe non-amnésique ; \*  $\rightarrow p \leq 0,05$**

Sur la Figure 13, on voit que dans le sous-groupe population non-amnésique, le modèle du volume est aussi meilleur que le modèle incluant le CPAD pour la prédiction des scores cognitifs, de manière significative (RMSE CPAD = 87 643 741, RMSE Volume = 69 530 374 ;  $p=0,02$ ). Le modèle de volume seul (BIC = 1264) était meilleur que les modèles intriqués (BIC volume + CPAD = 1268, volume x CPAD = 1271).

## 6 Étude de la réserve cognitive en utilisant le volume cérébral normalisé

### 6.1 Sélection des variables

| Variables                            | $\beta$ standardisé | IC                | P                |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| <b>Réserve cognitive</b>             |                     |                   |                  |
| Niveau d'étude                       |                     |                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Primaire                             | 0                   | Réf               |                  |
| Secondaire                           | 0.228               | [-0.048 ; 0.500]  |                  |
| Supérieur                            | 0.682               | [0.377 ; 0.988]   |                  |
| Volume x Niveau d'étude              |                     |                   | 0.39             |
| Qualification professionnelle        |                     |                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Supérieure                           | 0.603               | [0.292 ; 0.910]   |                  |
| Volume x Qualification               | -0.025              | [-0.337 ; 0.290]  | 0.87             |
| Arrêt précoce du travail             |                     |                   | <b>0.04</b>      |
| Activité maintenue                   | 0.248               | [0.006 ; 0.49]    |                  |
| Volume x Activité                    | -0.002              | [-0.245 ; 0.240]  | 0.99             |
| Interactions sociales                |                     |                   | 0.82             |
| Léger                                | 0                   | Réf               |                  |
| Modéré                               | 0,037               | [-0.359 ; 0.430]  |                  |
| Bon                                  | 0,099               | [-0.285 ; 0.484]  |                  |
| Volume x Interaction                 |                     |                   | 0,91             |
| Entourage au domicile                |                     |                   | 0,28             |
| Seul au domicile                     | -0.169              | [-0.477 ; 0.140]  |                  |
| Volume x Entourage                   | -0.179              | [-0.492 ; 0.140]  | 0.26             |
| Activité sportive                    |                     |                   | 0.50             |
| Sédentaire                           | 0                   | Réf               |                  |
| Actif léger                          | 0.115               | [-0.149 ; 0.380]  |                  |
| Actif soutenu                        | 0.167               | [-0.184 ; 0.518]  |                  |
| Volume x Sport                       |                     |                   | 0,52             |
| <b>Facteurs de risque vasculaire</b> |                     |                   |                  |
| HTA                                  | -0.282              | [-0.531 ; -0.03]  | <b>0.03</b>      |
| Volume x HTA                         | -0,196              | [-0.437 ; 0.050]  | 0.11             |
| Diabète                              | -0.451              | [-0.777 ; -0.120] | <b>0.007</b>     |
| Volume x Diabète                     | 0.124               | [-0.255 ; 0.500]  | 0,52             |
| Dyslipidémie                         | 0.128               | [-0.110 ; 0.370]  | 0.29             |
| Volume x Dyslipidémie                | -0.216              | [-0.469 ; 0.040]  | 0,09             |
| SAOS                                 | 0.092               | [-0.230 ; 0.410]  | 0.57             |
| Volume x SAOS                        | 0.021               | [-0.245 ; 0.290]  | 0.88             |
| Alcool                               | 0.132               | [-0.190 ; 0.450]  | 0.42             |
| Volume x Alcool                      | -0.301              | [-0.616 ; 0.010]  | 0.06             |
| Tabagisme actif                      | 0.001               | [-0.278 ; 0.280]  | 0.99             |
| Volume x Tabagisme                   | -0.001              | [-0.263 ; 0.26]   | 0.99             |
| <b>Autres</b>                        |                     |                   |                  |
| Dépression                           | -0.011              | [-0.259 ; 0.240]  | 0.93             |
| Volume x Dépression                  | 0.215               | [-0.056 ; 0.490]  | 0.12             |
| Phénotype non amnésique              | -0.150              | [-0.518 ; 0.220]  | 0.42             |
| Volume x Phénotype                   | 0.290               | [-0.027 ; 0.610]  | 0.07             |

**Tableau 3 : Analyse indépendante des facteurs influençant la MATTIS4 et le rapport entre le volume cérébral normalisé et la MATTIS4 ; Réf = référence, IC = Intervalle de confiance**

Nous avons étudié comment chaque variable de manière indépendante ou en interaction avec le volume, influençait le score à la MATTIS4. Le modèle est ajusté pour l'âge, le sexe et le volume. Comme illustré par le Tableau 3, les variables influençant de manière indépendante la MATTIS4, sans interaction avec le volume, sont : le niveau d'éducation ( $p < 0,001$ ), la qualification professionnelle ( $p < 0,001$ ), la durée d'activité professionnelle ( $p = 0,04$ ), le diabète ( $p = 0,007$ ) et l'hypertension ( $p = 0,03$ ).

Dans ce modèle, les variables qui, en interaction avec le volume cérébral normalisé, montraient une association préliminaire avec la MATTIS4 sont : la dyslipidémie ( $p = 0,09$ ), l'alcool ( $p = 0,06$ ) et le phénotype ( $p = 0,07$ ). Le tableau plus détaillé de ces résultats est illustré en annexe 3.

À noter pour la suite des analyses, que les variables qualification professionnelle et durée d'activité professionnelle n'ont pas été prises en compte dans les modèles multivariés par souci de multicollinéarité avec le niveau d'éducation. Ces variables étant classiquement utilisées comme proxy indépendants de la réserve cognitive, nous les avons, tout de même, présentées dans cette partie.

## 6.2 Analyse multivariée

Pour ce premier modèle multivarié, les variables ont été choisies par modèle stepwise sur la base de l'AIC. Dans ce modèle multivarié ajusté sur l'âge, le sexe et le volume, les variables explicatives finalement intégrées sont : le niveau d'éducation, le diabète, l'HTA, la dyslipidémie et le phénotype, ces deux dernières en intégrant la variable seule ainsi que son interaction avec le volume. La consommation d'alcool a été exclue à la suite de l'optimisation du modèle comprenant toutes les variables initialement significatives.

**Tableau 4 : Modèle AIC ; IC = intervalle de confiance**

| Variables                 | $\beta$ standardisé | IC                | P                |
|---------------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Volume cérébral normalisé | 0.424               | [0.272 ; 0.575]   | <b>&lt;0,001</b> |
| Niveau d'étude            |                     |                   | <b>&lt;0,001</b> |
| Primaire                  | 0                   | Réf               |                  |
| Secondaire                | 0.165               | [-0.107 ; 0.437]  |                  |
| Supérieur                 | 0.634               | [0.333 ; 0.935]   |                  |
| HTA                       | -0.235              | [-0.487 ; 0.018]  | 0.07             |
| Diabète                   | -0.332              | [-0.651 ; -0.012] | <b>0.04</b>      |
| Dyslipidémie              | 0.237               | [0.0004 ; 0.474]  | <b>0.04996</b>   |
| Dyslipidémie x volume     | -0.196              | [-0.439 ; 0.048]  | 0.11             |
| Phénotype non amnésique   | -0.196              | [-0.546 ; 0.154]  | 0.42             |
| Phénotype x volume        | 0.299               | [-0.004 ; 0.603]  | 0.053            |

Le Tableau 4 nous montre que dans ce modèle multivarié optimisé par l'AIC, les variables qui ressortent significativement associées à la MATTIS4 en ajustant sur l'âge, le sexe et le volume sont : le niveau d'éducation de manière franche ( $p < 0,001$ ), le diabète ( $p = 0,04$ ) et à la limite de la significativité la dyslipidémie ( $p = 0,05$ ). Ce modèle multivarié explique 27% de la variance de la MATTIS4 ( $R^2 = 0,2735$ ).

Afin de conforter la robustesse de ces associations (notamment du diabète et de la dyslipidémie), on compare ces résultats à ceux d'un modèle optimisé cette fois-ci grâce au BIC, car plus parcimonieux sur le nombre de paramètres, avec intégration des variables significatives du modèle AIC ainsi que les variables d'ajustement âge, sexe et volume.

Les variables ressortant cette fois-ci significatives sont le niveau d'éducation ( $p < 0,001$ ) et le diabète ( $p = 0,008$ ). Dans ce modèle optimisé par le BIC, cette fois-ci la dyslipidémie ne ressort pas significative ( $p = 0,111$ ). Ce modèle explique 25% de la variance de la MATTIS4 ( $R^2 = 0,2467$ ).

| Variables                 | $\beta$ standardisé | IC                | P                |
|---------------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Volume cérébral normalisé | 0.454               | [0.337 ; 0.570]   | <b>&lt;0,001</b> |
| Niveau d'étude            |                     |                   | <b>&lt;0.001</b> |
| Primaire                  | 0                   | Réf               |                  |
| Secondaire                | 0.142               | [-0.132 ; 0.416]  |                  |
| Supérieur                 | 0.623               | [0.324 ; 0.923]   |                  |
| Diabète                   | -0.427              | [-0.744 ; -0.111] | <b>0.008</b>     |
| Dyslipidémie              | 0.189               | [-0.044 ; 0.421]  | 0.11             |

**Tableau 5 : Modèle BIC ; IC = intervalle de confiance**

## 7 Analyse qualitative des patients extrêmes

Nous avons extrait les 5% de patients aux extrêmes de notre modèle de prédiction, basé sur le BIC, qui prend en compte notamment le volume cérébral normalisé et le niveau d'éducation. Le Tableau 6 illustre les patients, qui selon ce modèle, ont une MATTIS bien meilleure que prédite par le modèle, donc les patients supposés avoir une bonne réserve cognitive (groupe 1). Le Tableau 7 montre lui les patients avec une MATTIS moins bonne que prédite par le modèle, soit les patients que l'on estime ici avoir une mauvaise réserve cognitive (groupe 2).

Parmi les patients du groupe 1, la plupart des patients avec un haut niveau d'éducation ont fait de longues études postbac (doctorat, CAPES, BAC+5), et ont pratiqué pendant toute leur carrière, voire de manière prolongée des métiers particulièrement stimulants intellectuellement (médecin, pharmacien, professeur ; cf Tableau 6). Concernant les autres patients, on retrouve des patients qui même en l'absence de niveau socio-culturel élevé, ont pour la plupart travaillé jusqu'à la retraite et pour certains également plus longtemps. À la relecture de leurs dossiers et d'après les informations disponibles, ces patients pratiquaient, pour certains, des activités cognitivement stimulantes : le patient 4, en plus de son travail principal d'électricien a également été le maire de sa commune même après sa retraite. La patiente 13 a elle, beaucoup voyagé en compagnie de son mari. La patiente 2 a suivi, pendant de nombreuses années, des cours d'anglais. Pour d'autres patients, cependant, il n'existait pas de facteurs évidents à cette bonne réserve cognitive, comme pour le patient 9.

|                   | <b>Sexe</b> | <b>Age<br/>début</b> | <b>Niveau<br/>éducation</b>           | <b>Qualification<br/>professionnelle</b>    | <b>Entourage</b> | <b>Mode de<br/>vie</b> | <b>Sport</b>  | <b>Arrêt<br/>précoce<br/>travail</b> | <b>Phénotype</b> |
|-------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|------------------------|---------------|--------------------------------------|------------------|
| <i>Patient 1</i>  | H           | 64 ans               | Supérieur<br><i>Doctorat</i>          | Supérieure<br><i>Médecin</i>                | Bon              | Pas seul               | Sédentaire    | Non<br><i>Prolongé</i>               | Amnésique        |
| <i>Patient 2</i>  | F           | 56 ans               | Primaire<br><i>Certificat étude</i>   | Non supérieure<br><i>Assistante textile</i> | Léger            | Pas seul               | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 3</i>  | F           | 56 ans               | Supérieur<br><i>Doctorat</i>          | Supérieure<br><i>Pharmacienne</i>           | Bon              | Pas seul               | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 4</i>  | H           | 65 ans               | Secondaire<br><i>Brevet</i>           | Non supérieure<br><i>Électricien</i>        | Bon              | Pas seul               | Sédentaire    | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 5</i>  | F           | 71 ans               | Supérieur<br><i>CAPES</i>             | Supérieure<br><i>Professeure</i>            | Bon              | Pas seul               | Actif soutenu | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 6</i>  | F           | 51 ans               | Primaire<br><i>Certificat étude</i>   | Non supérieure<br><i>Agent fabrication</i>  | Bon              | Pas seul               | Sédentaire    | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 7</i>  | F           | 65 ans               | Secondaire<br><i>BAC</i>              | Supérieure<br><i>Inspectrice</i>            | Modéré           | Pas seul               | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 8</i>  | F           | 66 ans               | Supérieur<br><i>BAC+</i>              | Non supérieure<br><i>Secrétaire</i>         | Léger            | Pas seul               | Actif léger   | Non                                  | Langagière       |
| <i>Patient 9</i>  | H           | 59 ans               | Primaire<br><i>Certificat étude</i>   | Non supérieure<br><i>Chauffeur routier</i>  | Modéré           | Pas seul               | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 10</i> | H           | 69 ans               | Secondaire<br><i>CAP comptabilité</i> | Non supérieure<br><i>Administratif</i>      | Bon              | Pas seul               | Actif soutenu | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 11</i> | F           | 73 ans               | Secondaire<br><i>CAP secrétaire</i>   | Non supérieure<br><i>Secrétaire</i>         | Modéré           | Seul                   | Actif léger   | Non<br><i>Prolongé</i>               | Amnésique        |
| <i>Patient 12</i> | F           | 73 ans               | Supérieur<br><i>BAC+5</i>             | Supérieure<br><i>Professeure</i>            | Modéré           | Seul                   | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 13</i> | F           | 54 ans               | Secondaire<br><i>BEP</i>              | Non supérieure<br><i>Superviseur</i>        | Modéré           | Pas seul               | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |

