

Le point sur la recherche médicamenteuse

Pierre Thomas

Pôle de Psychiatrie, Médecine Légale et Médecine en Milieu Pénitentiaire
CHRU de Lille

Docteur,

Il y a un point sur lequel j'aurais voulu insister : c'est celui de l'importance de la chose sur laquelle agissent vos piqûres ; cette espèce de relâchement essentiel de mon être, cet abaissement de mon étiage mental, qui ne signifie pas comme on pourrait le croire une diminution quelconque de ma moralité (de mon âme morale) ou même de mon intelligence, mais si l'on veut, de mon intellectualité utilisable, de mes possibilités pensantes, et qui a plus à voir avec le sentiment que j'ai moi-même de mon moi, qu'avec ce que j'en montre aux autres.

Cette cristallisation sourde et multiforme de la pensée, qui choisit à un *moment donné* sa forme. Il y a une cristallisation immédiate et directe du moi au milieu de toutes les formes possibles, de tous les modes de pensée.

Et maintenant, Monsieur le Docteur, que vous voilà bien au fait de ce qui en moi peut être atteint (et guéri par les drogues), du point litigieux de ma vie, j'espère que vous me saurez me donner la quantité de liquides subtils, d'agents précieux, de morphine mentale, capables d'exhausser mon abaissement, d'équilibrer ce qui tombe, de réunir ce qui est séparé, de recomposer ce qui est détruit.

Ma pensée vous salue.

Antonin Artaud, *L'Ombilic des Limbes*

Traitements pharmacologiques

- Traitements symptomatiques
 - Opium.....
 - 1950-60 découverte de toutes les classes actuelles,
 - AP, AD, BZP, Li, tt aversifs
 - Psychiatrie biologique
 - 1980-90, effets psychotropes d'autres classe méd.
 - anticonvulsivants, beta bloq, tamoxofène.....
 - 1990 -2000: tolérance
 - NL-AP (clozapine), ADTc-IRS..
 - 2000- ...Limite des médicaments? (Catie, usagers.....)

Besoin de nouveaux
médicament?

État des lieux

OMS,

- les maladies mentales sont responsables du quart des invalidités
- prévalence sur la vie entière : une personne sur trois
- 2020, elles seront la première cause d'invalidité dans le monde
- premier contributeur au fardeau global des maladies non transmissibles, devant les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Europe:

- 80 millions d'hommes et de femmes
- 798 milliards d'euros par an.

France :

- suicides (12 000 morts par an),
- consommation de toxiques,
- 107 milliards d'euros,
- 8 % des dépenses de santé

État des lieux

l'industrie pharmaceutique se désengage de la recherche dans le domaine des maladies mentales, (développement, cout..)

- Mise en péril du développement de nouveaux traitements pharmacologiques des maladies mentales
- Soutien des pouvoirs publics , nouvelles collaborations (recherche clinique)

