

# Physiopathologie des troubles psycho-comportementaux : apport des biomarqueurs et implications dans les essais thérapeutiques

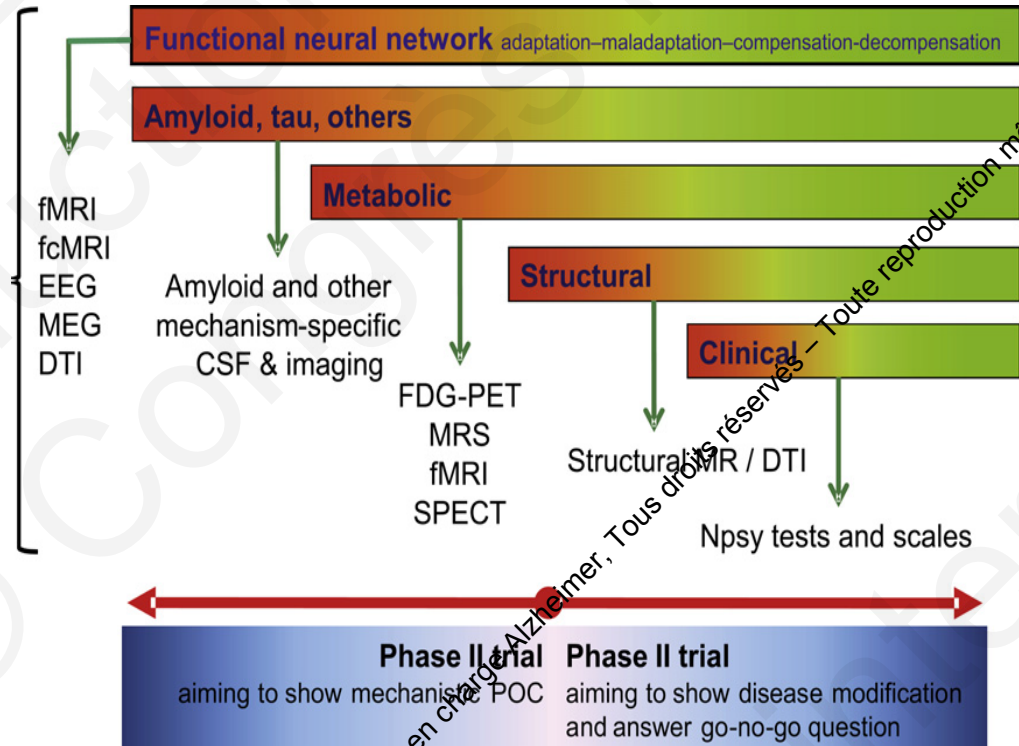
CONGRES DES UNITES DE SOINS ET DE  
PRISE EN CHARGE ALZHEIMER

Julien Delrieu

Le 14 Décembre 2016

# Introduction

- Apport des biomarqueurs en recherche thérapeutique dans la MA
  - Diagnostic clinique et biologique
  - Monitoring des effets indésirables potentiels
  - Evaluation de l'efficacité
- **Meilleure compréhension des mécanisme physiopathologiques sous-jacents → identification d'une cible thérapeutique**



S. Aisen\* . Use of biomarkers to expedite clinical trials Clinical trial methodologies for disease-modifying therapeutic approaches. *Paul Neurobiology of Aging* 32 (2011) S64–S66.

Harald Hampel et al. Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials. *Progress in Neurobiology*.

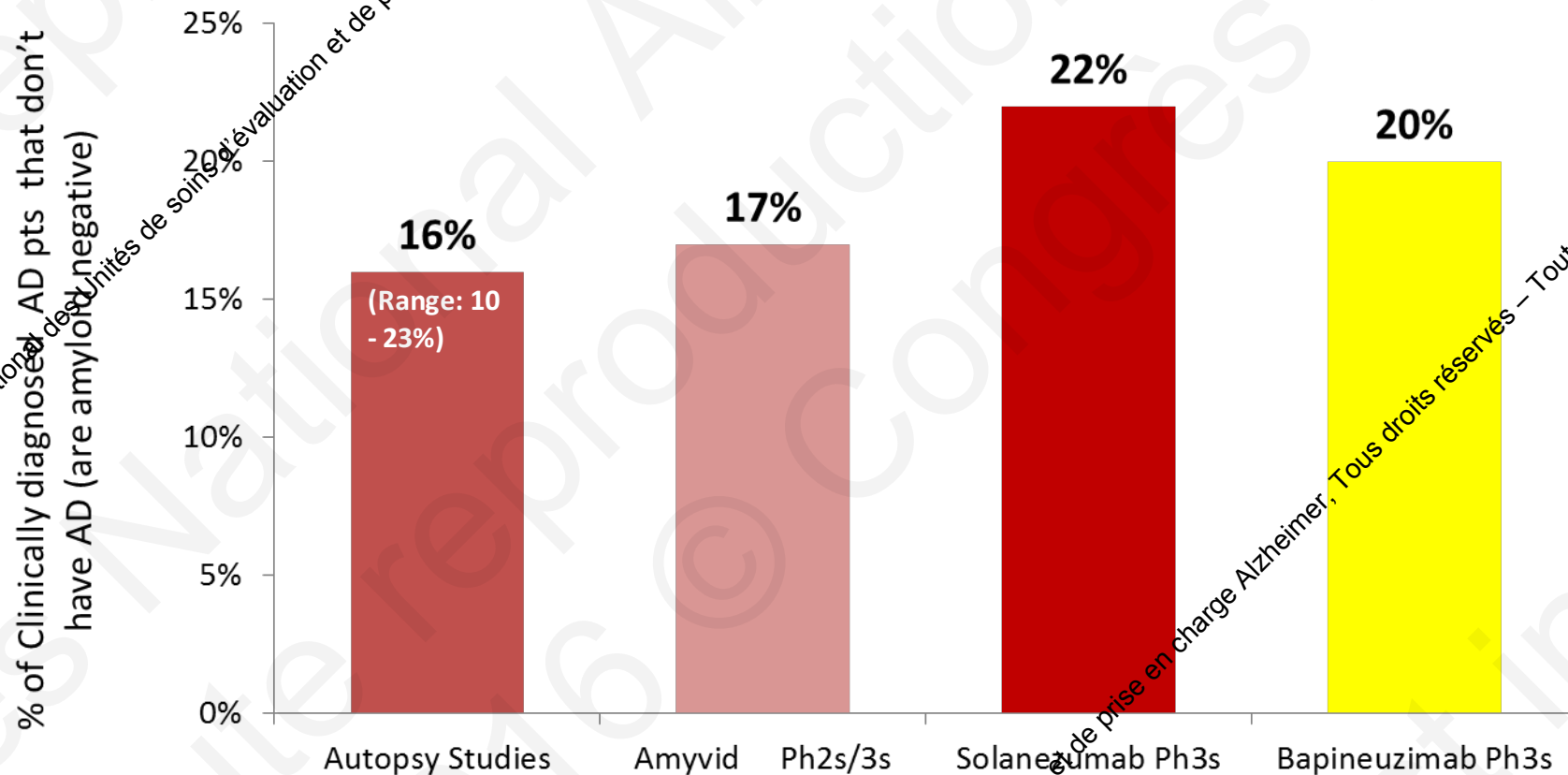
mer, reproduction même  
National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés

# **DIAGNOSTIC DE LA MA DANS UN CONTEXTE DE SPCD: UN DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE**

reproduction même  
Congrès National Alzheimer, Tous droits réservés – Toute reproduction même  
est inter

# Intérêt des biomarqueurs dans le diagnostic de MA

% de faux-positif dans différentes études

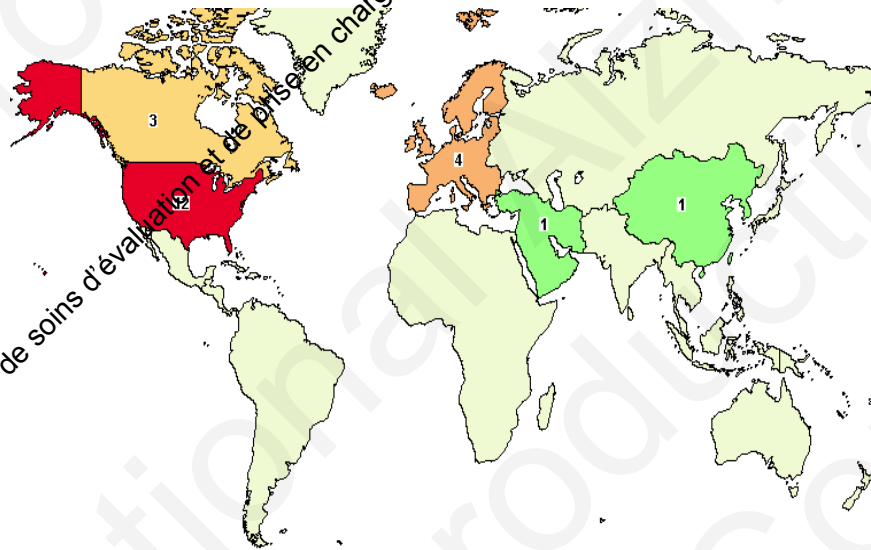


# Dans un contexte de SPCD...

- Erreur diagnostique de 25% environ chez les sujets MA légère à modérée dans des centres experts
- Erreur diagnostique dans un contexte de SPCD et notamment d'agitation...?

# Recherche thérapeutique actuelle

- 2008-2014 : 22 essais randomisé contrôlés (ERC) dans la MA



Pubmed et ClinicalTrials.gov

- ERC terminés: résultats décevants mais les participants avaient-ils tous une MA clinique et biologique?
- Nécessité d'utiliser les biomarqueurs diagnostiques dans les critères diagnostiques?

reproduit, Toute reproduction même sans autorisation de l'Association Nationale des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés

# **MIEUX COMPRENDRE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES SPCD OU COMMENT IDENTIFIER DES CIBLES THÉRAPEUTIQUES: L'EXEMPLE DE L'AGITATION**

reproduit, Toute reproduction même sans autorisation de l'Association Nationale des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés

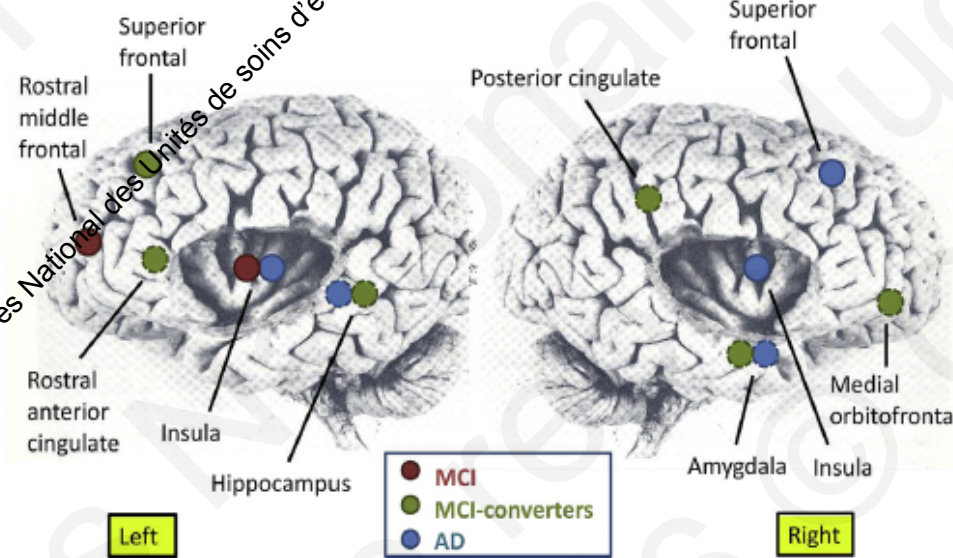
# Opportunités biologiques offertes par les biomarqueurs dans l'exploration des troubles du comportement

Structure ou physiopathologie	Technique d'imagerie
<b>Volume et structure</b>	IRM (T1)
<b>Neurotransmetteurs</b> Transporteurs dopaminergiques Récepteur à l'acétylcholine	TEP, TEMP
<b>Neurochimie régionale</b>	TEP, IRM (spectroscopie)
<b>Débit sanguin cérébral</b>	TEP, TEMP
<b>Métabolisme cérébral glucidique</b>	TEP (FDG)
<b>Dépôts protéiques</b> Plaques amyloïdes Tau	TEP
<b>Intégrité des faisceaux de SB</b>	IRM (DTI)
<b>Système neuronal</b>	IRM (fonctionnelle)

Intérêt des biomarqueurs dans l'exploration des troubles du comportement:  
l'exemple de l'agitation



# Agitation/agressivité et imagerie structurale



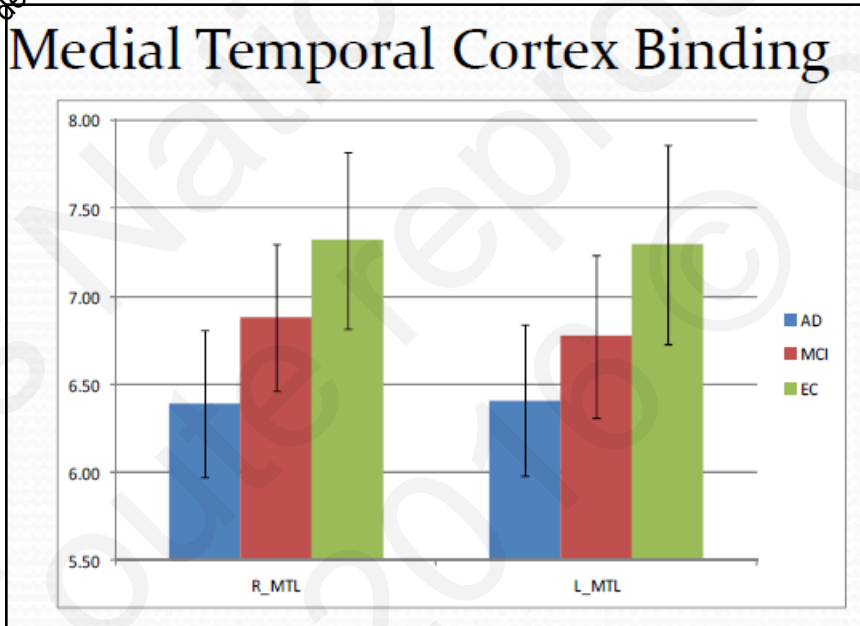
Trzepacz et al. 21:627-639.

- Comparaison des volumes de SG chez 462 ADNI participants (MA, MCI-converters, MCI-stable)
- A/A associées à une atrophie frontale, insulaire, des amygdales, cingulaire et des hippocampes ( $p < .05$ )
- **Implication des réseaux fronto-limbiques de l'A/A dans la MA**

# Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia

S.L. Minger, PhD; M.M. Esiri, FRCPath; B. McDonald, MRCPath; J. Keene, DPhil; J. Carter; T. Hope, FRCPsych; and P.T. Francis, PhD

- ↓ activité choline acetyltransferase associée à l'hyperactivité et l'agressivité dans la MA chez 46 sujets avec syndrome démentiel (36 MA)