**Tableau 6 : Patients avec une bonne réserve cognitive**

|                   | <b>Sexe</b> | <b>Age<br/>début</b> | <b>Niveau éducation</b>          | <b>Qualification<br/>professionnelle</b>   | <b>Entourage</b> | <b>Mode de vie</b> | <b>Sport</b>  | <b>Arrêt<br/>précoce<br/>travail</b> | <b>Phénotype</b> |
|-------------------|-------------|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------|--------------------|---------------|--------------------------------------|------------------|
| <i>Patient 1</i>  | F           | 55 ans               | Supérieur<br><i>BAC+2</i>        | Non supérieure<br><i>Institutrice</i>      | Modéré           | Seule              | Sédentaire    | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 2</i>  | H           | 67 ans               | Supérieur<br><i>BAC+2</i>        | Non supérieure<br><i>Formateur</i>         | Modéré           | Pas seul           | Sédentaire    | Non<br><i>Prolongé</i>               | Langagier        |
| <i>Patient 3</i>  | F           | 53 ans               | Supérieur<br><i>BAC+</i>         | Non supérieure<br><i>Formatrice</i>        | Bon              | Pas seul           | Actif soutenu | Oui<br><i>Burn out</i>               | Langagier        |
| <i>Patient 4</i>  | F           | 65 ans               | Secondaire                       | Non supérieure<br><i>Douanière</i>         | Modéré           | Pas seul           | Actif léger   | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 5</i>  | H           | 76 ans               | Secondaire<br><i>BEPC</i>        | Non supérieure<br><i>Ouvrier textile</i>   | NP               | Pas seul           | Actif léger   | Non                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 6</i>  | F           | 51 ans               | Supérieur<br><i>BAC+</i>         | Non supérieure<br><i>Institutrice</i>      | Modéré           | Seul               | Sédentaire    | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 7</i>  | F           | NP                   | Primaire<br><i>Aucun</i>         | Non supérieure<br><i>Agent entretien</i>   | Léger            | Seul               | Sédentaire    | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 8</i>  | F           | 66 ans               | Secondaire<br><i>Brevet</i>      | Non supérieure<br><i>Auxiliaire de vie</i> | Léger            | Pas seul           | Sédentaire    | Non<br><i>Prolongé</i>               | Amnésique        |
| <i>Patient 9</i>  | H           | 59 ans               | Secondaire<br><i>CAP tôlerie</i> | Non supérieure<br><i>Réparateur</i>        | Léger            | Pas seul           | Actif soutenu | Non                                  | Postérieur       |
| <i>Patient 10</i> | H           | 68 ans               | Primaire<br><i>Aucun</i>         | Non supérieure<br><i>Administratif</i>     | Modéré           | Pas seul           | Actif léger   | Oui<br><i>Invalide</i>               | Amnésique        |
| <i>Patient 11</i> | F           | 78 ans               | Supérieur<br><i>Doctorat</i>     | Supérieure<br><i>Chercheuse</i>            | Modéré           | Pas seul           | Actif léger   | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 12</i> | F           | 55 ans               | Primaire<br><i>Aucun</i>         | Non supérieure<br><i>Mère au foyer</i>     | Bon              | Pas seul           | Sédentaire    | Oui                                  | Amnésique        |
| <i>Patient 13</i> | F           | 54 ans               | Supérieur<br><i>BAC+7</i>        | Supérieur<br><i>Député</i>                 | NP               | Pas seul           | Sédentaire    | Non                                  | Postérieur       |

**Tableau 7: Patients avec une mauvaise réserve cognitive**

Dans le groupe 2, cette fois ci, on retrouve environ la même proportion de patients avec un niveau d'éducation supérieur mais cette fois-ci avec moins d'années d'études postbac mais également moins de patients avec des métiers à qualification supérieure. Parmi eux, les patientes 1, 3 et 11 ont arrêté de manière prolongée leur activité professionnelle. En particulier, prenons l'exemple de la patiente 11, doctorante et chercheuse mais ayant arrêté dès la trentaine son activité afin d'élever ses enfants. On retrouve dans ce groupe, un nombre particulièrement important de patients n'ayant pas exercé d'activité professionnelle ou ayant arrêté de manière prolongée. Le patient 7 par exemple, a travaillé en tant qu'agent d'entretien pendant quelques années avant de perdre son travail et de devenir sans domicile fixe.

Il existe cependant aussi dans ce groupe, des patients pour lesquels nous n'expliquons pas, avec les données en notre possession, cette mauvaise réserve cognitive : par exemple le patient 13, détenteur d'un BAC+7, député, très actif au sein de sa commune à priori, pendant de nombreuses années après sa retraite. Le patient 2, qui présentait également un niveau d'étude supérieur et qui en plus de son activité professionnelle qu'il a prolongé après sa retraite, était également le gérant d'un gîte.

Nous avons cependant remarqué, que les IRM d'un bon nombre de ces patients ne reflétaient pas la sévérité clinique de la maladie. Si on prend l'exemple du patient 1, au moment de l'inclusion, son MMSE était à 17 et sa MATTIS à 70/144, son IRM montrait cependant une atrophie légère. La patiente 4 avait un score MMSE à 16 et une MATTIS à 83, mais une IRM décrite comme normale. Ces constatations sont reproductibles sur plus de la moitié des patients de ce groupe. En regardant les dossiers, il semblerait en revanche que les résultats de TEP divergent et montrent des hypométabolismes marqués.

# Discussion

## 1 **Corrélation biomarqueurs radiologiques et scores cognitifs**

Dans la première partie de ce travail, au sein de notre cohorte monocentrique de 246 patients évalués au CMRR de Lille atteints de la maladie d'Alzheimer, nous avons mis en évidence dans l'ensemble de la population et dans la majorité des sous-groupes de meilleures performances du modèle incluant le volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs comparé au modèle incluant le CPAD. Dans l'ensemble de la population, le modèle incluant le volume cérébral expliquait 18% de la variance de la MATTIS4 tandis que le CPAD n'en expliquait que 4%. La validation croisée a permis de confirmer et de généraliser ces résultats dans l'ensemble de la population mais également dans la plupart des sous-groupes, à l'exception du sous-groupe de population âgée où les deux biomarqueurs avaient des performances similaires et médiocres pour la prédiction de la MATTIS4. L'ensemble de ces résultats nous laissent penser que le volume cérébral normalisé est plus corrélé à la sévérité clinique de la maladie d'Alzheimer et serait donc un meilleur marqueur de neurodégénérescence radiologique que le modèle de prédiction BrainAge.

Dans la littérature, la corrélation entre les scores cognitifs et les biomarqueurs radiologiques d'atrophie comme le volume cérébral normalisé, l'amincissement corticale [68,96] ou le modèle de prédiction Brain Age [83,86,97] avait déjà été mise en évidence mais n'avait à notre connaissance pas fait l'objet d'une comparaison dans une même population de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Une étude publiée en 2023 [90], visait à étudier la validité diagnostique d'un modèle de prédiction BrainAge en le comparant aux techniques de mesures volumétriques classiques. Cette

étude met en évidence sur une population de patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs (MA mais également DLFT, DCL) et de patients sains, la supériorité des mesures volumétriques classiques pour distinguer ces deux groupes.

Dans cette étude, cependant, le modèle BrainAge combiné aux mesures volumétriques améliorait la précision diagnostique pour la distinction des populations.

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de plus-value des modèles prédictifs combinant les deux biomarqueurs comparés au modèle prédictif du volume seul dans l'ensemble de la population et des sous-groupes. Cependant, outre les différences des populations étudiées, l'objectif des modèles prédictifs était différent : nous avons cherché à prédire la sévérité clinique dans une population présentant une maladie d'Alzheimer, alors que dans l'étude de Persson et al [90], les auteurs ont cherché à distinguer une population démente d'une population saine.

Notre étude mettait également en évidence des performances médiocres que ce soit pour le modèle incluant le volume cérébral normalisé, ou le modèle incluant le CPAD pour la prédiction des scores cognitifs des patients de plus de 67 ans. Ces résultats suggèrent que les biomarqueurs radiologiques de neurodégénérescence sont mieux corrélés aux scores cognitifs et donc plus utiles pour évaluer la sévérité clinique de la maladie d'Alzheimer chez les patients jeunes. Une étude transversale comparant les profils d'atrophie entre des patients atteints de maladie d'Alzheimer à début précoce (<65 ans) et tardif (≥65 ans), mettait également en évidence une association plus forte entre l'atrophie cérébrale et le MMSE chez les patients à début précoce [98].

Chaque modèle de prédiction BrainAge varie en fonction des étapes de pré-traitements des imageries, de l'architecture du modèle (machine learning/deep learning), du type de données analysées et des caractéristiques de la base de données d'entrée (cf. Figure 4). De ce fait il est difficile de généraliser les données

d'un modèle à l'ensemble des modèles de prédiction [84]. Il est tout de même licite de s'interroger sur les raisons de l'infériorité du BrainAge dans ces études par rapport aux techniques de volumétrie classiques. Le modèle de prédiction est entraîné sur une base de données de sujets sains et corrèle certains patterns et attributs cérébraux avec l'âge. Il exprime, en années, la déviation mesurée par rapport aux caractéristiques d'une IRM de sujets sains du même âge, et calcul ainsi l'âge cérébral du sujet. Dans les maladies neurodégénératives on retrouve une déviation marquée permettant notamment de distinguer ces sujets d'une population saine [83,89], ce qui dans ce cadre laisse penser que la déviation est en lien avec des facteurs de neurodégénérescence. Cependant un PAD important semblerait aussi être associé à certains facteurs de risque en lien avec le mode de vie (exemple : obésité) ou encore à certaines conditions psychiatriques [81,84,99]. Les résultats de notre étude nous amènent à supposer que les patterns utilisés par le modèle Brain Age pour mesurer le vieillissement cérébral ne soient pas suffisamment spécifiques pour évaluer la sévérité de la neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer. Dans cette maladie, l'IRM structurelle permet notamment de mettre en évidence les particularités des modifications anatomiques en lien avec la maladie d'Alzheimer par rapport au vieillissement normal : le plus spécifique restant l'atrophie précoce et marquée au niveau hippocampique mais également d'autres patterns comme par exemple des modifications spécifiques de la substance blanche [71]. Il serait donc possible que le CPAD soit moins spécifique pour détecter les modifications en lien avec la neurodégénérescence que des techniques plus classiques mesurant l'atrophie comme le volume cérébral normalisé. Il pourrait être intéressant de développer un modèle de prédiction entraîné non sur l'ensemble du cerveau mais sur des zones spécifiques en lien avec la maladie neurodégénérative étudiée, pour améliorer ses performances par

exemple dans la maladie d'Alzheimer. Cette nouvelle utilisation du BrainAge, entraîné sur des zones spécifiques, est déjà en cours d'évaluation et de développement [84,100].

Par ailleurs, des articles récents démontraient que l'utilisation de données longitudinales de l'outil BrainAge était plus corrélée aux trajectoires de vieillissement cérébral et cognitives dans des populations saines, tandis que l'utilisation transversale de cet outil (comme dans notre étude) capturait d'avantage des différences individuelles antérieures au vieillissement [101,102]. L'utilisation longitudinale du modèle de prédiction permettrait donc un suivi individuel plus fiable et pourrait être de ce fait plus intéressant pour l'étude spécifique des phénomènes de vieillissement et des maladies neurodégénératives. Plusieurs autres pistes étaient proposées par Korbmacher et al [101], pour l'amélioration de l'utilisation clinique du modèle : comme nous l'avons proposé antérieurement, un modèle régional au lieu d'un modèle global, plus spécifique des zones touchées dans le vieillissement ou les pathologies neurodégénératives. L'utilisation de différentes modalités d'imagerie pour le modèle de prédiction pourrait également permettre d'apporter des informations différentes et complémentaires.

Il semblerait tout de même, d'après la littérature, que le modèle de prédiction BrainAge soit particulièrement efficace pour distinguer les patterns atypiques et donc particulièrement déviants du pattern de vieillissement normal y compris chez les patients atteints de maladies neurodégénératives : le modèle de prédiction Lillois a montré son intérêt pour distinguer les profils atypiques de MA par rapport aux profils amnésiques [86]. Dans l'étude de Persson et al, le modèle était également particulièrement efficace pour repérer les patients atteints de DLFT par rapport aux autres maladies neurodégénératives (MA, DCL) [90].

Même si le module incluant le volume s'avérait plus performant pour la prédiction des scores cognitifs que le CPAD, celui-ci n'expliquait que 18% de la variance de la MATTIS. C'est ici que rentre en jeu le concept de réserve cognitive : il existerait d'autres facteurs qui expliqueraient que pour une même avancée biologique (représentée ici par le volume normalisé), les répercussions cognitives soient différentes (représentées par la MATTIS4). C'est de cette manière que nous avons voulu investiguer la réserve cognitive.

## **2 Analyse de la réserve cognitive**

Dans la deuxième partie de cette étude, nous avons étudié la réserve cognitive à l'aide du meilleur modèle prédictif soit le modèle incluant le volume cérébral normalisé. On retrouvait lors de l'étape de sélection des variables, après ajustement sur l'âge, le sexe et le volume, trois facteurs de réserve cognitive associés à la sévérité clinique, représentée ici par la MATTIS4 : le niveau socio-éducatif, la qualification professionnelle et la durée de travail. Cependant, lorsqu'elles étaient mises en interaction avec le volume, aucune des variables reflétant la réserve cognitive n'influçait la sévérité clinique. Le modèle multivarié, mettait toujours en évidence une influence du niveau socio-éducatif sur la sévérité de l'atteinte clinique, en ajustant sur l'âge, le sexe et le volume.

