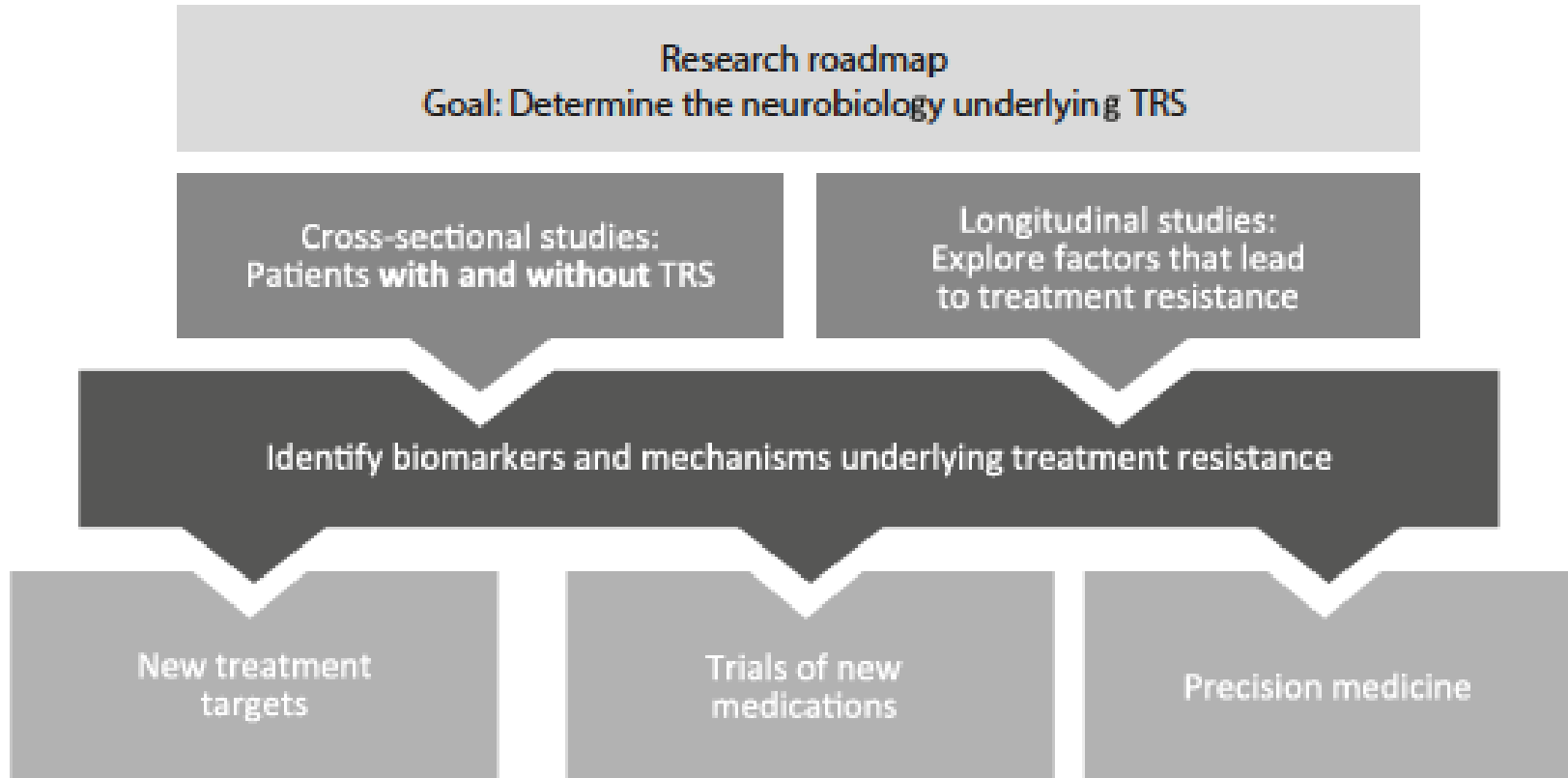


Prédire la résistance avec l'imagerie?

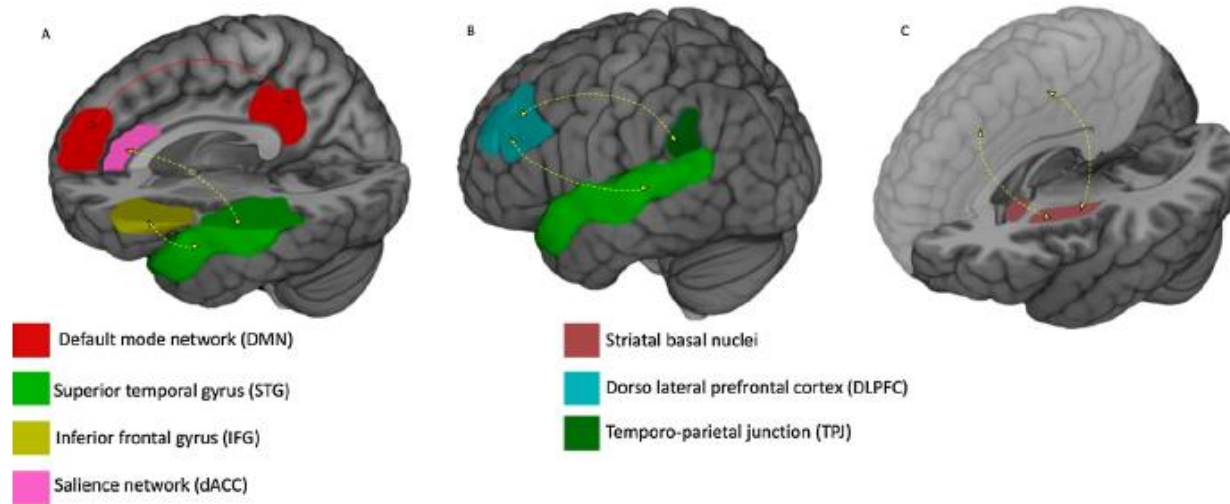
Pr Josselin Houenou

*APHP, INSERM U955, CHU Mondor, UPEC, Equipe « Psychiatrie Translationnelle » (Pr Leboyer)
& Plate forme de neuroimagerie Neurospin, Equipe Psychiatrie (Lab. UNIACT), CEA Saclay
josselin.houenou@inserm.fr*