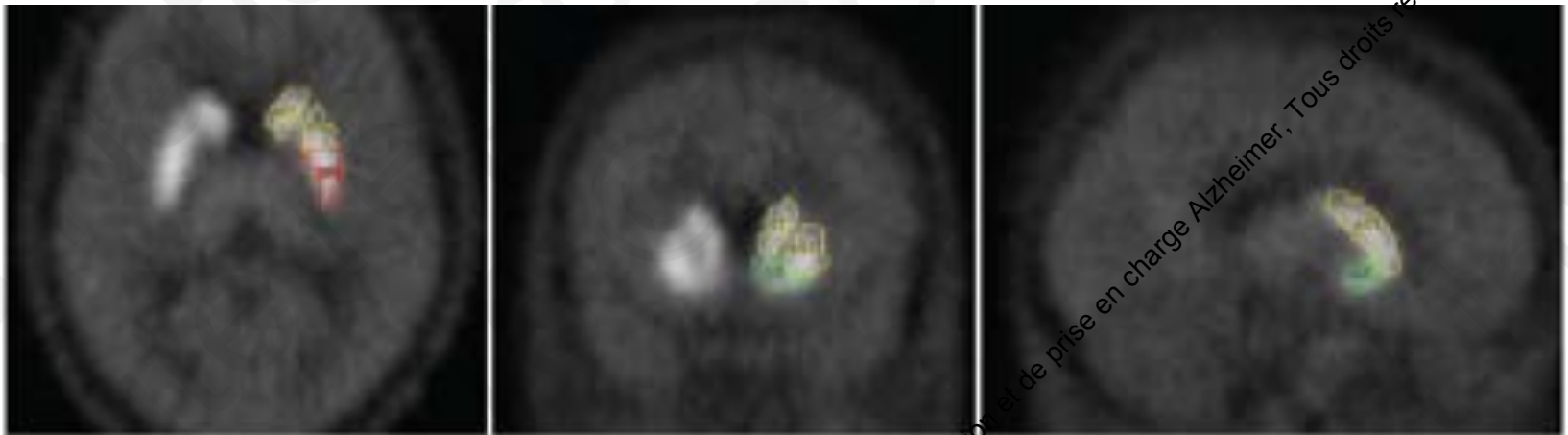


- ↓ fixation en TEP pour les récepteurs cholinergiques notamment au niveau cortex temporal interne chez les sujets présentant une agitation

*Sultzer et al, 2013*

# Transporteurs dopaminergiques et agitation

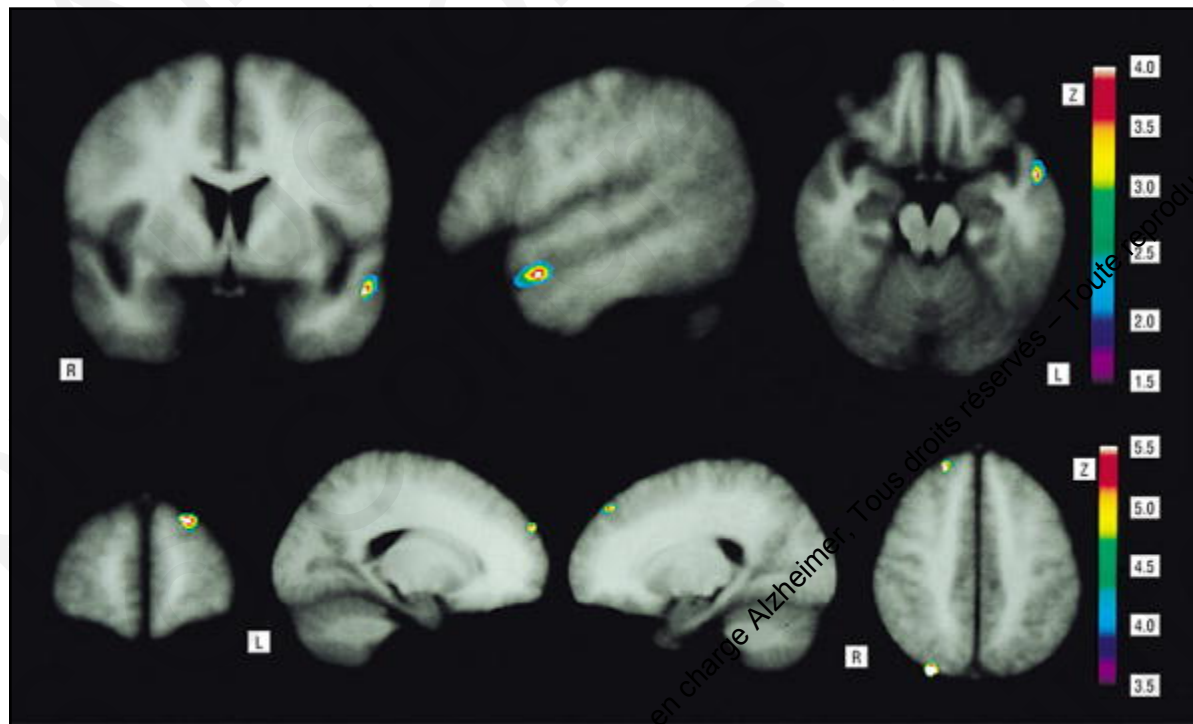
- 23 MA à un stade léger à modéré
- 11C-raclopride PET: D2/D3 récepteurs
- Corrélation entre la désinhibition et  $\uparrow$  de la fixation ( $r=.42$ )



Reeves et al, 2009

# Débit sanguin cérébral

- 2 groupes de 10 patients MA avec et sans agressivité
- ↓ DSC dans le cortex temporal antérieur gauche



