n° 32
Mars 2002

POUR LA RECHERCHE

FFP
FEDERATION FRANÇAISE DE PSYCHIATRIE

7 Euros

Psydoc France http://www.psydoc-france.com

BULLETIN DE LA FÉDÉRATION FRANÇAISE DE PSYCHIATRIE

Editorial

- Dr Serge Friedman -

Au sommaire

◆ Les différentes phases du développement d'un médicament. **JD. Guelfi**

◆ Approche critique des essais thérapeutiques : exemple des études d'efficacité des antidépresseurs. **C. Even**

◆ Médicaments et psychiatrie de l'enfant : réalité et perspectives. **MC. Mouren Simeoni**

◆ La recherche en psychopharmacologie : spécificité du sujet âgé. **H. Allain, D. Bentue-Ferrer**

◆ Médicaments et psychiatrie : quel avenir ? Supputations d'un psychopharmacologue. **J. Costentin**

Directeur de la Publication :
Pr G. Darcourt
Rédacteur en chef :
Dr J-M Thurin
Rédacteurs en chef adjoints :
Dr M. Horassius, Pr Ph. Mazet
Comité de Rédaction :
Dr F. Chapireau,
Dr M. Falk-Vairant,
Dr S. Friedman, Dr J. Garrabé,
Dr A. Gauvain-Piquard,
M. Villamaux
Secrétaire de rédaction et maquette :
M. Thurin

PLR électronique,
Comité Technique
C. Polge
J.M. et M. Thurin,
D. Vélea, M. Villamaux

■ Aussi loin que l'on retrouve des traces de civilisation humaine, l'homme a testé, goûté, ingéré toutes sortes de substances animales, végétales ou minérales. Par expérience, il a aussi appris à en consommer certaines et à en rejeter d'autres. Le mot grec « Pharmakon » (dont est dérivé le mot pharmacologie) a trois significations principales : charme (sortilège, effet magique), remède ou médicament, mais aussi poison. Ces différents sens étymologiques nous interpellent encore plus dans le domaine de la psychopharmacologie : discipline étudiant l'effet des substances qui affectent notre système nerveux central et nos comportements. Ils nous guideront tout au long de ce numéro de *« Pour la Recherche »* sur les liens entre médicaments et psychiatrie.

La « magie » reflète pour nombre de cliniciens la façon dont les médicaments sont certes découverts mais aussi testés. **J.D. Guelfi**, en décrivant les quatre phases d'essais cliniques, lève le voile sur ces huit à dix années nécessaires entre la découverte d'une molécule et la commercialisation d'un nouveau traitement. Cependant, en se montrant exigeant par rapport à la notion « d'aveugle », **C. Even** nous incite, à l'instar des grandes revues internationales *(New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA…)*, à ne pas tomber sous le « charme » des résultats positifs de certains essais thérapeutiques concernant les antidépresseurs.

La dualité entre « remède » et « poison », efficacité et tolérance d'un médicament, symbolise bien la recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et le sujet âgé traitée respectivement par **M.C. Mouren-Simeoni** et **H. Allain, D. Bentue-Ferrer**. Dans ces deux domaines, des essais cliniques sur des populations ciblées (pour exemples : troubles anxieux de l'enfant ou sujets déprimés âgés de plus de 70 ans), couvrant le court mais aussi le long terme (au moins 1 an), sont nécessaires pour mieux asseoir les principes d'une prescription plus rationnelle des psychotropes.

Enfin, il est encore question de « magie » quand **J. Costentin**, à propos des antipsychotiques, évoque les méthodes de criblages à haut débit qui éclairent chaque jour un peu plus la « boite noire crânienne ». Mais cette magie est toujours au service de la clinique (pharmaco-clinique). Ainsi le profil d'efficacité et de tolérance d'un médicament peut de plus en plus être prédit à partir de sa pharmacodynamie (réceptogramme) et vice-versa.

Couvrant un domaine aussi vaste que changeant, la recherche en psychopharmacologie a encore de « belles heures » devant elle pour peu qu'elle s'inscrive toujours dans une approche pluridisciplinaire et particulièrement humaniste du patient souffrant de maladie mentale ■

Les différentes phases du développement d'un médicament

Pr Julien Daniel GUELFI*

Introduction

Huit à dix années sont le plus souvent nécessaires depuis la découverte d'une molécule originale jusqu'à la commercialisation d'un nouveau médicament. Ce délai peut être raccourci lorsque le plan de développement d'une molécule qui confirme ses qualités prometteuses est cohérent et strict, dans une indication thérapeutique déterminée, pour laquelle les traitements aux vertus éprouvées (traitements de référence) ne sont pas nombreux.

Les essais thérapeutiques proprement dits sont précédés par divers essais qui sont des étapes préalables indispensables au cours desquelles on établit – notamment au cours d'une expérimentation animale suffisante - qu'il peut être intéressant de prescrire la nouvelle molécule à l'homme dans un but thérapeutique.

Les essais cliniques chez l'homme ne débutent que lorsqu'on a acquis une assurance suffisante que le nouveau produit ne va pas représenter un danger plus important que les bénéfices que l'on peut en attendre. Les premiers essais cliniques sont précédés d'études analytiques, galéniques et d'études réalisées au moins dans deux espèces animales : études pharmacocinétiques, études pharmacodynamiques et toxicologiques. Les tests réalisés au cours de ces travaux s'attachent à préciser la première dose suivie d'un effet détectable, la première dose suivie d'un effet toxique puis la « dose létale 50 ». Par ailleurs ils permettent de vérifier l'absence d'effet de type tératogène, mutagène ou carcinogène.

Les études de toxicologie animale varient de quelques semaines à quelques mois selon la durée de prescription envisagée ultérieurement chez l'homme.

Le développement d'un médicament est habituellement décomposé en quatre étapes ou phases. La première phase ou phase I est une étape de pharmacologie humaine. La deuxième phase ou phase II est celle des premiers essais thérapeutiques dans laquelle la preuve de l'efficacité de la molécule est établie. La troisième phase est celle des essais de confirmation d'efficacité sur des populations de patients variées. Durant cette phase on compare le nouveau médicament aux éventuels médicaments de référence disponibles dans les indications envisagées. La quatrième phase est celle qui commence lors de la commercialisation du produit.

LA PHASE I
La pharmacologie humaine

La phase I est destinée à fournir des informations suffisantes sur la tolérance et le métabolisme du nouveau produit, sur son absorption, sa distribution, son excrétion, ainsi que sur les relations existant entre des paramètres cinétiques et cliniques éventuels. Les premiers essais cliniques portent en règle générale sur des volontaires sains. La réglementation de ces études cliniques sans bénéfice individuel direct est précise ; elle est effectuée dans des centres agréés dans lesquels les conditions de surveillance clinique et biologique offrent le maximum de sécurité.

La première dose donnée à l'homme est une petite fraction – souvent un dixième – de la dose la plus importante (par kilo d'animal) qui est apparue chez l'animal le plus sensible, en administration sub-aiguë, être dénuée d'effet toxique.

Pour certains auteurs (**Laska**, 1994) la dose initiale doit être le centième de la dose par kilogramme de poids qui provoque un premier effet identifiable dans l'espèce animale la plus sensible au produit. Les essais en dose unique précèdent toujours les administrations répétées du produit. Lorsqu'une prise unique a été donnée à plusieurs sujets sans conséquences négatives, les essais à doses répétées puis croissantes sont débutés. Les augmentations de posologie (souvent du simple ou double à chaque prise) sont toujours lentes et progressives, tous les deux jours lorsqu'on a la moindre raison de redouter des effets retardés ou une accumulation. Les augmentations de posologie cessent dès que l'on observe des effets indésirables notables, d'intensité limitée. La surveillance quotidienne des volontaires porte sur des variables cliniques – subjectives ou objectives – et biologiques.

Dès que l'on a fixé les premières limites d'utilisation du produit avec établissement d'un ordre de grandeur des doses administrables et des doses maximales bien tolérées, certains protocoles spécifiques peuvent commencer, toujours chez des volontaires sains ou symptomatiques : premières études chez les sujets âgés, sujets porteurs d'une insuffisance rénale ou hépatique, premières études d'interactions médicamenteuses, effets sur l'électroencéphalogramme, tests cognitifs, etc...

Dès cette première phase du développement d'un médicament nouveau il est nécessaire que les essais soient de type comparatif, un groupe – témoin se voyant prescrire un placebo. La phase I d'une substance psychotrope implique généralement plusieurs dizaines de volontaires et sa durée habituelle est de six à douze mois.

LA PHASE II
Les premiers essais thérapeutiques

La phase II est celle des premiers essais thérapeutiques. Certains distinguent la phase II précoce dont l'objectif est d'élaborer des hypothèses sur les indications thérapeutiques, sur le profil d'activité de la molécule, sur ses principaux effets secondaires, et les essais thérapeutiques ultérieurs (de la phase II B tardive puis phase III) destinés à vérifier les hypothèses initialement formulées.

L'intérêt thérapeutique de la nouvelle substance est donc évalué par des essais portant initialement sur de petits effectifs de patients aussi bien définis et homogènes que possible et sur des durées limitées dans le temps.

Les tous premiers essais thérapeutiques se font parfois sans prescription en insu et sans groupe-contrôle dans plusieurs indications thérapeutiques. Ces essais libres, « ouverts », à visée exploratoire, permettent d'apprécier pour chaque indication testée la fourchette thérapeutique utile, la posologie la plus faible qui se montre efficace, les modalités de prescription a priori optimales, le délai de l'effet thérapeutique, la nature des effets indésirables les plus fréquents, leurs caractéristiques d'intensité, les attitudes qu'ils doivent engendrer, les effets de l'arrêt du traitement, etc...