Objectifs de la recherche en imagerie / résistance



Identification marqueurs résistance au traitement (SZ) : IRM fonctionnelle

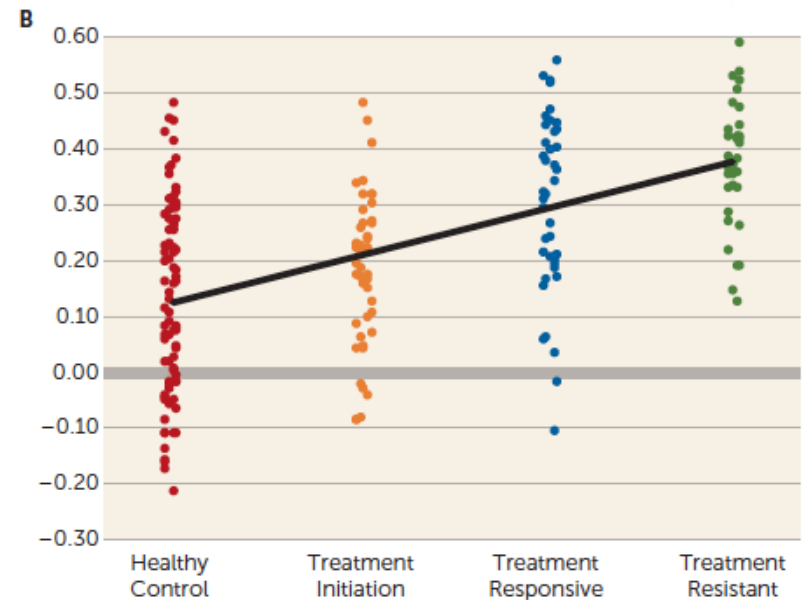
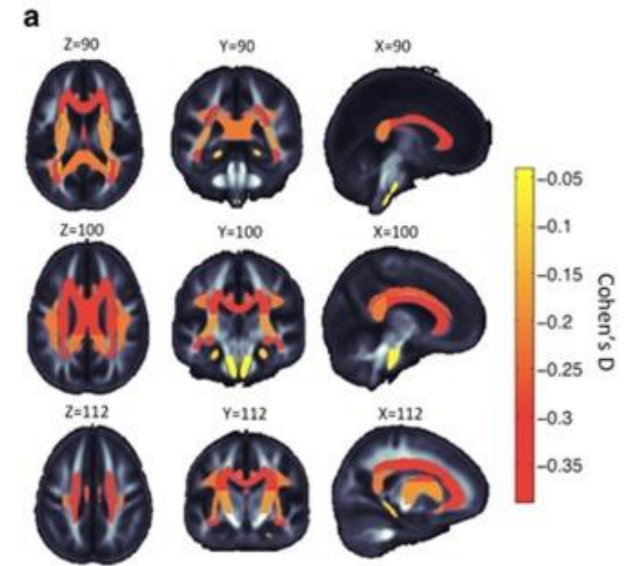


- Augmentation du métabolisme cortical (lSTG, rSMG, rTPJ)
- Augmentation de la connectivité dans le réseau du mode par défaut
- Diminution connectivité DLPFC
- Diminution connectivité sous corticale

Identification marqueurs résistance au traitement : substance blanche

- Substance blanche
- Référence = étude ENIGMA (1963 patients)
- Index de vulnérabilité régionale

Kelly et al., Molecular Psychiatry, 2018
Kochunov et al., American Journal of Psychiatry, 2020

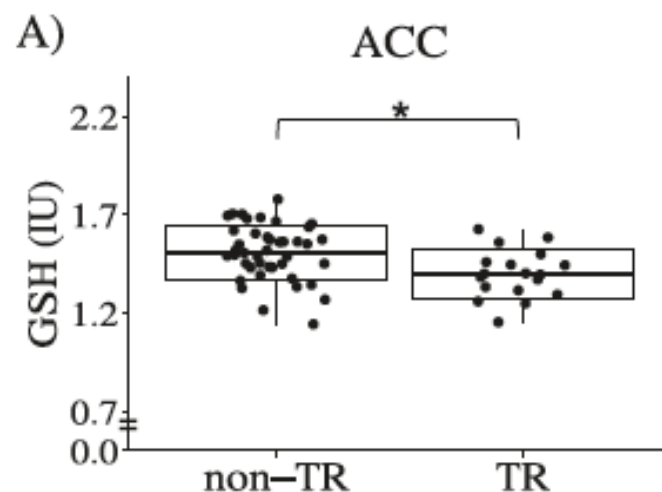


Chez les patients résistants: marqueurs stables

- Age de début plus précoce
- Glutathione plus faible
- Volumes hippocampiques et gyrus frontal supérieurs plus faibles
- Hospitalisations, symptômes négatifs non stables
- Marqueurs non individuels

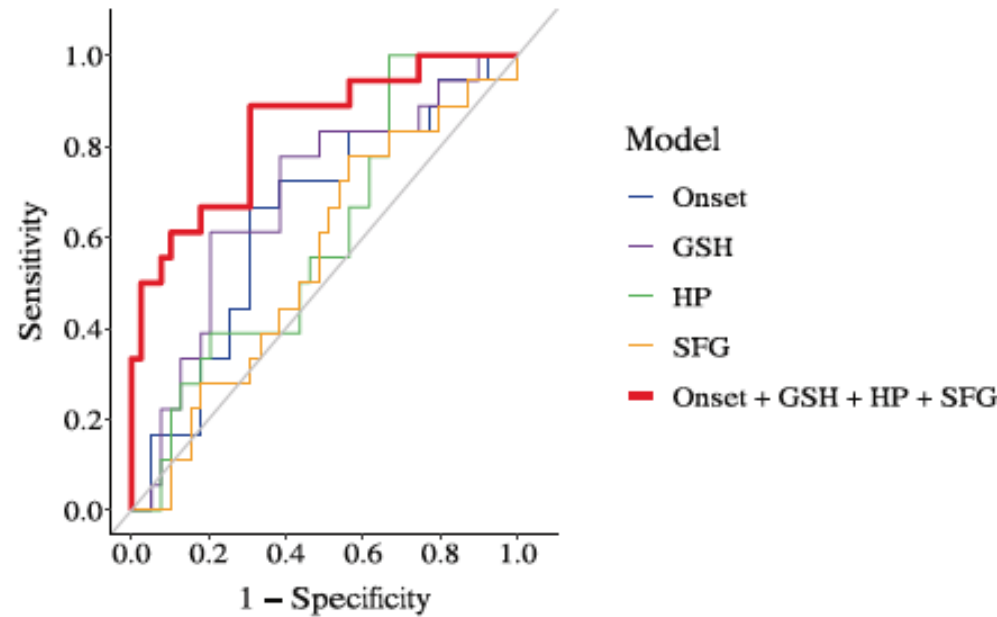
Table 3. Summary of significant findings.

	TR vs non-TR (short follow-ups excluded)	TR vs non-TR (short follow-ups included)	Change over time
CPZ dose	0.06	0.03	1.43E-03
No. of Hospitalizations	7.19E-03	1.50E-03	0.08
<i>Age of onset</i>	0.01	3.78E-03	1.00
<i>ACC-GSH</i>	1.68E-03	6.25E-03	0.77
<i>Volume of right HP</i>	5.24E-03	0.01	0.77
<i>Volume of left SFG</i>	0.03	0.02	0.35
Volume of left gyrus rectus	0.02	0.04	1.68E-03
Smell test	>0.05	>0.05	<0.05
Neuropsychological test	>0.05	>0.05	<0.05
SAPS: total/global score	>0.05	>0.05	<0.05
SANS: avolition	2.98E-03	5.21E-03	0.02
SANS: total score	0.02	0.01	0.11



Classification résistants vs. non résistants

- Différentes modalités complémentaires
- Meilleur modèle = avec toutes les données
- AUC = 0.83
- Age de début, Glutathione, volumes → marqueurs du diagnostic ?
- Symptômes, hospitalisation → marqueurs évolutifs ?



Réponse au traitement

IRS et antipsychotiques

- Non-réponse à une première ligne = situation fréquente (40%)
- Intérêt de prédire la réponse = existence de solutions alternatives (psychothérapies, rTMS, tDCS, clozapine etc...)