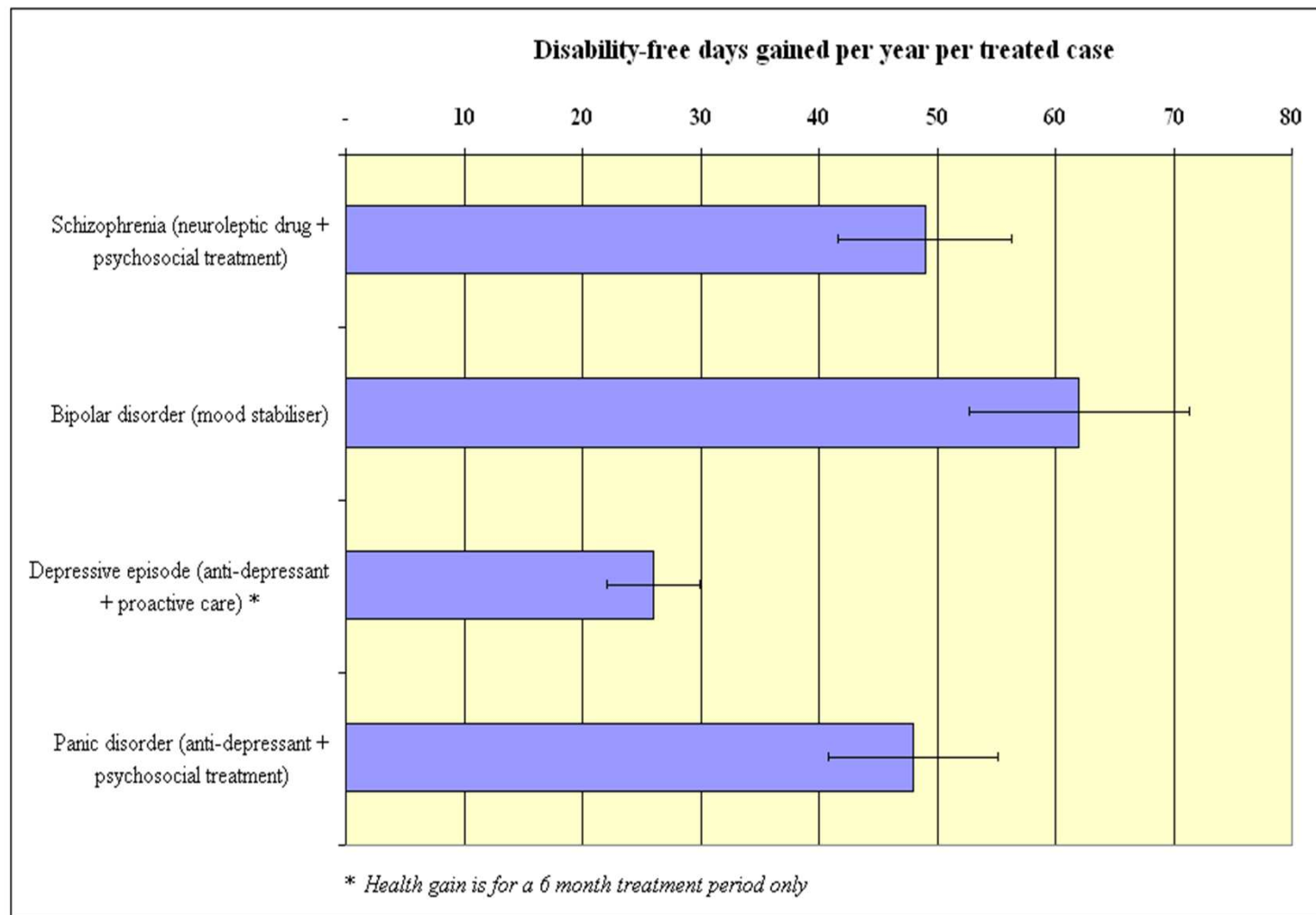
Résolution européenne de 2009

- diminuer le coût et les répercussions des troubles psychiatriques à long terme
- investir des ressources dans la recherche afin d'améliorer
 - le diagnostic précoce ,
 - développer des traitements innovants
 - mettre en oeuvre des stratégies de prévention.

