

5<sup>e</sup> Congrès

Société Francophone de Psychogériatrie  
et de Psychiatrie de la Personne Âgée

Jeudi 6 et vendredi 7 JUIN 2024

MONTPELLIER

[www.sf3pa-congres.com](http://www.sf3pa-congres.com)

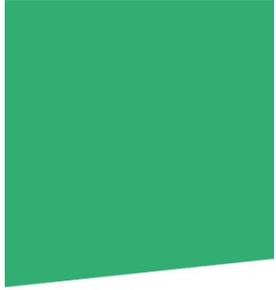


# Biomarqueurs de Troubles Neuro Cognitifs en psychiatrie

Sylvain LEHMANN

Stéphanie MIOT





**pas de conflit d'intérêt**

- 
- ① les TNC
  - ② les biomarqueurs des TNC
  - ③ l'enjeu des TNC en psychiatrie
  - ④ les biomarqueurs de TNC en psychiatrie
  - ⑤ retour d'expérience montpelliéraine



# DÉFINITION du trouble neurocognitif

## ❖ TNC mineur

	déclin cognitif modéré comparativement à un niveau de performance antérieur dans $\geq 1$ domaine cognitif, tel qu'en font foi :
A	1. déclin cognitif noté par le patient, un tiers ou le clinicien
	2. <b>une atteinte modeste</b> de la performance cognitive démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préférentiellement) ou une autre évaluation clinique quantitative
B	les déficits cognitifs <b><i>n'empêchent pas de réaliser seul les activités quotidiennes</i></b>
C	les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement au cours d'un syndrome confusionnel
D	les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental

*préciser*

*\* avec ou sans trouble comportemental*



# DÉFINITION du trouble neurocognitif

## ❖ TNC majeur

	déclin cognitif significatif comparativement à un niveau de performance antérieur dans $\geq 1$ domaine cognitif, tel qu'en font foi :
A	1. déclin cognitif noté par le patient, un tiers ou le clinicien
	2. <b>une atteinte <i>significative</i></b> de la performance cognitive démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préférentiellement) ou une autre évaluation clinique quantitative
B	les déficits cognitifs <b><i>empêchent de réaliser seul les activités quotidiennes</i></b>
C	les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement au cours d'un syndrome confusionnel
D	les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental

*préciser*

*\* avec ou sans trouble comportemental*

DSM5, APA, 2013



# DÉFINITION du trouble neurocognitif

## ❖ TNC majeur

- Préciser la sévérité
  - léger : difficultés activités instrumentales de la vie quotidienne-> IADL
  - modéré : difficultés activités de la vie quotidienne-> ADL
  - sévère : dépendance totale
- Préciser avec ou sans troubles du comportement (SPCD)



# DÉFINITION du trouble neurocognitif

- ❖ Différences TNC mineur et majeur
  - résultats au bilan neuropsychologiques (BNP)
  - **impact sur l'autonomie +++**



# DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE du TNC

## ❖ Recommandations HAS 2011

- ✓ BNP
- ✓ IRM cérébrale
- ✓ bilan biologique (*NFS, créatininémie, TSH, albuminémie, calcémie, BH*)

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

**Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées :  
diagnostic et prise en charge**

---

# DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE du TNC

## ❖ Recommandations HAS 2011

- ✓ BNP
- ✓ IRM cérébrale
- ✓ bilan biologique (*NFS, créatinémie, TSH, albuminémie, calcémie, BH*)

- +/- PL
- +/- TEP scan cérébral, DAT scan
- +/- EEG
- +/- B12, folates, sérologies
- +/- études génétiques

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

**Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées :  
diagnostic et prise en charge**



# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ LCR



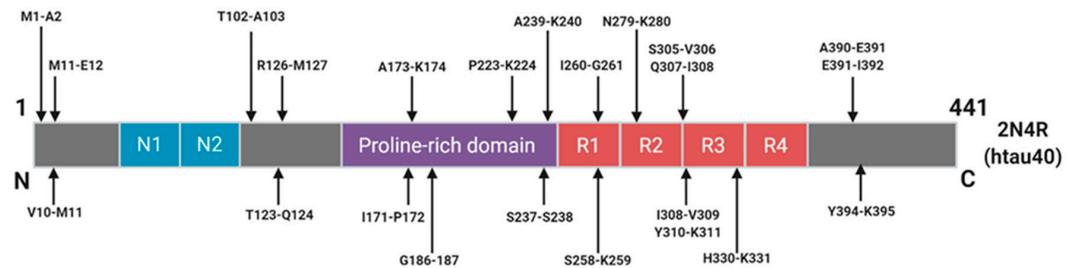
A- $\beta$   
Phospho-tau  
T-tau  
NfL

# BIOMARQUEURS DES TNC

- ❖ LCR vs sang
  - la difficulté des origines

→ nouveaux biomarqueurs

A-β  
Phospho-tau  
T-tau  
NfL

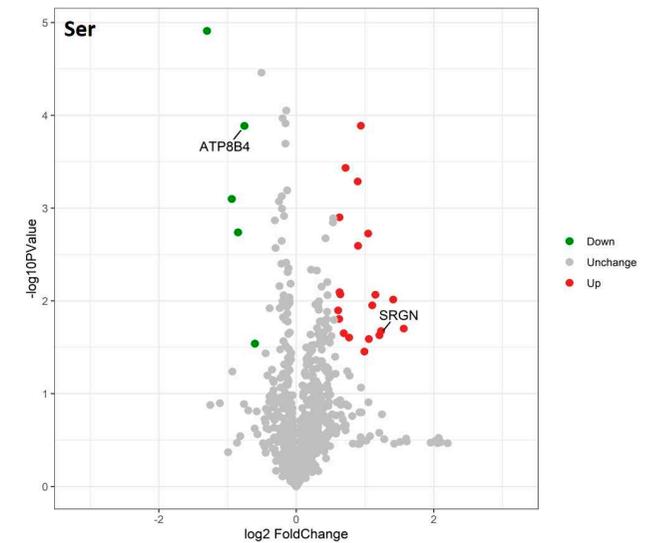
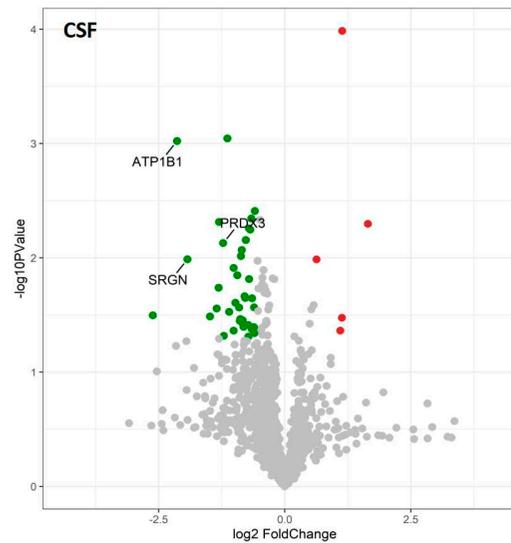


Zabala-Findlay, Cells, 2023

# BIOMARQUEURS DES TNC

## ❖ LCR vs sang

- Les nouveaux candidats
- ✓ Analyses de protéomes
- ✓ LCR, sérum, plasma



Liu, *Int J Mol Sci*, 2023

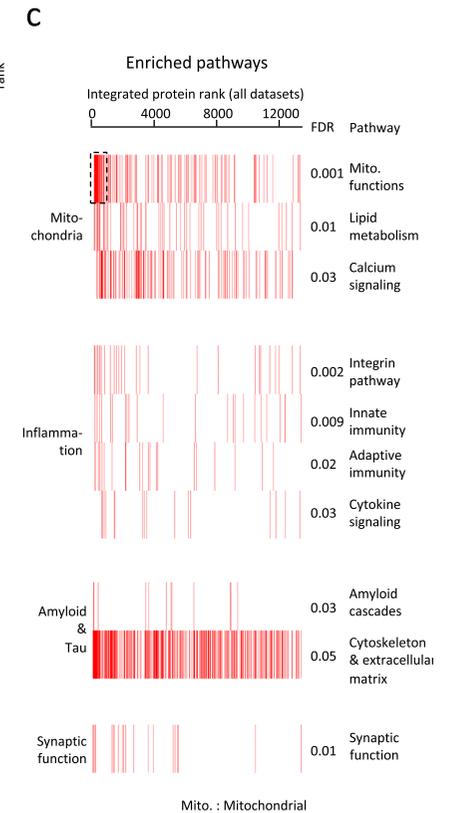
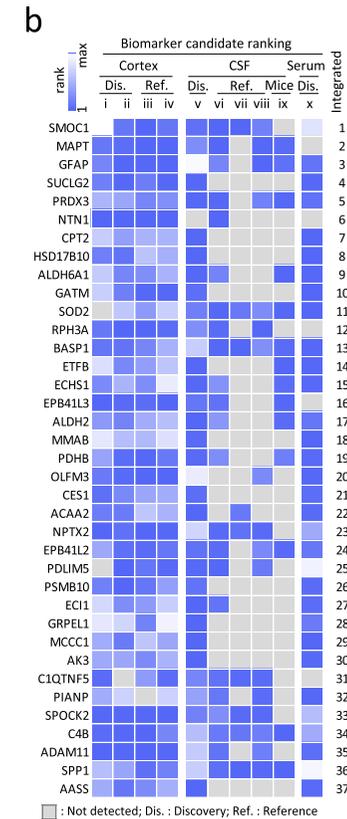
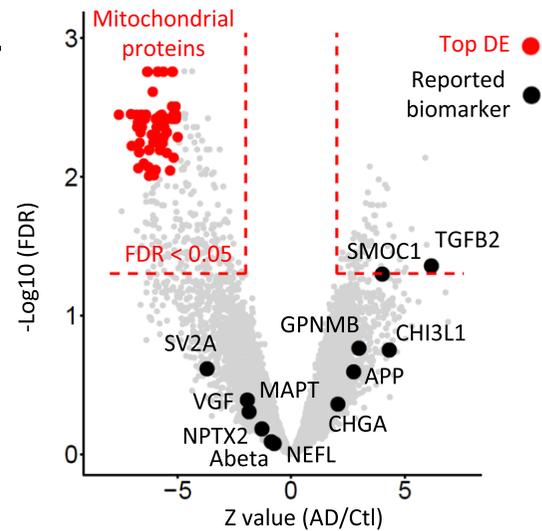
# BIOMARQUEURS DES TNC