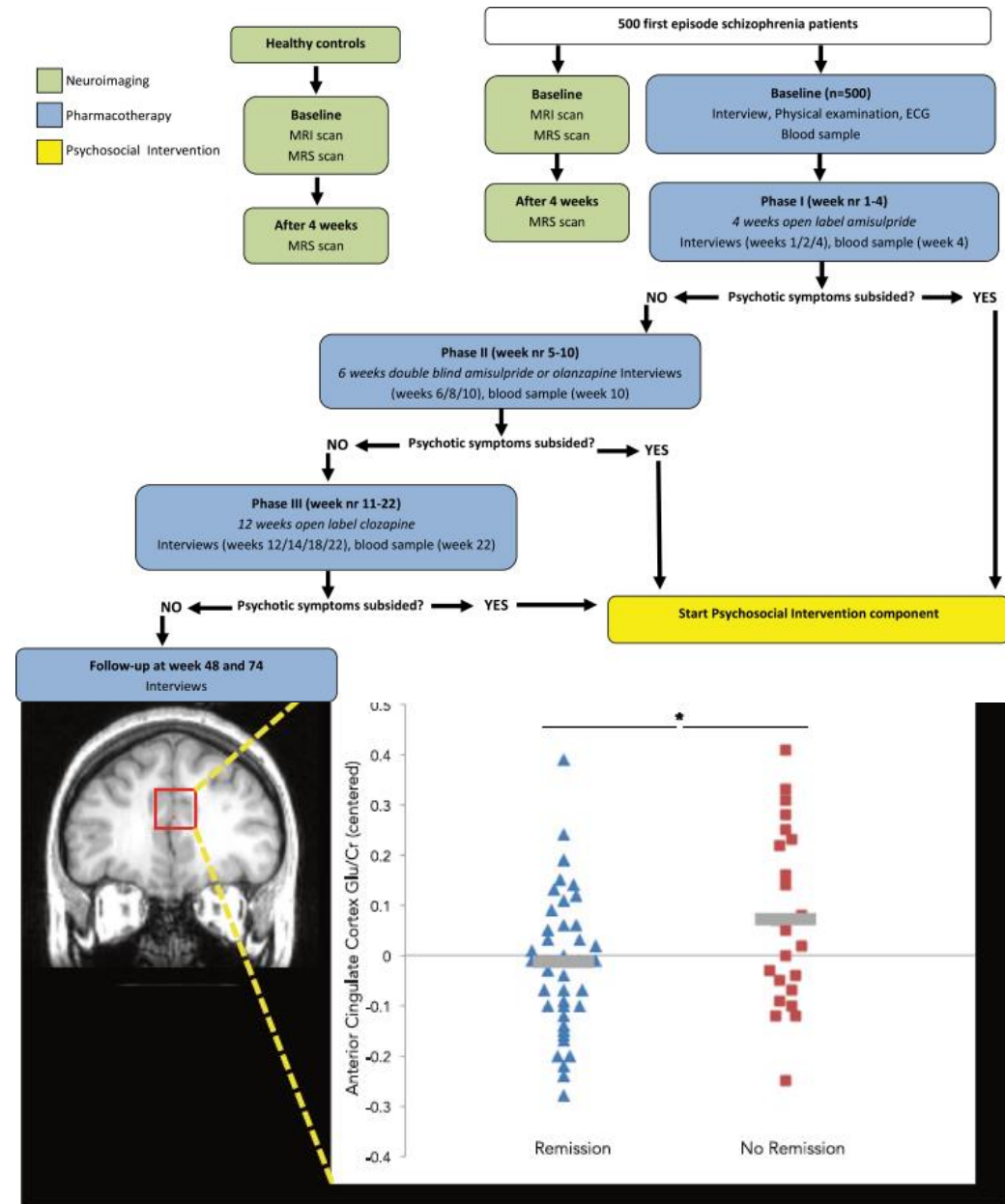
Prédiction de la réponse actuellement

- Critères cliniques
 - Antécédents de réponse
 - Sévérité symptomatique
- Pas d'examens de laboratoire

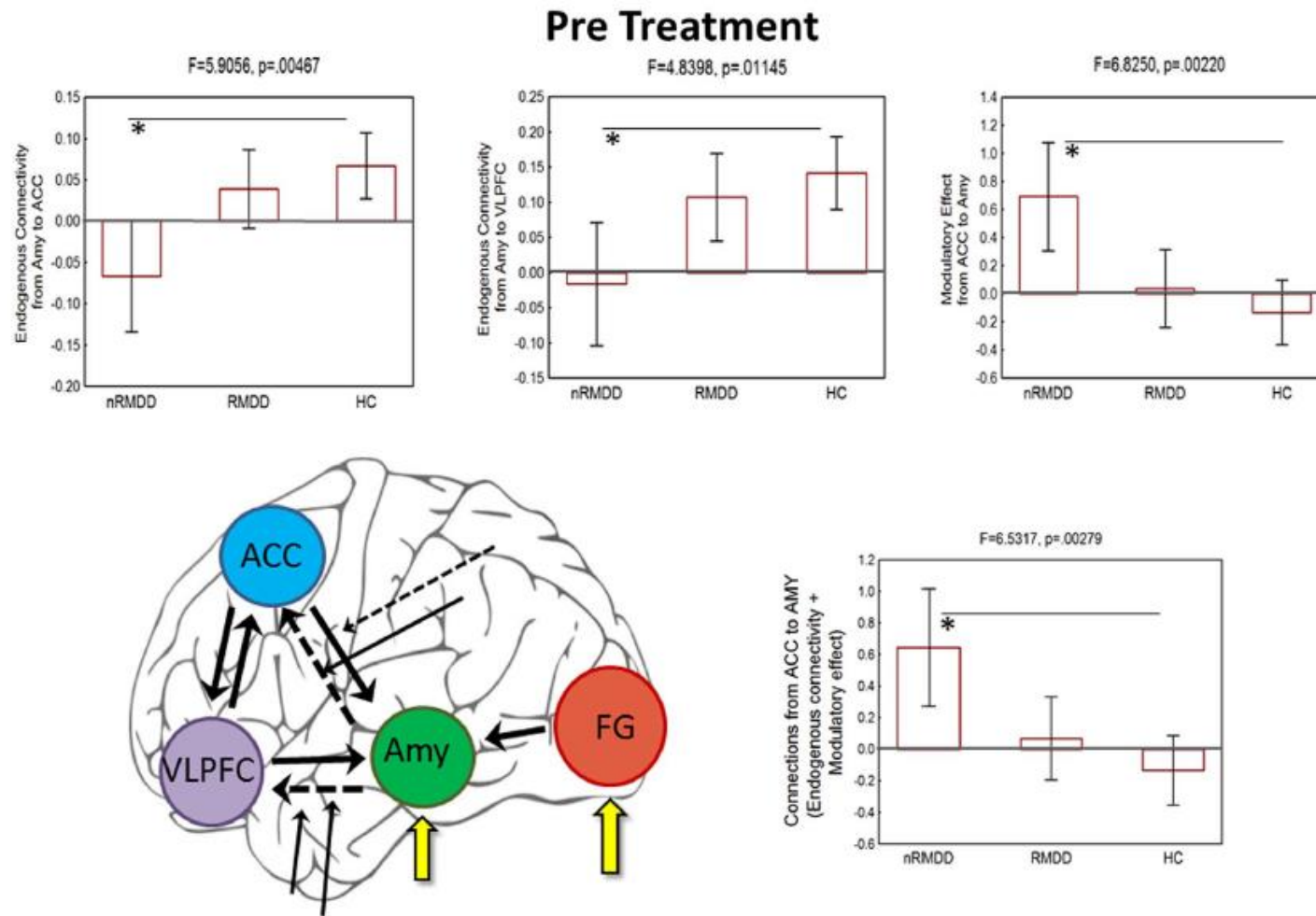
Neuroimagerie et réponse aux antipsychotiques