**Left Frontotemporal Hypoperfusion Is Associated With Aggression in Patients With Dementia.**

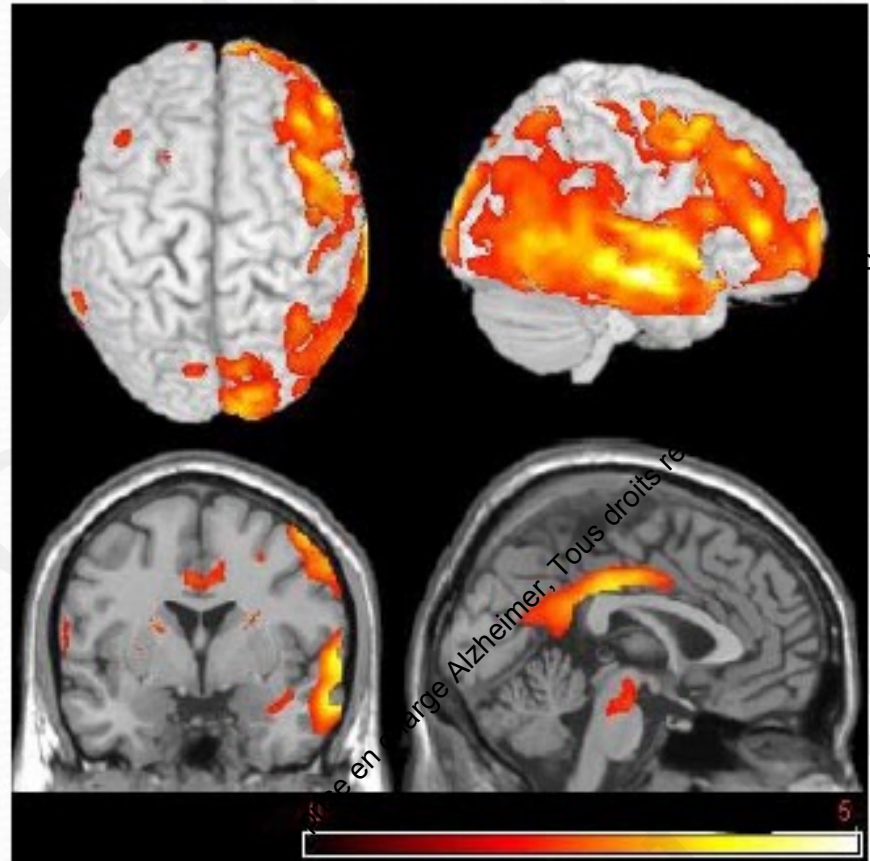
Hirono, Nobutsugu; Mega, Michael; MD, PhD; Di Giov, Ivo; Mishkin, Fred; Cummings, Jeffrey

Archives of Neurology. 57(6):861-866, June 2000.

# Métabolisme cérébral et agitation

- 88 MA (à un stade modéré)
- Corrélation entre l'agitation et la diminution du métabolisme cérébral:
  - Latéral temporal
  - Latéral frontal et du pôle frontal
  - Cingulum

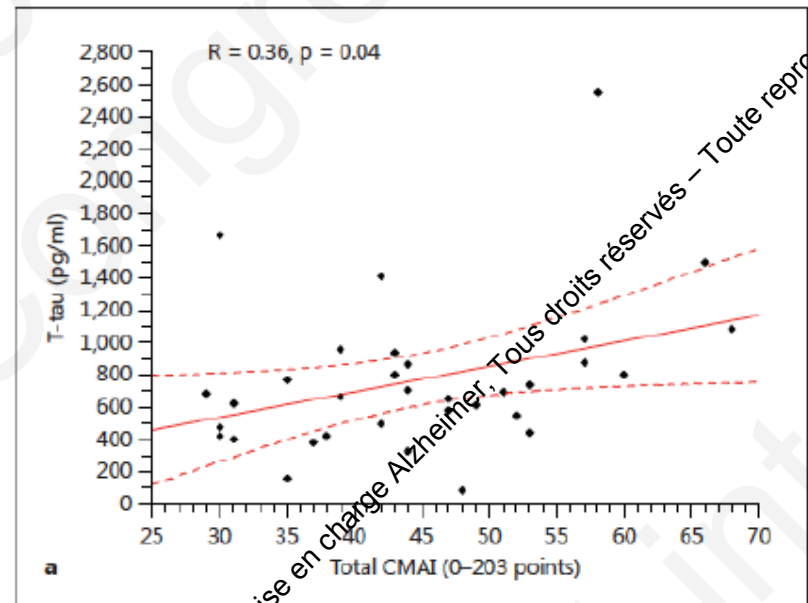
Sultzer 2013.





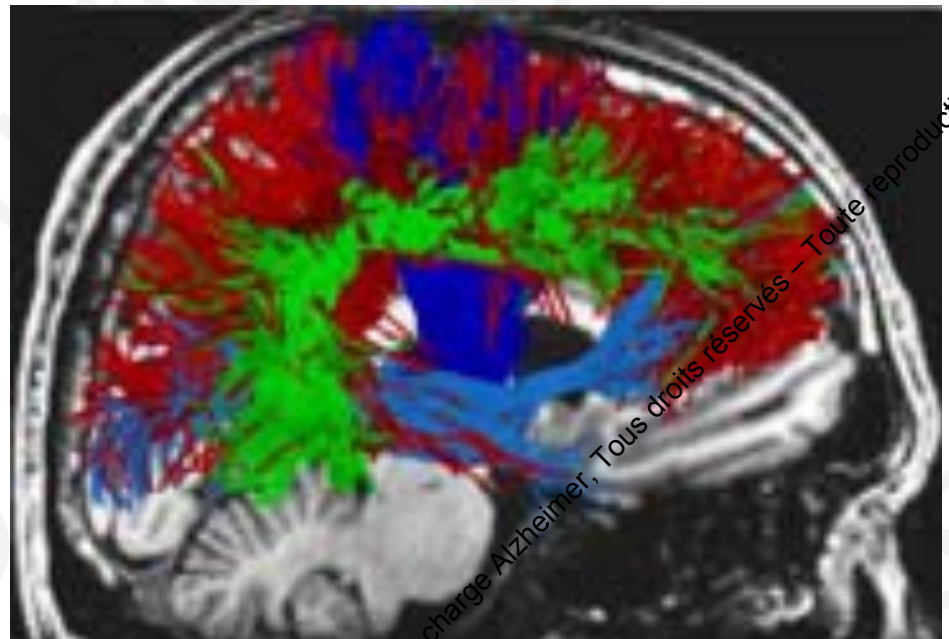
# Agitation/agressivité et Tau (LCR)