Neurosciences 20%
Neuropharmacologie, 7,7%

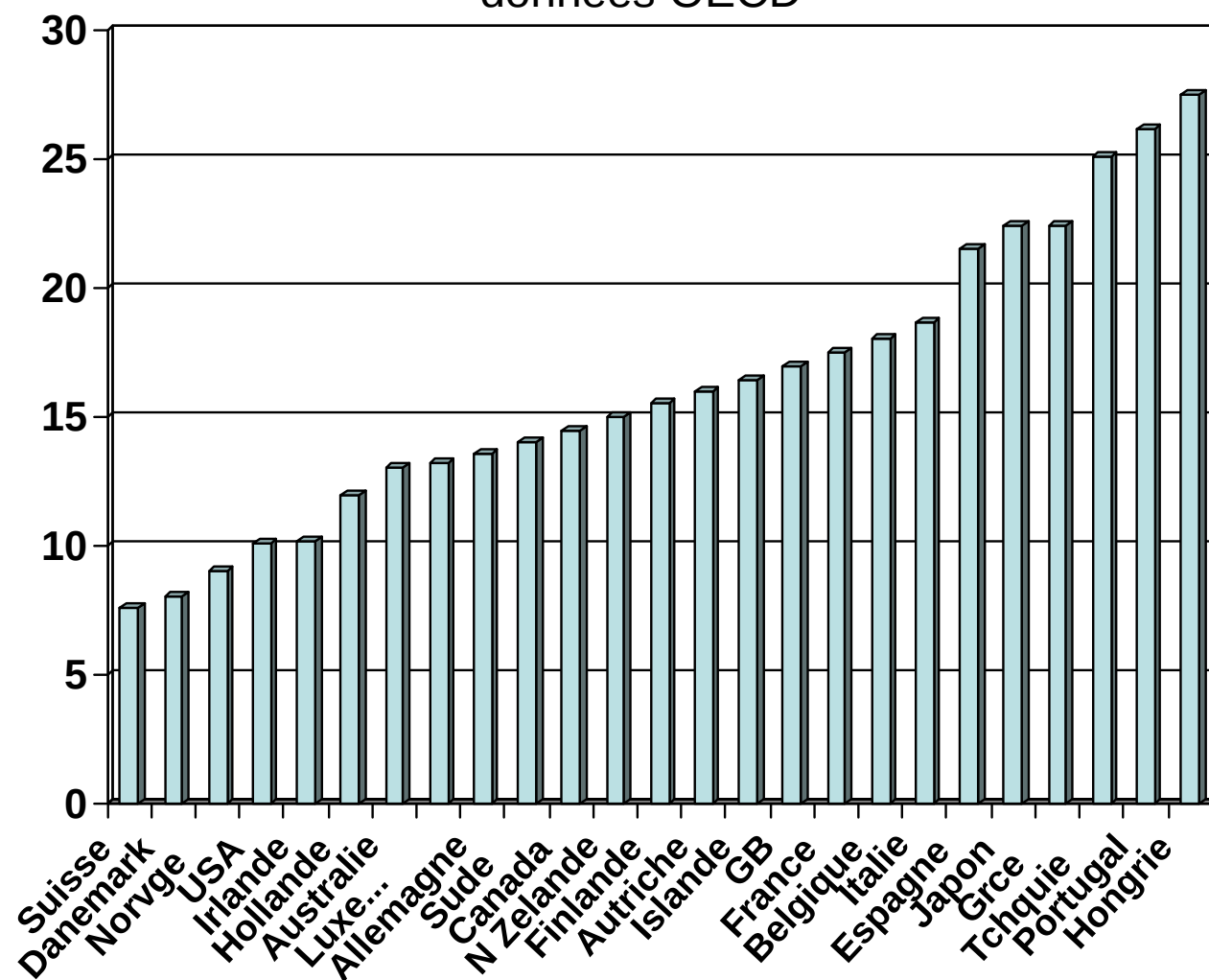
QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Intérêt du traitement: Impact du traitement sur le retentissement des troubles mentaux



Dépenses liées aux traitements pharmacologiques / dépenses totale pour la santé

données OECD



Offre de soins - place des médicaments

- Cultures
- Traditions
- Système de soin
- Diagnostic
- Couverture sociale
- Niveau socio-économique
- Stigmatisation