## ❖ LCR vs sang

- Les nouveaux candidats

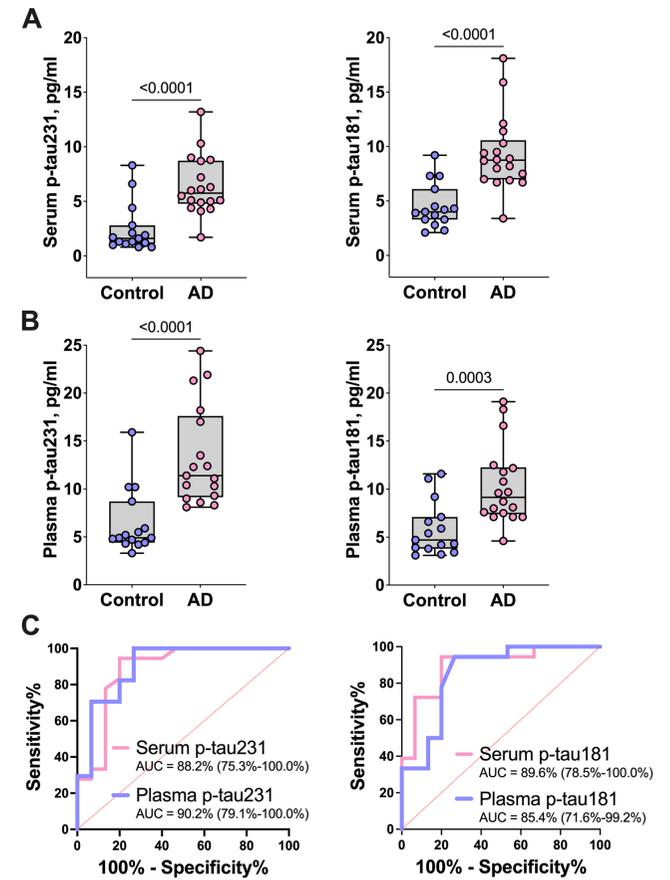
✓ Mitochondries +++

✓ Inflammation



# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ sérum vs plasma



Kac, Alzheimer Res Ther, 2022

# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ sérum vs plasma

- L'utilité de combiner

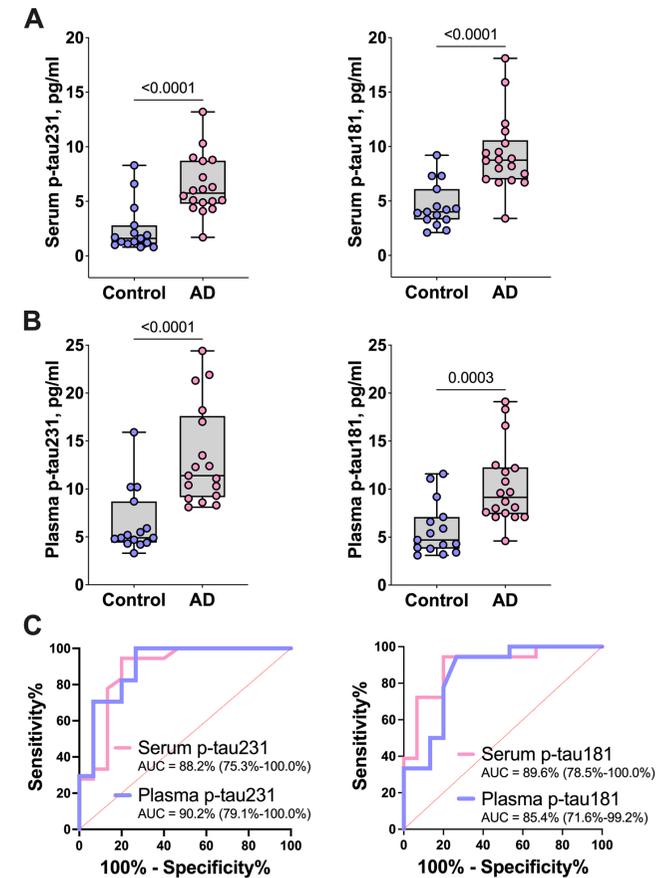
→ algorithmes affinés

Predicted	Serum		Plasma		Serum + Plasma		Serum + Plasma + Feature Elimination	
	AD	NC	AD	NC	AD	NC	AD	NC
AD	64	4	61	8	64	3	64	2
mean ± sd	63.88 ± 0.34	4.46 ± 1.22	60.66 ± 1.49	8.05 ± 1.97	64.00 ± 0.00	2.57 ± 1.34	64.00 ± 0.03	1.70 ± 1.01
NC	0	48	3	44	0	49	0	50
mean ± sd	0.12 ± 0.34	47.54 ± 1.22	3.34 ± 1.49	43.95 ± 1.97	0.00 ± 0.00	49.43 ± 1.34	0.00 ± 0.03	50.30 ± 1.01
Precision/PPV	94.12%		88.41%		95.52%		96.97%	
Accuracy	96.55%		90.52%		97.41%		98.28%	
Sensitivity	100.00%		95.31%		100.00%		100.00%	
Specificity	92.31%		84.62%		94.23%		96.15%	
NPV	100.00%		93.62%		100.00%		100.00%	
AUC	99.55%		97.25%		99.98%		99.16%	

Serum - IL6, TNFR1, IL7, VCAM

Plasma - IL6, TNFR1, TPO, eotaxin3, SAA, ICAM1

Zhang, Gene, 2022

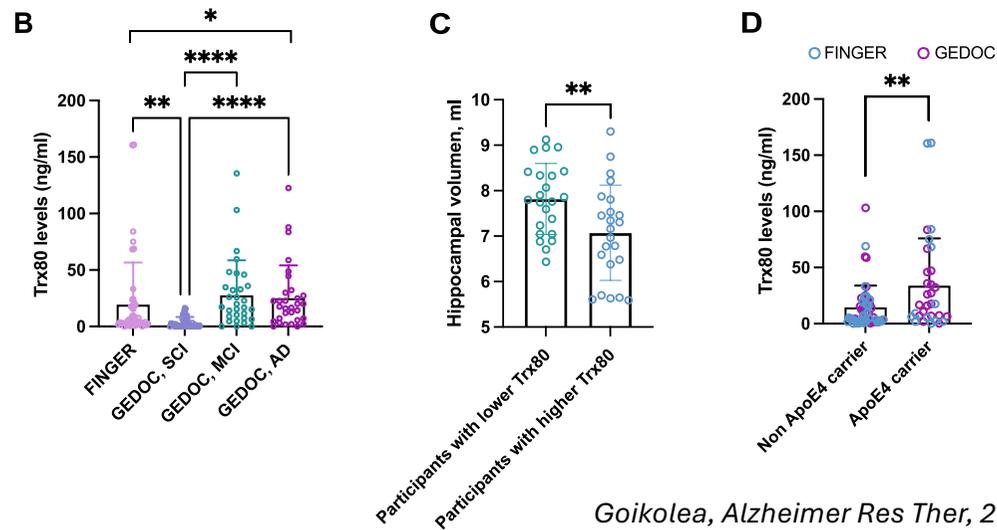


Kac, Alzheimer Res Ther, 2022

# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ prédiction du **terrain** ?