Les essais exploratoires pilotes non contrôlés ont souvent des conclusions trop optimistes, en raison des attentes – conscientes ou non – des patients et des prescripteurs – de la fréquence des améliorations spontanées et de la puissance de l'effet placebo quelle que soit la pathologie concernée. Les hypothèses qu'ils permettent de générer doivent être testées et vérifiées par des essais comparatifs contrôlés (essais confirmatoires). Le contrôle des variables non spécifiques dont dépend le résultat thérapeutique est le seul procédé qui permette d'identifier les effets spécifiques d'un traitement quelconque. La meilleure technique utilisée pour le contrôle des variables non spécifiques repose principalement sur le traitement simultané de deux groupes similaires de patients, l'un traité par le produit expérimenté, l'autre par un placebo ou par un traitement éprouvé dans la pathologie considérée. Les meilleures méthodes utilisées pour ne pas favoriser consciemment ou non un des deux groupes sont la randomisation ou

tirage au sort des traitements et la prescription en double insu ou « double aveugle ». Dans de telles conditions et si le nombre de patients inclus est suffisant on peut espérer une répartition analogue des influences non spécifiques, connues ou non : effet placebo, évolution spontanée et ainsi comparer valablement sur le plan statistique les résultats obtenus dans chaque groupe de traitement. Les essais dits contrôlés, c'est-à-dire comparatifs, en groupes parallèles, avec randomisation et prescription en double insu sont donc – sauf exception – les seuls à pouvoir faire la preuve d'une efficacité spécifique d'un produit actif *versus* placebo (deux essais concluants sont généralement nécessaires sauf lorsqu'il existe une relation dose – effet claire et non ambiguë, ce qui est exceptionnel en psychiatrie). Ces essais *versus* placebo ne peuvent s'envisager que sous contrôle strict, en règle générale chez des patients hospitalisés lorsque le risque potentiel est considéré comme non négligeable et pour autant qu'à côté des critères d'inclusion d'ordre diagnostique on ait élaboré de très nombreux critères de non – inclusion qui assurent une homogénéité des groupes de traitement : absence de comorbidités, absence de facteurs de résistance à la thérapeutique et de contre-indications d'ordre éthique.

Ces nombreuses exigences font que les échantillons de patients étudiés dans les essais précoces ne sont habituellement pas représentatifs de l'ensemble des futurs utilisateurs de la molécule étudiée. La généralisation des résultats obtenus ne sera donc possible qu'ultérieurement, lors des essais de phase III.

Pour la plupart des substances psychotropes, la phase II dure approximativement deux années et implique 300 à 500 patients selon les indications.

LA PHASE III

La phase III comprend donc des essais portant sur des effectifs plus importants qu'au cours de la phase II, sur des patients présentant une pathologie plus variée et pour des durées d'administration généralement plus longues. Ces essais contrôlés – souvent multicentriques – obéissent aux mêmes règles générales que celles de la phase II. Ils permettent d'autre part de situer le produit nouveau par rapport aux traitements de référence. En matière de substances psychotropes il n'est pas exceptionnel que certains essais comparent conjointement le produit expérimenté à un placebo et à un traitement de référence. Ces essais à « trois bras » font passer insensiblement le médicament en développement de la phase II B à la phase III.

Au cours de la phase III les critères d'inclusion, dans les essais, plus larges que précédemment, permettent aussi d'établir chez quels types de patients au sein d'une pathologie déterminée sont obtenus les meilleurs résultats (profil d'activité). La tolérance du produit est par ailleurs étudiée sur de grands échantillons de patients ayant parfois des pathologies associées, souvent âgés, parfois déjà traités par divers traitements (études des interactions). Enfin – pour toutes les pathologies relevant de traitements prolongés – les effets brefs de preuve d'efficacité sont complétés par des essais thérapeutiques aux objectifs différents : vérification de la stabilité du résultat obtenu, de la bonne tolérance dans les prescriptions au long cours, action prophylactique sur les rechutes, les récidives, les complications. Pour la plupart des substances psychotropes, la phase III dure généralement trois à quatre années et concerne plus de 1000 patients.

La méthodologie des essais au long cours en psychiatrie s'est complexifiée au cours des dernières années avec les essais à visée prophylactique des rechutes et des récidives dans les troubles de l'humeur, et les essais au long cours de substances antipsychotiques.

Les essais tardifs de la phase III (B) sont ceux qui explorent des facettes encore inconnues de la nouvelle molécule : nouvelles indications, posologies inhabituelles, populations spécifiques, sous-groupes particuliers comme les enfants, les adolescents et les personnes âgées.

LA PHASE IV

Les essais de *la phase IV* sont ceux qui sont postérieurs à la commercialisation. Le nombre encore limité de patients traités au moment de la commercialisation d'un nouveau produit explique que de nombreuses inconnues subsistent alors, aussi bien sur l'ensemble des vertus thérapeutiques potentielles que sur les effets secondaires rares. Ainsi 15 000 cas traités sont nécessaires pour avoir 95 % de chances de mettre en évidence un effet rare qui ne surviendrait qu'une fois sur 15 000 patients traités. Les essais de la phase IV sont les essais de surveillance post-marketing ou essais de pharmacovigilance. Ils ont pour objectif d'étudier la tolérance du produit sur de grands échantillons dans des conditions naturelles d'emploi. Ces études de cohorte et les enquêtes spécifiques parfois réalisées à la suite de notifications spontanées d'alerte ont leur méthodologie propre. L'imputabilité à un traitement d'un effet rarement observé est toujours délicate à établir en raison de la fréquence des pathologies intercurrentes, des interactions médicamenteuses, du risque d'association fortuite, etc...

Enfin, certaines études spécifiques de la phase IV ont des objectifs originaux comme celui d'explorer la qualité de la vie des patients traités au long cours, le confort apporté par le traitement ou celui de réaliser des études pharmaco-économiques de coût – efficacité par exemple.

La plupart des essais de phase IV ne sont pas des études comparatives, notamment ceux qui recherchent les effets indésirables rares. Toutefois des essais comparatifs à grande échelle trouvent à nouveau leur place lorsqu'on n'est pas certain « du rapport favorable risque/bénéfice d'un traitement prolongé » (**A. Spriet** et *al.*).

Conclusion

En définitive, après huit années ou plus d'études cliniques, le dossier d'une molécule psychotrope originale contient les résultats obtenus chez environ 3 000 patients traités (de 1 500 à 5 000). Ces chiffres ont subi une nette augmentation dans les dix dernières années en raison de la majoration des contraintes méthodologiques et de l'augmentation du nombre des traitements actifs disponibles.

Le développement de la méthodologie scientifique des essais thérapeutiques a été notable au cours des vingt dernières années. Les limites de ce domaine de la recherche clinique tiennent au caractère encore incertain de notre nosographie. La généralisation de l'emploi de critères diagnostiques précis et d'instruments standardisés d'évaluation a certes permis d'améliorer l'homogénéité des groupes de patients et la concordance des appréciations des évaluations. Mais des critères de validité des catégories diagnostiques ainsi isolés, autres que les critères empiriquement établis, manquent encore.

*Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (C.M.M.E.), Centre hospitalier Sainte-Anne, Université René Descartes, Paris V, UFR Cochin Port Royal, 100 rue de la Santé. 75674 PARIS CEDEX 14

Bibliographie

◆ **GUELFI J.D., DREYFUS J.F., PULL C.B.,** Les essais thérapeutiques en psychiatrie : méthodologie, éthique et législation, Paris, *Masson,* 1978.

◆ **GUELFI J.D.** Méthodologie des essais thérapeutiques en psychiatrie. *Encycl. Méd. Chir.* (Paris, France) Psychiatrie 37040 B 50, 1, 1984.

◆ **LASKA E.M., KLEIN D.H., LAVORI P.W., LEVINE J., ROBINSON D.S.,** *Design Issues for the Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs.* In : Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs. Principles and Guidelines, PRIEN R.F., ROBINSON D.S. eds, New York, *Raven Press,* 29-68, 1994.

◆ **SPRIET A., DUPIN-SPRIET T., SIMON P.,** Méthodologie des essais cliniques des médicaments, Basel, Freibourg, *Karger* (1ère édition, 1980), 3ème édition, 1993.

Approche critique des essais thérapeutiques : exemple des études d'efficacité des antidépresseurs

Dr Christian EVEN*

Les questions délicates, qu'elles soient d'ordres éthique ou technique, ne manquent pas en matière d'essais cliniques. Seuls quelques points critiques seront donc arbitrairement abordés. Les essais thérapeutiques sont de plus en plus souvent mis en cause pour raisons éthiques. Cela concerne toutes les disciplines. Le domaine des psychotropes n'est ni plus ni moins touché. Très récemment, onze des plus grandes revues scientifiques internationales, au premier rang desquelles le *Lancet*, le *New England Journal of Medicine* et le *JAMA* se sont associées pour publier une charte dans laquelle elles s'engagent à ne pas publier les essais thérapeutiques menés dans des conditions qui donnent au seul sponsor le contrôle des données et de la publication. En d 'autres termes, les équipes d'évaluateurs ne devraient plus accepter de ne pas avoir la maîtrise de la méthodologie, d'être privées de l'accès à l'ensemble des données, de ne pas participer à l'interprétation de ces données et surtout de n'avoir aucun mot à dire sur la décision de publication ou non des résultats. Il résulte de la situation actuelle un biais de publication considérable : un essai thérapeutique négatif n'est pour ainsi dire jamais publié. On peut considérer cette situation comme regrettable mais certainement pas sans solution.

Les grandes revues internationales semblent avoir pris conscience du problème et peuvent influer dans le bon sens. Les revues plus mineures, nécessairement plus dépendantes de leurs annonceurs, n'adopteront probablement des attitudes identiques qu'ultérieurement. D'autre part, la mise en place de registres d'essais cliniques est une solution dont on parle depuis longtemps et qui fait son chemin. Ils existent dans certains domaines (ex : *International Registry of clinical Trials of HIV Thérapies and Vaccines ; Oxford Database of Périnatal trials*). Ces registres imposent à tout essai d'être déclaré avant sa réalisation et permettent ainsi de répertorier tous les essais même s'ils ne sont pas publiés. Cela ne peut, bien sûr, se concevoir qu'avec une certaine contrainte réglementaire. L'instance qui gérerait ces registres reste à déterminer mais ne peut être qu'internationale.

L'utilisation du placebo dans les essais d'antidépresseurs est une question qui se pose de manière plus aiguë depuis la nouvelle version de la déclaration d'Helsinski qui stipule de manière désormais explicite que tout patient doit recevoir le meilleur traitement possible. Les arguments scientifiques en faveur de l'utilisation du placebo sont indiscutables et ont été récemment réaffirmés par la *Food and Drug Administration*, mais sont mis en question du point de vue éthique. Là encore, il paraît nécessaire que des entités réglementaires, si possible internationales, incluant des spécialistes de l'éthique et des scientifiques, statuent sur la question. L'industrie pharmaceutique est du reste la première à appeler de ses vœux une telle clarification de la situation.