Quel médicament choisir

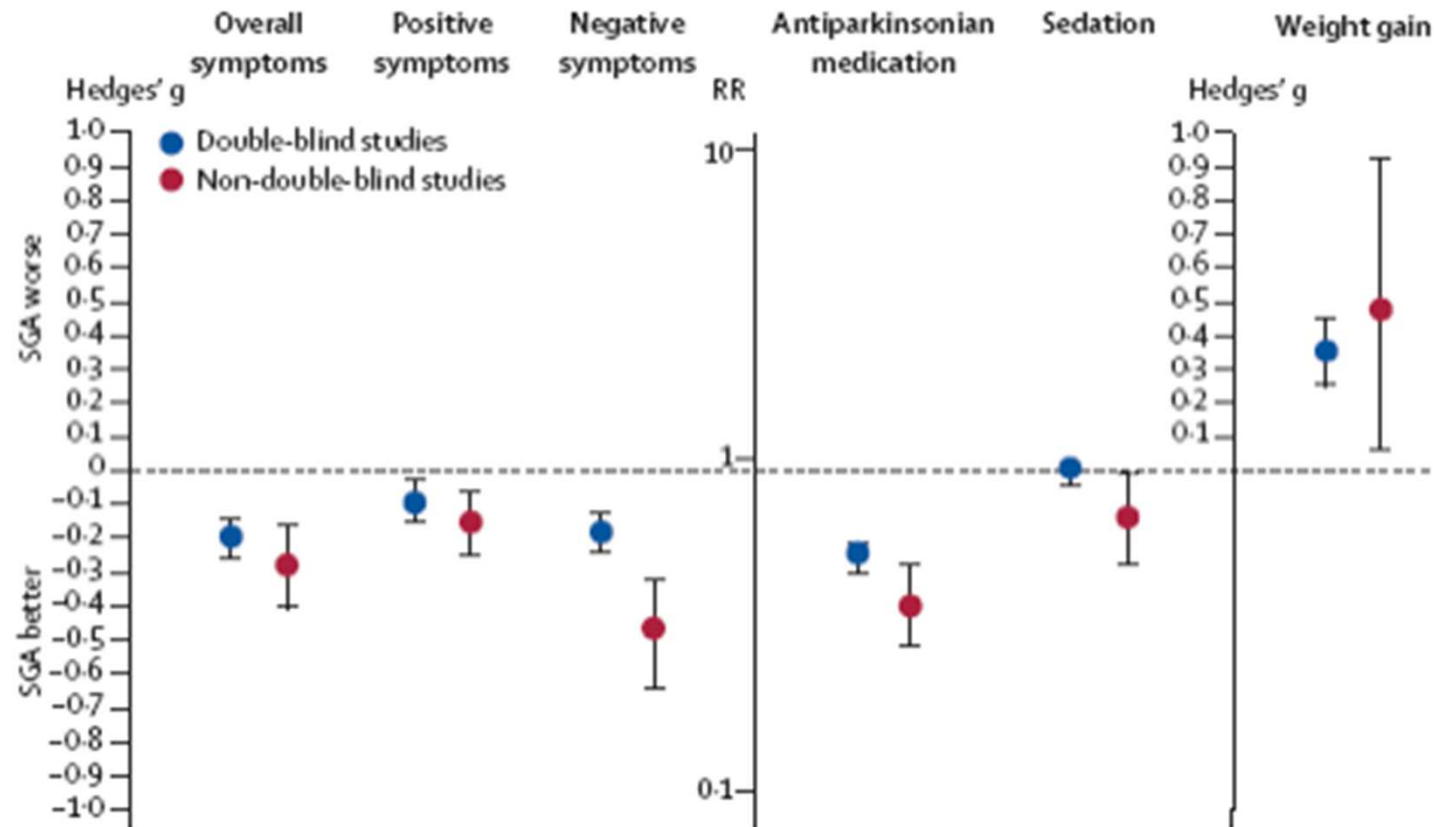
?Y a-t-il des différences entre AP: les Méta-Analyses

Auteurs	Etudes	Résultats
Leucht (1999)	21 études 7245 sujets	<u>Global</u> OLZ, RIS > HAL. QUET, SERT = HAL <u>Symptômes Négatifs</u> OLZ, RIS > HAL. SERT = HAL, QUET < HAL
Geddes (2000)	52 études 12649 sujets	<u>Global</u> AMI, CLZ, OLZ, RIS > FGA. QUET = FGA. SGA > HAL >12mg/day SGA = HAL ≤12mg/day
Leucht (2002) (AMI)	18 études 2214 sujets	<u>Global</u> <u>Symptômes Négatifs</u> AMI > FGA AMI > FGA
Davis (2003)	124 études 18282 sujets	<u>Global</u> AMI, CLZ, OLZ, RIS > FGA ARI, QUET, SERT, ZIP, ZOT = FGA
Leucht (2009)	150 études 19 études 6mois et + 20093 sujets	<u>Global</u> , Symp. + et -: AMI, CLZ, OLZ, RIS > FGA Symp. Dépressifs: ARI, CLZ, OLZ, QUET > FGA QoL: AMI , CLZ, SERT > FGA

Leucht et al. (1999) Schizophrenia Research; 35: 51–68, Geddes (2000) BMJ;321:1371–6, Leucht (2002) Am J Psychiatry; 159:180–190. Davis (2003) Arch Gen Psychiatry; 60: 553-564, Leucht et al . Lancet 2009; 373 : 31-41.