» OPTIMISE

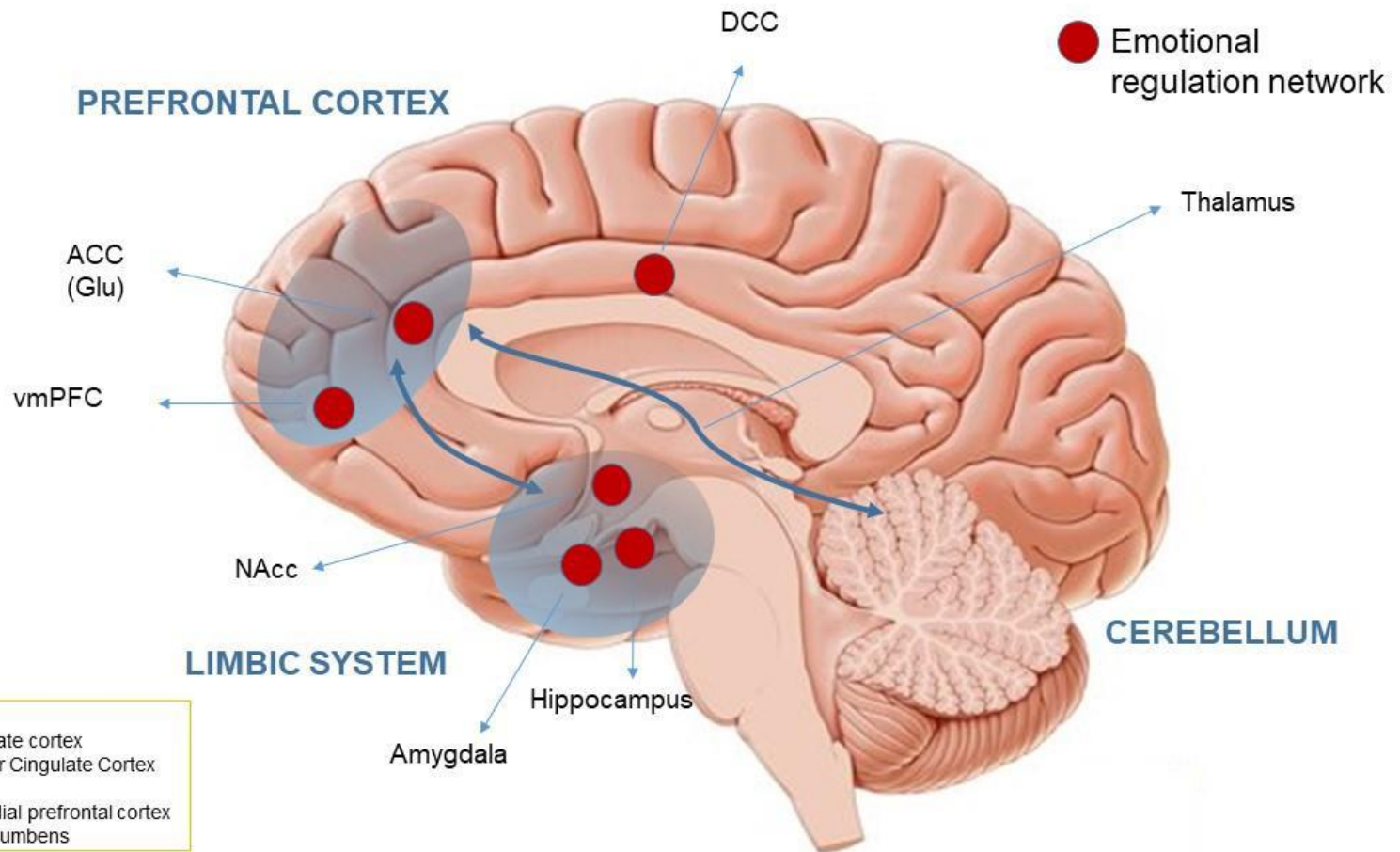
- Premier épisode psychotique
- IRM pré-traitement
- Amisulpride
- Glutamate dans cortex cingulaire antérieur