Pour ce qui est des aspects strictement techniques, on constate que la méthodologie des essais cliniques d'antidépresseurs est aujourd'hui durement et parfois justement critiquée. Certaines de ces critiques remettent même en cause leur validité scientifique et vont jusqu'à contester l'efficacité générale des antidépresseurs dans les journaux scientifiques les plus prestigieux (**Enserink**, 1999). Le moteur de ce mouvement n'a rien à voir avec les postures idéologiques que l'on a pu connaître dans le passé. C'est au contraire une recherche de rigueur très argumentée à laquelle les investigateurs doivent répondre. Cela devra à terme entraîner une amélioration marquée et salutaire des méthodes d'évaluation des antidépresseurs. L'essai contrôlé en double aveugle *versus* placebo représente le standard académique que chacun reconnaît nécessaire pour déterminer l'efficacité des nouveaux psychotropes. Cependant une abondante et indiscutable littérature a pointé depuis longtemps les insuffisances de garanties concernant le caractère réellement aveugle des essais contrôlés en matière de psychotropes et particulièrement d'antidépresseurs (pour revue : **Even** et *al*, 2000).

Un clinicien tant soit peu expérimenté devinera bien souvent si le patient est sous placebo ou sous antidépresseur, surtout avec les imipraminiques. L'aveugle est alors cassé de fait et le médecin peut ne plus être indépendant et neutre par rapport à sa mesure. Il ne s'agit bien évidemment pas de mettre en cause l'honnêteté des évaluateurs. La question n'est pas morale, elle est technique. On se trouve simplement trop souvent dans les conditions d'un essai ouvert. Cela est d'autant plus fâcheux que dans notre discipline la variable dépendante n'est pas une mesure physiologique « dure » mais reste toujours un jugement subjectif même, avec les instruments les plus sophistiqués de la psychopathologie quantitative.

Bien sûr, le patient aussi se pose la question du traitement qu'il reçoit et de nombreuses études ont montré qu'il parvient dans la majorité des cas à savoir s'il est sous placebo ou sous produit actif. La perception par le sujet du fait qu'il est dans le groupe « médicament », dans « le bon groupe » peut induire davantage d'espoirs et produire un effet de suggestion. On peut donc se risquer à un aphorisme paradoxal « c'est dans le groupe traité que l'effet placebo s'exerce le plus » ou a contrario « c'est dans le groupe placebo que l'effet placebo s'exerce le moins ». Dans ces conditions, il vient assez rapidement à l'esprit que le taux de réponses réellement liées à l'effet spécifique du médicament ne peut se déduire en soustrayant simplement le taux de réponse du groupe placebo au taux de réponse du groupe traité. Cette soustraction simple surestime immanquablement l'effet du traitement. Mais certains auteurs ont été plus loin encore en avançant que l'effet apparent observé dans les essais d'antidépresseurs est entièrement lié à la différence de force de l'effet placebo entre le groupe placebo et le groupe traité (**Kirsh** & **Sapirstein**, 1998). Cette controverse n'a curieusement aucun écho en France mais ne semble pas s'apaiser dans le monde anglo-saxon (**Moncrieff**, 2001).

Sans jeu de mot, la question est de savoir si on souhaite rester aveugle devant cette situation ? La réponse est clairement qu'il vaut mieux constater que si le roi n'est pas totalement nu, il n'est pas non plus en habit de gala et en tirer les conséquences. Des solutions paraissent exister, elles ont été proposées (**Even**, 2000). Il ne manque qu'à les appliquer et à les évaluer.

Indépendamment du problème du maintien de l'aveugle, la qualité méthodologique générale des essais d'antidépresseurs est faible. **Streiner** et **Joffe** ont évalué les études d'antidépresseurs à trois bras (1 groupe placebo et deux groupes antidépresseurs dont l'un est généralement un antidépresseur de référence et l'autre un nouvel antidépresseur ou supposé tel). Ils ont utilisé une échelle de qualité méthodologique et ont défini un niveau de qualité minimal que seulement 9 études sur 69 ont atteint. Aucune étude ne satisfaisait aux critères prédéfinis d'une étude idéale. Dans le même ordre d'idée, l'exemple du Millepertuis est intéressant. Une étude récente publiée dans le *British Medical Journal* a trouvé des résultats d'apparence favorable pour ce produit. De très nombreuses critiques, souvent pertinentes, ont été ensuite adressées au journal et ont par là même considérablement diminué l'impact qu'aurait pu avoir cette étude. Nous avons cependant montré que la plupart des essais thérapeutiques publiés en 2000 tombaient aussi sous le coup de ces critiques, (**Even** et *al*, 2000). La conclusion est que si le Millepertuis n'a pas démontré qu'il était un antidé-

presseur, certains antidépresseurs du marché ne l'ont pas davantage démontré.

Dans l'étude Streiner et Joffe, il apparaissait que le score de qualité méthodologique d'un essai n'était pas du tout corrélé au facteur d'impact de la revue dans laquelle il était publié. On peut conclure avec ces auteurs que les journaux scientifiques se doivent de mieux exercer leur rôle et d'être plus attentifs aux manuscrits qui leur sont soumis et au travail de leurs "*referees*".

Le danger de l'insuffisance méthodologique des essais d'antidépresseurs est de faire apparaître comme efficaces des produits qui ne le sont pas et surtout de les amalgamer avec des produits qui le sont. L'amélioration de la méthodologie des essais d'antidépresseurs et particulièrement de l'intégrité de l'aveugle est donc impérative, possible et cruciale pour séparer le bon grain de l'ivraie.

*Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (C.M.M.E.), Service du Pr Guelfi, Centre hospitalier Sainte-Anne, Université René Descartes, Paris V, UFR Cochin Port Royal,100, rue de la Santé 75674 PARIS CEDEX 14

Bibliographie

- **ENSERINK M.,** Can the placebo be the cure. Science, 1999, 284: 238-240
- **EVEN C.** et *al.*, Antidepressant trials generally have methodological defects. *British Medical Journal*, 2001, 323-574
- **EVEN C.** et *al.*, A critical. approach to, antidepressant trials. Blindness protection is. necessary, feasible and measurable. *British Journal of Psychiatry*, 2000, 177 : 47-51
- **KIRSH I., & SAPIRSTEIN G.,** Listening to Prozac but Hearing Placebo : A Meta-Analysis of Antidepressant Medication. Prevention & Treatment 1998, http://www.journals.apa.org/prevention/volumel/pre0010002a.html
- **MONCRIEFF J.,** Are Antidepressant overrated ? A Review of methodological Problems in Antidepressant Trials. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2001, 189 : 288-295
- **STREINER D., JOFFE R.,** The adequacy of reporting randomized, controlled trials in the evaluation of antidepressants. *Canadian Journal of Psychiatry*, 1999, 43 : 1026-1030

Axe 8 du Plan Santé Mentale - Novembre 2001
Présenté par Bernard Kouchner

Développer la recherche fondamentale, épidémiologique et clinique

Contexte

La recherche en psychiatrie est encore insuffisamment développée. Elle constitue néanmoins un préalable indispensable pour fonder une politique de santé mentale à même de répondre aux besoins.

Cette recherche a des spécificités qui ne sont pas toujours bien comprises par les représentants des autres disciplines. Elle se fonde, en clinique ou en épidémiologie sur des paramètres d'évaluation subjective et donc infiniment plus complexes que ceux issus du modèle anatomoclinique médical.

Pourtant un petit nombre de chercheurs de l'INSERM ou de psychiatres notamment hospitalo-universitaires ont montré qu'ils parvenaient à publier des travaux de qualité sur des thématiques comparables à celles des équipes de psychiatrie des autres pays occidentaux. L'insuffisance de la formation à la recherche dans les études initiales des psychiatres est préjudiciable, la même observation pouvant être faite s'agissant des psychologues cliniciens (différence majeure avec les pays anglo-saxons) ou des infirmières.

Au-delà, une coordination des différentes initiatives en la matière semble utile pour éviter l'isolement des équipes qui peut parfois porter atteinte aux projets, de leur conception à leur publication, en assumant les démarches administratives (demande de promotion, recherche de financement...).

***

Objectifs

Trois orientations apparaissent essentielles pour la recherche :

- développer l'articulation entre la recherche clinique, celle liée à la pratique quotidienne du clinicien et de son équipe et qui suppose qu'un temps soit dédié à cette pratique assise sur une solide connaissance méthodologique, et les neurosciences fondamentales (neurobiologie, biologie moléculaire, génétique...) et cliniques (neuropsychologiques, neurophysiologiques, psychologiques...) et les sciences humaines (sociologie, ethnologie, anthropologie) ;

- amplifier la recherche épidémiologique française pour documenter les statistiques sanitaires et aider à la planification de l'offre de soins, mais également pour identifier les facteurs de risque et donc s'articuler avec d'autres disciplines comme la génétique ;

- approfondir la recherche thérapeutique pour fonder les meilleures stratégies thérapeutiques (médicamenteuses et/ou psychothérapiques), et asseoir scientifiquement les campagnes de prévention ou autres interventions.

Ces orientations pourraient être déclinées dans le cadre d'une coordination plus étroite des équipes de chercheurs, sous la forme de la création d'une structure fédérative de recherche en santé mentale.

***

Actions

Poursuivre et amplifier avec l'INSERM le programme de recherche épidémiologique en vue de mieux documenter les statistiques sanitaires, d'aider à la planification de l'offre de soins et d'identifier les facteurs de risque en santé mentale : action lancée en 2001 (expertise collective des pratiques de psychothérapie, suivi d'une cohorte de schizophrène, santé mentale des détenus condamnés à une longue peine...) reconduite début 2002.

Développer les équipes et réseaux de chercheurs en lien avec l'INSERM (travaux en cours de l'intercommission en santé mentale de l'INSERM).

Développer la recherche fondamentale en lien avec la recherche clinique des équipes soignantes et les neurosciences fondamentales (neurobiologie, génétique, biologie) en favorisant l'orientation des internes en psychiatrie vers la recherche. Travaux à conduire avec les ministères chargés de l'enseignement supérieur et de la recherche .