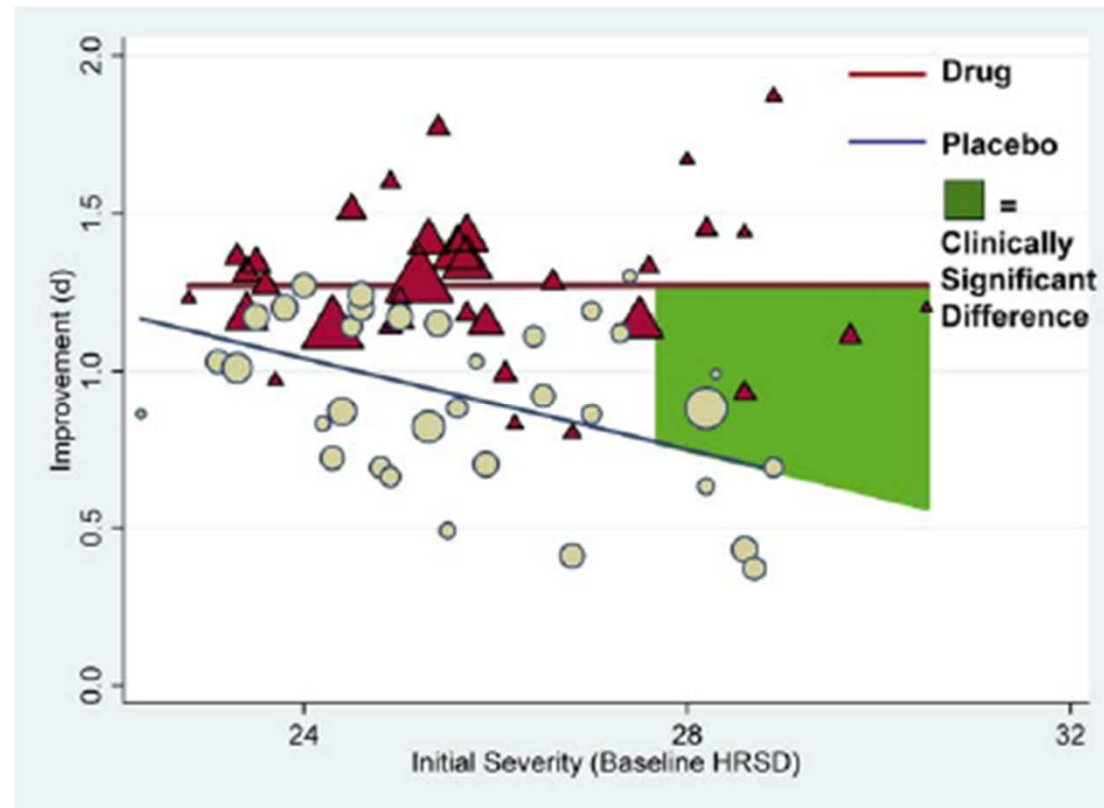
QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Etudes Double vs Simple Aveugle ou Ouvertes



Les études ouvertes ou simple aveugle favorisent systématiquement les 2ndes vs 1ères génération d' AP

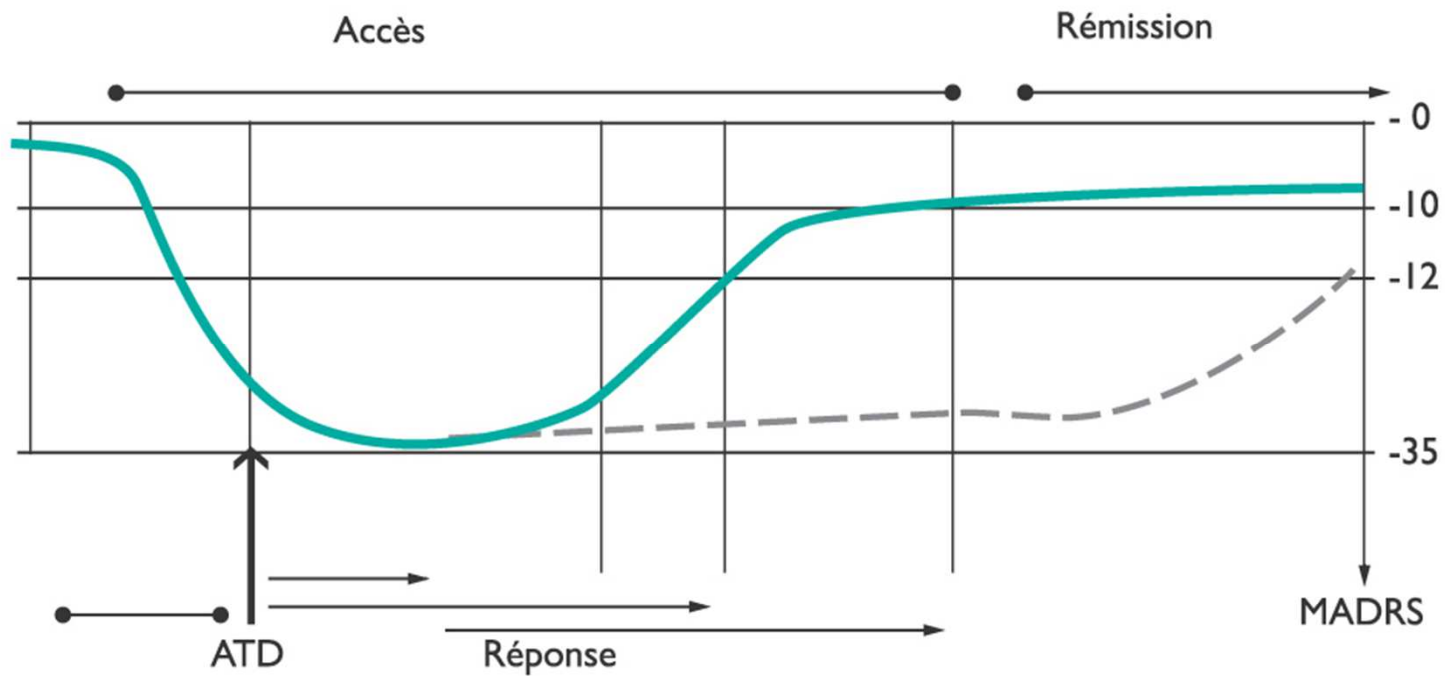
Efficacité seulement pour les dépression sévère ?



Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45

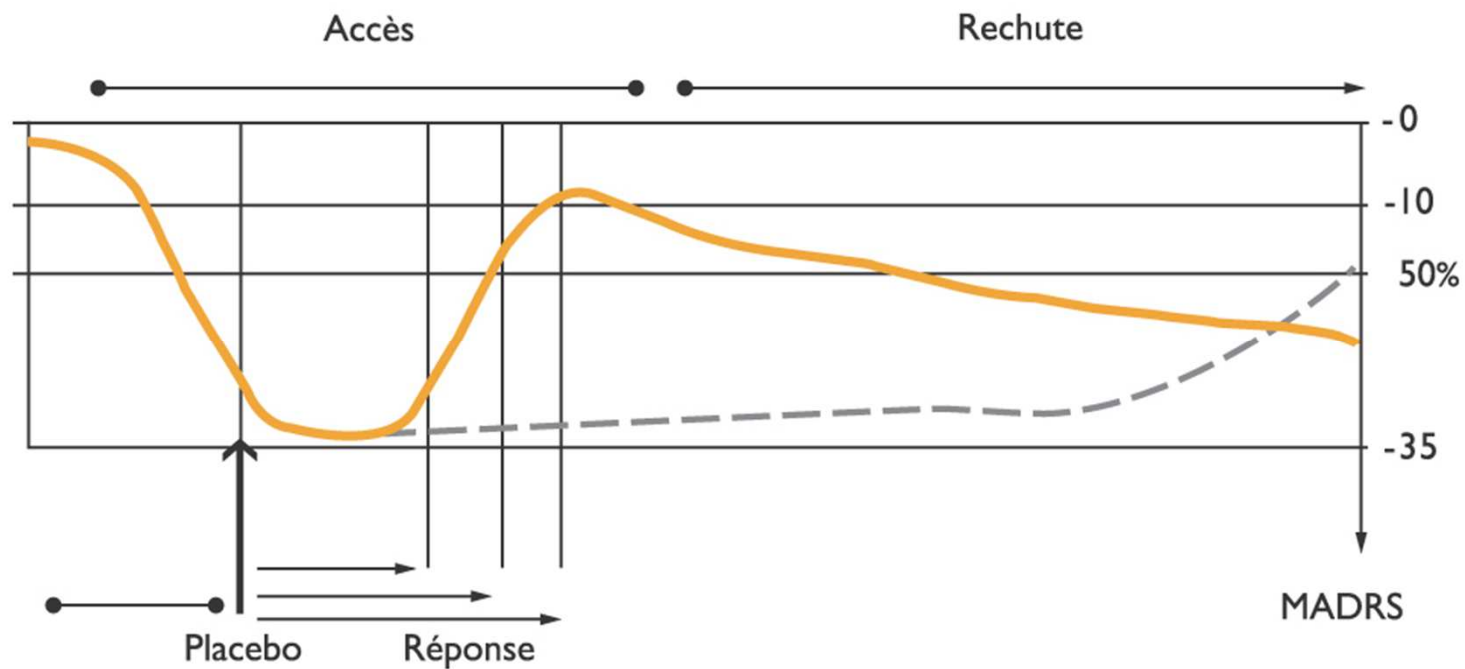
Episode Dépressif Majeur