- Facteurs de risques sous jacents

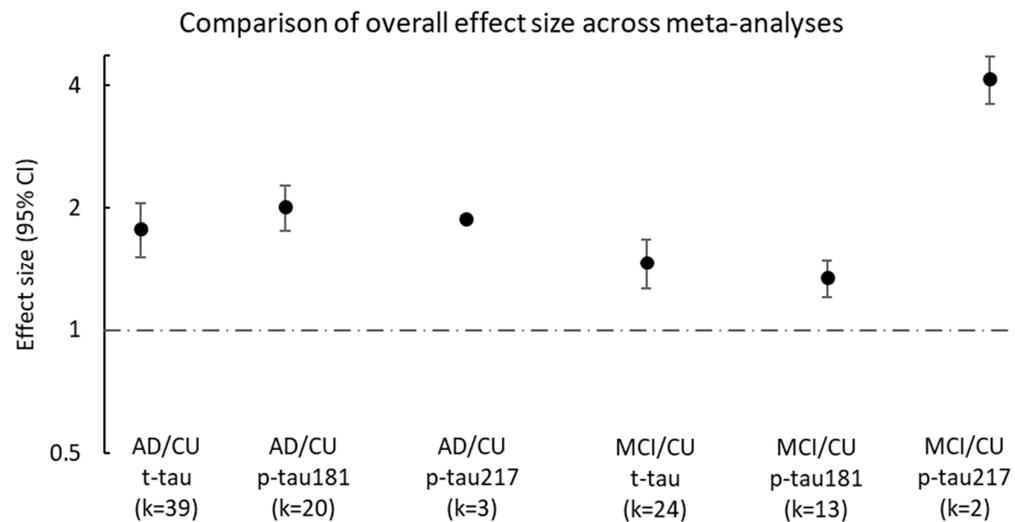


✓ Neuroinflammation

# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ prédiction du stade ?

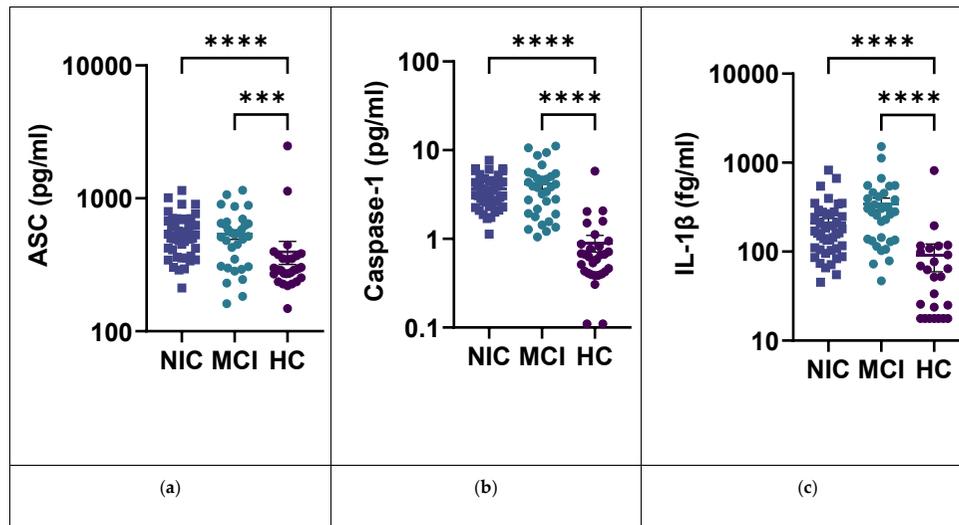
- Diagnostic précoce



- ✓ NfL
- ✓ inflammasome
- ✓ **p-Tau217** (*Jing, Sci Rep, 2024*)

# BIOMARQUEURS DES TNC

- ❖ prédiction du stade ?
  - TNC mineur vs majeur

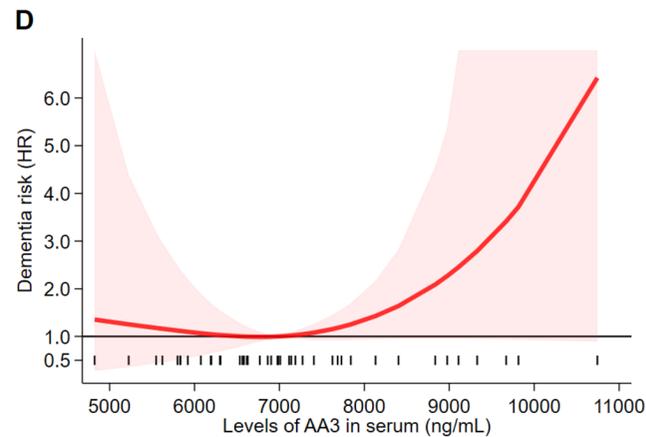
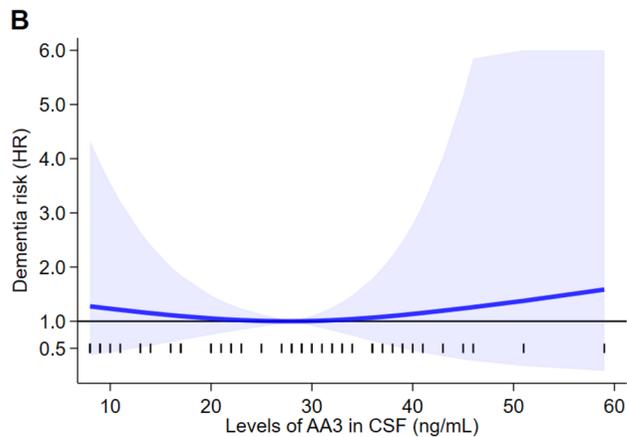


✓ Peu spécifique  
✓ **Autonomie +++**

# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ prédiction de l'évolution ?

- Transition TNC mineur en TNC majeur (AD)

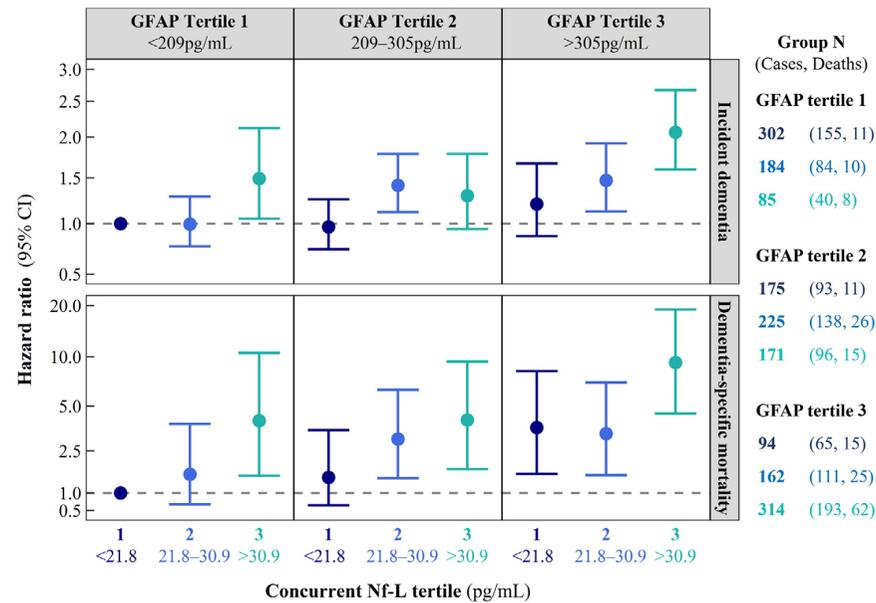


- ✓ **Ratio A $\beta$ 42/40, p-tau181**  
*(Wang, Alzheimers Dement, 2024)*
- ✓ **NfL** *(Lee, Alzheimer Res Ther, 2022)*
- ✓ **Selenoprotein P**

# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ prédiction du type d'évolution ?

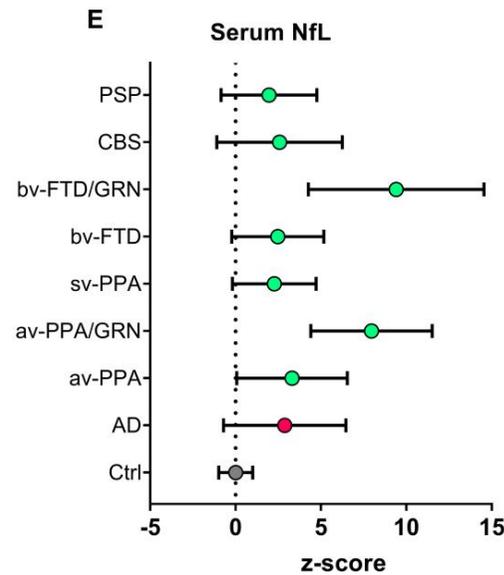
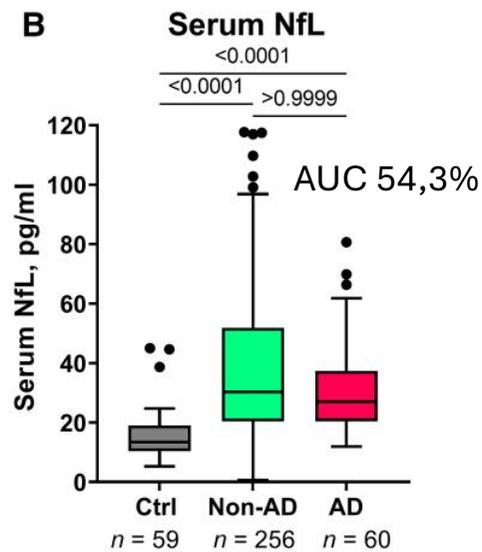
- Incidence de la **mortalité**