- Bloniecki et al. ont examinés les biomarqueurs du LCR vs Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) chez 33 MA
- Tau et p-tau associés à  $\uparrow$  CMAI
- Lien entre tau/p-tau et agitation



# Faisceaux de la SB

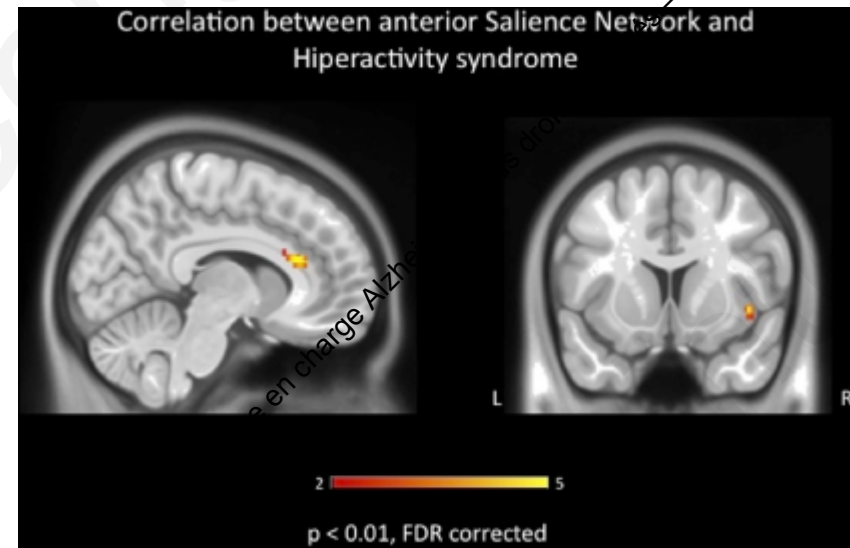
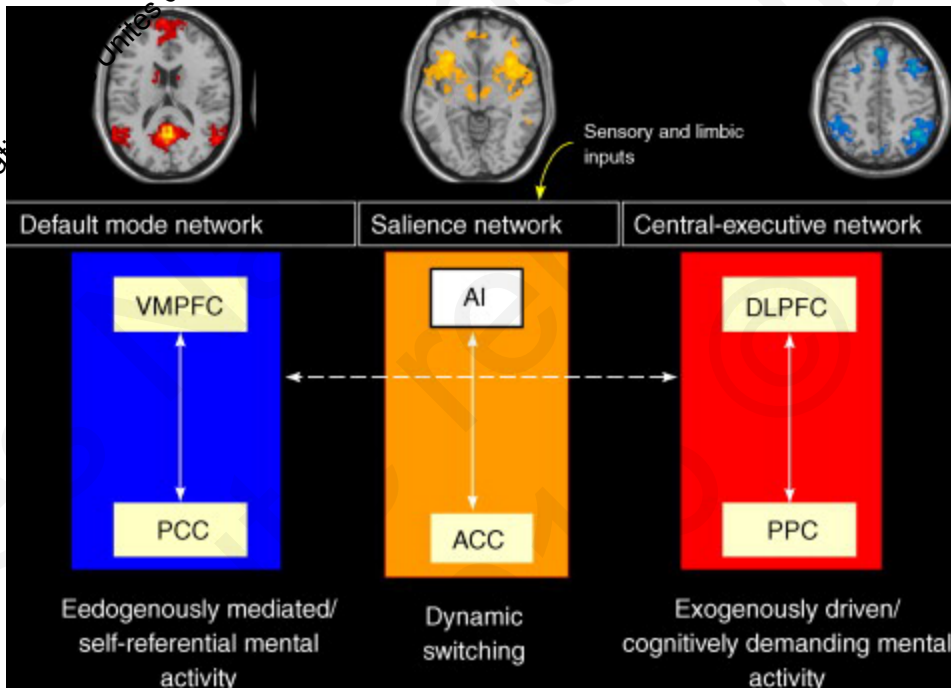
- 22 MCI et 23 MA à un stade léger
- Diffusion tensor imaging
  - Fraction d'anisotropie
  - Intégrité des faisceaux de SB
  - ROIs: fornix, cingulum et splénium, pédoncules cérébraux
- **↓ FA dans le cingulum antérieur associé à l'irritabilité et l'agitation**