Notre étude met donc en évidence dans notre population de patients atteints de maladie d'Alzheimer que pour un même niveau d'atrophie, les personnes avec un haut niveau d'éducation auront de meilleures performances cognitives et donc une moindre atteinte clinique par rapport aux patients avec un niveau d'éducation plus faible. Ces résultats sont concordants avec la théorie de Yaakov STERN [27,28,35] sur l'effet de la réserve cognitive chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer comme illustrée

par la Figure 2. Plusieurs études utilisant l'IRM ou d'autres modalités d'imagerie ont déjà exploré et soutenu la théorie de Y.STERN et sont en accord avec les résultats de notre étude [31,44].

Cependant, nous n'avons pas trouvé d'effet significatif de l'interaction entre le volume et les facteurs de réserve cognitive sur la sévérité clinique de la maladie. En d'autres termes, tous les patients, peu importe leur niveau de réserve cognitive auront une progression identique de la sévérité clinique pour une même majoration de l'atrophie. Au contraire dans le modèle théorique de Y.STERN [27], les patients avec un plus haut niveau de réserve cognitive ayant compensé plus longtemps l'effet de la pathologie, sont censés présenter un déclin cognitif plus rapide comme illustré sur la Figure 2. Les études ont longtemps été mitigées à ce sujet : chez les sujets sains, il semblerait que la rapidité du déclin cognitif ne soit pas influencée par la réserve cognitive [44,103], alors que chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, plusieurs études longitudinales appuient le modèle théorique de Y.STERN [103,104]. Le fait que notre étude soit transversale avec des patients présentant une altération cognitive faible à modérée, pourrait expliquer que nous n'ayons pas pu démontrer cet effet.

Par ailleurs, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence, chez des patients avec un même niveau d'atrophie, d'influence des autres facteurs estimés associés à la réserve cognitive (activité sportive, environnement social) sur les performances cognitives. Les études déjà réalisées sur ces autres variables, dans des populations de sujets sains ou atteints de maladie d'Alzheimer, sont plus rares et les résultats sont plus mitigés que ceux sur le niveau d'éducation ou l'activité professionnelle, bien qu'un certain nombre d'études rapportent un effet bénéfique de ces activités [41,44,50,105]. Ces disparités sont en lien avec des méthodes de recueil des facteurs et d'analyse de

la réserve cognitive différentes, comme on peut particulièrement l'observer dans une étude de Ko et al datant de 2022 [68]. Dans notre étude, les informations concernant les activités de loisirs recueillies rétrospectivement, ne sont le reflet que d'une petite et tardive partie de la réserve cognitive qui se construit sur l'ensemble de la vie du patient. Ce recueil pourrait expliquer ce manque de corrélation avec la sévérité clinique. Au contraire, le niveau socio-éducatif, la qualification professionnelle et la durée de travail sont des variables jouant sur l'ensemble de la vie du patient et sont donc dans notre étude, plus représentatives de la réserve cognitive.

Enfin, nous avons également recueilli dans cette étude un certain nombre de facteurs de risque vasculaire et de comorbidités, notamment pour s'assurer qu'il ne s'agisse pas de facteurs confondants. Nous avons mis en évidence, qu'à un même niveau d'atrophie, les patients diabétiques avaient de moins bonnes performances cognitives que les patients non diabétiques. Nous rappelons que nous avons exclu les patients avec un profil clinique ou d'imagerie pouvant orienter vers une origine vasculaire des troubles cognitifs. Certaines études d'imagerie chez des patients diabétiques mettaient en évidence des modifications de l'intégrité micro-structurale de la substance blanche et grise et une altération des systèmes de connectivité fonctionnelle qui pourrait expliquer une altération des fonctions cognitives sans que cela ait un lien avec une majoration de l'atrophie chez ces patients [106]. De ce fait, nous pourrions également conclure que le diabète est un facteur jouant en défaveur de la réserve cognitive (altération fonctionnelle) mais également possiblement sur la réserve cérébral (altération structurelle).

Un résultat assez étonnant était celui de l'effet bénéfique retrouvé dans notre étude de la dyslipidémie sur les performances cognitives selon notre modèle multivarié utilisant l'AIC (Tableau 4). Cependant, ce résultat pourrait être en lien avec un biais statistique

de surajustement aux données : en effet lors de l'étape de sélection des variables, elle n'influçait pas de manière significative la MATTIS4 et était à la limite de la significativité dans le modèle AIC. Ce biais pourrait expliquer que cette variable ne ressorte pas significative dans le modèle multivarié plus parcimonieux réalisé à l'aide du BIC. Aucun autre facteur recueilli n'influçait significativement la sévérité clinique. Finalement notre modèle prédictif incluant le volume cérébral normalisé, le niveau d'éducation, le diabète, l'âge et le sexe expliquait à 25% la variance de la MATTIS4.

Pour la dernière partie de ce travail, nous avons décidé d'analyser de manière qualitative des patients aux extrêmes de notre modèle de prédiction, soit les patients ayant une très bonne (groupe 1) ou très mauvaise réserve cognitive (groupe 2), en prenant notamment en compte l'éducation. Les caractéristiques recueillies sur ces patients sont exposées dans le Tableau 6 et le Tableau 7.

Comme détaillé dans la partie résultat, si on compare ces populations :

Concernant le niveau d'éducation, la qualification professionnelle et la durée de travail : les deux groupes présentent environ le même nombre de patients avec un niveau d'éducation supérieur, mais ce que l'on note, c'est la différence du nombre d'année postbac qui est supérieure dans le groupe à haute réserve cognitive par rapport au groupe 2. Par ailleurs dans le groupe 1, la plupart des patients ayant un niveau d'éducation supérieur ont effectivement exercé un métier à qualification supérieure, ce qui est moins le cas dans le groupe 2 et dans notre population en général. La durée de travail semble également distinguer ces deux groupes avec des patients ayant travaillé toute leur carrière dans le groupe 1 au contraire du groupe 2 ou plusieurs patients n'avaient pas d'activité professionnelle ou l'avaient interrompue de manière prolongée, notamment ceux avec un haut niveau d'éducation (par exemple la patiente 11 du groupe 2). Ces constatations sont concordantes avec l'idée d'une

réserve cognitive dynamique, non immuable et se modifiant tout au long de la vie. Ce que l'on semble observer également, c'est que les patients avec une haute réserve cognitive bénéficie de la diversité des activités cognitivement stimulantes plutôt que de leur fréquence, ce qui est assez concordant avec certaines données de la littérature [57]. Au vu de ces observations et de la littérature actuelle [56] il serait intéressant de développer et de standardiser, un score composite de réserve cognitive qui prendrait en compte ces facteurs et leurs interactions.

Lorsqu'on analyse les trajectoires cognitives individuelles des patients du groupe 1, on semble retrouver de manière assez intéressante, l'effet décrit par Y. STERN : des patients qui présentent pendant longtemps une sévérité clinique légère puis qui, à un certain moment, se dégradent beaucoup plus rapidement.

Une autre découverte intéressante dans cette partie est la mise en évidence chez le groupe 2, d'IRM cérébrales relativement conservées au vu de de leur état cognitif. Il se pourrait que, chez certains patients, l'IRM soit particulièrement peu fiable pour analyser la neurodégénérescence. Il est ainsi possible qu'un sous-groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, bénéficie davantage de modalités d'imagerie comme la TEP pour évaluer la sévérité de leur maladie.

Cette analyse qualitative met cependant clairement en évidence, que pour certains patients, nous n'expliquons pas, au vu de leur profil, leur bonne ou mauvaise réserve cognitive. Ainsi il reste encore de nombreux aspect à comprendre et à explorer sur ce concept de réserve cognitive.

### 3 Avantages et limites

Un des principaux points forts de notre étude est son effectif permettant ainsi, par sa puissance, de conforter nos résultats. Elle est innovante dans la recherche d'une application clinique au modèle de prédiction BrainAge qui reste pour le moment un outil principalement utilisé dans le domaine de la recherche. Il s'agit également à notre connaissance de la seule étude comparant les capacités prédictives de ce modèle pour évaluer la sévérité clinique d'une population atteinte de maladie d'Alzheimer, aux capacités prédictives de technique de volumétrie plus classique. Pour la réserve cognitive, nous avons pu recueillir un bon nombre de facteurs estimés associés à la réserve cognitive et également étudier leurs interactions avec des résultats concordants avec ceux de la littérature augmentant la validité externe de notre étude.

Une des limites de notre travail, est son caractère monocentrique et rétrospectif. Ce dernier facteur diminue la fiabilité de certains facteurs recueillis, et expose cette étude à un biais de rappel, notamment pour les données comme l'activité sportive et l'environnement social. L'âge relativement jeune de notre population de MA pose un problème de généralisation de nos résultats concernant la supériorité prédictive du volume normalisé par rapport au CPAD, qui étaient tous les deux médiocres pour les patients de plus de 67 ans. Ces derniers représentent cependant en population générale une majorité des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, notre étude utilisant le modèle de prédiction Lillois BrainAge, ces résultats ne sont pas généralisables à l'ensemble des modèles de prédiction. On peut cependant nuancer ce propos par le fait que les capacités des différents modèles BrainAge pour prédire l'âge sont relativement comparables, et que nos résultats sont franchement significatifs. En ce qui concerne la partie étudiant la réserve cognitive, l'utilisation du score de la MATTIS4 comme reflet de la sévérité clinique pourrait avoir influencé nos

résultats en faveur d'un effet positif du niveau socio-culturel, effet connu dans les groupes de population saine, avec nécessité d'ajustement sur cette variable. Cependant dans notre population atteinte de MA (et donc non saine), nous avons utilisé ce score pour évaluer la sévérité clinique, c'est le score brut qui est ici intéressant. Dans ce cadre nous retrouvons bien une influence positive de l'éducation sur la sévérité clinique de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs le niveau socio-éducatif n'est pas une variable pure, elle est très souvent associée à une meilleure qualité de vie, un meilleur suivi médical et donc un dépistage plus précoce de la maladie ainsi qu'à d'autres cofacteurs menant à une prise en charge plus rapide et efficace pouvant influencer de nombreuses manières l'évolution et la sévérité clinique. Enfin le schéma transversal de ce travail limite l'étude de la réserve cognitive dans cette pathologie, qui est un processus dynamique et changeant. Son étude de manière longitudinale semble plus adaptée à sa compréhension et à son étude.

## 4 Perspectives

Notre modèle final incluant le marqueur radiologique de neurodégénérescence et le niveau d'éducation n'explique que moins d'un tiers de la sévérité clinique de la maladie d'Alzheimer. Cette constatation, associée à l'analyse qualitative de nos patients aux profils extrêmes, souligne d'une part que l'atrophie cérébrale constitue un biomarqueur radiologique peu représentatif de la sévérité clinique, et d'autre part qu'une part importante de la réserve cognitive reste encore inexpliquée et mérite d'être explorée. L'imagerie reste et paraît une voie privilégiée pour cette exploration ; le développement et la perfection des outils radiologiques, permettra probablement dans les années à venir de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la réserve cognitive et les facteurs l'influençant. Ainsi une utilisation différente du modèle de prédiction BrainAge, soit de manière longitudinale ou en se basant sur des zones plus spécifiques de la MA, pourrait permettre une étude plus précise de cette réserve cognitive.

La hausse prévue du nombre de personnes atteintes de maladies neurodégénératives à venir, avec au premier plan la maladie d'Alzheimer, souligne l'urgence de solutions concrètes. Identifier et comprendre les facteurs pouvant protéger ou ralentir l'évolution de ces pathologies pourraient apporter des bénéfices significatifs, que ce soit seuls ou en complément des thérapies émergentes.

# Conclusion

L'étude de la réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer nécessite une meilleure compréhension des mécanismes et facteurs l'influençant. Dans notre étude le modèle de prédiction BrainAge en l'état actuel, ne s'est pas révélé être un meilleur marqueur de neurodégénérescence que le volume cérébral normalisé, dans cette maladie. Le niveau socio-éducatif reste le principal facteur connu à l'heure actuel associé à la réserve cognitive et influençant positivement le retentissement de la pathologie.

Le perfectionnement et l'essor de nouvelles techniques d'imagerie offrent des perspectives prometteuses pour l'exploration de la réserve cognitive.