Neuroimagerie et réponse aux antidépresseurs ISRS

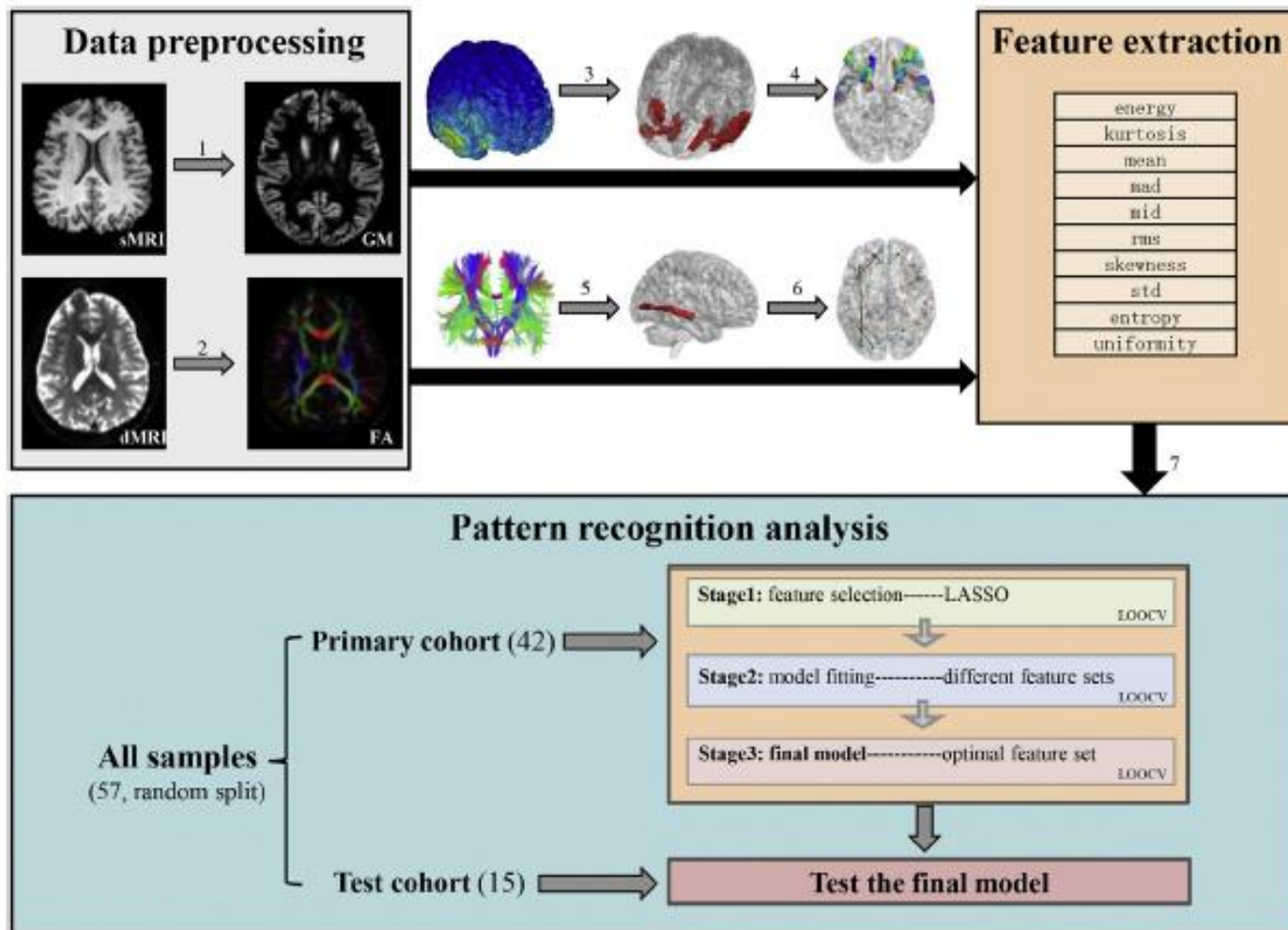


Quelques réseaux cérébraux impliqués dans la réponse



Schematic representation of the involved brain networks in treatment response to SSRIs and SGAs

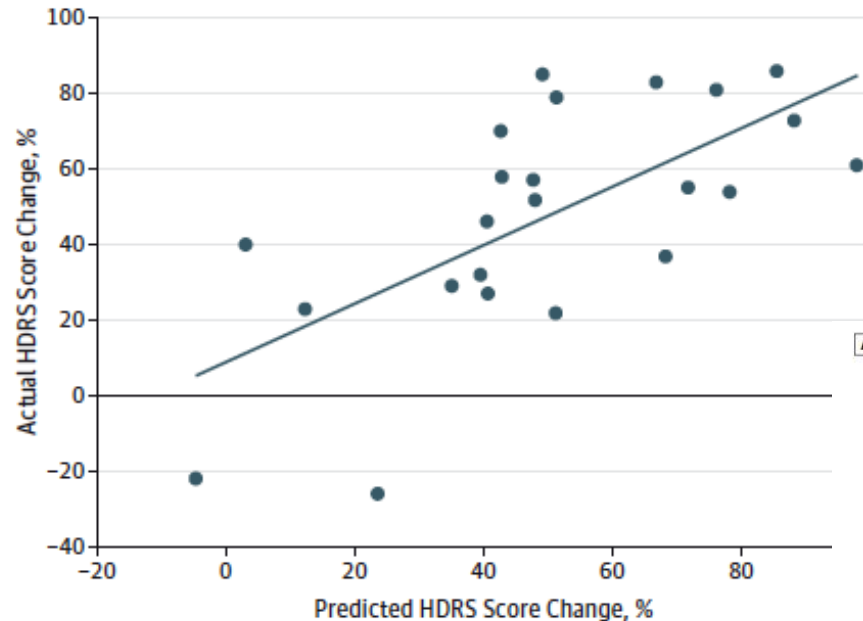
Construction classificateurs de la réponse



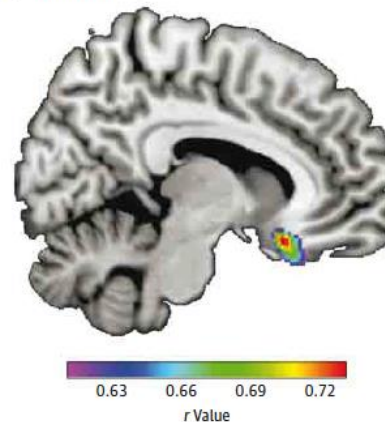
Prédiction de la réponse au traitement : électroconvulsivothérapie

Table 2. Prediction of ECT Response by GMV Obtained Before Therapy

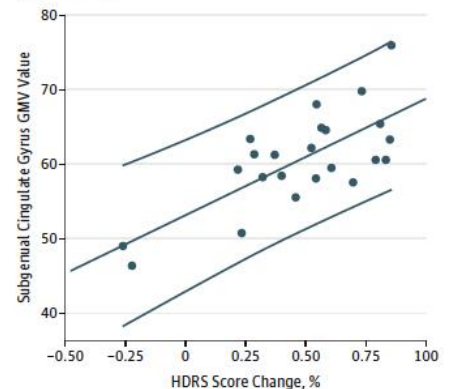
Classifier	Accuracy, %	Sensitivity, % ^a	Specificity, % ^b	No. Identified/No. of Participants		P Value
				Responders	Nonresponders	
LIBSVM	78.3	100	50.0	13/13	5/10	.009
GPC	73.9	100	40.0	13/13	4/10	.01



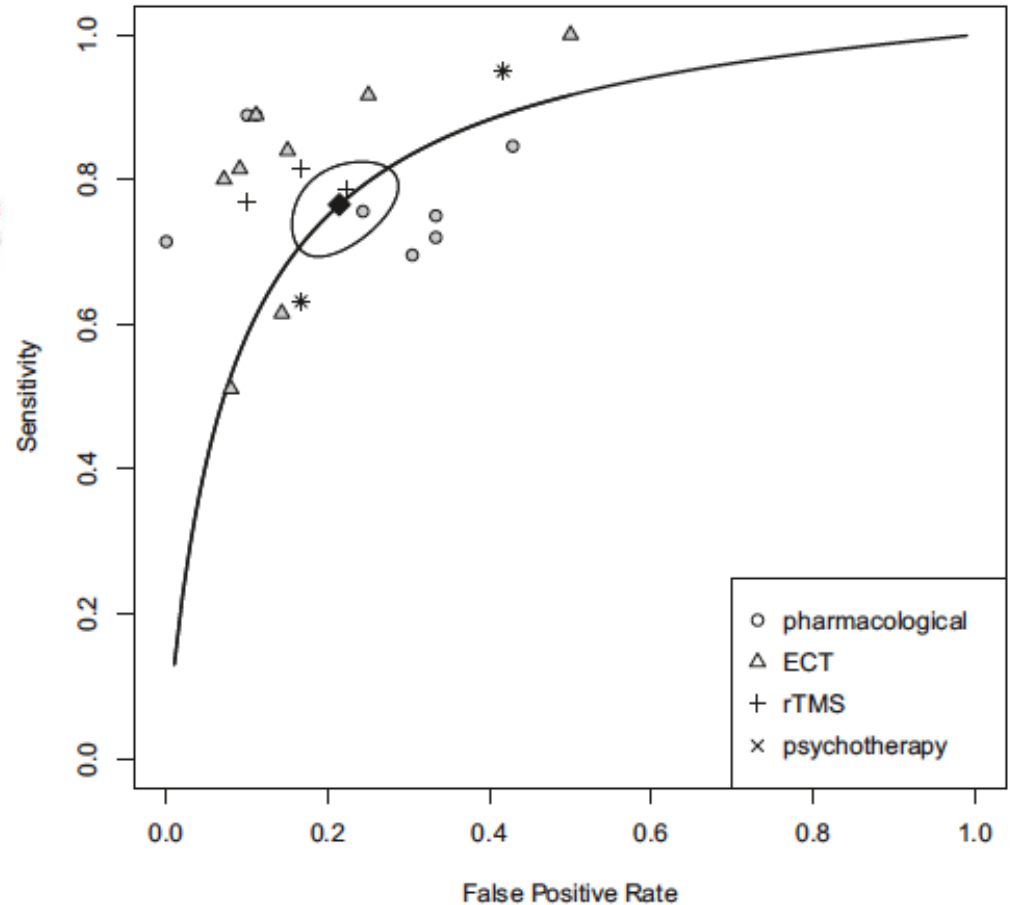
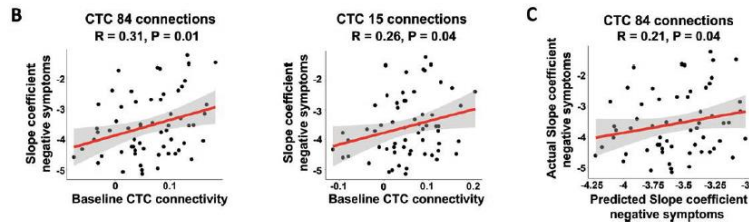
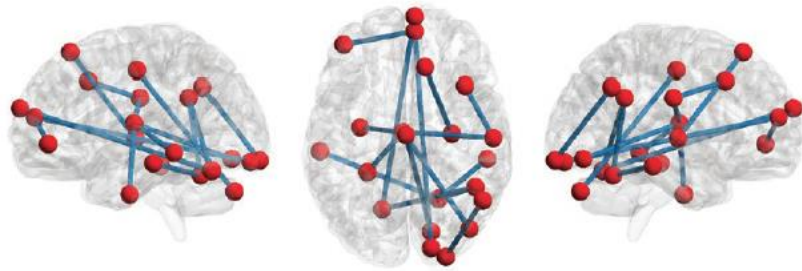
A Sagittal view