Tigue et al, 2012

# Connectivité cérébrale

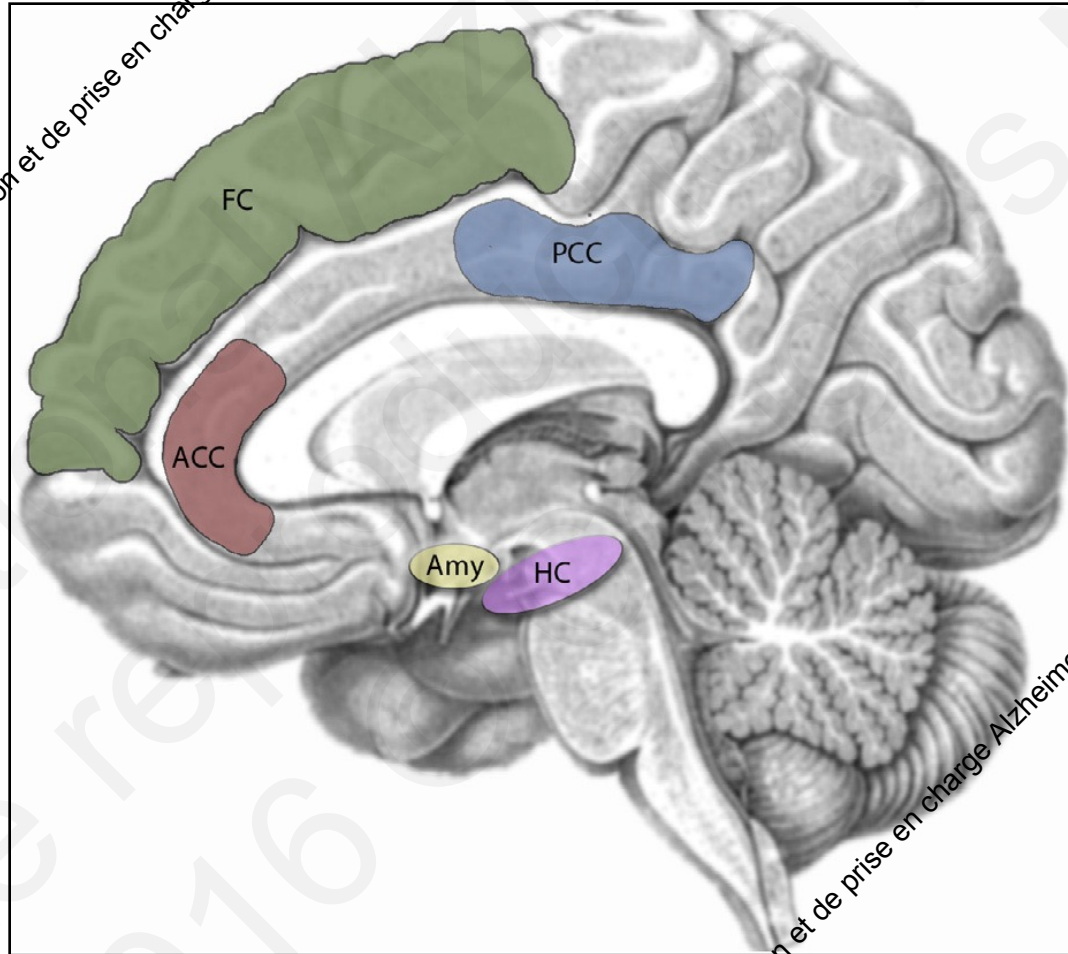
- 20 MA à un stade modéré
- Corrélation positive avec connectivité SN du cortex insulaire antérieur droit et du cingulum antérieur
- ↑ connectivité SN associée avec l'agitation



Balthazar et al, Human Brain Mapping, 2013;35:1237-1246.