# Liste des tables

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Caractéristiques de la population .....                                                                                        | 33 |
| Tableau 2 : Valeur du Bayesian Information Criterion (BIC) en fonction des différents modèles .....                                        | 38 |
| Tableau 3 : Analyse indépendante des facteurs influençant la MATTIS4 et le rapport entre le volume cérébral normalisé et la MATTTIS4 ..... | 43 |
| Tableau 4 : Modèle AIC .....                                                                                                               | 45 |
| Tableau 5 : Modèle BIC .....                                                                                                               | 46 |
| Tableau 6 : Patients avec une bonne réserve cognitive .....                                                                                | 48 |
| Tableau 7: Patients avec une mauvaise réserve cognitive .....                                                                              | 49 |

# Liste des figures

|                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Concepts de réserve cognitive et cérébral.....                                                                                                | 12 |
| Figure 2 : Illustration de la théorie de l'effet de la réserve cognitive sur la relation entre la maladie d'Alzheimer et son expression clinique.....    | 13 |
| Figure 3 : Concept du BrainAge.....                                                                                                                      | 18 |
| Figure 4 : Illustration de la chaîne de traitement du modèle de prédiction Brain Age                                                                     | 19 |
| Figure 5 Applications cliniques potentielles du modèle Brain Age.....                                                                                    | 20 |
| Figure 6 : Diagramme de flux.....                                                                                                                        | 30 |
| Figure 7 : Corrélation linéaire entre le volume cérébral normalisé et les scores MMSE et MATTIS4 .....                                                   | 35 |
| Figure 8 : Corrélation linéaire entre le CPAD et les scores MMSE et MATTIS4.....                                                                         | 36 |
| Figure 9 : Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs .....                            | 37 |
| Figure 10 : Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe jeune ..... | 39 |
| Figure 11 : Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe âgé .....   | 40 |
| Figure 12: Comparaison des performances du CPAD et du volume cérébral normalisé pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe amnésique..  | 41 |
| Figure 13 Comparaison des performances du CPAD et du volume pour la prédiction des scores cognitifs dans le sous-groupe non-amnésique .....              | 42 |

# Références

- [1] Scheltens P, Strooper BD, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl* 2021;397:1577–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).
- [2] World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers. NEW Front n.d.
- [3] *alzheimer\_europe\_dementia\_in\_europe\_yearbook\_2019.pdf* n.d.
- [4] Gabelle A, Guéry M, Doutriaux A, Bettayeb K. Forecasting the Prevalence of Alzheimer's Disease at Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia Stages in France in 2022. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:259–66. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.22>.
- [5] Helmer C. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international n.d.
- [6] Alpérovitch A, Amouyel P, Dartigues J-F, Ducimetière P, Mazoyer B, Ritchie K, et al. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités. *C R Biol* 2002;325:665–72. [https://doi.org/10.1016/S1631-0691\(02\)01476-2](https://doi.org/10.1016/S1631-0691(02)01476-2).
- [7] Rochoy M, Chazard E, Bordet Ré. Épidémiologie des troubles neurocognitifs en France 2025.
- [8] Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriacombe S, et al. Paquid 2012: illustration and overview. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement* 2012;10:325–31. <https://doi.org/10.1684/pnv.2012.0353>.
- [9] Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Front Med* 2024;11:1474043. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1474043>.
- [10] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484–96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1).
- [11] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2018;14:535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- [12] Knopman DS, Petersen RC, Jack CR. A brief history of “Alzheimer disease”: Multiple meanings separated by a common name. *Neurology* 2019;92:1053–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007583>.
- [13] Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's

- Association Workgroup. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2024;20:5143–69. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>.
- [14] Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol* 2022;21:66–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6).
  - [15] Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levälahti E, Helisalmi S, et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75:462–70. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4365>.
  - [16] World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
  - [17] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015;385:2255–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
  - [18] Villain N, Planche V, Lilamand M, Cordonnier C, Soto-Martin M, Mollion H, et al. Lecanemab for early Alzheimer's disease: Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics. *J Prev Alzheimers Dis* 2025;12:100094. <https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100094>.
  - [19] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.
  - [20] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;388:9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
  - [21] Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018;14:653–66. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0070-3>.
  - [22] Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017;177:51–8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>.
  - [23] Gurland B, Wilder D, Cross P, Lantigua R, Teresi J, Barrett V, et al. Relative Rates of Dementia By Multiple Case Definitions, Over Two Prevalence Periods, In Three Sociocultural Groups. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;3:6–20. <https://doi.org/10.1097/00019442-199524310-00002>.
  - [24] Zhang MY, Katzman R, Salmon D, Jin H, Cai GJ, Wang ZY, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol* 1990;27:428–37. <https://doi.org/10.1002/ana.410270412>.

- [25] Kittner SJ, White LR, Farmer ME, Wolz M, Kaplan E, Moes E, et al. Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *J Chronic Dis* 1986;39:163–70. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90019-6).
- [26] Berkman LF. The association between educational attainment and mental status examinations: of etiologic significance for senile dementias or not? *J Chronic Dis* 1986;39:171–5. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90020-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90020-2).
- [27] Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>.
- [28] Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448–60. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>.
- [29] Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993;7:273–95. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.273>.
- [30] Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain Reserve, Cognitive Reserve, Compensation, and Maintenance: Operationalization, Validity, and Mechanisms of Cognitive Resilience. *Neurobiol Aging* 2019;83:124–9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>.
- [31] Pappaletta C, Carrarini C, Miraglia F, Vecchio F, Rossini PM. Cognitive resilience/reserve: Myth or reality? A review of definitions and measurement methods. *Alzheimers Dement* 2024;20:3567–86. <https://doi.org/10.1002/alz.13744>.
- [32] Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2020;16:1305–11. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>.
- [33] Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* 2012;16:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>.
- [34] Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O’Neil JP, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low  $\beta$ -amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012;69:623–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2748>.
- [35] Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6).
- [36] Stern Y. How Can Cognitive Reserve Promote Cognitive and Neurobehavioral Health? *Arch Clin Neuropsychol* 2021;36:1291–5. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab049>.
- [37] Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441–54. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>.
- [38] Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer’s disease. *JAMA* 1994;271:1004–10.

- [39] Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236–42. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2236>.
- [40] Manly JJ, Touradji P, Tang M-X, Stern Y. Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:680–90. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.680.14579>.
- [41] Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1749–54. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.12.1749>.
- [42] Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53:1942–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1942>.
- [43] Song S, Stern Y, Gu Y. Modifiable lifestyle factors and cognitive reserve: A systematic review of current evidence. *Ageing Res Rev* 2022;74:101551. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101551>.
- [44] Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:1. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>.
- [45] Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002;59:1737–46. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1737>.
- [46] Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE* 2012;7:e38268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>.
- [47] Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Marcus DS, Benzinger TLS, Mintun MA, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. *Arch Neurol* 2011;68:1145–51. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.192>.
- [48] Then FS, Luck T, Heser K, Ernst A, Posselt T, Wiese B, et al. Which types of mental work demands may be associated with reduced risk of dementia? *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2017;13:431–40. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.008>.
- [49] Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60:P251–258. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.5.p251>.
- [50] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7).
- [51] Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:485–90. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb06093.x>.
- [52] Roberts RO, Cha RH, Mielke MM, Geda YE, Boeve BF, Machulda MM, et al. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years

- and older. *Neurology* 2015;84:1854–61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001537>.
- [53] Dufouil C, Pereira E, Chêne G, Glymour MM, Alperovitch A, Saubusse E, et al. Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2014;29:353–61. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9906-3>.
  - [54] Cadar D, Lassale C, Davies H, Llewellyn DJ, Batty GD, Steptoe A. Individual and Area-Based Socioeconomic Factors Associated With Dementia Incidence in England: Evidence From a 12-Year Follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *JAMA Psychiatry* 2018;75:723–32. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1012>.
  - [55] Dekhtyar S, Wang H-X, Fratiglioni L, Herlitz A. Childhood school performance, education and occupational complexity: a life-course study of dementia in the Kungsholmen Project. *Int J Epidemiol* 2016;45:1207–15. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw008>.
  - [56] Khalaila R, Dintica C, Yaffe K. The Association Between Cognitive Reserve and Cognitive Trajectories Among Older Adults. *Innov Aging* 2024;8:igae014. <https://doi.org/10.1093/geroni/igae014>.
  - [57] Carlson MC, Parisi JM, Xia J, Xue Q-L, Rebok GW, Bandeen-Roche K, et al. Lifestyle activities and memory: variety may be the spice of life. The women's health and aging study II. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2012;18:286–94. <https://doi.org/10.1017/S135561771100169X>.
  - [58] Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;32:371–5. <https://doi.org/10.1002/ana.410320311>.
  - [59] Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtoff V, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology* 2008;71:1342–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327670.62378.c0>.
  - [60] Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 1997;154:165–72. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.165>.
  - [61] Rentz DM, Mormino EC, Papp KV, Betensky RA, Sperling RA, Johnson KA. Cognitive resilience in clinical and preclinical Alzheimer's disease: the Association of Amyloid and Tau Burden on cognitive performance. *Brain Imaging Behav* 2017;11:383–90. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9640-4>.
  - [62] Roe CM, Mintun MA, D'Angelo G, Xiong C, Grant EA, Morris JC. Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol* 2008;65:1467–71. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.11.1467>.
  - [63] Hoenig MC, Bischof GN, Hammes J, Faber J, Fliessbach K, van Eimeren T, et al. Tau pathology and cognitive reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017;57:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.004>.
  - [64] Steffener J, Reuben A, Rakitin BC, Stern Y. Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve.

- Brain Imaging Behav 2011;5:212–21. <https://doi.org/10.1007/s11682-011-9125-4>.
- [65] Franzmeier N, Buerger K, Teipel S, Stern Y, Dichgans M, Ewers M, et al. Cognitive reserve moderates the association between functional network anti-correlations and memory in MCI. *Neurobiol Aging* 2017;50:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.013>.
  - [66] Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1114–24. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>.
  - [67] Serra L, Cercignani M, Petrosini L, Basile B, Perri R, Fadda L, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive reserve in Alzheimer disease. *Rejuvenation Res* 2011;14:143–51. <https://doi.org/10.1089/rej.2010.1103>.
  - [68] Ko K, Yi D, Byun MS, Lee JH, Jeon SY, Kim WJ, et al. Cognitive reserve proxies, Alzheimer pathologies, and cognition. *Neurobiol Aging* 2022;110:88–95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.10.005>.
  - [69] Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund L-O, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease--evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology* 2012;54:929–38. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1005-0>.
  - [70] Van Oostveen WM, De Lange ECM. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *Int J Mol Sci* 2021;22:2110. <https://doi.org/10.3390/ijms22042110>.
  - [71] Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev* 2016;30:25–48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>.
  - [72] Tartiere AG, Freije JMP, López-Otín C. The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Front Aging* 2024;5:1334261. <https://doi.org/10.3389/fragi.2024.1334261>.
  - [73] Franke K, Bublak P, Hoyer D, Billiet T, Gaser C, Witte OW, et al. In vivo biomarkers of structural and functional brain development and aging in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;117:142–64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.002>.
  - [74] Storsve AB, Fjell AM, Tamnes CK, Westlye LT, Overbye K, Aasland HW, et al. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2014;34:8488–98. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0391-14.2014>.
  - [75] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001;14:21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>.
  - [76] Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:565–81. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>.

- [77] Coupé P, Manjón JV, Lanuza E, Catheline G. Lifespan Changes of the Human Brain In Alzheimer's Disease. Sci Rep 2019;9:3998. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39809-8>.
- [78] Spulber G, Niskanen E, MacDonald S, Smilovici O, Chen K, Reiman EM, et al. Whole brain atrophy rate predicts progression from MCI to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2010;31:1601–5. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.018>.
- [79] Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. Lancet Neurol 2021;20:222–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3).
- [80] Franke K, Ziegler G, Klöppel S, Gaser C. Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: Exploring the influence of various parameters. NeuroImage 2010;50:883–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.005>.
- [81] Lea Baecker, Garcia-Dias R, Vieira S, Scarpazza C, Mechelli A. Machine learning for brain age prediction: Introduction to methods and clinical applications. eBioMedicine 2021;72:103600. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103600>.
- [82] Franke K, Gaser C. Ten Years of BrainAGE as a Neuroimaging Biomarker of Brain Aging: What Insights Have We Gained? Front Neurol 2019;10:789. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00789>.
- [83] Franke K, Gaser C. Longitudinal Changes in Individual *BrainAGE* in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. GeroPsych 2012;25:235–45. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000074>.
- [84] Azzam M, Xu Z, Liu R, Li L, Meng Soh K, Challagundla KB, et al. A review of artificial intelligence-based brain age estimation and its applications for related diseases. Brief Funct Genomics 2025;24. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elae042>.
- [85] Roca V, Kuchcinski G, Pruvo J-P, Manouvriez D, Lopes R, Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle flagship study of ageing, et al. IGUANE: A 3D generalizable CycleGAN for multicenter harmonization of brain MR images. Med Image Anal 2025;99:103388. <https://doi.org/10.1016/j.media.2024.103388>.
- [86] Gautherot M, Kuchcinski G, Bordier C, Sillaire AR, Delbeuck X, Leroy M, et al. Longitudinal Analysis of Brain-Predicted Age in Amnesic and Non-amnesic Sporadic Early-Onset Alzheimer's Disease. Front Aging Neurosci 2021;13:729635. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.729635>.
- [87] Iman Beheshti, Nugent S, Potvin O, Duchesne S. Bias-adjustment in neuroimaging-based brain age frameworks: A robust scheme. NeuroImage Clin 2019;24:102063. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102063>.
- [88] Soumya Kumari LK, Sundarajan R. A review on brain age prediction models. Brain Res 2024;1823:148668. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148668>.
- [89] Gaser C, Franke K, Klöppel S, Koutsouleris N, Sauer H, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. BrainAGE in Mild Cognitive Impaired Patients:

- Predicting the Conversion to Alzheimer's Disease. *PloS One* 2013;8:e67346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067346>.
- [90] Persson K, Leonardsen EH, Edwin TH, Knapskog A-B, Tangen GG, Selbæk G, et al. Diagnostic accuracy of brain age prediction in a memory clinic population and comparison with clinically available volumetric measures. *Sci Rep* 2023;13. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42354-0>.
  - [91] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:206–18. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
  - [92] Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:922–35. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>.
  - [93] Johnson-Greene D. Dementia Rating Scale-2 (DRS-2) By P.J. Jurica, C.L. Leitten, and S. Mattis: Psychological Assessment Resources, 2001. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:145–7. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.07.003>.
  - [94] Marson DC, Dymek MP, Duke LW, Harrell LE. Subscale validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 1997;12:269–75.
  - [95] Ji W, Wu C, He W, Niu F. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22.
  - [96] Kumar A, Newberg A, Alavi A, Moberg P, Berlin J, Miller D, et al. MRI Volumetric Studies in Alzheimer's Disease: Relationship to Clinical and Neuropsychological Variables. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994;2:21–31. <https://doi.org/10.1097/00019442-199400210-00005>.
  - [97] Beheshti I, Maikusa N, Matsuda H. The association between “Brain-Age Score” (BAS) and traditional neuropsychological screening tools in Alzheimer's disease. *Brain Behav* 2018;8:e01020. <https://doi.org/10.1002/brb3.1020>.
  - [98] Meysami S, Raji CA, Merrill DA, Porter VR, Mendez MF. Quantitative MRI Differences Between Early versus Late Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2021;36:15333175211055325. <https://doi.org/10.1177/15333175211055325>.
  - [99] Wrigglesworth J, Ward P, Harding IH, Nilaweera D, Wu Z, Woods RL, et al. Factors associated with brain ageing - a systematic review. *BMC Neurol* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02331-4>.
  - [100] Popescu SG, Glocker B, Sharp DJ, Cole JH. Local Brain-Age: A U-Net Model. *Front Aging Neurosci* 2021;13:761954. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.761954>.
  - [101] Korbacher M, Vidal-Pineiro D, Wang M-Y, van der Meer D, Wolfers T, Nakua H, et al. Cross-Sectional Brain Age Assessments Are Limited in Predicting Future Brain Change. *Hum Brain Mapp* 2025;46:e70203. <https://doi.org/10.1002/hbm.70203>.
  - [102] Vidal-Pineiro D, Wang Y, Krogsrud SK, Amlie IK, Baaré WF, Bartres-Faz D, et al. Individual variations in 'brain age' relate to early-life factors more than to

- longitudinal brain change. eLife n.d.;10:e69995.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.69995>.
- [103] Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang M-C, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017;60:164–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002>.
- [104] Yu L, Boyle P, Wilson RS, Segawa E, Leurgans S, De Jager PL, et al. A random change point model for cognitive decline in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 2012;39:73–83.  
<https://doi.org/10.1159/000339365>.
- [105] Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging* 2018;13:1593–603.  
<https://doi.org/10.2147/CIA.S169565>.
- [106] Moheet A, Mangia S, Seaquist E. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1353:60–71.  
<https://doi.org/10.1111/nyas.12807>.