B Scatterplot



Prédiction de la réponse chez les patients par IRM



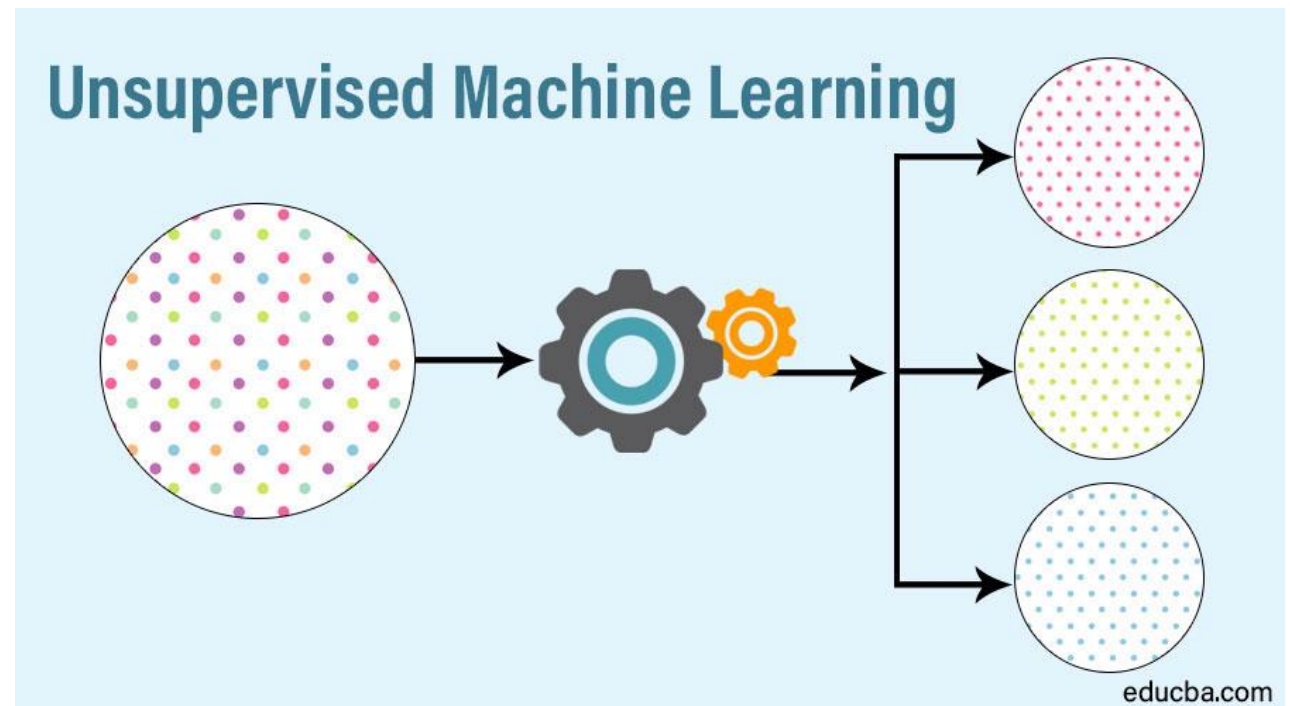
Cao et al., Schizophrenia Bulletin, 2021
Cohen et al, Translational Psychiatry, 2021

« Découverte » de sous groupes à partir des données

Apprentissage automatique non supervisé (clustering)

Objectif: regrouper les sujets les plus similaires entre eux
« Agnostique » à partir des données