Calendrier : 1er semestre 2002

Conclure un programme pluriannuel de recherche clinique et d'évaluation des stratégies thérapeutiques, en lien avec la Fédération Française de Psychiatrie, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé, l'INSERM et l'ANAES en vue de développer les consensus sur les thérapeutiques à mettre en oeuvre.

Calendrier : 1er semestre 2002

Créer, en lien avec le Ministère de la Recherche, des incitations à des recherches interdisciplinaires dédiées à la santé mentale et regroupant des équipes de chercheurs et de cliniciens.

Calendrier : 2003

Médicaments et psychiatrie de l'enfant : réalité et perspectives

Pr Marie-Christine MOUREN SIMEONI*

La connaissance des pathologies psychiatriques chez l'enfant, de leurs particularités développementales, de leur devenir, de l'association des troubles entre eux, a beaucoup progressé ces dernières années. Il apparait ainsi que nombre de ces formes d'apparition précoce sont graves, durables sinon chroniques, retentissant sur le fonctionnement global du sujet. C'est dans ce contexte et au sein de stratégies thérapeutiques diversifiées et personnalisées que se situe la prescription des psychotropes chez l'enfant. En même temps qu'elle suscite de plus en plus de motivation chez les cliniciens désireux d'informations et de formation sur les psychotropes dans le jeune âge, d'intérêt de la part des chercheurs et de l'industrie pharmaceutique, la psychopharmacologie pédiatrique suscite débats, controverses, prises de position catégoriques et a priori, par medias interposés.

Nous avons souhaité, sans prétention d'exhaustivité, exposer, dans la réalité et les perspectives, 1/ la situation des essais cliniques concernant les psychotropes chez l'enfant, 2/ les principales familles chimiques disponibles aujourd'hui, 3/ quelques axes de recherche en développement, utiles à la pratique.

1 - Les essais cliniques des psychotropes chez l'enfant

Le niveau des connaissances sur les essais en psychopharmacologie chez l'enfant, est bien résumé par **Jensen** et *al.* [2] (tableau 1) : il est clair que peu de familles chimiques répondent aux exigences de niveau A, tant pour l'efficacité que la tolérance, surtout à long terme. De plus, les connaissances ont parfois été acquises indirectement grâce à d'autres pathologies (exemple de thymorégulateurs et de l'épilepsie).

Tableau 1 : Changement dans la pratique de prescription des psychotropes de 1988 à 1992 et en 1994 (Comté de Baltimore) (Safer 1994)

Psychotropes et variables diagnostiques	Ambulatoires		Hospitalisés	
	1988 à 1992	1994	1988 à 1992	1994
Patients sous médicaments (%)	40%	65%	82%	89%
% du total des psychotropes prescrits				
stimulants (%)	58%	31%	17%	15%
antidépresseurs (%)	31%	46%	53%	43%
neuroleptiques (%)	4 %	6%	20%	24%
lithium (%)	4 %	11%	6%	11%
autres anti-maniaques (%)	0 %	6 %	1 %	3 %
autres (%)	2 %	1 %	3 %	3 %
polychimiothérapie	9 %	21 %	26 %	42 %
ratio IRS /tricycliques	1/5	4/5	1/6	7/9
diagnostic de tb. dépressif majeur (% patients)	9 %	28%	70 %	80 %

L'efficacité globale des psychotropes est actuellement à court terme démontrée pour certains psychotropes dans des indications précises : par exemple la clomipramine et les IRS dans le trouble obsessionnel-compulsif, le méthylphenidate et l'hyperactivité, les tricycliques et l'énurésie, etc. En revanche, certains troubles n'ont donné lieu qu'à une faible quantité d'études, du fait de difficultés méthodologiques particulières (exemple des thymorégulateurs dans les troubles bipolaires) ou d'une insuffisance de validation des catégories cliniques (exemple des troubles anxieux chez l'enfant). Quant aux essais sur l'efficacité à long terme, ils sont encore moins nombreux.

La question se pose de la même façon pour apprécier **la tolérance globale à court ou moyen terme**, d'un psychotrope donné. Certains effets secondaires ne sont connus qu'en dehors des essais du fait de leur rareté (par exemple, la mort subite sous tricycliques, les dyskinésies tardives et les neuroleptiques) ; d'autres, attribués au produit, s'avèrent plutôt en rapport avec la pathologie elle-même ou la dimension psychologique de la prescription. La tolérance à long terme devient actuellement la préoccupation majeure des cliniciens, du fait de l'allongement de la durée des prescriptions.

Dans l'avenir, outre leur poursuite à long terme, les essais devront aussi démontrer leur efficacité et leur tolérance dans des conditions particulières de sexe ou d'âge (pré-scolaires et adolescents), dans des sous-types cliniques particuliers ou des formes comorbides à d'autres troubles, dans différents domaines du fonctionnement de l'enfant (la scolarité, la cognition, les relations familiales et sociales...). De même, les essais pharmacologiques devront être évalués en comparaison avec d'autres méthodes thérapeutiques, en particulier psychothérapiques.

Ces essais devront s'appuyer sur des méthodologies de plus en plus exigeantes : larges effectifs, élimination des placebo-répondeurs, homogénéité des échantillons étudiés, élaboration d'outils de mesure du changement mieux adaptés, etc.

Une meilleure connaissance des placebo-répondeurs, ainsi que des effets secondaires sous placebo, est souhaitable [3].

2 - Les principales familles chimiques de psychotropes disponibles aujourd'hui chez l'enfant et leurs indications

Nous insisterons tout d'abord sur la situation mal connue de la prescription en France, probablement dominée par les neuroleptiques conventionnels et les hypnotiques. Au niveau réglementaire, le paradoxe règne puisque les familles chimiques les plus anciennes, mais aussi les moins bien tolérées, celles dont l'efficacité n'a pas toujours été prouvée, ont l'AMM (chez l'enfant, les neuroleptiques conventionnels, les tricycliques). Cependant, les choses évoluent, avec l'attribution de l'AMM en 1995 au méthylphénidate (Ritaline®) dans l'hyperactivité et en 2001, la sertraline (Zoloft®) dans le trouble obsessionnel-compulsif de l'enfant. D'autres demandes d'AMM pour l'enfant sont en cours pour des neuroleptiques atypiques.

Les psychostimulants dont le seul représentant disponible en France est le méthylphénidate pour l'enfant hyperactif de plus de 6 ans, représentent la famille chimique ayant donné lieu au plus grand nombre d'essais contrôlés contre placebo. Leur utilisation très répandue aux Etats-Unis (encore marginale en France) repose sur une série d'arguments plaidant en leur faveur : efficacité dans deux tiers des cas, bonne tolérance, règles simples de surveillance essentiellement cliniques, faible nombre de contre-indications. Cette grande efficacité même risque d'en faire le seul traitement de l'hyperactivité, et leur facilité d'emploi pourrrait augmenter l'inflation de la prescription.

Les antidépresseurs sont essentiellement représentés par les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS). Les indications de ces produits sont larges : dépression majeure, trouble obsessionnel-compulsif, certains troubles anxieux, énurésie (les tricycliques), hyperactivité en alternative aux psychostimulants (surtout la désipramine). La tolérance médiocre des tricycliques, alliée à l'absence de preuves de leur efficacité dans certaines indications (dépression majeure par exemple), conduit à leur préférer les IRS, mieux supportés (les effets secondaires concernent 10 à 20% des cas). Cependant, chez l'enfant, les règles de prescription des IRS restent à affiner ainsi que la spécificité d'action des différentes molécules disponibles.

Les neuroleptiques se partagent en deux classes : les neuroleptiques classiques ou conventionnels (encore très prescrits

chez l'enfant, y compris dans les troubles mineurs et au long cours, en ambulatoire comme en institution) et les neuroleptiques atypiques qui représentent l'avenir. Les indications des neuroleptiques sont larges : états d'agitation aiguë, comportements agressifs chroniques, schizophrénie précoce, syndromes autistiques, tics chroniques et syndrome de Gilles de la Tourette... Les neuroleptiques atypiques (risperidone, olanzapine, clozapine) ont fait surtout l'objet d'études en ouvert (une seule étude contrôlée avec la risperidone ; une étude contrôlée avec la clozapine), mais des études contrôlées sont en cours. Contrastant avec mauvaise tolérance des neuroleptiques classiques (effets cognitifs, prise de poids, dyskinésies tardives...), celle des neuroleptiques atypiques est meilleure, surtout concernant les symptômes extra-pyramidaux et les dyskinésies tardives.

Dans l'avenir, outre une meilleure connaissance des familles chimiques décrites ci-dessus, récemment appliquées à l'enfant, on peut espérer que de nouvelles molécules, spécifiques ou non à l'enfant, seront proposées dans des indications "orphelines" comme l'autisme et les troubles du développement, les troubles cognitifs ou le syndrome de Gilles de la Tourette.

3 - Quelques axes de recherche en développement

Nous citerons d'abord les études pharmaco-épidémiologiques qui commencent à être publiées chez l'enfant [1,2,4]. Ces données renseignent sur la prévalence des prescriptions en situation clinique quotidienne à partir de larges échantillons, mais aussi sur la manière dont les psychotropes sont utilisés et surveillés. Ces études mettent en évidence le fossé séparant souvent la théorie de la pratique des prescriptions, identifient les grands courants en matière de choix des psychotropes et du "profil" des sujets traités, données importantes pour la santé publique et la formation des professionnels.

La pauvreté des connaissances actuelles sur les pratiques psychopharmacologiques doit être soulignée en dehors des Etats-Unis, pays où l'on constate globalement une augmentation de la prescription des psychotropes chez l'enfant, tant dans les écoles publiques (méthylphenidate) que dans les institutions de soins (neuroleptiques) et une bascule du ratio des tricycliques / IRS, au profit des IRS. Les enquêtes révèlent également le peu d'utilisation, par les praticiens, en routine, des techniques « objectives » de suivi (échelles d'évaluation par exemple).