# Annexe 1- Nomenclature CSP

## NOMENCLATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP) Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique

Cette nomenclature est structurée selon six grands postes qui se différencient par le premier chiffre du code :

- 1 ou 2 Agriculteurs, artisans, commerçants et chefs d'entreprises
- 3 Cadres
- 4 Techniciens, agents de maîtrise et autres professions intermédiaires
- 5 ou 6 Employés ou ouvriers

Sources : Ministère des affaires sociales du travail et de la solidarité – République Française – INSEE

### 1 AGRICULTEURS

#### **10 AGRICULTEURS** (salariés de leur exploitation)

100x Agriculteurs et éleveurs, salariés de leur exploitation

### 2 ARTISANS, COMMERCANTS ET CHEFS D'ENTREPRISES

#### **21 ARTISANS** (salariés de leur entreprise)

210x Artisans salariés de leur entreprise

#### **22 COMMERCANTS ET ASSIMILES** (salariés de leur entreprise)

220x Commerçants et assimilés, salariés de leur entreprise

#### **23 CHEFS D'ENTREPRISE DE 10 SALAIRES OU PLUS** (salariés de leur entreprise)

Chefs de grandes entreprises (500 salariés et plus)

231a Chefs de grande entreprise de 500 salariés et plus

Chefs de moyennes entreprises (de 50 à 499 salariés)

232a Chefs de moyenne entreprise, de 50 à 499 salariés

Chefs d'entreprises de 10 à 49 salariés

233a Chefs d'entreprise du bâtiment et des travaux publics, de 10 à 49 salariés

233b Chefs d'entreprise de l'industrie ou des transports, de 10 à 49 salariés

233c Chefs d'entreprise commerciale, de 10 à 49 salariés

233d Chefs d'entreprise de services, de 10 à 49 salariés

### 3 CADRES ET PROFESSIONS INTELLECTUELLES SUPERIEURES

#### **31 PROFESSIONS LIBERALES** (exercées sous statut de salarié)

Professionnels de la santé

311c Chirurgiens-dentistes

311d Psychologues, psychanalystes, psychothérapeutes (non médecins)

311e Vétérinaires

Avocats

312a Avocats

#### **33 CADRES DE LA FONCTION PUBLIQUE**

Personnels de direction

331a Personnels de direction de la fonction publique (Etat, collectivités locales, hôpitaux)

#### **Ingénieurs et personnels techniques supérieurs**

332a Ingénieurs de l'Etat et assimilés

332b Ingénieurs des collectivités locales et des hôpitaux

Personnels administratifs (hors enseignement et patrimoine)

333c Cadres de la Poste

333d Cadres administratifs de France

Télécom (statut public)

333e Autres personnels administratifs de catégorie A de l'Etat et assimilés (hors Enseignement, Patrimoine)

333f Personnel administratif de catégorie A des collectivités locales et hôpitaux publics (hors Enseignement, Patrimoine)

#### **34 PROFESSEURS, PROFESSIONS SCIENTIFIQUES**

Enseignement secondaire

341a Professeurs agrégés et certifiés de l'enseignement secondaire

341b Chefs d'établissement de l'enseignement secondaire et inspecteurs

Enseignement supérieur et recherche publique

342b Professeurs et maîtres de conférences

342c Professeurs agrégés et certifiés en fonction dans l'enseignement supérieur

342d Personnel enseignant temporaire de l'enseignement supérieur

342f Directeurs et chargés de recherche de la recherche publique

342g Ingénieurs d'étude et de recherche de la recherche publique

342h Allocataires de la recherche publique

Orientation scolaire et professionnelle

343a Psychologues spécialistes de l'orientation scolaire et professionnelle

Santé

344a Médecins hospitaliers sans activité libérale

344b Médecins salariés non hospitaliers

344c Internes en médecine, odontologie et pharmacie

344d Pharmaciens salariés

#### **35 PROFESSIONS DE L'INFORMATION, DES ARTS ET DES SPECTACLES**

Documentation, patrimoine

351a Bibliothécaires, archivistes, conservateurs et autres cadres du patrimoine

Journalisme, création littéraire

352a Journalistes (y. c. rédacteurs en chef)

352b Auteurs littéraires, scénaristes, dialoguistes

#### **Cadres de la presse écrite, de l'édition, de l'audiovisuel et des spectacles**

353a Directeurs de journaux, administrateurs de presse, directeurs d'éditions (littéraire, musicale, audiovisuelle et multimédia)

353b Directeurs, responsables de programmation et de production de l'audiovisuel et des spectacles

353c Cadres artistiques et technico-artistiques de la réalisation de l'audiovisuel et des spectacles

Artistes

354a Artistes plasticiens

354b Artistes de la musique et du chant

354c Artistes dramatiques

354e Artistes de la danse

354f Artistes du cirque et des spectacles divers

354g Professeurs d'art (hors établissements scolaires)

#### **37 CADRES ADMINISTRATIFS ET COMMERCIAUX D'ENTREPRISES**

Etat-major (grandes entreprises de 500 salariés et plus)

371a Cadres d'état-major administratifs, financiers, commerciaux des grandes entreprises

Cadres spécialistes des fonctions administratives et financières

372a Cadres chargés d'études économiques, financières, commerciales

372b Cadres de l'organisation ou du contrôle des services administratifs et financiers

372c Cadres spécialistes des ressources humaines et du recrutement

372d Cadres spécialistes de la formation

372e Juristes

372f Cadres de la documentation, de l'archivage (hors fonction publique)

Autres cadres des services administratifs et financiers

373a Cadres des services financiers ou comptables des grandes entreprises

373b Cadres des autres services administratifs des grandes entreprises

373c Cadres des services financiers ou comptables des petites et moyennes entreprises

373d Cadres des autres services administratifs des petites et moyennes entreprises

Administration commerciale, fonction commerciale

374a Cadres de l'exploitation des magasins de vente du commerce de détail

374b Chefs de produits, acheteurs du commerce et autres cadres de la mercatique

374c Cadres commerciaux des grandes entreprises (hors commerce de détail)

| NOMENCATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)                                                                          |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                                                                            |  |
| 374d Cadres commerciaux des petites et moyennes entreprises (hors commerce de détail)                                                           |  |
| <b>Publicité, relations publiques, communication</b>                                                                                            |  |
| 375a Cadres de la publicité                                                                                                                     |  |
| 375b Cadres des relations publiques et de la communication                                                                                      |  |
| <b>Cadres des services techniques et commerciaux de la banque, de la bourse, de l'assurance, de l'immobilier, cadres des marchés financiers</b> |  |
| 376a Cadres des marchés financiers                                                                                                              |  |
| 376b Cadres des opérations bancaires                                                                                                            |  |
| 376c Cadres commerciaux de la banque                                                                                                            |  |
| 376d Chefs d'établissements et responsables de l'exploitation bancaire                                                                          |  |
| 376e Cadres des services techniques des assurances                                                                                              |  |
| 376f Cadres des services techniques des organismes de sécurité sociale et assimilés                                                             |  |
| 376g Cadres de l'immobilier                                                                                                                     |  |
| <b>Hôtellerie, restauration</b>                                                                                                                 |  |
| 377a Cadres de l'hôtellerie et de la restauration                                                                                               |  |
| <b>38 INGENIEURS ET CADRES TECHNIQUES D'ENTREPRISES</b>                                                                                         |  |
| <b>Etat-major (grandes entreprises)</b>                                                                                                         |  |
| 380a Directeurs techniques des grandes entreprises                                                                                              |  |
| <b>Agriculture, eaux et forêts</b>                                                                                                              |  |
| 381a Ingénieurs et cadres d'étude et de développement de l'agriculture, la pêche, les eaux et forêts                                            |  |
| 381c Ingénieurs et cadres de production et d'exploitation de l'agriculture, la pêche, les eaux et forêts                                        |  |
| <b>Bâtiment, travaux publics</b>                                                                                                                |  |
| 382a Ingénieurs et cadres d'étude du bâtiment et des travaux publics                                                                            |  |
| 382b Architectes salariés                                                                                                                       |  |
| 382c Ingénieurs, cadres de chantier et techniciens des travaux publics du bâtiment et des travaux publics                                       |  |
| 382d Ingénieurs et cadres technico-commerciaux en bâtiment, travaux publics                                                                     |  |
| <b>Electricité, électronique</b>                                                                                                                |  |
| 383a Ingénieurs et cadres d'étude, recherche et développement en électricité, électronique                                                      |  |
| 383b Ingénieurs et cadres de fabrication en matériel électrique, électronique                                                                   |  |
| 383c Ingénieurs et cadres technico-commerciaux en matériel électrique ou électronique professionnel                                             |  |
| <b>Mécanique, travail des métaux</b>                                                                                                            |  |
| 384a Ingénieurs et cadres d'étude, recherche et développement en mécanique et travail des métaux                                                |  |
| 384b Ingénieurs et cadres de fabrication en mécanique et travail des métaux                                                                     |  |
| 384c Officiers et cadres technico-commerciaux en matériel mécanique professionnel                                                               |  |

| NOMENCATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)                                                                                        |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                                                                                          |  |
| <b>Industries de transformation (agroalimentaire, chimie, métallurgie et matériaux souples)</b>                                                               |  |
| 385a Ingénieurs et cadres d'étude, recherche et développement des industries de transformation (agroalimentaire, chimie, métallurgie, et de la communication) |  |
| 385b Ingénieurs et cadres de fabrication des industries de transformation (agroalimentaire, chimie, métallurgie, matériaux souples)                           |  |
| <b>Autres industries (imprimerie, matériaux souples, ameublement et bois, énergie)</b>                                                                        |  |
| 386a Ingénieurs et cadres d'étude, recherche et développement de la distribution d'énergie, eau                                                               |  |
| 386c Ingénieurs et cadres d'étude, recherche et développement des autres industries (imprimerie, matériaux souples, ameublement et bois)                      |  |
| 386d Ingénieurs et cadres de la production et de la distribution d'énergie, eau                                                                               |  |
| 386e Ingénieurs et cadres de fabrication des autres industries (imprimerie, matériaux souples, ameublement et bois)                                           |  |
| <b>Fonctions connexes de la production : achats industriels, logistique, méthodes, contrôle-qualité, maintenance (hors informatique), environnement</b>       |  |
| 387a Ingénieurs et cadres des achats et approvisionnements industriels                                                                                        |  |
| 387b Ingénieurs et cadres de la logistique, du planning et de l'ordonnement                                                                                   |  |
| 387c Ingénieurs et cadres des méthodes de production                                                                                                          |  |
| 387d Ingénieurs et cadres du contrôle-qualité                                                                                                                 |  |
| 387e Ingénieurs et cadres de la maintenance de l'équipement et des travaux neufs                                                                              |  |
| 387f Ingénieurs et cadres techniques de l'environnement                                                                                                       |  |
| <b>Informatique, télécommunications</b>                                                                                                                       |  |
| 388a Ingénieurs et cadres d'étude, recherche et développement en informatique                                                                                 |  |
| 388b Ingénieurs et cadres d'administration, maintenance, support et services aux utilisateurs en informatique                                                 |  |
| 388c Ingénieurs et cadres de projet, informatiques, responsables informatiques                                                                                |  |
| 388d Ingénieurs et cadres technico-commerciaux en informatique et télécommunications                                                                          |  |
| 388e Ingénieurs et cadres spécialistes des télécommunications                                                                                                 |  |
| <b>Transports (hors logistique)</b>                                                                                                                           |  |
| 389a Ingénieurs et cadres techniques des transports                                                                                                           |  |
| 389b Officiers et cadres techniques et commerciaux de aviation civile                                                                                         |  |
| 389c Officiers et cadres navigants techniques de la marine marchande                                                                                          |  |

| NOMENCATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)              |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                |  |
| <b>4. PROFESSIONS INTERMEDIAIRES</b>                                                |  |
| <b>42 PROFESSEURS DES ECOLES, INSTITUTEURS ET PROFESSIONS ASSIMILEES</b>            |  |
| <b>Ecoles maternelles et enseignement élémentaire</b>                               |  |
| 421a Instituteurs                                                                   |  |
| 421b Professeurs des écoles                                                         |  |
| <b>Autres personnels d'enseignement, personnels d'éducation</b>                     |  |
| 422a Professeurs d'enseignement général, professeurs de lycée professionnel         |  |
| 422b Maîtres auxiliaires et professeurs contractuels de l'enseignement secondaire   |  |
| 422c Conseillers principaux d'éducation                                             |  |
| 422e Surveillants et aides-éducateurs des établissements d'enseignement             |  |
| <b>Formation continue</b>                                                           |  |
| 423a Moniteurs d'école de conduite                                                  |  |
| 423b Formateurs et animateurs de formation continue                                 |  |
| <b>Education sportive, sport professionnel</b>                                      |  |
| 424a Moniteurs et éducateurs sportifs, sports professionnels                        |  |
| <b>Documentation, patrimoine</b>                                                    |  |
| 425a Sous-bibliothécaires, cadres intermédiaires du patrimoine                      |  |
| <b>43 PROFESSIONS INTERMEDIAIRES DE LA SANTE ET DU TRAVAIL SOCIAL</b>               |  |
| <b>Infirmiers, sages-femmes et professions assimilées</b>                           |  |
| 431a Cadres infirmiers et assimilés                                                 |  |
| 431b Infirmiers psychiatriques                                                      |  |
| 431c Infirmiers spécialisés (autres qu'infirmiers psychiatriques et puéricultrices) |  |
| 431d Sages-femmes                                                                   |  |
| 431f Infirmiers en soins généraux                                                   |  |
| <b>Kinésithérapeutes et spécialistes de la réduction</b>                            |  |
| 432a Masseurs-kinésithérapeutes                                                     |  |
| 432b Autres spécialistes de la réduction                                            |  |
| 433a Techniciens médicaux et aides-aideurs                                          |  |
| 433b Opticiens lunetiers et audioprothésistes                                       |  |
| 433c Autres spécialistes de l'appareillage médical                                  |  |
| 433d Préparateurs en pharmacie                                                      |  |
| 434a Cadres                                                                         |  |
| <b>Techniciens médicaux, spécialistes de l'appareillage médical</b>                 |  |
| 434b Assistants de service social                                                   |  |
| 434c Conseillers en économie sociale familiale                                      |  |
| 434d Educateurs spécialisés                                                         |  |
| 434e Moniteurs éducateurs                                                           |  |

| NOMENCATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)                                                       |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                                                         |  |
| 434f Educateurs techniques spécialisés, moniteurs d'atelier                                                                  |  |
| 434g Educateurs de jeunes enfants                                                                                            |  |
| <b>Spécialistes de l'animation socioculturelle et des loisirs</b>                                                            |  |
| 435a Directeurs de centres socioculturels et de loisirs                                                                      |  |
| 435b animateurs socioculturels et de loisirs                                                                                 |  |
| <b>44 CLERGE, RELIGIEUX</b>                                                                                                  |  |
| 441a Clergé séculier                                                                                                         |  |
| 441b Clergé régulier                                                                                                         |  |
| <b>45 PROFESSIONS INTERMEDIAIRES ADMINISTRATIVES DE LA FONCTION PUBLIQUE</b>                                                 |  |
| 451a Professions intermédiaires de la Poste                                                                                  |  |
| 451b Professions intermédiaires des télécommunications de France Telecom (gratuit public)                                    |  |
| 451c Autres personnels administratifs de catégorie B de l'Etat et assimilés (hors Enseignement, Patrimoine)                  |  |
| 451d Professions intermédiaires administratives des collectivités locales                                                    |  |
| 451e Professions intermédiaires administratives des hôpitaux                                                                 |  |
| <b>46 PROFESSIONS INTERMEDIAIRES ADMINISTRATIVES ET COMMERCIALES DES ENTREPRISES</b>                                         |  |
| <b>Secrétaires de niveau supérieur, maîtres des services administratifs d'entreprise</b>                                     |  |
| 461a Secrétaire de direction, assistants de direction (non cadres)                                                           |  |
| 461c Secrétaire de niveau supérieur (non cadres, hors secrétaires de direction)                                              |  |
| 461d Maître et techniciens des services financiers ou comptables                                                             |  |
| 461e Maître et techniciens des services juridiques ou du personnel                                                           |  |
| 461f Maître et techniciens administratifs des autres services administratifs                                                 |  |
| <b>Maîtres des magasins de vente, fonction achat, administration commerciale</b>                                             |  |
| 462a Chefs de petites surfaces de vente                                                                                      |  |
| 462b Maîtres de l'exploitation des magasins de vente                                                                         |  |
| 462c Acheteurs non classés cadres, aides-acheteurs                                                                           |  |
| 462d Animateurs commerciaux des magasins de vente, marchands (non cadres)                                                    |  |
| 462e Autres professions intermédiaires commerciales (sauf techniciens des forces de vente)                                   |  |
| <b>Techniciens des forces de vente, représentants</b>                                                                        |  |
| 463a Techniciens commerciaux et technico-commerciaux, représentants en informatique                                          |  |
| 463b Techniciens commerciaux et technico-commerciaux, représentants en biens d'équipement, en biens intermédiaires, commerce |  |

| NOMENCATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)                                                                                              |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                                                                                                |  |
| 463c Techniciens commerciaux et technico-commerciaux, représentants en biens de consommation auprès d'entreprises                                                   |  |
| 463d Techniciens commerciaux et technico-commerciaux, représentants en biens de consommation auprès d'entreprises                                                   |  |
| 463e Techniciens commerciaux, représentants auprès de particuliers (hors banque, assurance, informatique)                                                           |  |
| 464a Assistants de la publicité, des relations publiques                                                                                                            |  |
| 464b Interprètes, traducteurs                                                                                                                                       |  |
| <b>Publicité, relations publiques, communication</b>                                                                                                                |  |
| 465a Expression artistique, spectacles                                                                                                                              |  |
| 465b Services techniques et commerciaux de la banque, des assurances et des services sociaux                                                                        |  |
| 465c Concocteurs et assistants techniques des arts graphiques, de la mode et de la décoration                                                                       |  |
| 465d Assistants techniques de la réalisation des spectacles vivants et audiovisuels                                                                                 |  |
| 465e Photographes                                                                                                                                                   |  |
| 465a Responsables commerciaux et administratifs des transports de voyageurs (non cadres)                                                                            |  |
| 465b Responsables commerciaux et administratifs des transports de marchandises (non cadres)                                                                         |  |
| 465c Responsables d'exploitation des transports de voyageurs et de marchandises (non cadres)                                                                        |  |
| 467a Chargés de clientèle bancaire                                                                                                                                  |  |
| 467b Techniciens des opérations bancaires                                                                                                                           |  |
| 467c Professions intermédiaires techniques et commerciales des assurances                                                                                           |  |
| 467d Professions intermédiaires techniques des organismes de sécurité sociale                                                                                       |  |
| 468a Maîtrise de restauration : salle et service                                                                                                                    |  |
| 468b Maîtrise de l'hébergement : hall et étages                                                                                                                     |  |
| <b>47 TECHNICIENS (sauf techniciens tertiaires)</b>                                                                                                                 |  |
| <b>Agriculture, eaux et forêts</b>                                                                                                                                  |  |
| 471a Techniciens d'étude et de conseil agricole, eaux et forêts                                                                                                     |  |
| 471b Techniciens de production et de contrôle de la production en agriculture, eaux et forêts                                                                       |  |
| <b>Bâtiment, travaux publics</b>                                                                                                                                    |  |
| 472a Dessinateurs en bâtiment, travaux publics                                                                                                                      |  |
| 472b Géomètres, topographes                                                                                                                                         |  |
| 472c Méteurs et techniciens divers du bâtiment et des travaux publics                                                                                               |  |
| 472d Techniciens des travaux publics d'Etat, techniciens des travaux publics d'Etat, techniciens des travaux publics d'Etat, techniciens des travaux publics d'Etat |  |
| 473a Dessinateurs en électricité,                                                                                                                                   |  |

| NOMENCATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                                                                      |  |
| 473b Techniciens de recherche-développement et des méthodes de fabrication en électricité, électronique et électronique                   |  |
| 473c Techniciens de fabrication et de contrôle-qualité en électricité, électronique et électronique                                       |  |
| <b>Mécanique, travail des métaux</b>                                                                                                      |  |
| 474a Dessinateurs en construction mécanique et travail des métaux                                                                         |  |
| 474b Techniciens de construction mécanique et des méthodes de fabrication en construction mécanique et travail des métaux                 |  |
| 474c Techniciens de fabrication et de contrôle-qualité en construction mécanique et travail des métaux                                    |  |
| <b>Industries de transformation (agroalimentaire, chimie, métallurgie et matériaux souples)</b>                                           |  |
| 475a Techniciens de recherche-développement et des méthodes de production des industries de transformation                                |  |
| 475b Techniciens de production et de contrôle-qualité des industries de transformation                                                    |  |
| <b>Autres industries (imprimerie, matériaux souples, ameublement et bois)</b>                                                             |  |
| 476a Assistants techniques, techniciens des industries de transformation et du bois                                                       |  |
| 476b Techniciens de l'industrie des matériaux souples, de l'ameublement et du bois                                                        |  |
| <b>Fonctions connexes de la production : logistique, maintenance (hors informatique), environnement</b>                                   |  |
| 477a Techniciens de la logistique, du planning et de l'ordonnement                                                                        |  |
| 477b Techniciens d'installation et de maintenance des équipements industriels (électriques, électroniques, mécaniques, hors informatique) |  |
| 477c Techniciens d'installation et de maintenance des équipements non industriels (hors informatique et hors environnement)               |  |
| 477d Techniciens de l'environnement et du traitement des pollutions                                                                       |  |
| <b>Informatique et télécommunications</b>                                                                                                 |  |
| 478a Techniciens d'étude et de développement en informatique                                                                              |  |
| 478b Techniciens de production, d'installation en informatique, de maintenance, support et services aux utilisateurs en informatique      |  |
| 478c Techniciens des télécommunications et de l'informatique des réseaux                                                                  |  |
| <b>Techniciens experts et techniciens de la recherche publique</b>                                                                        |  |
| 479a Techniciens des laboratoires de recherche publique ou de l'enseignement technique                                                    |  |
| 479b Chefs de niveau technique, techniciens divers                                                                                        |  |

**NOMENCLATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)**

| 48 CONTREMAÎTRES, AGENTS DE MAÎTRISE (maîtrise administrative exclue)                                                      | EMPLOYÉS salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agriculture, eaux et forêts, métiers de la mer</b>                                                                      | <b>5 EMPLOYES</b>                                                                                                  |
| 480a Contremaîtres et agents d'encadrement (non cadres) en agriculture, sylviculture                                       | <b>52 EMPLOYES CIVILS ET AGENTS DE SERVICE DE LA FONCTION PUBLIQUE</b>                                             |
| 480b Maîtres d'équipage de la marine marchande et de la pêche                                                              | Employés de la Poste et de France Télécom (statut public)                                                          |
| <b>Bâtiment, travaux publics</b>                                                                                           | 521a Employés de la Poste                                                                                          |
| 481a Conducteurs de travaux (non cadres)                                                                                   | 521b Employés de France Télécom (statut public)                                                                    |
| 481b Chefs de chantier (non cadres)                                                                                        | <b>Adjointes administratifs de la fonction publique (y. c. enseignement)</b>                                       |
| <b>Électricité, électronique</b>                                                                                           | 523b Adjointes administratifs de l'Etat et assimilés (sauf Poste, France Télécom)                                  |
| 482a Agents de maîtrise en fabrication de matériel électrique, électronique                                                | 523c Adjointes administratifs des collectivités locales                                                            |
| <b>Construction mécanique, travail des métaux</b>                                                                          | 523d Adjointes administratifs s des hôpitaux publics                                                               |
| 483a Agents de maîtrise en construction mécanique, travail des métaux                                                      | <b>Agents administratifs de la fonction publique (y. c. enseignement)</b>                                          |
| <b>Industries de transformation (agroalimentaire, chimie, métallurgie, matériaux lourds)</b>                               | 524b Agents administratifs de l'Etat et assimilés (sauf Poste, France Télécom)                                     |
| 484a Agents de maîtrise en agroalimentaire, chimie, métallurgie, matériaux lourds                                          | 524c Agents administratifs des collectivités locales                                                               |
| 484b Agents de maîtrise en fabrication : métallurgie, matériaux lourds et autres industries de transformation              | 524d Agents administratifs des hôpitaux publics                                                                    |
| <b>Autres industries (imprimerie, matériaux souples, ameublement et bois, énergie, eau)</b>                                | <b>Agents de service de la fonction publique (y. c. enseignement) et assimilés (hôpitaux et cliniques privées)</b> |
| 485a Agents de maîtrise et techniciens en production et distribution d'énergie, eau, chauffage                             | 525a Agents de service des établissements primaires                                                                |
| 485b Agents de maîtrise en fabrication des autres industries (imprimerie, matériaux souples, ameublement et bois)          | 525b Agents de service des autres établissements d'enseignement                                                    |
| <b>Maintenance, entretien, travaux neufs</b>                                                                               | 525c Agents de service de la fonction publique (sauf écoles, hôpitaux)                                             |
| 486a Agents de maîtrise en maintenance, installation en électricité et électronique                                        | 525d Agents de service hospitaliers                                                                                |
| 486b Agents de maîtrise en maintenance, installation en mécanique, installation en électricité et électronique             | <b>Aides-soignants et professions assimilées</b>                                                                   |
| 486c Agents de maîtrise en maintenance, installation en électricité et électronique                                        | 526a Aides-soignants                                                                                               |
| 486d Agents de maîtrise en maintenance, installation en mécanique, installation en électricité et électronique             | 526b Assistants dentaires, médicaux et vétérinaires, aides de techniciens médicaux                                 |
| 486e Agents de maîtrise en entretien général, installation, travaux neufs (hors mécanique, électromécanique, électronique) | 526c Auxiliaires de puériculture                                                                                   |
| <b>Entrepôt, magasinage, maintenance</b>                                                                                   | 526d Aides médico-psychologiques                                                                                   |
| 487a Responsables d'entrepôt, de magasinage                                                                                | 526e Ambulanciers                                                                                                  |
| 487b Responsables du tri, de l'emballage, de l'expédition et autres responsables de la manutention                         | <b>53 AGENTS DE SURVEILLANCE</b>                                                                                   |
| <b>Restauration</b>                                                                                                        | Pompier, agents de surveillance des espaces naturels et du patrimoine                                              |
| 488a Maîtrise de restauration : cuisine/production                                                                         | 533a Pompier                                                                                                       |
| 488b Maîtrise de restauration : gestion d'établissement                                                                    | 533b Agents techniques forestiers, gardes des espaces naturels                                                     |
|                                                                                                                            | 533c Agents de surveillance du patrimoine des monuments historiques                                                |
|                                                                                                                            | <b>Agents de sécurité et de surveillance</b>                                                                       |
|                                                                                                                            | 533d Agents civils de sécurité et de surveillance                                                                  |
|                                                                                                                            | 533e Convoyeurs de fonds, gardes du corps, enquêteurs privés et métiers assimilés                                  |
|                                                                                                                            | <b>54 EMPLOYES ADMINISTRATIFS D'ENTREPRISE</b>                                                                     |
|                                                                                                                            | <b>Accueil et information</b>                                                                                      |
|                                                                                                                            | 541a Agents d'accueil qualifiés, hôtesse d'accueil et d'information                                                |
|                                                                                                                            | 541b Agents d'accueil non qualifiés                                                                                |
|                                                                                                                            | 541d Standardiste téléphonistes                                                                                    |