✓ **Combinaison NfL et GFAP**

# BIOMARQUEURS des TNC

- ❖ Distinction du type de TNC majeur?
  - Vs marqueurs aspécifiques

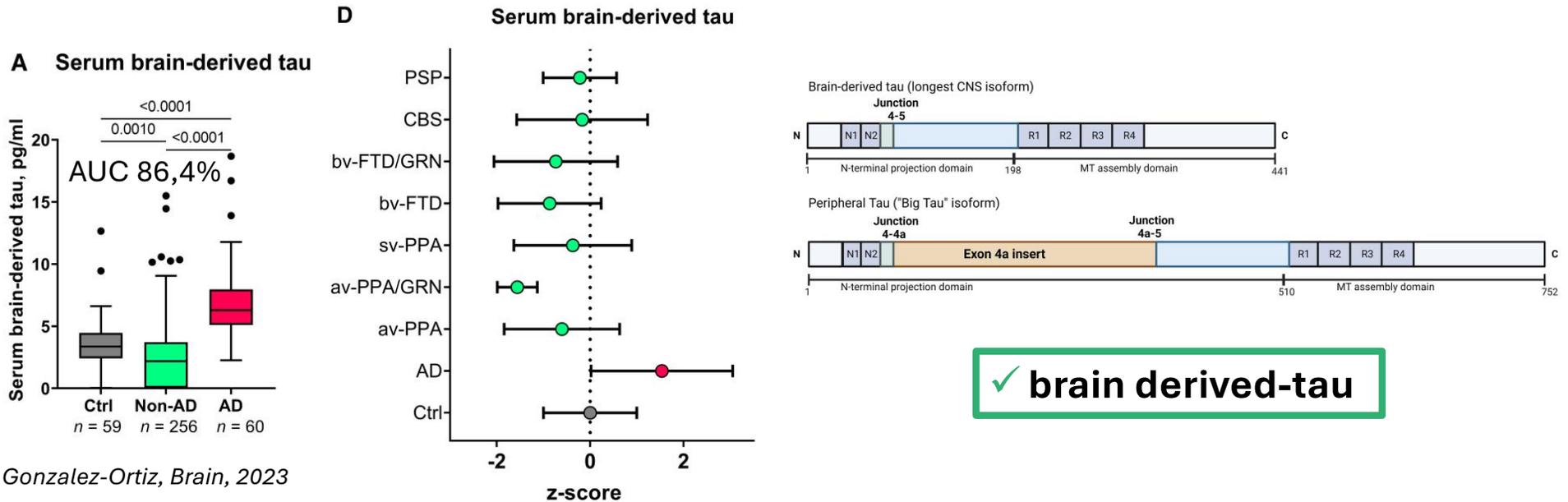


✓ NfL ou GFAP seuls

# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ Distinction du type de TNC majeur?

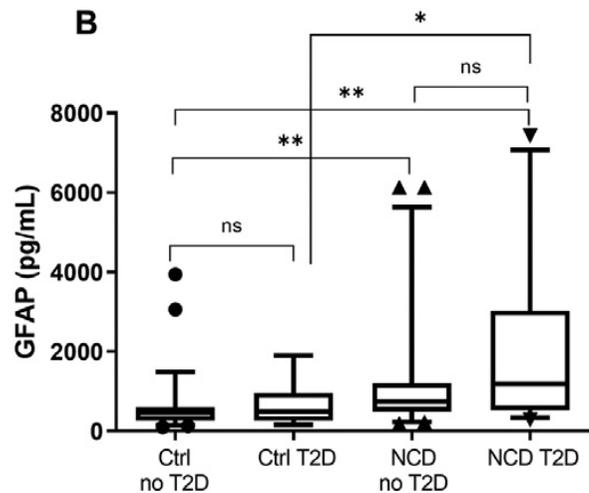
- marqueurs spécifiques **Alzheimer**



# BIOMARQUEURS DES TNC

## ❖ Distinction du type de TNC majeur?

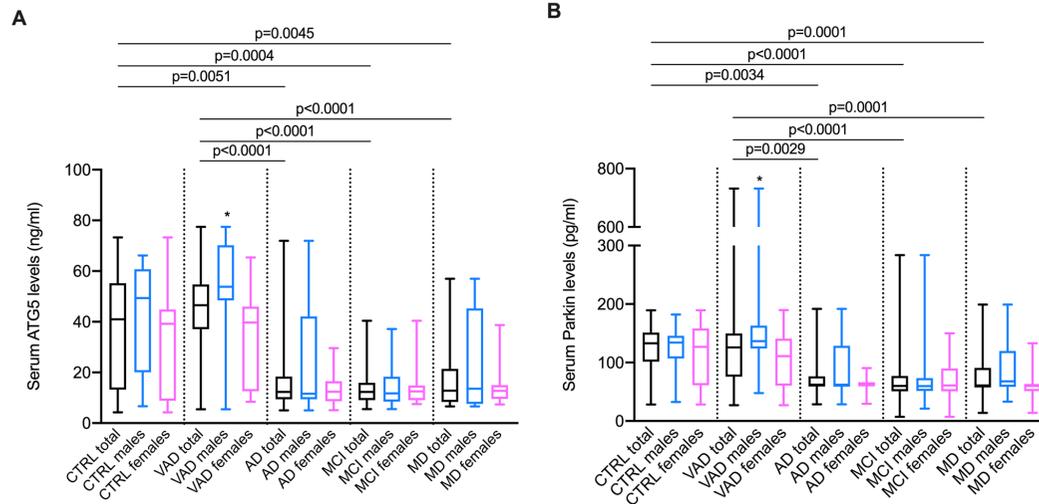
- marqueurs spécifiques **démence vasculaire**



- ✓ Pas de données concordantes
- ✓ Profils p-tau atypiques (*Castellazzi, Sci Rep, 2019*)
- ✓ **Profils résistance à l'insuline ?** (*Jiang, Curr Neurovasc Res, 2021*)

# BIOMARQUEURS DES TNC

- ❖ Distinction du type de TNC majeur?
  - marqueurs spécifiques **formes mixtes**



Castellazi, *Sci Rep*, 2019

✓ Autophagie, mitophagie

# BIOMARQUEURS DES TNC

## ❖ Distinction du type de TNC majeur?

- marqueurs spécifiques **DLFT**

### AD vs FTD

Model selection

Best parsimonious model fit

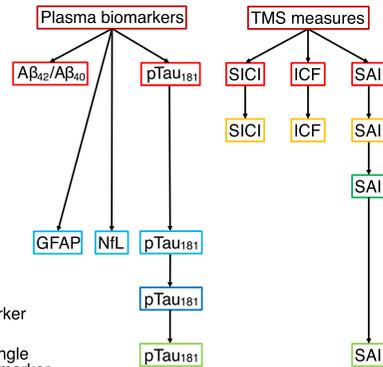
Best model fit with TMS measures

Best model fit with single TMS measure

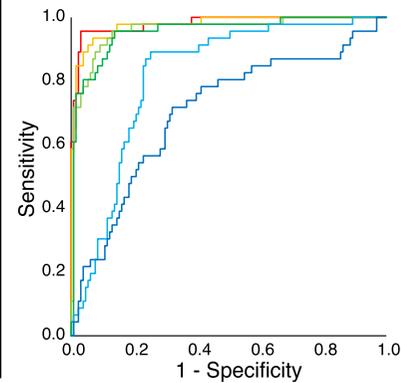
Best model fit with plasma biomarkers

Best model fit with single plasma biomarker

Best model fit with single TMS and plasma biomarker



AUC (95% CI)	AIC
0.98 (0.96-1.00) <sup>ref</sup>	33
0.98 (0.96-1.00)	37
0.96 (0.92-0.99)	67
0.82 (0.75-0.88) <sup>***</sup>	189
0.70 (0.61-0.78) <sup>***</sup>	203
0.96 (0.93-0.99)	62



Benussi, *Iny J Mol Sci*, 2022

✓ **Combinaison serum + imagerie**



# BIOMARQUEURS DES TNC

- ❖ Distinction du type de TNC majeur?
  - marqueurs spécifiques **démence à corps de Lewy**

- ✓ Pas de données concordantes
- ✓  $\alpha$  synuclein peu fiable (*Tsamourgelis, Aging Res Rev, 2023*)
- ✓ **Clinique et DAT scan +++**



# **BIOMARQUEURS des TNC**

**à combiner**

**diagnostic précoce**

**prédictif de l'évolution**

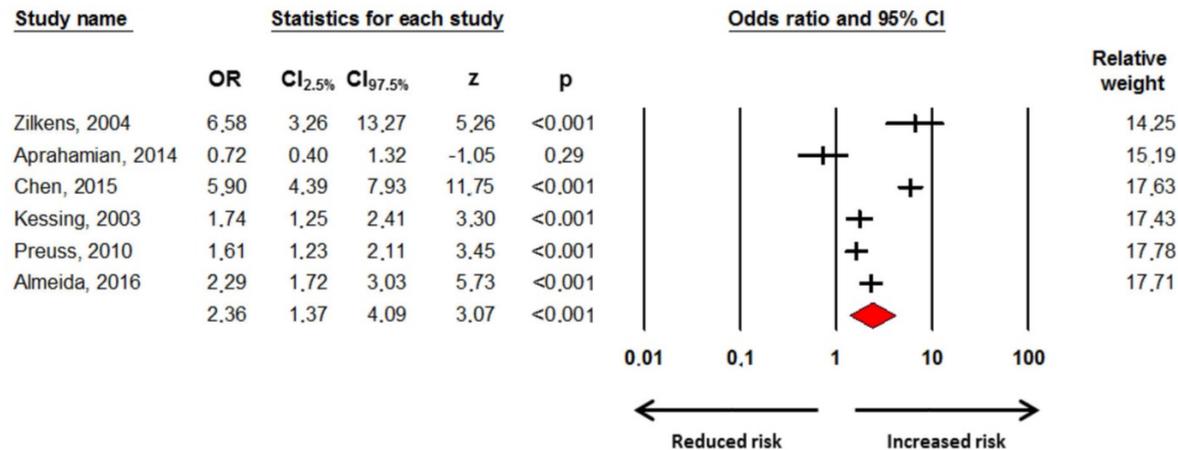
**aspécifiques ou spécifiques (AD)**

- 
- ① les TNC
  - ② les biomarqueurs des TNC
  - ③ l'enjeu des TNC en psychiatrie
  - ④ les biomarqueurs de TNC en psychiatrie
  - ⑤ retour d'expérience montpelliéraine

# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

## ❖ Une relation bidirectionnelle

- Apparition + fréquente et + précoce dans les troubles à début précoce  
(Kuring, 2020)
  - +++ si facteurs de risque cardiovasculaires (Chow, 2022)



Risque de TNC = OR 2.36 (Diniz, 2017)



# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

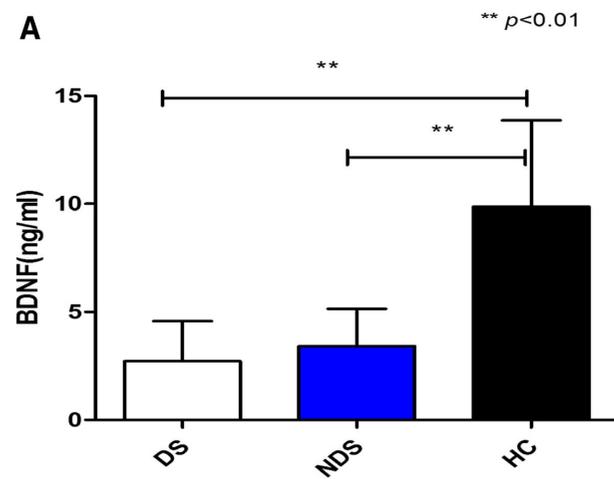
## ❖ Une relation bidirectionnelle

- Apparition + fréquente et + précoce dans les troubles à début précoce
- Évolution « naturelle » dans les troubles à début tardif

# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

❖ Un risque accru ?

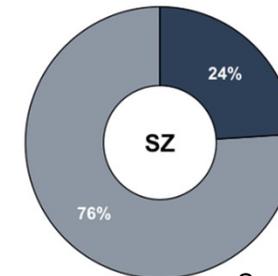
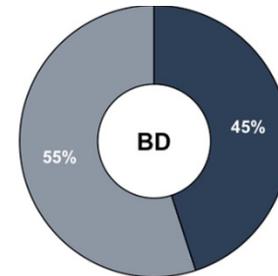
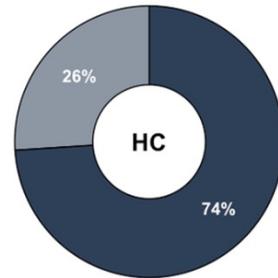
- moins de neuro-protection



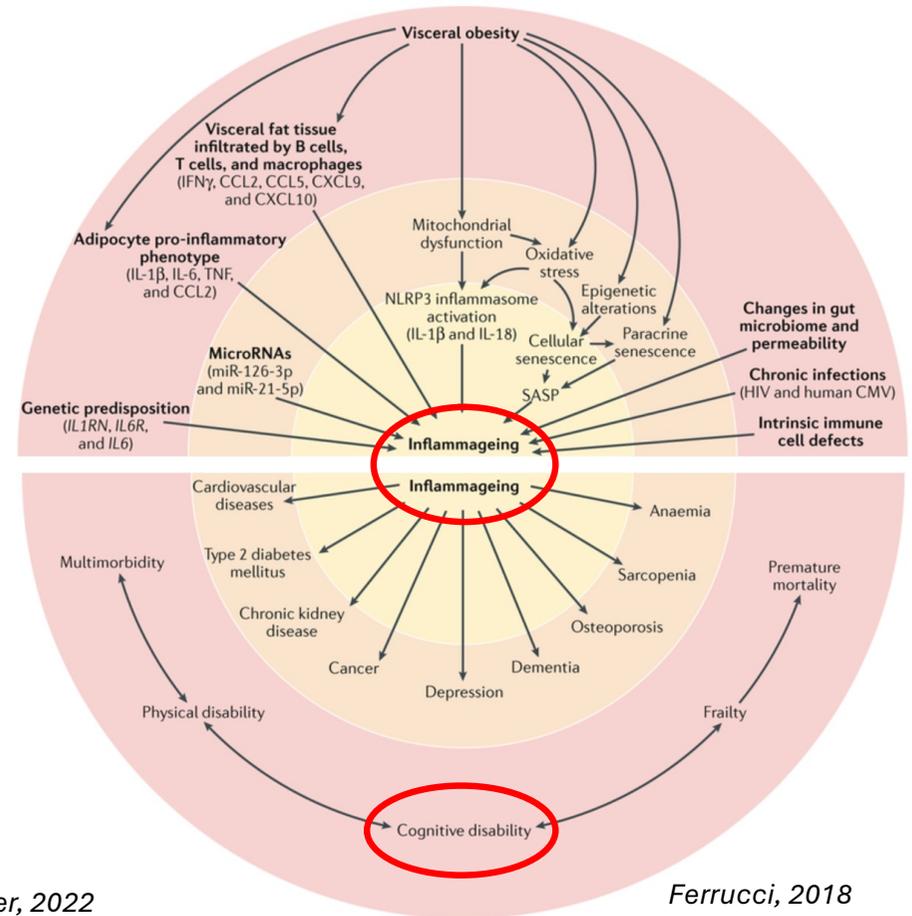
Tang, BMC Psychiatry, 2019

# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

- ❖ Un risque accru ?
  - Plus de comorbidités



Saether, 2022

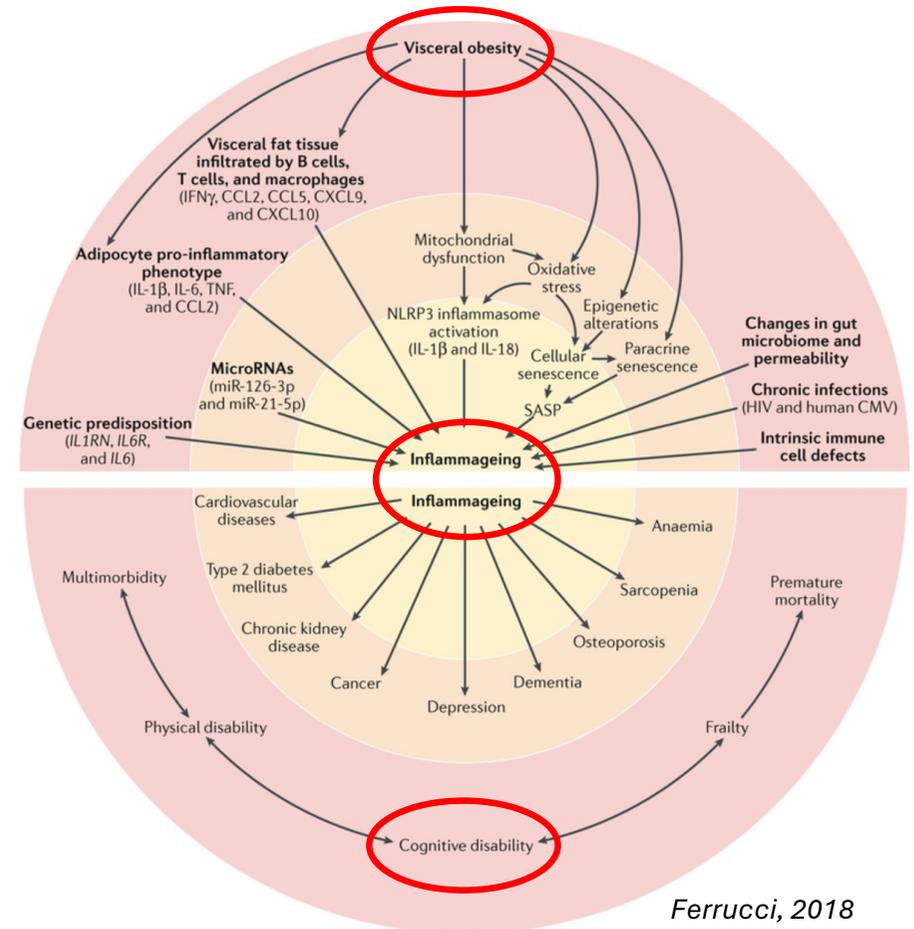


Ferrucci, 2018

# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

❖ Un risque accru

- Rôle de la polymédication ?