Un autre courant de recherche, promis à un grand développement, chez l'enfant comme chez l'adulte, est la pharmacogénétique. Il est habituel de constater des différences dans la réponse au traitement ou dans l'incidence des effets secondaires, en pharmacothérapie : bien que divers facteurs puissent jouer un rôle (âge, statut pubertaire, sexe, masse graisseuse, prise de substances psycho-actives...), une importance majeure est donnée aujourd'hui aux facteurs génétiques. Le but de la pharmacogénétique est d'élucider la variabilité dans la réponse aux médicaments et à leur métabolisme due à des différences héréditaires. Plusieurs mutations dans des gènes codant pour les récepteurs des neurotransmetteurs, les enzymes de dégradation, les protéines de transport ou les enzymes du système de métabolisation des drogues (isoenzymes P-450) ont été identifiés dans divers troubles psychiatriques de l'adulte des dernières années. Bien que des controverses existent dans l'interprétation de ces résultats, on peut supposer que la psychopharmacologie aidera à prédire la réponse au traitement pour un sujet donné et à minimiser les effets secondaires.

Conclusion

La poursuite des recherches en psychopharmacologie de l'enfant est une nécessité qui s'impose pour une prescription plus rationnelle et sûre des traitements médicamenteux aux jeunes patients. Les organismes de recherche (INSERM), l'industrie pharmaceutique, les centres d'investigation de la recherche clinique, doivent se mobiliser pour faire évoluer cette situation identique pour l'ensemble de la pharmacopée pédiatrique.

* P.U.-P.H., Chef du service de Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Serrurier - 75019 Paris

Références

1. GADOW K.D., An overview of three decades of research in pediatric psychopharmaco-epidemiology. *J. Child and Adolesc. Psychopharmacology* 1997, 7, 4, 219-236.

2. JENSEN P.S., BHATARA V.S., VITIELO B, HOAGWOOD K., FEIL M., BURKER R., Psychoactive medication prescribing practice for us children : gaps between research and clinical practice. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999, 38, 5, 557-565.

3. MOUREN-SIMÉONI M.C., PURPER-OUAKIL D., Données actuelles en psychopharmacologie clinique chez l'enfant. Collection Progrès en Pédopsychiatrie. *Doin Ed.* Paris (à paraitre en 2002).

4. SAFER D.J., Changing patterns of psychotropic medications prescribed by child psychiatrists in the 1990. *J. Child and Adolesc.* Psychopharmacology 1997, 7, 4, 267-274.

Appels d'offres 2002 Recherches sur l'Autisme

Offre de la Fondation France Telecom

Les projets devront se référer aux classifications internationales en vigueur C.I.M.10 et/ou D.S.M. IV.

Les critères de sélection sont les suivants :

- bourse de recherche : candidature réservée aux doctorants et aux post-doctorants cherchant à intégrer des organismes de recherche (les médecins et psychologues candidats auront une vraie expérience de l'autisme qui sera utilisée dans leur vie professionnelle). Attention : une bourse de la Fondation d'entreprise France Télécom n'est pas cumulable avec une autre bourse d'étude.
- projet collaboratif : associera obligatoirement des cliniciens et des chercheurs. La collaboration pourra être internationale ; dans ce cas, la subvention sollicitée portera uniquement sur la partie française.

Date limite de dépot des dossier : Vendredi 10 mai 2002
Les dossiers sont à adresser en 15 exemplaires à Anne Giraud-Sauveur - Responsable du mécénat humanitaire - Fondation France Télécom - 6, place d'Alleray - 75505 Paris cedex 15

Offre de la Fondation de France

En 2002, la Fondation de France interviendra sur les thèmes suivants :

- évaluation des outils et des méthodes de diagnostic et de classification de l'autisme et de ses variants,
- épidémiologie de ces affections et études cliniques longitudinales portant sur l'évolution à long terme et la morbidité,
- évaluation et intérêt des stratégies de dépistage,
- évaluation de l'efficacité des traitements et des stratégies de prise en charge.

Les projets devront se référer aux classifications internationales en vigueur (C.I.M.10).

Les demandes devront impérativement comporter un projet collaboratif associant :

- des cliniciens (en particulier des pédopsychiatres, des psychiatres, des psychologues, des pédiatres, des neuropédiatres, des généticiens), et
- des chercheurs (en particulier des épidémiologistes, des spécialistes de la cognition et des sciences du langage).

La procédure d'appel d'offres comportera deux phases : une phase de présélection à partir des dossiers d'intention en juin 2002 et une phase d'évaluation des projets définitifs en décembre 2002.

Les demandes d'aide devront être rédigées selon un dossier à demander à la Fondation de France. Vous pouvez également le télécharger sur le site internet www.fdf.org
Fondation de France - Valérie Anderegg - Comité Autisme - 40, avenue Hoche - 75008 Paris

Date limite de dépôt des dossiers d'intention en douze exemplaires : 12 avril 2002

Les appels d'offres sont régulièrement affichés sur Psydoc-France : http://psydoc-france.com

La recherche en psychopharmacologie : spécificité du sujet âgé

Pr Hervé ALLAIN, Dr Danièle BENTUE-FERRER*

Introduction

Si l'on adopte une vision idyllique voire utopique de la Pharmacologie, il est clair que la recherche en Psychopharmacologie chez le sujet âgé doit apporter au médecin qui soigne ces personnes une solution médicamenteuse à tous les troubles psychiques et psychiatriques qui caractérisent ces tranches d'âge extrêmes de la vie humaine. Cet objectif s'inscrit dans l'obligation faite aux bio-gérontologues de ne pas axer la recherche sur l'augmentation de la longévité mais d'accroître une longévité active dénuée de handicap et de dépendance fonctionnelle (**Hayflick**, 2000) [1]. Le sujet âgé, par ailleurs, concerne depuis peu toute l'humanité, pour une raison très évidente, l'accroissement brutal de l'espérance de vie de 27 années durant le 20ème siècle (49 ans en 1900 ; 76 ans en 1997) ; l'impact sur la société de cette transformation démographique peut se juger sur au moins trois indicateurs :

1 - l'augmentation de la proportion des personnes âgées ;

2 - l'allongement du temps passé en état de dépendance et de fragilité physique ou mentale ;

3 - les conséquences politiques et économiques qui en découlent (**Crimmins** et al, 1994) [2].

Sur un plan éthologique, nos interactions sociales sont largement dominées par notre propre perception de l'âge relatif, dynamique évidemment modifiée dès qu'une pathologie survient, en particulier dans le champ de la neuropsychiatrie. Sans vouloir entrer dans le débat de l'argumentation d'une définition des axes de recherche dans le domaine de la santé, il n'apparaît plus audacieux aujourd'hui d'affirmer que la recherche théorique et appliquée sur le cerveau âgé et ses pathologies conséquentes ou associées doit être une priorité. La neuropsychopharmacologie devrait s'intégrer pleinement à cet élan même si les indicateurs du pharmacologue (**Pardridge**, 2002) [3] ne vont pas dans ce sens (le marché des médicaments du cerveau devrait pour cela croître de 500 % pour être à égalité avec celui des médicaments à visée cardio-vasculaire !). L'idée à poursuivre n'est certes pas, a priori, de favoriser l'expression de la télomérase, ce marqueur des cellules immortelles (retrouvé à de très hauts niveaux chez des animaux qui ne vieillissent pas, tels le homard d'Amérique, la truite arc-en-ciel ou certaines tortues des Galapagos ... mais qui néanmoins finissent pas mourir ou être capturés !) (**Klapper** et *al.*, 1998) [4], mais bien plus de mettre au point des médicaments corrigeant de manière symptomatique ou préventive, les pathologies neuropsychiatriques, les plus prévalentes chez le sujet qui avance en âge. Du chemin est à parcourir, des énergies à déployer, si l'on en juge par la corrélation inverse existant entre incidence/prévalence des maladies neurologiques et le taux de publications (**Al-Shahi** et *al.*, 2001) [5]. Ces prolégomènes semblent utiles à toute tentative de repérage des spécificités inhérentes à l'âge dans la Recherche en Psychopharmacologie.

II – Les évidences de la psychogériatrie

Le médicament destiné à traiter un symptôme ou une entité nosographique, va, chez le sujet de plus de 65 ans, rencontrer des constats évidents que l'on ne fera qu'énumérer :

1. La comorbidité fréquente (**Allain** et *al*, 2002) [6], soit intra-psychiatrique (anxiété/dépression) soit interspécialités (dépression et maladie de Parkinson ; dépression et accident vasculaire cérébral ...), troubles du comportement/démences.

2. La sensibilité accrue usuelle du cerveau âgé aux médicaments et aux xénobiotiques, symétrique classique de ce qui est rencontré chez le nouveau-né ou l'enfant et explication des ajustements posologiques recommandés.

3. L'atypicité de l'expression symptomatique de certaines maladies psychiatriques, un même symptôme (exemple des états confusionnels) pouvant être l'issue de causes multiples.

4. L'accumulation des évènements de vie et de faits environnementaux (ruptures, deuils, stress) au fil du temps, conférant à la mémoire autobiographique un rôle clé dans la construction neuropsychique de l'individu.

5. La poursuite usuelle avec l'âge de processus psychodynamiques ou physiopathologiques ayant débuté dans l'enfance ou à l'âge adulte, ainsi que le non-arrêt à un âge donné du développement individuel et du cycle existentiel (**Bourgeois**, 1998) [7].

6. La fragilité des systèmes sous-tendant la cognition, explicable par les récents progrès de la neurobiologie de la cognition et du traitement du symbole (mots, chiffres, images) (**Wesnes**, 2002) [8] tels, à titre d'exemples, l'autocannibalisme dopaminergique (dû aux dérivés radicalaires neurotoxiques de la dopamine), la décroissance progressive avec l'âge du nombre des récepteurs nicotiniques (a4b2), la diminution du métabolisme neuronal dans certaines aires cérébrales apprécié par caméra à positrons... (**Finkel** et **Holbrook**, 2000) [9].

7. Les systèmes de classement nosographique hautement dépendant des cultures, rendant compte que la maladie d'Alzheimer est majoritairement prise en charge par la Psychiatrie Américaine alors qu'en France elle reste l'apanage du Neurologue ou que les troubles du sommeil, cette fois selon les pays, sont du ressort soit du Neurologue soit du Psychiatre soit du Physiologiste (notons au passage que les hypnotiques sont classés dans les Psychotropes) ; certaines maladies « neurologiques » (démence à corps de Lewy) démarrent sous un aspect franchement psychiatrique (hallucinations).

III – Les évidences en psychopharmacologie du sujet âgé

En conformité avec les lignes précédentes, une réflexion sur la recherche dans ce domaine, implique une énumération de quelques évidences, disons d'ordre pharmacoépidémiologique. Les données sur l'actualité devraient en toute logique guider nos pas en recherche.