-4-

**NOMENCLATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)**

| 554a Vendeurs de tabac, presse et articles divers                                     | Secrétariat, dactylographie                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 554b Secrétaires                                                                      | 552b Dactylographes (sans secrétaire), opérateurs de traitement de texte                                     |
| 554c Comptables ou financiers                                                         | <b>Services comptables et administratifs</b>                                                                 |
| 554d Comptables non qualifiés des services comptables ou financiers                   | 553b Employés qualifiés des services comptables ou financiers                                                |
| 554e Comptables non qualifiés des services comptables ou financiers                   | 553c Employés qualifiés des services du personnel et des services juridiques                                 |
| 554f Comptables non qualifiés des services commerciaux des entreprises (hors 554e)    | 553d Employés qualifiés des services commerciaux des entreprises                                             |
| 554g Employés administratifs non qualifiés                                            | 553e Employés administratifs non qualifiés                                                                   |
| <b>Informatique</b>                                                                   | 554a Employés et opérateurs d'exploitation en informatique                                                   |
| 554a Employés et opérateurs d'exploitation en informatique                            | <b>Services techniques et commerciaux de la banque, des assurances et des organismes de sécurité sociale</b> |
| 554b Employés des services techniques de la banque                                    | 554c Employés des services techniques des assurances                                                         |
| 554c Employés des services techniques des assurances                                  | 554d Employés des services techniques des organismes de sécurité sociale et assimilés                        |
| 554d Employés des services techniques des organismes de sécurité sociale et assimilés | <b>Transport, tourisme</b>                                                                                   |
| 554e Conducteurs des transports                                                       | 556a Conducteurs des transports                                                                              |
| 554f Agents des services commerciaux des transports de voyageurs et du tourisme       | 556b Assistants administratifs d'exploitation des transports de marchandises                                 |
| 554g Hôtesse de l'air et stewards                                                     | 556c Hôtesse de l'air et hôtesses d'accompagnement (transports, tourisme)                                    |
| 554h Autres agents et hôtesses d'accompagnement (transports, tourisme)                | <b>55 EMPLOYES DE COMMERCE</b>                                                                               |
| <b>Approvisionnement, étiquetage</b>                                                  | 551a Employés de libre-service du commerce et magasiniers                                                    |
| 551a Employés de libre-service du commerce et magasiniers                             | <b>Caisse</b>                                                                                                |
| 551b Caissiers de magasin                                                             | 552a Caissiers de magasin                                                                                    |
| <b>Vente non spécialisée</b>                                                          | 553a Vendeurs polyvalents des grands magasins                                                                |
| 553a Vendeurs polyvalents des grands magasins                                         | 553c Autres vendeurs non spécialisés                                                                         |
| <b>Vente spécialisée (par domaines)</b>                                               | 554a Vendeurs en alimentation                                                                                |
| 554a Vendeurs en alimentation                                                         | 554b Vendeurs en ameublement, décoration                                                                     |
| 554b Vendeurs en ameublement, décoration                                              | 554c Vendeurs en droguerie, bazar, quincaillerie, bricolage                                                  |
| 554c Vendeurs en droguerie, bazar, quincaillerie, bricolage                           | 554d Vendeurs du commerce de fleurs                                                                          |
| 554d Vendeurs du commerce de fleurs                                                   | 554e Vendeurs en produits de beauté, cosmétiques                                                             |
| 554e Vendeurs en produits de beauté, cosmétiques                                      | 554f Vendeurs en produits de beauté, cosmétiques                                                             |
| 554f Vendeurs en produits de beauté, cosmétiques                                      | 554g Vendeurs de biens culturels (livres, disques, multimédia, objets d'art)                                 |

-5-

**NOMENCLATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)**

| 622a Cableurs qualifiés en électronique (prototypage, unité, petite série)                                                        | Travail des métaux                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 622a Cableurs qualifiés en électronique (prototypage, unité, petite série)                                                        | 623a Chaudronniers-tôliers                                                                                                                |
| 622b Autres monteurs cableurs en électronique                                                                                     | 623b Opérateurs qualifiés du travail en forge, conducteurs qualifiés d'équipement de forgeage, traceurs                                   |
| 622c Boîtieriers qualifiés                                                                                                        | 623c Tourneurs industriels qualifiés                                                                                                      |
| 622d Patte-formistes, contrôleurs qualifiés de matériel électrique ou électronique                                                | 623d Opérateurs qualifiés sur machine de soudage                                                                                          |
| <b>Mécanique, construction</b>                                                                                                    | 623e Soudeurs manuels                                                                                                                     |
| 624b Monteurs, metteurs au point très qualifiés d'ensembles mécaniques                                                            | 623f Opérateurs qualifiés d'usinage des métaux travaillant à l'unité ou en petite série                                                   |
| 624c Monteurs qualifiés d'ensembles mécaniques travaillant en moyenne ou en grande série                                          | 623g Opérateurs qualifiés d'usinage des métaux sur autres machines (sauf moulins)                                                         |
| 624d Monteurs qualifiés en structures métalliques                                                                                 | <b>Mécanique</b>                                                                                                                          |
| 624e Ouvriers qualifiés de contrôle et d'essais en mécanique                                                                      | 624f Ouvriers qualifiés des traitements thermiques et de surface sur métaux                                                               |
| 624f Ouvriers qualifiés des traitements thermiques et de surface sur métaux                                                       | 624g Autres mécaniciens (ou ajusteurs qualifiés ou spécialiste non reconnu)                                                               |
| 624g Autres mécaniciens (ou ajusteurs qualifiés ou spécialiste non reconnu)                                                       | <b>Industries agroalimentaires, chimiques et dérivées (chimie, plasturgie, pharmacie, eau, énergie)</b>                                   |
| 624h Ouvriers qualifiés de transformation : agroalimentaire, chimie, plasturgie, pharmacie                                        | 625a Pilotes d'installation lourde des industries de transformation : agroalimentaire, chimie, plasturgie, pharmacie                      |
| 624i Ouvriers qualifiés et agents qualifiés de laboratoire : agroalimentaire, chimie, biologie, pharmacie                         | 625b Pilotes d'installation : industrie agroalimentaire (hors transformation des viandes)                                                 |
| 624j Autres opérateurs travaillant sur installations ou machines : industrie agroalimentaire                                      | 625c Autres ouvriers de production qualifiés ne travaillant pas sur machine : industrie agroalimentaire (hors transformation des viandes) |
| 624k Autres opérateurs travaillant sur installations ou machines : industrie agroalimentaire                                      | 625d Ouvriers qualifiés des autres industries (eau, gaz, énergie, chauffage)                                                              |
| 624l Ouvriers qualifiés des autres industries (eau, gaz, énergie, chauffage)                                                      | <b>Industries de transformation (métallurgie, production verrière, matériaux de construction)</b>                                         |
| 624m Pilotes d'installation lourde des industries de transformation : métallurgie, production verrière, matériaux de construction | 626a Pilotes d'installation lourde des industries de transformation : métallurgie, production verrière, matériaux de construction         |
| 624n Autres opérateurs et ouvriers                                                                                                | 626b Autres opérateurs et ouvriers                                                                                                        |

-5-

## NOMENCLATURE DES PROFESSIONS ET CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (CSP)

### Employés salariés d'entreprises (PCS-ESE) - Présentation synthétique

radiotélévision, électroménager, matériel électronique  
633c Electriciens, électroniciens qualifiés en maintenance entretien, réparation : automobile  
633d Electriciens, électroniciens qualifiés en maintenance, entretien : équipements non industriels

#### Mécanique, travail des métaux

634a Carrossiers d'automobiles qualifiés  
634b Mécaniciens, serruriers qualifiés  
634c Mécaniciens qualifiés en maintenance, entretien, réparation : automobile  
634d Mécaniciens qualifiés de maintenance, entretien : équipements non industriels

#### Textile, habillement, cuir

635a Tailleurs et couturiers qualifiés, ouvriers qualifiés du travail des étoffes (sauf fabrication de vêtements), ouvriers qualifiés de type artisanal du travail du cuir

#### Alimentation, restauration

636a Bouchers (sauf industrie de la viande)  
636b Charcutiers (sauf industrie de la viande)  
636c Boulangers, pâtisseries (sauf activité industrielle)  
636d Cuisiniers et commis de cuisine

#### Divers

637a Modeleurs (sauf modeleurs de métal), mouleurs-noyauteurs à la main, ouvriers qualifiés du travail du verre ou de la céramique à la main  
637b Ouvriers d'art  
637c Ouvriers et techniciens des spectacles vivants et audiovisuels  
637d Ouvriers qualifiés divers de type artisanal

#### 64 CHAUFFEURS

##### Conducteurs routiers

641a Conducteurs routiers et grands routiers  
641b Conducteurs de véhicule routier de transport en commun

##### Chauffeurs de taxi et de voitures particulières

642a Conducteurs de taxi  
642b Conducteurs de voiture particulière

##### Conducteurs livreurs, coursiers

643a Conducteurs livreurs, coursiers

#### Environnement

644a Conducteurs de véhicule de ramassage des ordures ménagères

#### 65 OUVRIERS QUALIFIES DE LA MANUTENTION, DU MAGASINAGE ET DU TRANSPORT

##### Conducteurs d'engins lourds de levage et de manœuvre

651a Conducteurs d'engin lourd de levage  
651b Conducteurs d'engin lourd de manœuvre

##### Ouvriers qualifiés de la manutention, conducteurs de chariots élévateurs, caristes

652a Ouvriers qualifiés de la manutention, conducteurs de chariots élévateurs, caristes  
652b Dockers

#### Magasiniers

653a Magasiniers qualifiés

#### Conducteurs qualifiés d'engins de transport guidés

654b Conducteurs qualifiés d'engins de transport guidés (sauf remontées mécaniques)  
654c Conducteurs qualifiés de systèmes de remontées mécaniques

#### Autres agents qualifiés des transports

655a Autres agents et ouvriers qualifiés (sédentaires) des services d'exploitation des Transports

#### Matelots (marine marchande), capitaines et matelots timoniers de la navigation fluviale

656b Matelots de la marine marchande  
656c Capitaines et matelots timoniers de la navigation fluviale

#### 67 OUVRIERS NON QUALIFIES DE TYPE INDUSTRIEL

##### Bâtiment, travaux publics, carrières, extraction

671a Ouvriers non qualifiés des travaux publics de l'Etat et des collectivités locales  
671c Ouvriers non qualifiés des travaux publics et du travail du béton  
671d Aides-mineurs, ouvriers non qualifiés de l'extraction

##### Electricité, électronique

672a Ouvriers non qualifiés de l'électricité et de l'électronique

##### Forge, travail des métaux, mécanique

673a Ouvriers de production non qualifiés travaillant par enlèvement de métal  
673b Ouvriers de production non qualifiés travaillant par formage de métal  
673c Ouvriers non qualifiés de montage, contrôle en mécanique et travail des métaux

##### Industries de transformation (chimie, pharmacie, plasturgie, industrie agroalimentaire, transformation des métaux, verre, matériaux de construction)

674a Ouvriers de production non qualifiés : chimie, pharmacie, plasturgie  
674b Ouvriers de production non qualifiés de la transformation des viandes  
674c Autres ouvriers de production non qualifiés : industrie agroalimentaire  
674d Ouvriers de production non qualifiés : métallurgie, production verrière, céramique, matériaux de construction  
674e Ouvriers de production non qualifiés : industrie lourde du bois, fabrication des papiers et cartons

##### Autres industries (textile, habillement, cuir, bois, ameublement, papier-carton, impression, presse, édition)

675a Ouvriers de production non qualifiés du textile et de la confection, de la tannerie-mégisserie et du travail du cuir  
675b Ouvriers de production non qualifiés du travail du bois et de l'ameublement  
675c Ouvriers de production non qualifiés de l'imprimerie, presse, édition

#### Manutention, tri, emballage, expéditions, divers

676a Manutentionnaires non qualifiés  
676b Déménageurs (hors chauffeurs-déménageurs), non qualifiés  
676c Ouvriers du tri, de l'emballage, de l'expédition, non qualifiés  
676d Agents non qualifiés des services d'exploitation des transports  
676e Ouvriers non qualifiés divers de type industriel

#### 68 OUVRIERS NON QUALIFIES DE TYPE ARTISANAL

##### Bâtiment

681a Ouvriers non qualifiés du gros œuvre du bâtiment  
681b Ouvriers non qualifiés du second œuvre du bâtiment

##### Mécanique

682a Mécaniciens, serruriers, réparateurs en mécanique non qualifiés

##### Alimentation

683a Apprentis boulangers, bouchers, charcutiers

##### Nettoyage, assainissement, traitement des déchets

684a Nettoyeurs  
684b Ouvriers non qualifiés de l'assainissement et du traitement des déchets

##### Autres

685a Ouvriers non qualifiés divers de type artisanal

#### 69 OUVRIERS AGRICOLES ET ASSIMILES

##### Agriculture, sylviculture

691a Conducteurs d'engin agricole ou forestier  
691b Ouvriers de l'élevage  
691c Ouvriers du maraîchage ou de l'horticulture  
691d Ouvriers de la viticulture ou de l'arboriculture fruitière  
691e Ouvriers agricoles sans spécialisation particulière  
691f Ouvriers de l'exploitation forestière ou de la sylviculture

##### Pêche, aquaculture

692a Marins-pêcheurs et ouvriers de l'aquaculture

# Annexe 2 – Échelle activité sportive



EXAMEN PÉRIODIQUE DE SANTÉ

## QUESTIONNAIRE RICCI & GAGNON TEST D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ

D'après J. Ricci et L. Gagnon, université de Montréal, modifié par F. Laureyns et J.M. Séné.