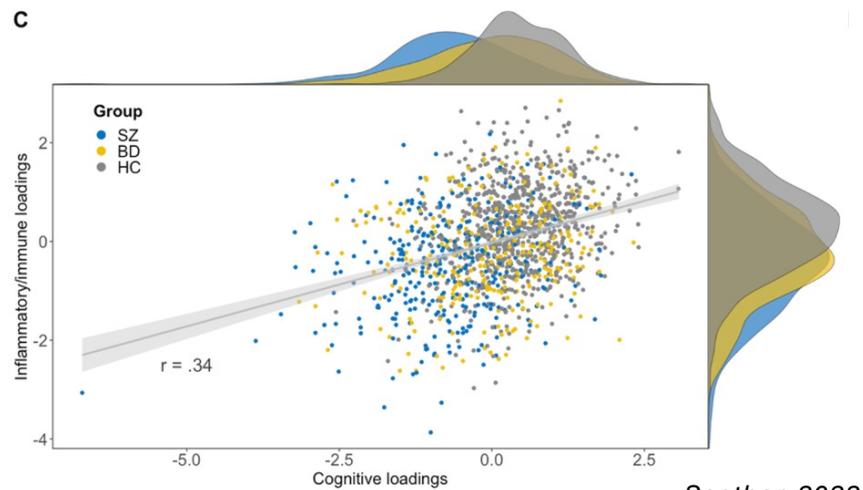


Ferrucci, 2018

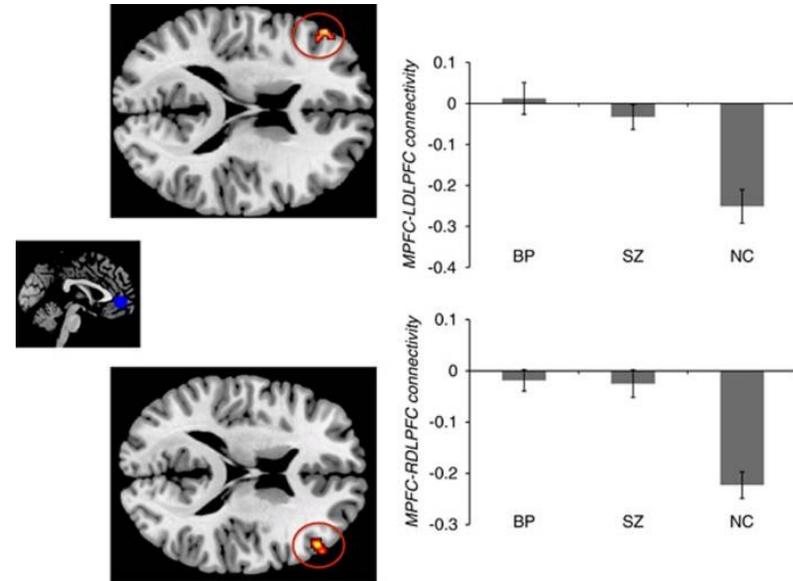
# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

## ❖ Un risque accru ?

- Vulnérabilité frontale (*Chai, 2011*)
- Neuroinflammation (*Misiak, 2018*)



Saether, 2022



Chai, 2011



# **L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE**

**→ Atteintes vasculaires et frontales**



# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

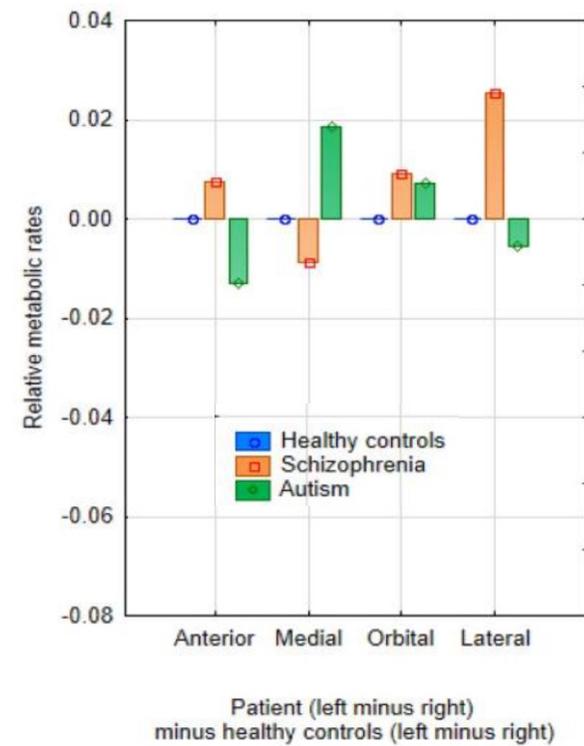
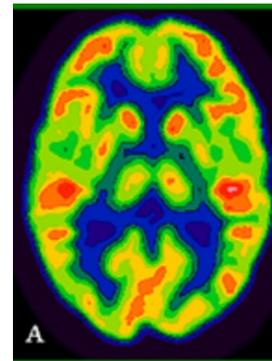
## ❖ Quels outils diagnostics ?

- BNP et endophénotypes cognitifs
  - Atteinte exécutive préexistante
  - Dépistage des TNC débutants?

# L'ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

## ❖ Quels outils diagnostics ?

- Imagerie
  - Fonction avant anatomie



Mitelman, 2018



# ENJEU des TNC en PSYCHIATRIE

**vasculaires, frontaux**  
*biomarqueurs moins spécifiques*

**outils HAS non adaptés**  
*endophénotypes cognitifs*



# BIOMARQUEURS de TNC en PSYCHIATRIE

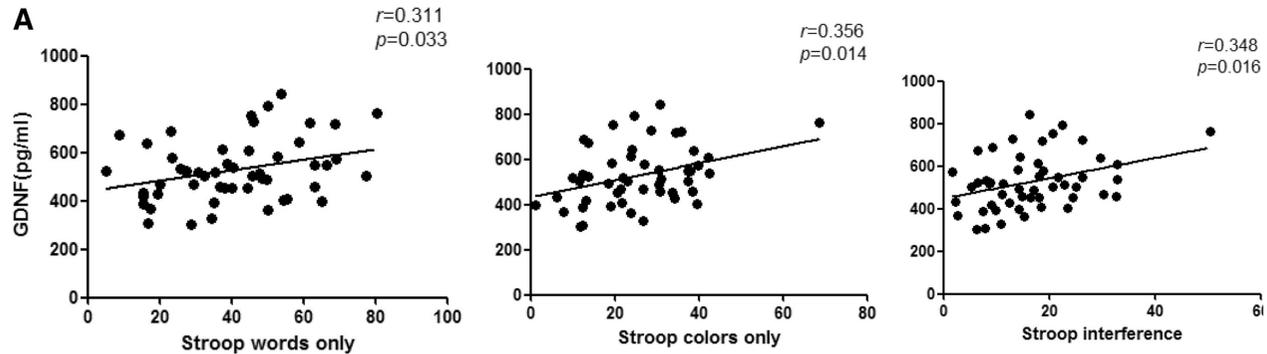
## ❖ biomarqueurs sériques

- ✓ Atteintes vasculaires : résistance insuline
- ✓ Atteintes frontales : combinaisons sérum + imagerie
- ✓ **Marqueurs aspécifiques ?**

# BIOMARQUEURS de TNC en PSYCHIATRIE

❖ biomarqueurs sériques

⚠️ marqueurs d'endophénotypes cognitifs



Tang, BMC Psychiatry, 2019



# **BIOMARQUEURS de TNC en PSYCHIATRIE**



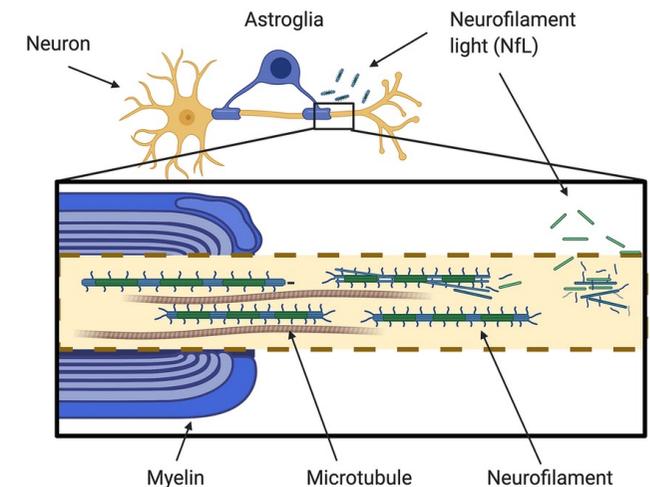
**Quelle combinaison gagnante?**

- 
- ① les TNC
  - ② les biomarqueurs des TNC
  - ③ l'enjeu des TNC en psychiatrie
  - ④ les biomarqueurs de TNC en psychiatrie
  - ⑤ retour d'expérience montpelliéraine

# les NfL en psychiatrie

## retour d'expérience montpelliéraine

- ❖ pourquoi les neurofilaments (NfL) ?
  - ❖ large spectre
  - ❖ reflète la sévérité de l'atrophie et l'hypométabolisme cérébral (*Jung, Brain, 2024*)
  - ❖ corrélé au déclin cognitif (HR 13.64) (*Lee, Alzheimers Res Ther. 2022*)
    - -1 point sur les tests = +2.7pg/ml (*Liu, Ann Clin Transl Neurol, 2024*)
  - ❖ sensibilité 68%, spécificité 52% (*Abed, J Med Life, 2023*)
- ❖ accessibilité au dosage