1. Les psychotropes utilisés chez la personne âgée sont les mêmes médicaments que ceux employés chez l'adulte et en dehors de différences d'ordres pharmacodynamique et pharmacocinétique, le choix, la posologie et la durée du traitement devraient être dictés par les essais cliniques de valeur donc par les règles de *l'Evidence-Based-Medecine* (**Allain** et *al.*, 1999) [10].

2. Les interactions médicamenteuses à traduction clinique délétère sont fréquentes au-delà de 70 ans (**Tribut** et *al.*, 2000) [11] au même titre que les accidents médicamenteux déclarés à la Pharmacovigilance (**Roberts** et **Snyder**, 1995) [12] d'ordre somatique, comportemental ou cognitif (**Allain** et *al*, 2001) [13].

3. L'usage, la prescription et la consommation de psychotropes chez le sujet âgé fait depuis des années l'objet de rapports réguliers (**Gilles**, 1987 ; **Maurice** et *al*, 1987 ; **Gognalons-Nicolet** et **Barbet-Blochet**, 2001) [14,16] qui vont tous dans le même sens : hyperconsommation dominante d'anxiolytiques et d'hypnotiques (**Camus** et *al*, 2001) [17], surreprésentation des femmes, inadéquation usuelle avec la pathologie, nécessité d'une approche psychosociologique de ces faits (**Lemoigne**, 2000) [18].

4. Le manque d'études spécifiquement dévolues au sujet âgé

et qui pourtant permettraient de mieux asseoir nos principes thérapeutiques appliqués à ces populations « âgées et très âgées » (**Lassale**, 2002) [19] ; dans le même esprit, des études allant au-delà du constat et du descriptif sont trop rares ; exemples de programme d'amélioration de l'utilisation des benzodiazépines en long séjour (**Svarstad** et *al.*, 2001) [20], de la recherche d'imputabilité des Psychotropes dans les fractures de hanche (**Wang** et *al*, 2001) [21], de la recherche de nouvelles cibles cliniques telle l'apathie dans la maladie d'Alzheimer (**Landes** et *al*, 2001) [22] ou l'agressivité et la violence chez le dément (**Allain** et *al*, 2000) [23] susceptibles de mieux codifier l'usage du neuroleptique ou d'alternatives en cas d'urgence en Psychogériatrie (**Byerly** et *al.*, 2001 ; **Daniel**, 2000 ; **Verma** et *al.*, 2001) [24,26].

5. La non prise en compte de l'opinion des familles ou du malade sur une stratégie thérapeutique (l'Opinion *Based Medicine*) est usuelle en gériatrie, permettant de rendre compte de disparités thérapeutiques ou d'accès au soin selon les pays (**Allain**, 2001) [27].

IV - La recherche proprement dite

Identifier les spécificités du sujet âgé dans la recherche en Psychopharmacologie justifie un préalable ou un détour par une mise au point sur les problèmes de la recherche clinique en Psychiatrie (**Allain** et *al*, 2000) [28] ainsi que sur les généralités concernant la Pharmacologie clinique des Psychotropes (**Patat**, 2000) [29]. L'activité de recherche doit être conçue comme un processus de construction d'un objet (le médicament) qui viendra combler un vide identifié dans l'arsenal thérapeutique du moment, démarche impérativement couronnée par l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une modification d'une indication (la DMI) à appliquer au sujet âgé. L'une des spécificités de la psychopharmacologie en gériatrie est précisément de définir avec précision les lacunes les plus criantes. En ce sens et, comme exemple, les troubles psychocomportementaux liés aux démences (le BPSD des USA) apparaît paradigmatique (**Allain** et *al*, 2000) [30]. Sur le plan des méthodes de recherche clinique les outils seront les mêmes que chez l'adulte, en dehors, peut-être, des critères principaux (donc les objectifs cliniques) à réinventer (**Winblad**, 2001) [31]. Cette incitation à la recherche clinique en gériatrie (**Vellas**, 1998) [32] passe par une formation solide des acteurs de la recherche, dans le cas présent en Psychogériatrie, de façon à guider les étapes du travail, indépendamment d'intérêts commerciaux, théoriques ou de carrière.

Plus difficile en Psychogériatrie est d'identifier précisément les cibles biologiques du « futur médicament », démarche hasardeuse, longue mais toujours efficace. L'exemple actuel est certainement celui de la maladie d'Alzheimer où l'idée est de quitter les rails de pensée et l'hypothèse cholinergique (**Allain** et *al*, 2002) [33]. L'innovation en Psychogériatrie du sujet âgé consiste, on le voit, à ne plus considérer la prescription future comme un prolongement du « savoir chez l'adulte » mais à aborder de face la spécificité du sujet âgé ; ceci signifie par exemple que le sujet âgé sain puis malade sera à inclure très tôt dans les essais de phase I ou II (c'est la philosophie des *bridging studies*).

La cognition pour conclure apparaît comme un pilier central de toute recherche psychopharmacologique en gériatrie, pour les raisons évoquées plus haut (cible thérapeutique, sécurité d'emploi des produits). Fait important, des médicaments appartenant à une même classe thérapeutique (exemple des neuroleptiques atypiques) ne possèdent pas le même profil d'impact sur les différentes composantes de la cognition ; il en est de même des antidépresseurs les plus récents ; en fait il s'agit ici, d'une remise au goût du jour des classements simplistes des psychotropes en stimulants ou sédatifs.

V- Conclusion

Le fonctionnement mental du sujet âgé et donc ses perturbations reposent sur un cerveau qui change avec l'avancée en âge et qui s'enrichit d'une histoire personnelle. En ce sens la pathologie neuropsychiatrique du sujet âgé apparaît plus complexe et dans ses interprétations fait appel à des théories non strictement neurochimiques. La véritable spécificité de la recherche Psychopharmacologique chez l'âgé et le très âgé réside dans cette structure intime de la trajectoire du sujet à qui l'on propose un psychotrope. Ce type de médicament ne doit plus être conçu comme une pièce de rechange (**Horner, Gage,** 2000) [34] mais comme une aide chimique au rétablissement des liens sociaux en particulier intergénérationnels (**Johnson-Laird**, 1994) [35].

*Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique
Faculté de Médecine, Université de Rennes I, 2, Av. du Pr Léon Bernard
CS 34317 - 35043 Rennes cedex – France

Bibliographie

1 - HAYFLICK L., The future of ageing, Nature 2000 ; 408 : 267-269

2 - CRIMMINS E.M., HAYWARD M.D., SAITO Y., Changing mortality and morbidity rates and the health status and life expectancy of the older population, *Demography* 1994 ; 31 : 159-175

3 - PARDRIDGE W.M., Why is the global CNS pharmaceutical market so under-penetrated ? *Drug Discovery Today* 2002 ; 7 : 5-7

4 - KLAPPER W., HEIDORN K., KUHNE K., PARWARESH R., KRUPP G., Telomerase activity in « immortal » fish, *FEBS Lett* 1998 ; 434 : 409-412

5 - AL-SHAHI R., WILL R.G., WARLOW P.C., Amount of research interest in rare and common neurological conditions : bibliometric study, *BMJ* 2001 ; 323 : 1461-1462

6 - ALLAIN H., SCHUCK S., CULLERE P., BENTUE-FERRER D., POLARD E., Les cothérapies face à la comorbidité dans les dépressions, PRID, *Masson Eds*, Paris 2002 ; 12 : 511-530

7 - BOURGEOIS M., Identité et développement du Moi selon Erick H Erickson, *Confrontations Psychiatriques* 1998 ; 39 : 57-71

8 - WESNES K., Assessing cognitive function in clinical trials : latest developments and future directions, *Drug Discovery Today* 2002 ; 7 : 29-35

9 - FINKEL T., HOLBROOK N.J., Oxidants, oxidature stress and the biology of ageing Nature 2002 ; 408 : 239-247

10 - ALLAIN H., POLARD E., SCHUCK S., Les psychotropes chez la personne âgée. In : psychiatrie du sujet âgé. J.M. Léger, JP Clément, J. Wertheimer, *Médecine-Sciences/Flammarion* (Paris) 1999 ; pp 355-364

11 - TRIBUT O., REYMANN J.M., POLARD E., ALLAIN H., BENTUE-FERRER D., Interactions médicamenteuses chez le sujet âgé, *Angéiologie* 2000 ; 52 : 25-38

12 - ROBERTS J., SNYDER D., Drug Reactions. In : The Encyclopedia of Aging. Second Edition. MADDOX GL Ed., *Springer Publishing Compagny,* New-York (USA) 1995 ; 294-295

13 - ALLAIN H., SCHUCK S., MAUDUIT N., DJEMAI M., Comparative effects of pharmacotherapy on the maintenance of cognitive function, *Eur Psychiatr* 2001 ; 16 (suppl 1) : 35s-41s

14 - GILLES C., L'usage des médicaments psychotropes chez le patient âgé *Rev Med Brux* 1987 ; 8 : 77-84

15 - MAURICE S., BARBERGER-GATEAU P., GAY B., LAFFILAY A., TIGNOL J., SALAMON R., Prescription de psychotropes chez les personnes âgées en médecine générale, *Rev Geriatr* 1987 ; 12 : 353-357

16 - GOGNALONS-NICOLET M., BARDET-BLOCHET A., Genre et consommation de psychotropes dans les enquêtes suisses sur la santé, *Med Hyg* 2001 ; 59 : 2046-2051

17 - CAMUS V., DE MENDONCA C.A., BUCA C.H., Usage et abus de benzodiazépines chez la personne âgée, *Med Hyg* 2001 ; 59 : 2067-2069

18 - LE MOIGNE P., Anxiolytiques, hypnotiques. Les données sociales du recours, *Revue Suisse de Sociologie* 2000 ; 26 : 71-109

19 - LASSALE C., Essais cliniques chez le sujet âgé, *Thérapie* 2002 (In press)

20 - SVARSTAD B.L., MOUNT J.K., Chronic benzodiazepine use in Nursing Homes : effects of federal guidelines, resident mix and nurse staffing. *JAGS* 2001 ; 49 : 1673-1678

21 - WANG P.S., BOHN R.L., GLYNN R.J., MOGUN H., AVORN J., Zolpidem use and hip fractures in older people, *JAGS* 2001 ; 49 : 1685-1690