Le questionnaire d'évaluation permet de déterminer votre profil : inactif, actif ou très actif ?

Calculez en additionnant le nombre de points (1 à 5) correspondant à la case cochée à chaque question.

| (A) COMPORTEMENTS SÉDENTAIRES                                                                        | POINTS                               |                                     |                                     |                                     |                                         | SCORES |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                                                      | 1                                    | 2                                   | 3                                   | 4                                   | 5                                       |        |
| Combien de temps passez-vous en position assise par jour (loisirs, télé, ordinateur, travail, etc) ? | + de 5 h<br><input type="checkbox"/> | 4 à 5 h<br><input type="checkbox"/> | 3 à 4 h<br><input type="checkbox"/> | 2 à 3 h<br><input type="checkbox"/> | Moins de 2h<br><input type="checkbox"/> |        |
| <b>Total (A)</b>                                                                                     |                                      |                                     |                                     |                                     |                                         |        |

| (B) ACTIVITÉS PHYSIQUES DE LOISIRS (DONT SPORTS)                                                                                  | 1                                                             | 2                                            | 3                                            | 4                                            | 5                                            | SCORES |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                   | Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ? | Non<br><input type="checkbox"/>              |                                              |                                              |                                              |        |
| A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?                                                                   | 1 à 2 fois / mois<br><input type="checkbox"/>                 | 1 fois / semaine<br><input type="checkbox"/> | 2 fois / semaine<br><input type="checkbox"/> | 3 fois / semaine<br><input type="checkbox"/> | 4 fois / semaine<br><input type="checkbox"/> |        |
| Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?                                                | Moins de 15 min<br><input type="checkbox"/>                   | 16 à 30 min<br><input type="checkbox"/>      | 31 à 45 min<br><input type="checkbox"/>      | 46 à 60 min<br><input type="checkbox"/>      | Plus de 60 min<br><input type="checkbox"/>   |        |
| Habituellement comment percevez-vous votre effort ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile. | 1<br><input type="checkbox"/>                                 | 2<br><input type="checkbox"/>                | 3<br><input type="checkbox"/>                | 4<br><input type="checkbox"/>                | 5<br><input type="checkbox"/>                |        |
| <b>Total (B)</b>                                                                                                                  |                                                               |                                              |                                              |                                              |                                              |        |

| (C) ACTIVITÉS PHYSIQUES QUOTIDIENNES                                                                                                       | 1                                                                | 2                                       | 3                                       | 4                                       | 5                                          | SCORES |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                            | Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ? | Légère<br><input type="checkbox"/>      | Modérée<br><input type="checkbox"/>     | Moyenne<br><input type="checkbox"/>     | Intense<br><input type="checkbox"/>        |        |
| En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménage, etc. ? | Moins de 2 h<br><input type="checkbox"/>                         | 3 à 4 h<br><input type="checkbox"/>     | 5 à 6 h<br><input type="checkbox"/>     | 7 à 9 h<br><input type="checkbox"/>     | Plus de 10 h<br><input type="checkbox"/>   |        |
| Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?                                                                                   | Moins de 15 min<br><input type="checkbox"/>                      | 16 à 30 min<br><input type="checkbox"/> | 31 à 45 min<br><input type="checkbox"/> | 46 à 60 min<br><input type="checkbox"/> | Plus de 60 min<br><input type="checkbox"/> |        |
| Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?                                                                             | Moins de 2<br><input type="checkbox"/>                           | 3 à 5<br><input type="checkbox"/>       | 6 à 10<br><input type="checkbox"/>      | 11 à 15<br><input type="checkbox"/>     | Plus de 16<br><input type="checkbox"/>     |        |
| <b>Total (C)</b>                                                                                                                           |                                                                  |                                         |                                         |                                         |                                            |        |
| <b>Total (A) + (B) + (C)</b>                                                                                                               |                                                                  |                                         |                                         |                                         |                                            |        |

Questionnaire Ricci & Gagnon - novembre 2016

Moins de 18 : inactif / Entre 18 et 35 : actif / Plus de 35 : très actif

## Annexe 3 – Sélection des variables

| Variables                     | $\beta$ standardisé | IC               | P               |
|-------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| <b>Réserve cognitive</b>      |                     |                  |                 |
| Niveau d'étude                |                     |                  | <0.001          |
| Primaire                      | 0                   | Réf              |                 |
| Secondaire                    | 0.228               | [-0.048 ; 0.500] |                 |
| Supérieur                     | 0.682               | [0.377 ; 0.988]  |                 |
| Volume                        | 0.598               | [0.335 ; 0.860]  | <0.001          |
| Volume x Niveau d'étude       |                     |                  | 0.39            |
| Primaire                      | 0                   | Réf              |                 |
| Secondaire                    | -0.207              | [-0.508 ; 0.095] |                 |
| Supérieur                     | -0.118              | [-0.441 ; 0.205] |                 |
| Qualification professionnelle |                     |                  | <0.001          |
| Supérieure                    | 0.603               | [0.292 ; 0.910]  |                 |
| Volume                        | 0.439               | [0.311 ; 0.570]  | <0.001          |
| Volume x qualification        | -0.025              | [-0.337 ; 0.290] | 0.87            |
| Arrêt précoce du travail      |                     |                  | 0.04            |
| Activité maintenue            | 0.248               | [0.006 ; 0.49]   |                 |
| Volume                        | 0.459               | [0.267 ; 0.650]  | <0.001          |
| Volume x Activité             | -0.002              | [-0.245 ; 0.240] | 0.99            |
| Interactions sociales         |                     |                  | 0.82            |
| Léger                         | 0                   | Réf              |                 |
| Modéré                        | 0,037               | [-0.359 ; 0.430] |                 |
| Bon                           | 0,099               | [-0.285 ; 0.484] |                 |
| Volume                        | 0,414               | [0.078 ; 0.750]  | 0,02            |
| Volume x Interaction          |                     |                  | 0,91            |
| Léger                         | 0                   | Réf              |                 |
| Modéré                        | 0.024               | [-0.361 ; 0.410] |                 |
| Bon                           | 0.071               | [-0.311 ; 0.454] |                 |
| Entourage au domicile         |                     |                  | 0,28            |
| Seul au domicile              | -0.169              | [-0.477 ; 0.140] |                 |
| Volume                        | 0.477               | [0.344 ; 0.610]  | <0.001          |
| Volume x Entourage            | -0.179              | [-0.492 ; 0.140] | 0.26            |
| Activité sportive             |                     |                  | 0.50            |
| Sédentaire                    | 0                   | Réf              |                 |
| Actif léger                   | 0.115               | [-0.149 ; 0.380] |                 |
| Actif soutenu                 | 0.167               | [-0.184 ; 0.518] |                 |
| Volume                        |                     | 0.543            | [0.353 ; 0.730] |
| Volume x Sport                |                     |                  | 0,52            |
| Sédentaire                    | 0                   | Réf              |                 |
| Actif léger                   | -0,090              | [-0.339 ; 0.159] |                 |
| Actif soutenu                 | -0.226              | [-0.632 ; 0.180] |                 |

| <b>Facteurs de risque vasculaire</b> |        |                   |              |
|--------------------------------------|--------|-------------------|--------------|
| HTA                                  | -0.282 | [-0.531 ; -0.03]  | <b>0.03</b>  |
| Volume                               | 0,500  | [0.352 ; 0.650]   | <0.001       |
| Volume x HTA                         | -0,196 | [-0.437 ; 0.050]  | 0.11         |
| Diabète                              | -0.451 | [-0.777 ; -0.120] | <b>0.007</b> |
| Volume                               | 0.430  | [0.304 ; 0.560]   | <0.001       |
| Volume x Diabète                     | 0.124  | [-0.255 ; 0.500]  | 0,52         |
| Dyslipidémie                         | 0.128  | [-0.110 ; 0.370]  | 0.29         |
| Volume                               | 0.501  | [0.360 ; 0.640]   | <0.001       |
| Volume x Dyslipidémie                | -0.216 | [-0.469 ; 0.040]  | 0,09         |
| SAOS                                 | 0.092  | [-0.230 ; 0.410]  | 0.57         |
| Volume                               | 0.436  | [0.296 ; 0.570]   | <0.001       |
| Volume x SAOS                        | 0.021  | [-0.245 ; 0.290]  | 0.88         |
| Alcool                               | 0.132  | [-0.190 ; 0.450]  | 0.42         |
| Volume                               | 0.491  | [0.360 ; 0.620]   | <0.001       |
| Volume x Alcool                      | -0.301 | [-0.616 ; 0.010]  | 0.06         |
| Tabagisme actif                      | 0.001  | [-0.278 ; 0.280]  | 0.99         |
| Volume                               | 0.441  | [0.297 ; 0.580]   | <0.001       |
| Volume x Tabagisme                   | -0.001 | [-0.263 ; 0.26]   | 0.99         |
| <b>Autres</b>                        |        |                   |              |
| Dépression                           | -0.011 | [-0.259 ; 0.240]  | 0.93         |
| Volume                               | 0.386  | [0.247 ; 0.530]   | <0.001       |
| Volume x Dépression                  | 0.215  | [-0.056 ; 0.490]  | 0.12         |
| Phénotype non amnésique              | -0.150 | [-0.518 ; 0.220]  | 0.42         |
| Volume                               | 0.368  | [0.232 ; 0.500]   | <0.001       |
| Volume x Phénotype                   | 0.290  | [-0.027 ; 0.610]  | 0.07         |

**AUTEUR :** BERKANE Inès  
**Date de Soutenance :** 02/10/2025

**Titre de la Thèse :** Étude de la réserve cognitive au sein d'une cohorte monocentrique de patients atteints de maladie d'Alzheimer, intérêt du modèle de prédiction Brain Age.

**Thèse - Médecine - Lille 2025**

**Cadre de classement :** Neurologie

**DES :** Médecine Neurologique

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Réserve cognitive, Modèle de prédiction BrainAge, Volume cérébral normalisé, Niveau d'éducation

### **Résumé :**

**Contexte :** La maladie d'Alzheimer représente la principale cause de trouble neurocognitif chez le sujet âgé, avec une prévalence en constante augmentation. Le concept théorique de la réserve cognitive permet en partie d'expliquer les différences interindividuelles de sévérité clinique, chez des patients présentant un degré similaire d'atteinte cérébrale. Son étude nécessite le recours à un biomarqueur de neurodégénérescence fiable. Dans ce contexte, cette étude visait à étudier l'intérêt du modèle de prédiction BrainAge, un outil innovant d'évaluation de l'âge cérébral, pour l'exploration de la réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer.

**Matériel et Méthodes :** Notre étude était rétrospective, monocentrique, incluant des patients atteints de maladie d'Alzheimer, évalués au CMRR de Lille entre 2018 et 2024. Les patients inclus devaient avoir bénéficié d'une IRM 3DT1, condition nécessaire pour l'application du modèle de prédiction BrainAge Lillois. Nous avons recueilli pour l'ensemble de ces patients un certain nombre de variables supposées refléter la réserve cognitive. Les performances prédictives du modèle BrainAge ont été comparées à celles des méthodes classiques d'évaluation de l'atrophie cérébrale, dans le but de prédire la sévérité clinique. La réserve cognitive a ensuite été étudiée en s'appuyant sur la méthode la plus performante.

**Résultats :** Dans l'ensemble de la population et dans la majorité des sous-groupes étudiés, le modèle de prédiction BrainAge s'est révélé moins performant que les mesures classiques d'évaluation de l'atrophie pour la prédiction de la sévérité clinique. Concernant l'étude de la réserve cognitive, le principal facteur associé était le niveau d'éducation.

**Conclusion :** L'étude de la réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer nécessite l'utilisation d'un biomarqueur de neurodégénérescence fiable. Le modèle de prédiction BrainAge utilisé, probablement limité par son approche globale et son manque de spécificité régionale, ne s'est pas avéré être un meilleur outil que les mesures d'évaluation plus classiques de l'atrophie, pour cette étude.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thibaud LEBOUVIER

#### **Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Gregory KUCHCINSKI

Monsieur le Docteur Renaud LOPES

Monsieur le Docteur Simon LECERF

**Directeur :** Madame le Docteur Grâce FRANCOIS