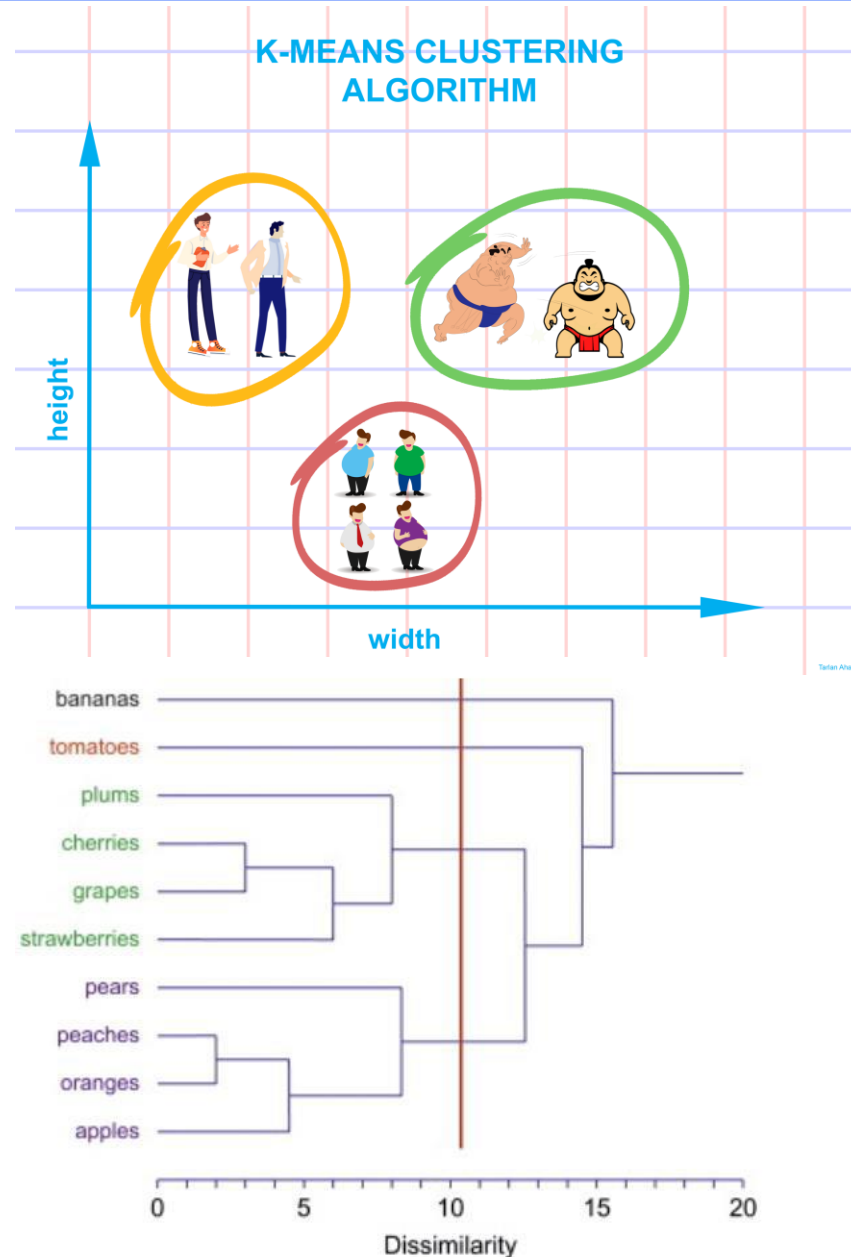
ex: google news



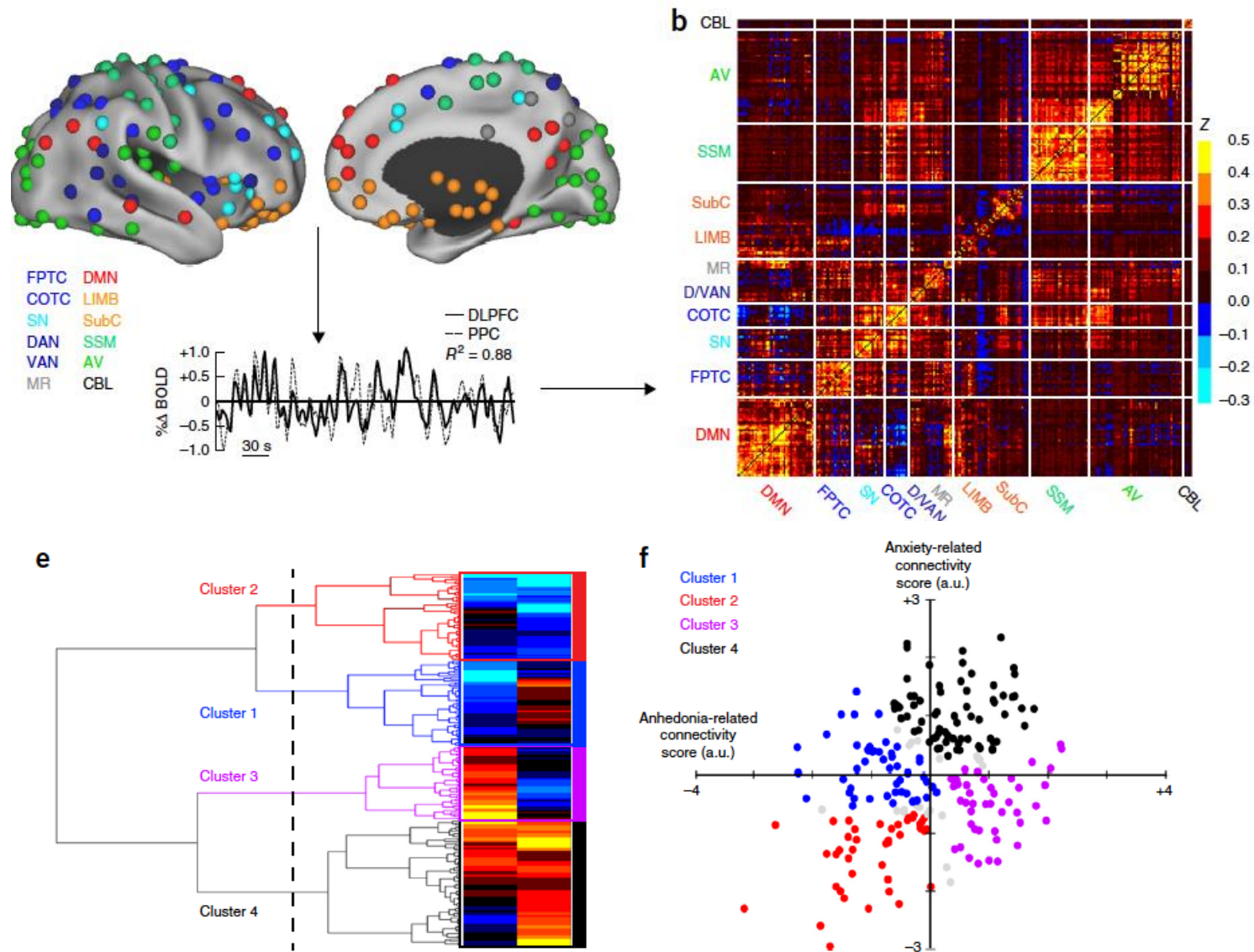
Apprentissage automatique non supervisé

Comment faire ?