# les NfL en psychiatrie

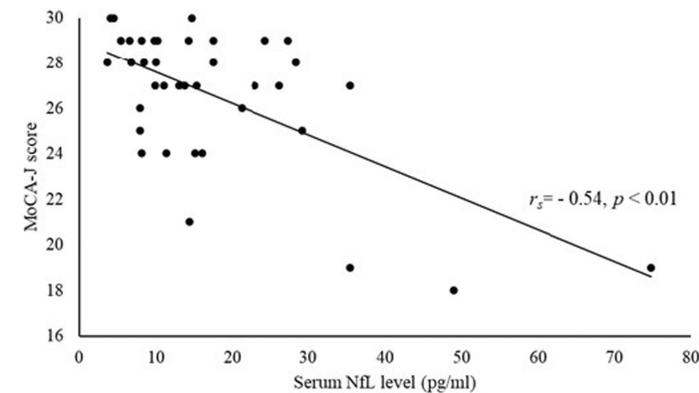
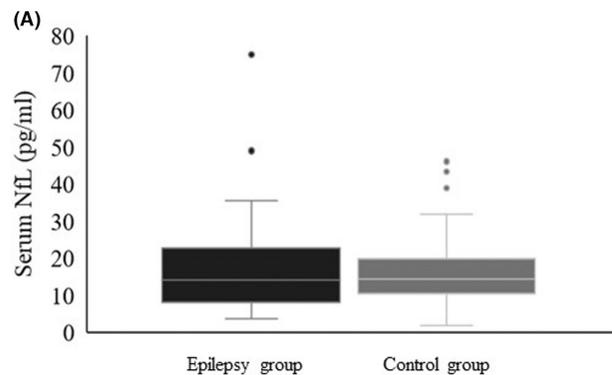
## retour d'expérience montpelliéraine

❖ interprétation des NfL ?

⚠ âge

⚠ insuffisance rénale

⚠ épilepsie déséquilibrée



*Ueda, Epileptic Disord, 2023*



# les NfL en psychiatrie

## retour d'expérience montpelliéraine

❖ 190 patients vus en consultation gériatrique

❖ Types de troubles psychiatriques :

✓ dépression à début tardif

✓ schizophrénie

✓ trouble bipolaire

✓ TOCs

✓ TND



# les NfL en psychiatrie

## retour d'expérience montpelliéraine

- ❖ Motifs de consultation :
  - ✓ décompensations comportementales
  - ✓ résistance aux psychotropes
  - ✓ perte d'autonomie
  - ✓ fatigabilité
  - ✓ plainte cognitive
  - ✓ vieillissement pathologique ?
  
- ❖ EGS, NfL sériques



# les NfL en psychiatrie

## retour d'expérience montpelliéraine

- ❖ 50% de NfL positifs
- ❖ 54% d'échelles cliniques positives
- ❖ 1/3 d'imagerie cérébrale suspecte
  
- ❖ 24% TNC mineurs
- ❖ 29% TNC majeurs
- ❖ suivis annuels :
  - 41% conversion TNC mineur à majeur
  - 26% amélioration
  - 22% stabilité

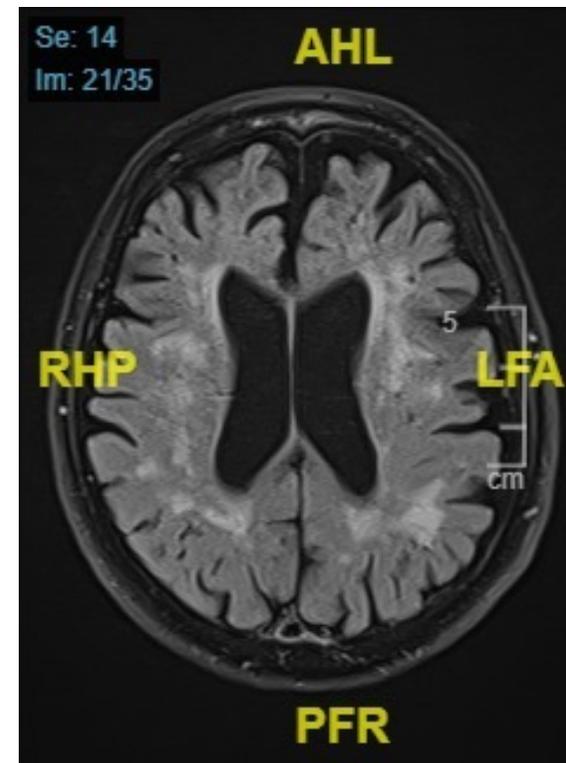
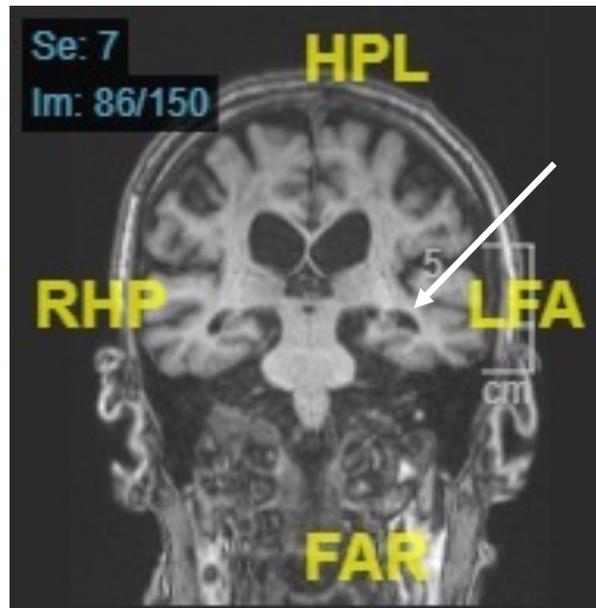


## **l'exemple de monsieur A.**

- ❖ 72 ans, haut niveau socio-éducatif
- ❖ curatelle, domicile
  
- ❖ Schizophrénie à début précoce
- ❖ équilibre psychiatrique très fragile (SDRE depuis 40 ans)
  - Halopéridone LP
  
- ❖ décompensations délirantes +/- confusion
  
- ❖ MOCA 30/30
- ❖ équilibre unipodal pathologique

# L'exemple de monsieur A.

- ❖ imagerie cérébrale :
  - ✓ atteinte hippocampique et vasculaire
  - ✓ TEP scan cérébrale non contributif





# **l'exemple de monsieur A.**

- ❖ imagerie cérébrale :
  - ✓ atteinte hippocampique et vasculaire
  
- ❖ NfL
  - ✓ 14.4 pg/ml - normal

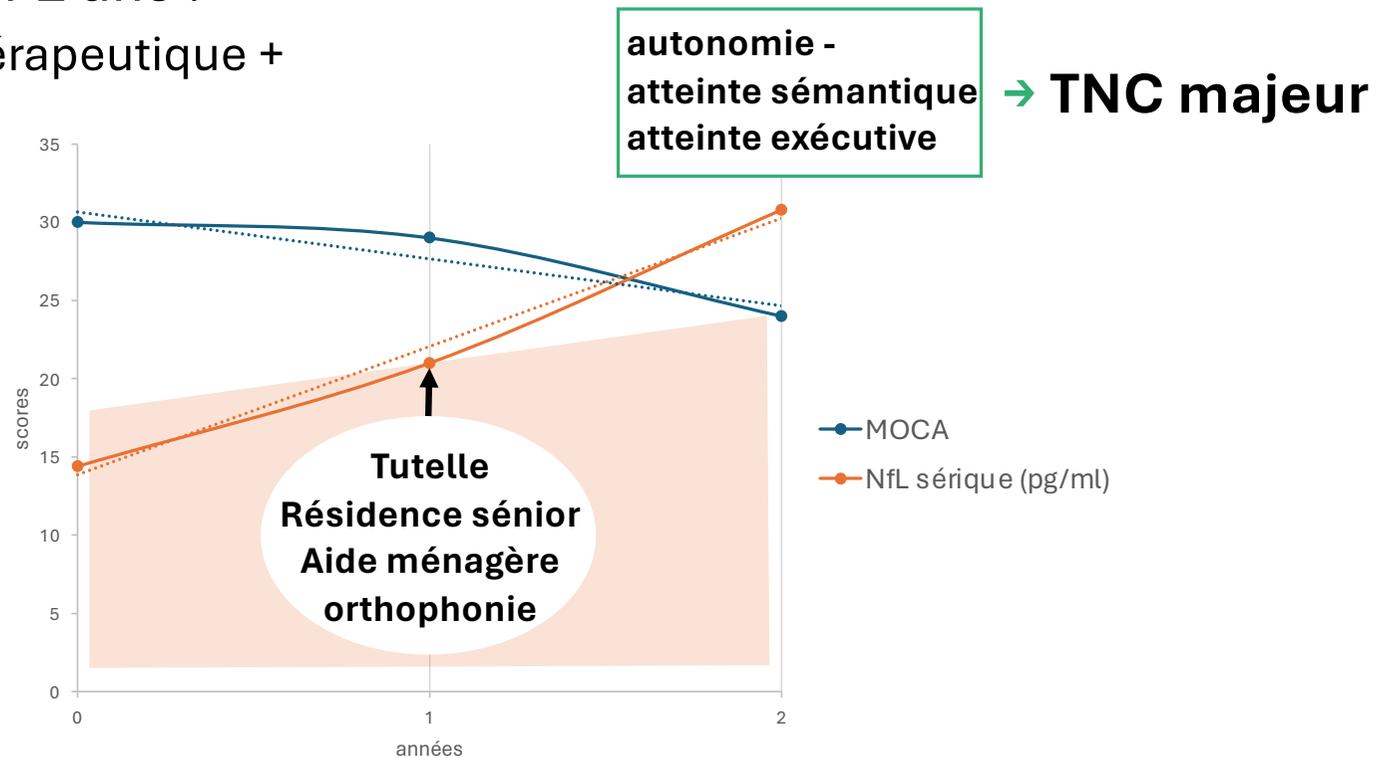


# **l'exemple de monsieur A.**

- ❖ proposition thérapeutique :
  - réduction de la charge anticholinergique : quetiapine LPs
  - kinésithérapie
  