22 - LANDES A.M., SPERRY S.D., STRAUSS M.E., GELDMACHER D.S., Apathy in Alzheimer's disease, *JAGS* 2001 ; 49 : 1700-1707

23 - ALLAIN H., DAUTZENBERG P.H.J., MAURER K., SCHUCK S., BONHOMME D., GERARD D., Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment, *Psychopharmacology* 2000 ; 148 : 361-366

24 - BYERLY M., WEBER M.T., BROOKS D.L., SNOW L.R., WORLEY M.A., LESCOUFLAIRE, Antipsychotic medications and the elderly, *Drugs & Aging* 2001 ; 18 : 45-61

25 - DANIEL DG, Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in elderly, *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (suppl 14) : 49-52

26 - VERMA S., ORENGO C.A., KUNIK M.E., HALE D., MOLINARI V.A., Tolerability and effectiveness of atypical antipsychotics in male geriatric impatients Int *J Geriatr Psychiatr* 2001 ; 16 : 223-227

27 - ALLAIN H, Le médicament en Neurologie. Le fruit de la décennie du cerveau. In : le Livre Blanc de la Neurologie Française . *SPEEG 2001* ; pp 87-94

28 - ALLAIN H, SCHUCK S, MAUDUIT N, DJEMAI-ZEGLOCHE M, Psychiatrie et recherche clinique. Dialogue avec les directeurs d'hôpitaux, *Presse Med* (Paris) 2000 ; 32 : 1768-1772

29 - PATAT A, Clinical pharmacology of psychotropic drugs Human Psychopharmacology 2000 ; 15 : 361-387

30 - ALLAIN H, SCHUCK S, BENTUE-FERRER D et *al.*, Anxiolytics in the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, *Int Psychogeriatrics* 2000 ; 12 (suppl 1) : 281-289

31 - WINDBLAD B, Pharmacotherapy of Alzheimer's disease : is there a need to redefine treatment success ? *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 ; 16 : 653-666

32 - VELLAS B, Développer la recherche clinique en gérontologie Année Gérontologique 1998 ; 45-46

33 - ALLAIN H, BENTUE-FERRER D, GAUTHIER S, Alzheimer's disease : the pharmacological pathway , *BMJ* 2002 (submitted)

34 - HORNER PJ, GAGE FH, Regenerating the damaged central nervous system, *Nature* 2000 ; 407 : 963-970

35 - JOHNSON-LAIRD PN, L'ordinateur et l'esprit, Odile Jacob (Paris) 1994 ; pp 472

Médicaments et Psychiatrie : Quel avenir ? Supputations d'un psychopharmacologue

Pr Jean COSTENTIN*

La prospective est un exercice difficile. Pour se prémunir de la fantaisie il est prudent, ayant considéré le passé et lui ayant intégré diverses tendances perceptibles, de prolonger le trait, bref d'extrapoler.

Depuis des millénaires, à partir des substances issues du monde végétal, l'Homme dispose de substances psychoactives, (morphine, caféine et autres bases xanthiques, cocaïne, réserpine, mescaline, éphédrine....). De ces plantes, ou de leurs extraits, il a, au XIXème siècle, isolé et purifié des alcaloïdes sur lesquels, par le jeu d'hémisynthèses, il s'est livré à quelques variations sur des thèmes donnés.

C'est en fait depuis un demi siècle que la panoplie des psychotropes s'est extraordinairement enrichie, grâce en particulier à l'essor de la chimie et de la biologie. Force est néanmoins de constater que les prototypes des grandes classes psychopharmacologiques en usage sont le fruit d'heureux hasards, gérés par des esprits ouverts et préparés à les développer, c'est le cas : de la chlorpromazine - Largactil® ; de l'imipramine - Tofranil® ; du chlordiazépoxide - Librium®, respectivement antipsychotique, antidépresseur, tranquillisant. Ces molécules ont été mises à la disposition de la médecine alors que tout était ignoré de leurs cibles biologiques et de leurs mécanismes d'action. La dopamine n'était pas encore élevée à la dignité de neuromédiateur et on ne se savait évidemment rien de ses récepteurs quand fut promue la chlorpromazine qui agit en les bloquant. On ne savait rien non plus des transporteurs neuronaux des monoamines, impact principal de l'imipramine ni du rôle de ces amines dans les modulations de l'humeur. Les canaux ioniques, dont celui des ions chlorure et son ouverture suscitée par l'acide gamma amino butyrique (GABA), ainsi que les modifications d'affinité de ses récepteurs GABAA induites par l'occupation d'un site dit « aux benzodiazépines » étaient également inconnus. Depuis lors le mécanisme d'action de ces agents a été largement élucidé.

De multiples synonymes, désignés parfois avec dédain *« me too »*, ont été trouvés à ces médicaments leaders ou prototypes. A l'encontre de certains détracteurs, et pour plaider en faveur de cette prolifération, comme monsieur de la Palisse on peut affirmer que deux médicaments différents ne sont jamais tout à fait les mêmes. Ainsi s'est constituée une palette riche de moyens et de subtilités dont l'utilisateur aguerri peut tirer le plus grand profit, mais qui décourage ceux qui ne veulent faire l'effort de choisir entre les multiples possibilités offertes. Cette diversité procède de maints paramètres pharmacocinétiques (biodisponibilité, demi-vie, liaison aux protéines plasmatiques, métabolisme hépatique, induction enzymatique...) et pharmacodynamiques (réceptogramme, i.e. nature des récepteurs affectés, affinité pour ceux-ci, activité intrinsèque sur chacun d'eux).

L'évolution des antipsychotiques servira de trame à notre réflexion.

Alors que le geste libérateur de **Pinel** faisait passer les aliénés du statut de sorciers à celui de malades, les neuroleptiques leur ont assuré une deuxième libération, une véritable levée d'écrou, qui a réinstallé au moins en partie les psychotiques dans la société. Des esprits critiques, relativisant la prouesse réalisée, ont bientôt remarqué que ces psychotiques restaient prisonniers d'une « camisole chimique ». Cette critique était porteuse d'une incitation à mieux faire ou à faire autrement. Elle a fini par porter ses fruits. Aux neuroleptiques, agents induisant des effets extrapyramidaux (« parkinsonisme ») ont fait place les antipsychotiques induisant peu, ou n'induisant pas, de troubles extrapyramidaux et, pour quelques-uns, ayant une certaine prise sur les expressions déficitaires de la schizophrénie.

La « boîte noire » crânienne s'éclaire chaque jour un peu plus et la physiopathologie des psychoses bénéficie de ces éclairages. L'hypothèse dopaminergique, jamais démentie, a été depuis son origine profondément revisitée, enrichie ; elle continue d'évoluer. Ainsi on hésite encore entre l'importance relative à cet égard d'au moins trois types de récepteurs dopaminergiques (D2, D3, D4) parmi cinq. La transmission dopaminergique est contrôlée par, et contrôle en retour, une large variété de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs. Notons que plus d'une centaine de substances, au nombre desquelles un grand nombre de peptides, satisfont aux critères d'appartenance au groupe des substances de communications interneuronales. La diversité ainsi que le caractère protéiforme de la schizophrénie ont besoin d'une telle complexité pour rendre compte des différentes expressions et de la sensibilité différente des patients aux diverses thérapeutiques.

Après la recherche d'antipsychotiques monovalents, bloquant et ne bloquant que les récepteurs D2 de la dopamine, le cahier des charges s'est modifié, aux fins d'intensifier l'activité antipsychotique, de relativiser voire d'annuler les effets extrapyramidaux et d'avoir prise sur les expressions déficitaires (par un effet désinhibiteur). Pour y répondre le réceptogramme (ensemble des cibles biologiques avec lesquelles le médicament, sous sa forme native, peut interagir aux concentrations qu'il atteint dans la biophase pour des posologies usuelles) des molécules sélectionnées est devenu parfois très complexe. Il est au service : d'une réduction des effets latéraux voire adverses ; d'une moindre incidence d'effets extrapyramidaux, d'une moindre perturbation des activités cognitives, d'effets endocriniens moins marqués (en terme d'hyperprolactinémie et partant de gynécomastie, de baisse de la libido, d'impuissance...), d'effets orexigènes atténués (sans prise de poids

notable, ni dyslipidémie, ni résistance à l'insuline...). Ainsi, au poignard a été substitué le couteau Suisse, multilames, multifonctions. D'inévitables détracteurs ont pu les qualifier de *« durty drugs »* (médicaments sales) alors qu'il s'agit de *« complex drugs »*, médicaments complexes. Une illustration de ceux-ci est fournie par un de leurs prototypes, la clozapine, dont la synthèse est ancienne mais la consécration thérapeutique plus récente. Aux posologies usuelles, et ainsi aux concentrations thérapeutiques, elle affecte (pour les bloquer) une large variété de récepteurs = récepteurs H1 de l'histamine > récepteurs 5HT2 et 5HT1C de la sérotonine > récepteurs a1 de la noradrénaline > récepteurs cholinergiques muscariniques > récepteurs 5HT3 et 5HT1a de la sérotonine > récepteurs a2 de la noradrénaline > récepteurs D4 de la dopamine > récepteurs D2 de la dopamine... Cela n'exclue pas que des métabolites manifestent pour les récepteurs D2 une meilleure affinité que celle de la molécule mère, c'est d'ailleurs ce qui paraît se produire et qui relativise l'importance que l'on a cru pendant quelques temps devoir impartir aux récepteurs D4.

Au rythme où le pharmacologue forgeait des agents très sélectifs d'une cible biologique déterminée les mécanismes physiopathologiques de grandes entités syndromiques : psychoses, névrose, dépressions.... s'entremêlaient et surtout révélaient l'intervention d'une grande variété de médiateurs et d'une multiplicité de récepteurs (5 pour la dopamine, 14 pour la sérotonine, 8 peut-être pour la noradrénaline, 3 pour la neurotensine...). La simplicité devenait inimaginable, mais la simplification étant indispensable à l'analyse, on en est à l'heure de recomposer les données issues d'approches segmentaires. Cette recomposition s'opère avec la sélection de ces médicaments complexes, multivalents, c'est-à-dire qui interagissent, avec des activités intrinsèques différentes (agoniste, agoniste partiel, antagoniste, agoniste inverse) et des affinités différentes avec divers récepteurs, tels ceux évoqués pour la clozapine.