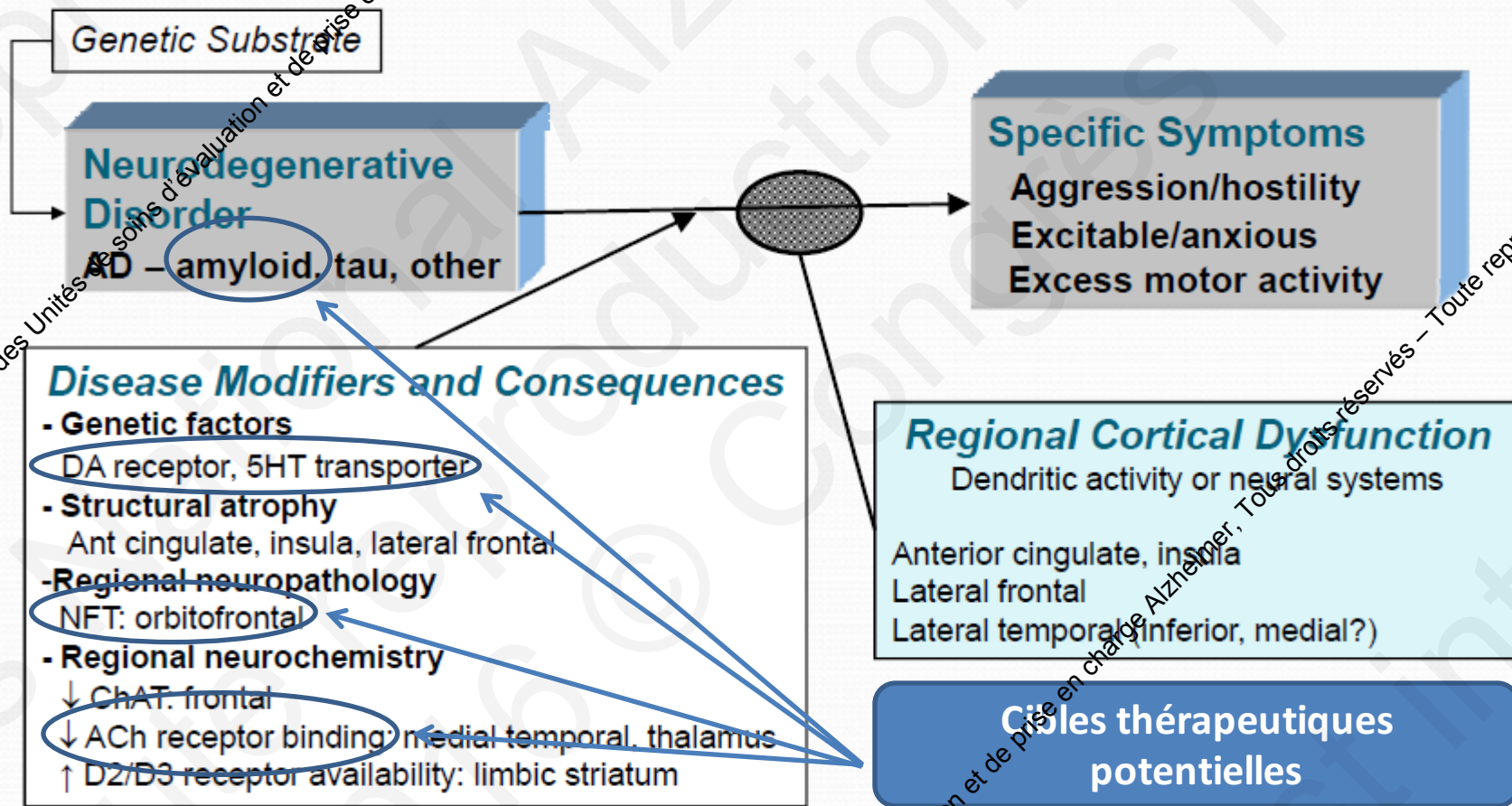


# L' exemple de l'agitation: l'implication des réseaux cérébraux



Paul B. Rosenberg et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? Molecular Aspects of Medicine 2015.

# Modèle de l'agitation/agressivité dans la MA et cibles potentielles



# Quelques problèmes persistants

- Définition de l'agitation
- Sous-types d'agitation
- Outils d'évaluation
- Tailles des échantillons
- Overlap des SPCD
- Sévérité des SPCD

reproductions  
National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés



# ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS LE FUTUR

2016 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés – Toute reproduction même

# Essais thérapeutiques dans le futur dans le domaine des SPCD

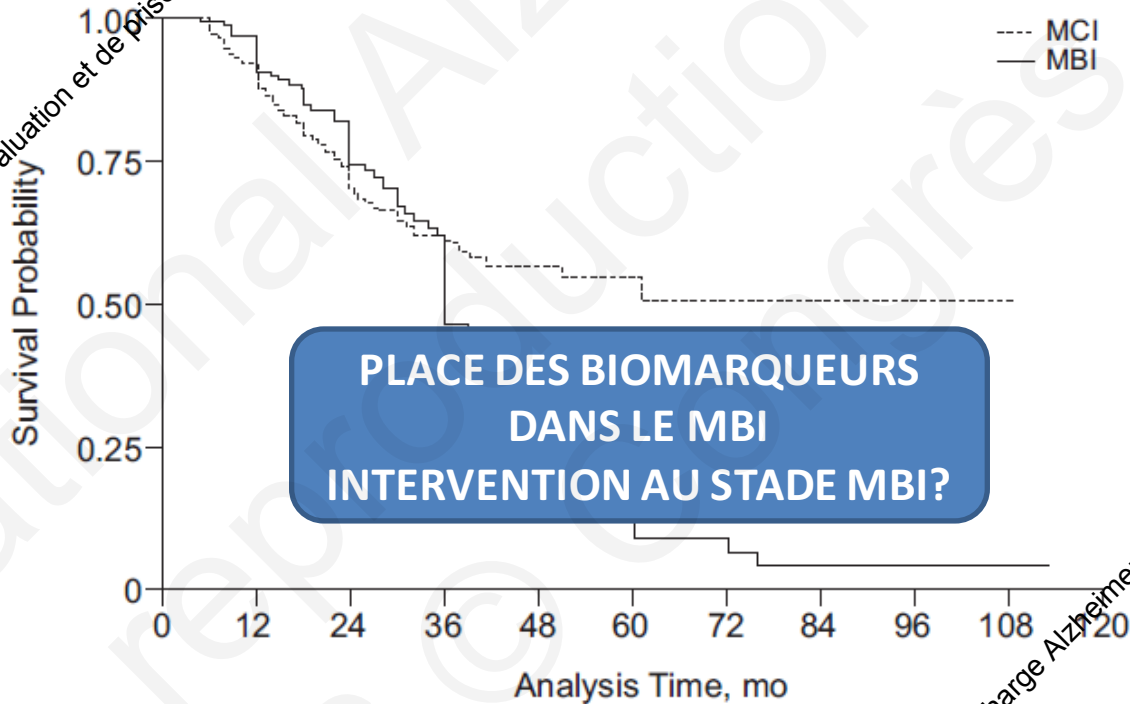
- Cibles actuelles non vérifiées...
  - Nécessité d'un biomarqueur diagnostique comme dans les essais thérapeutiques à visée cognitive
- Intérêt pour juger de l'efficacité d'une intervention

# Intérêt des biomarqueurs au stade de trouble comportemental léger (MBI)?

ISTAART research

1. Changes in behavior for  $\geq 6$  months
  - a. Decrease in interest in usual activities
  - b. Affective symptoms
  - c. Impaired judgment
  - d. Social inappropriateness
  - e. Abnormal behaviors
2. Personality changes
  - a. Interpersonal sensitivity
  - b. Other affective symptoms
  - c. Ability to concentrate
3. Although not meeting criteria for a psychiatric disorder (e.g., depression)
4. The patient has no history of substance abuse

Abbreviations:  
MBI, mild behavioral impairment.



...ing at least intermittently the following:

...ious personality traits)

...hiatric disorder (e.g., physiological effects of a

...th Lewy bodies, vascular

...ent; MCI, mild cognitive

Zahinoor Ismail et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer and dementia* 2015.  
 Fernando E. Taragano et al. Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study of 358 Patients. *Clin Psychiatry* 70:0, Month 2009

# En conclusion

- Les biomarqueurs permettent une meilleure compréhension des mécanismes de SPCD
- L'identification de cibles thérapeutiques
- Pourrait permettre dans le futur
  - l'identification de la MA au stade de MBI à l'instar du MCI