- suivi +++

# l'exemple de monsieur A.

- ❖ évolution sur 2 ans :
  - alliance thérapeutique +





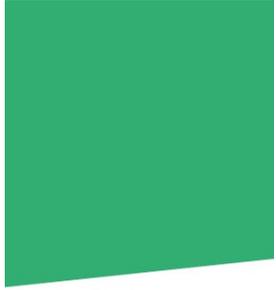
**THM**

**biomarqueurs aspécifiques**

**Un dépistage précoce pour un suivi adapté**

**DIAGNOSTIC MULTIMODAL**

**l'autonomie et l'évolution restent les meilleurs marqueurs**



# MERCI

## de votre attention

s-miot@chu-montpellier.fr

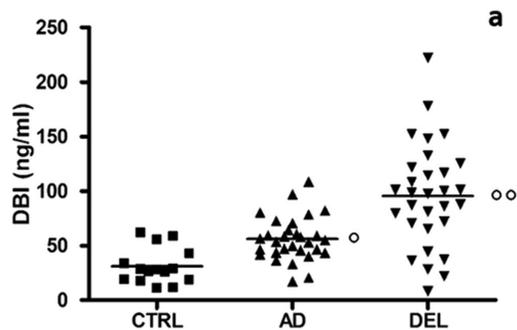


ÉCOLE DE  
GÉRIATRIE ET DE  
GÉRONTOLOGIE  
MONTPELLIER - NÎMES

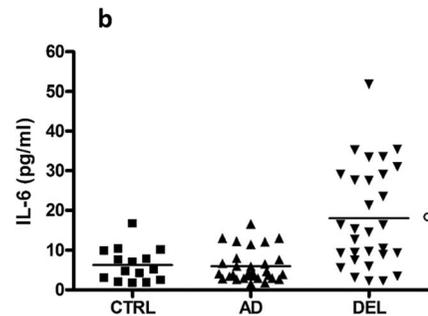
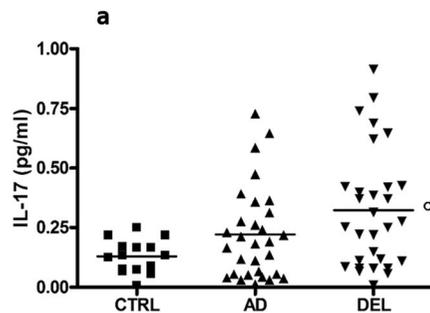
# BIOMARQUEURS DES TNC

❖ diagnostics différentiels ?

• La confusion



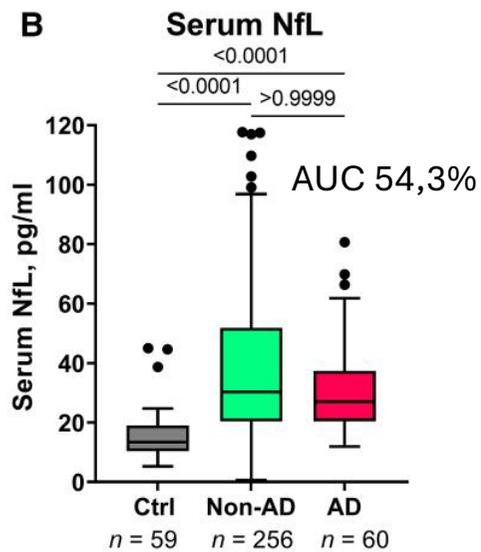
✓ DBI =  
+81% AD  
+208% confusion



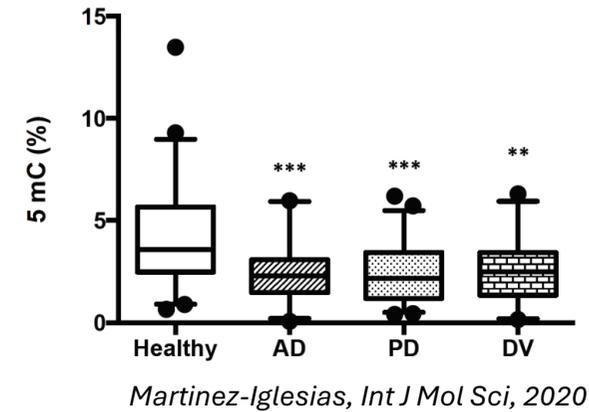
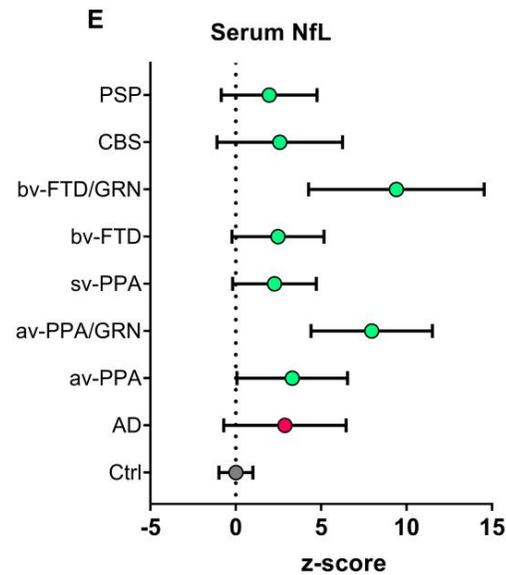
✓ Neuroinflammation =  
+ spécifique de la confusion ?

# BIOMARQUEURS des TNC

- ❖ Distinction du type de TNC majeur?
  - Vs marqueurs aspécifiques



Gonzalez-Ortiz, Brain, 2023



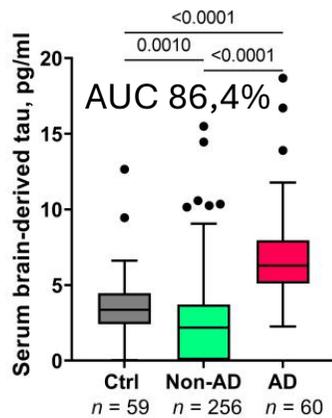
- ✓ NfL seul
- ✓ Méthylation ADN

# BIOMARQUEURS DES TNC

## ❖ Distinction du type de TNC majeur?

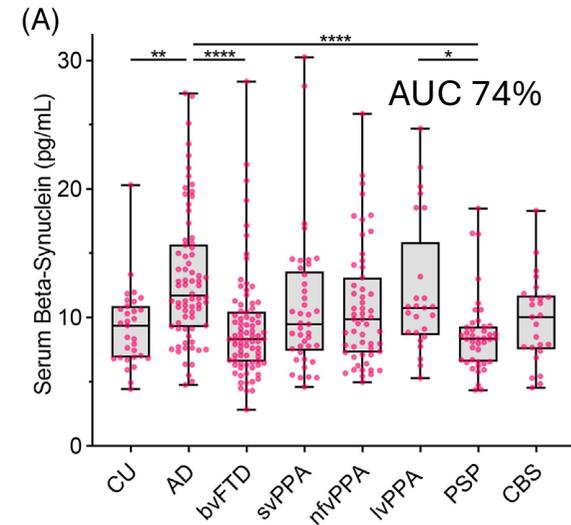
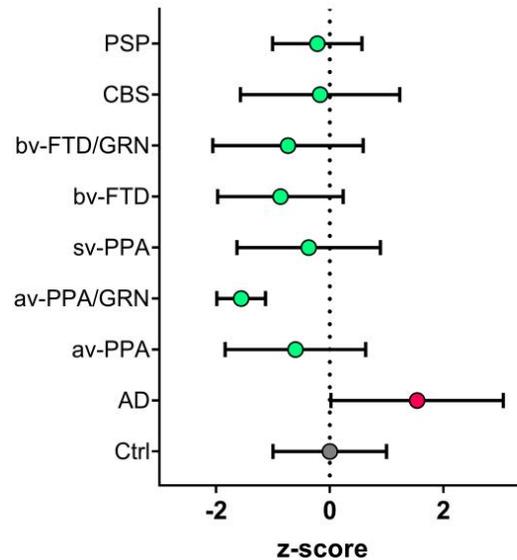
- marqueurs spécifiques **Alzheimer**

**A Serum brain-derived tau**



Gonzalez-Ortiz, Brain, 2023

**D Serum brain-derived tau**



Oeckl, Alzheimers Dement, 2023

- ✓ brain derived-tau
- ✓  $\beta$  synuclein