La production de nouvelles molécules par le chimiste a littéralement explosé. La chimie combinatoire, la chimie sur support solide, ont plus que décuplé, centuplé peut-être ? la production de molécules nouvelles. D'énormes chimiothèques se sont constituées et se constituent. Ainsi, les qualités des molécules recherchées sont devenues un sous produit de la quantité des molécules étudiées.

Les approches traditionnelles de la pharmacologie expérimentales ne sont plus du tout adaptées au criblage de centaines de milliers de molécules. Il consiste désormais à définir le réceptogramme de chacune d'elle.

Les méthodes de liaison de molécules marquées à des cibles biologiques exprimées à la surface de membranes cellulaires, conjuguées à l'automation, permettent de cribler sur plusieurs dizaines ou une centaine de cibles des milliers de molécules. C'est le criblage à haut débit = *« High Throughput Screening »* (= H.T.S.). Le principe en est le suivant : un ligand, radio actif ou fluorescent, spécifique de la cible étudiée, est mis en présence de celle-ci, exprimée en abondance sur des membranes cellulaires et d'une concentration, (par exemple micromolaire) de la molécule à tester. Si cette dernière manifeste une haute affinité pour la cible, la molécule marquée ne peut plus s'y fixer ; ainsi, lors de la filtration, qui séparera le ligand marqué lié aux membranes du ligand marqué libre, ce dernier sera très important et donc éliminé ; dès lors le filtre ne retiendra pas ce marqueur. L'automatisation porte sur le prélèvement des membranes, du ligand marqué et de la molécule à tester ; elle concerne aussi l'incubation (température, agitation), la filtration, le comptage du marqueur sur le filtre, le calcul de l'affinité apparente.

Cette approche ne détermine en fait que l'affinité d'une molécule pour une cible biologique déterminée.

Des méthodes complémentaires, *in vitro*, pratiquées sur cellules entières et non plus sur leurs seules membranes, détermineront, en interrogeant les variations de la concentration de certains seconds messagers, (par exemple (AMPc, GMPc, IP3, concentration cytosolique de calcium...) le caractère agoniste ou antagoniste des molécules issues du criblage HTS.

Simultanément s'écrit le portrait robot de la molécule recherchée, s'il s'agit par exemple d'un antipsychotique elle devra être antagoniste D2, voire agoniste inverse et, le cas échéant, antagoniste D3 à un plus haut niveau lui conférant des effets désinhibiteurs à faible dose ; une activité antagoniste a1 contribuera à l'effet antipsychotique tout comme une activité antagoniste 5HT2. Si une composante antidépressive est souhaitée, pour compenser les effets dépressogènes du blocage D2, on appréciera une activité antagoniste 5HT1 à voire une action inhibitrice de capture de la NAd ou de la 5HT (sous couvert d'une activité antagoniste 5HT2 et a1). Si l'on veut une composante sédative marquée, une activité antihistaminique H1, et antiadrénergique a1 y contribueront... L'activité antidéficitaire pourra reposer sur un antagonisme D3 l'emportant sur l'antagonisme D2, ainsi que sur une activité antagoniste 5HT2. On est loin d'avoir cloné tous les récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés à des protéines G, d'en avoir défini la fonction et d'avoir sélectionné des ligands spécifiques de chacun d'eux. Les pharmacologues ont encore une tâche énorme à accomplir, or chacune de ces cibles nouvelles constitue potentiellement une ficelle supplémentaire pour manipuler les fonctions cérébrales, accroissant d'autant les subtilités possibles de leur manipulation.

Il y a aussi des récepteurs canaux (type NMDA pour le glutamate, 5HT3 pour la sérotonine, nicotiniques pour l'acétylcholine...) ; des canaux ioniques, des enzymes avec lesquels ont peut intéragir

Sur le modèle de diverses hormones on se prend à imaginer la capacité de certaines molécules à promouvoir, mais aussi d'autres à réprimer, l'expression d'un gène codant telle cible biologique.

Avec les biothérapies, on est peut être encore dans le domaine du médicament, puisque certaines industries pharmaceutiques s'en préoccupent. On entrevoit la greffe de cellules « pour suppléer ces chères disparues ou déficientes » (neurones dopaminergiques dans le striatum du parkinsonien, neurones cholinergiques dans la maladie d'Alzheimer...) ou pour produire in situ des facteurs de croissance qui stimuleraient le *« sprouting »* neuronale, l'établissement de nouveaux contacts synaptiques, (*Brain Derived Neurotrophic Factor* = BDNF ; GDNF... ; Neurotrophine 3 NT3....).

Il est envisagé une vaccination contre le peptide b2A4, fauteur des troubles neurodégénératifs de la maladie d'Alzheimer.

Dans ces démarches, encore toutes expérimentales, des modèles animaux de pathologies mentales font appel à des animaux surexprimant un gène, ou à l'opposé privés de ce gène par le jeu d'une recombinaison génétique homologue (« souris *knock out* »). On dispose déjà d'une très large variété de souris *« knock out »* pour les récepteurs D1, D2, D3,... de la dopamine, 5HT1a... de la sérotonine, A2a de l'adénosine, mu des endomorphines, pour le transporteur neuronal de la dopamine... Elles constituent des modèles remarquables pour l'abord physiopathologique de certaines affections et pour l'étude de molécules à potentialité thérapeutique. Des lignées d'animaux se créent également chez lesquels, par reproduction dirigée, on concentre un trait comportemental : lignées de souris anxieuses, ou agressives, ou dépressives, ou présentant une appétence marquée pour l'alcool... elles constituent des modèles expérimentaux non moins remarquables que les précédents.

Au total l'essor de la neurobiologie, la multiplicité des cibles biologiques, la prodigalité du chimiste, les performances du criblage à haut débit, de nouveaux modèles animaux de pathologies psychiatriques montrent que la recherche psychopharmacologique loin de s'essouffler est dotée d'outils nombreux, nouveaux, performants, qui laissent présager des moissons riches et variées d'agents psychotropes.

* Unité de Neuropsychopharmacologie CNRS - UMR 6036, Institut Multidisciplinaire sur les Peptides I. F. R. 23 ; Faculté de Médecine & Pharmacie Rouen - 76183 cedex 1



Et toujours sur *Psydoc-France*

http://psydoc-france.com

Suivez l'actualité professionnelle, consultez les rapports sur la santé mentale, les conférences de consensus, les appels d'offres recherche, etc. ; et la mise en ligne d'ouvrages de référence comme celui d'André Bourguignon publié aux Editions de l'INSERM en 1982 qui avait pour thème



Initiation à la recherche clinique en psychologie normale et pathologique

Compte rendu des séminaires de psychiatrie clinique de mars 1979 et de mars 1980

* Également sur psydoc la liste des librairies où sont diffusés les ouvrages de la FFP

http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/bibliothq/Libraires1.html

*L'Évolution psychiatrique** publie deux articles d'Eric Kandel (traduits en français)

Beaucoup de psychiatres se réjouiront de cette parution dont l'intérêt se situe à plusieurs niveaux :

- D'abord, elle constitue une mise à jour très synthétique et organisée des connaissances en biologie qu'il est indispensable, à tout psychiatre, de connaître aujourd'hui. Parmi les principales questions abordées, la génétique des maladies mentales, ses relations avec l'environnement, la fonctionnalité du cerveau, sa plasticité, le rôle et les répercussions biologiques des interactions précoces, la temporalité comme condition de la pensée, les processus conscients et inconscients.

- Ensuite, cette présentation ouvre une réflexion sur la place de la psychiatrie au sein des sciences de l'esprit. Elle a tiré un grand bénéfice de la psychanalyse au niveau clinique, mais le temps serait venu aujourd'hui pour elle d'entrer dans une phase plus scientifique et de réinterroger ses concepts et ses pratiques en les croisant avec les apports de la biologie. Cela concerne notamment les processus de changement, de mémoire, de conscience, d'acquisition et la motivation. Cette évolution est stratégique pour son avenir. La psychiatrie doit devenir une discipline clinique et scientifique où le sens participe à la complexité, mais n'en est pas l'unique protagoniste.

- Enfin, ces articles posent la question de la place de la psychopathologie (et donc des psychiatres) dans la recherche en neurosciences. Cette participation paraît de prime abord difficile tant les approches semblent différentes. Mais, des idées émergent à partir du moment où l'on a intégré un certain nombre des repères inclus dans le « nouveau cadre conceptuel de travail » que propose E. Kandel. Par exemple, les processus émotionnels prennent une autre valeur quand on pense qu'ils peuvent concrètement renforcer des vulnérabilités, ou au contraire participer, au cours d'une relation thérapeutique, à la restructuration d'une personne à travers celle aussi de ses réseaux neuronaux. On voit là un possible développement de recherches interdisciplinaires où la psychiatrie française jouerait pleinement son rôle et dont les travaux antérieurs seraient mieux valorisés au niveau international (voire national). *J.M. T.*

** numéro 1-2002*

Conférence de consensus

« Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thrapeutiques »

23 et 24 janvier 2003 à Paris

organisée par la Fédération Française de Psychiatrie selon la méthodologie de l'ANAES

Président du Comité d'organisation : Dr François PETITJEAN

FFP
FEDERATION FRANÇAISE DE PSYCHIATRIE

POUR LA RECHERCHE

9, rue Brantôme - 75003 - Paris
tel : 01 48 04 73 41 - fax : 01 48 04 73 15

Remerciements

■ A la *Direction Générale de la Santé* dont la subvention permet l'édition de ce bulletin.

■ À l'Institut *Lilly* qui assure le budget de sa diffusion aux psychiatres français.

■ *A l'A.F.P.*, à la *SIP, la S.F.P.E.A. et au C.N.U.P.*, pour leur soutien actif à la diffusion des abonnements.

Tirage 4000 exemplaires - ISSN : 1252-7695
Commission Paritaire n° 0405 G 75389

ABONNEZ-VOUS !

Adressez avec vos Nom, prénom et adresse un chèque libellé à l'ordre de la FFP,
de 20 € (France), 25 € (Institutions), 30 € (étranger)

(4 numéros - abonnement 2002)
à

Fédération Française de Psychiatrie
9, rue Brantôme
75003 - PARIS

Imprimeur : MURAY-PRINT - 4, rue Louis Armand 92600 - ASNIERES