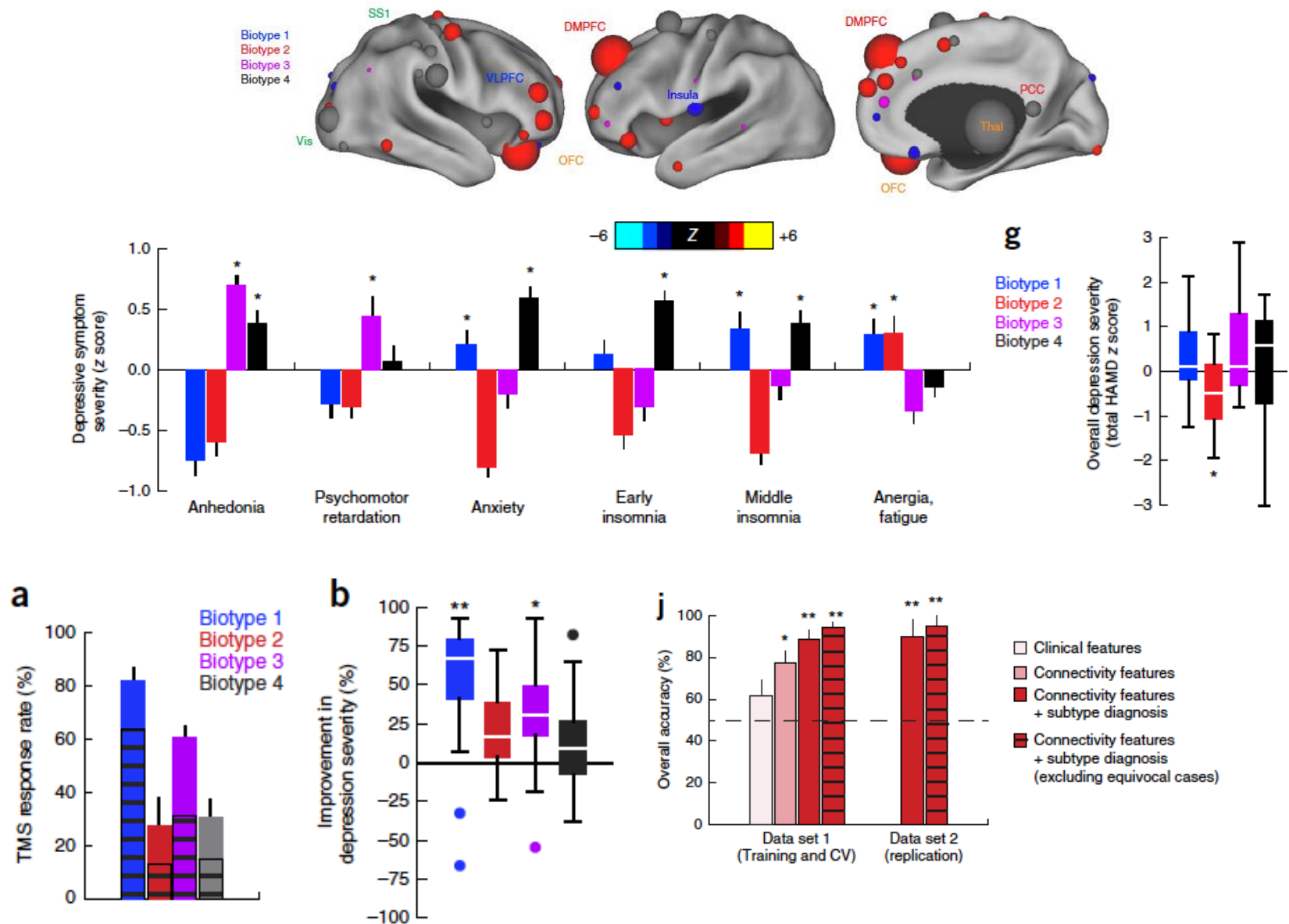
- Calcul de « distances » entre sujets
- Différents algorithmes:
 - k-means clustering
 - classification hiérarchique
 - analyse en composante principale
 - ...



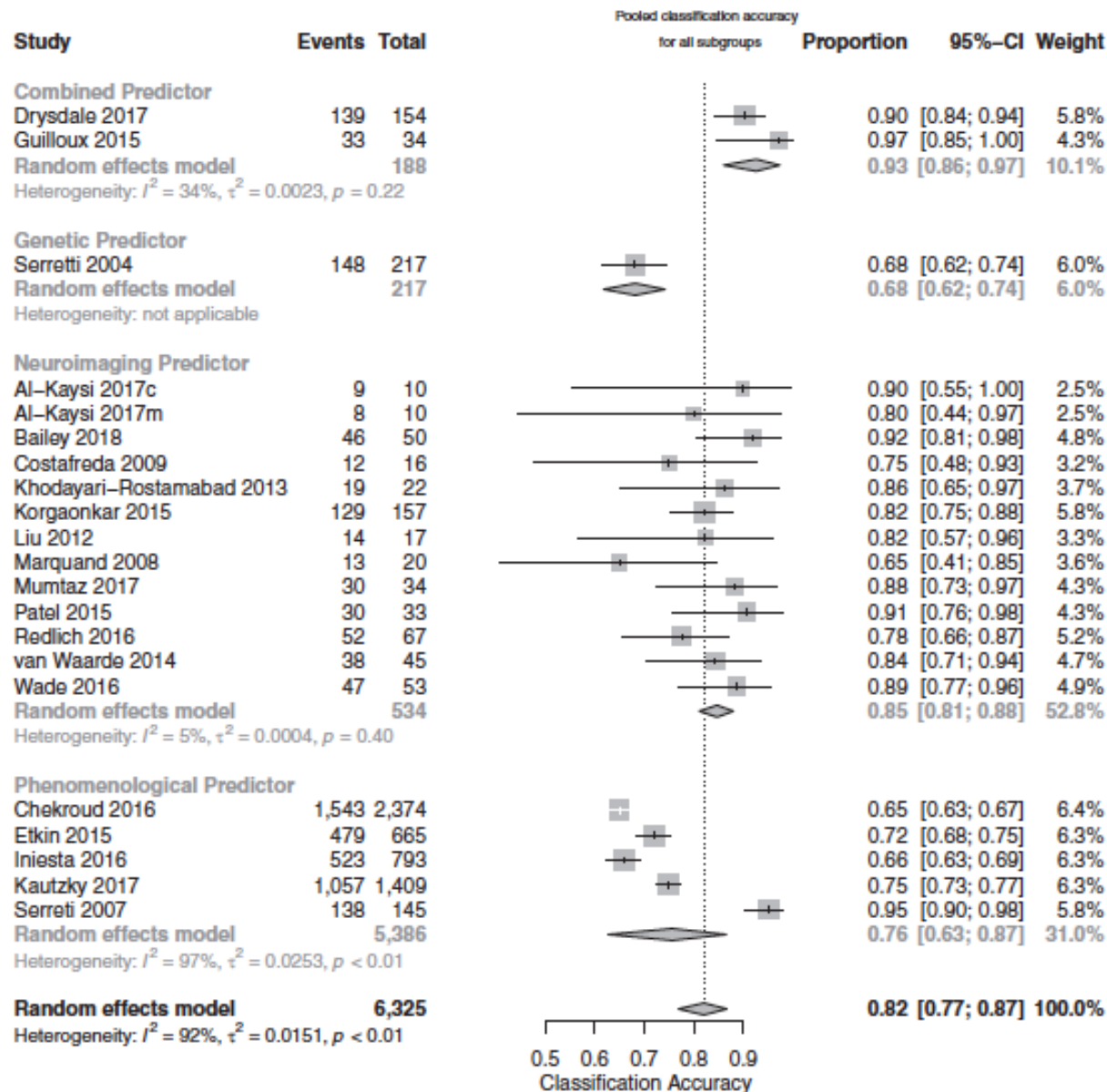
Construction de sous-groupes de patients déprimés à partir de l'IRM



Conséquences thérapeutiques



Quelle information est la plus utile pour prédire la réponse?



Résistance au traitement en IRM

- Quelques caractéristiques neuroanatomiques des patients résistants
- Meilleure compréhension des mécanismes de la réponse aux traitements

Prédiction de la réponse grâce à l'IRM

- Quelques données montrant le potentiel mais...
- Etudes peu reproductibles et / ou de petite taille
- Nécessité multimodalité



CHU Mondor, Inserm U955, FondaMental (Créteil)
Pauline Favre, Marion Leboyer, Stéphane Jamain

CHU F. Widal – Lariboisière Hospital (Paris)
Marine Delavest, Frank Bellivier, Emeline Marlinge

GHU Paris
Chantal Henry

CHU R. Debré (child hospital)

CEA, Neurospin (Gif sur Yvette)
Lucie Hertz-Pannier, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Edouard Duchesnay

University of Mainz (Germany), Pr Wessa

Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh (Etats-Unis), Pr Phillips

University of Udine (Italy), Pr Brambilla

Galway Science Center (Ireland), Pr McDonald

Université Pierre et Mendès France, Grenoble (France), Pr Polosan