>>> Réponse aux antidépresseurs

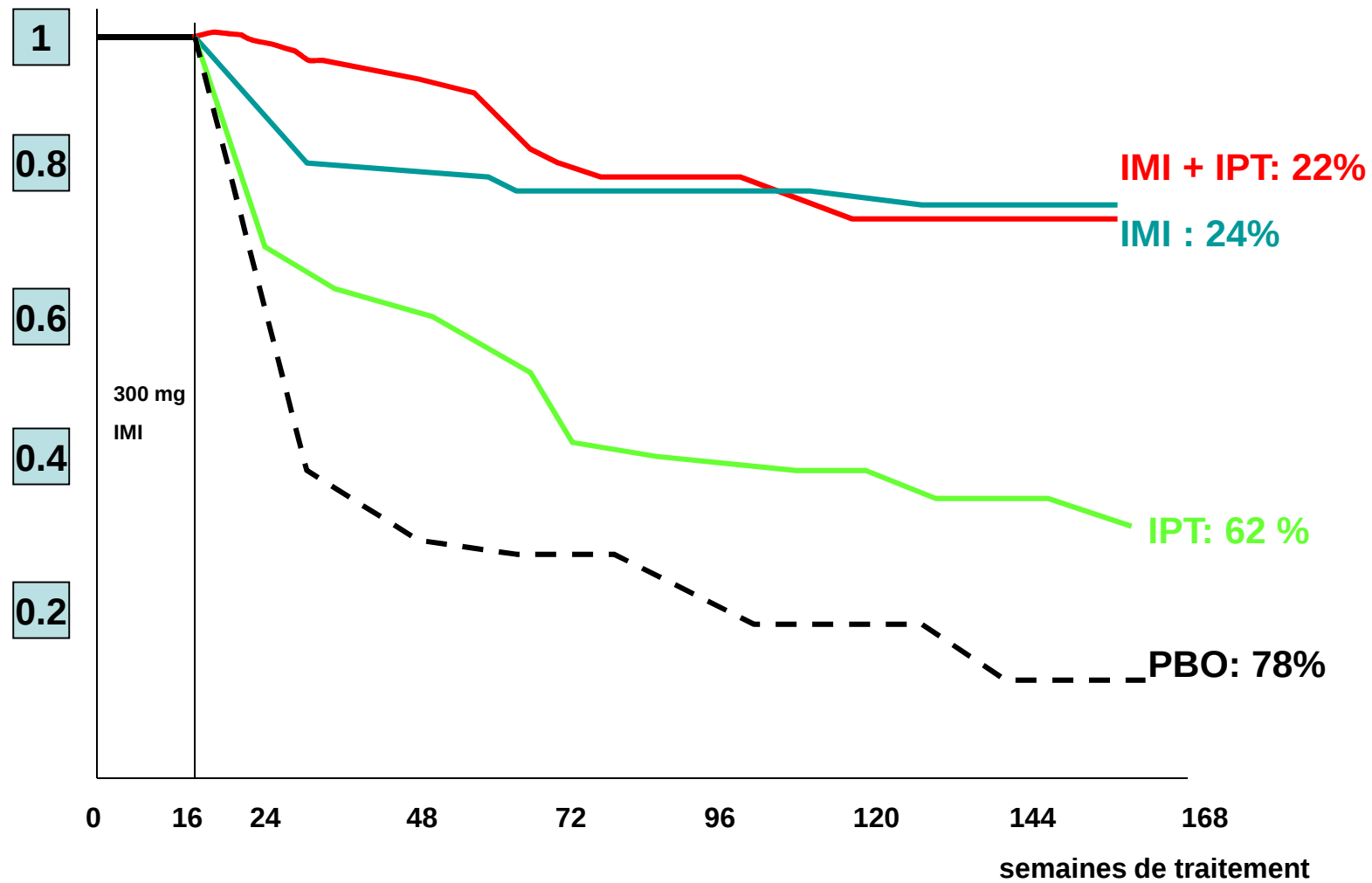


Episode Dépressif Majeur

>>> *Réponse au placebo*



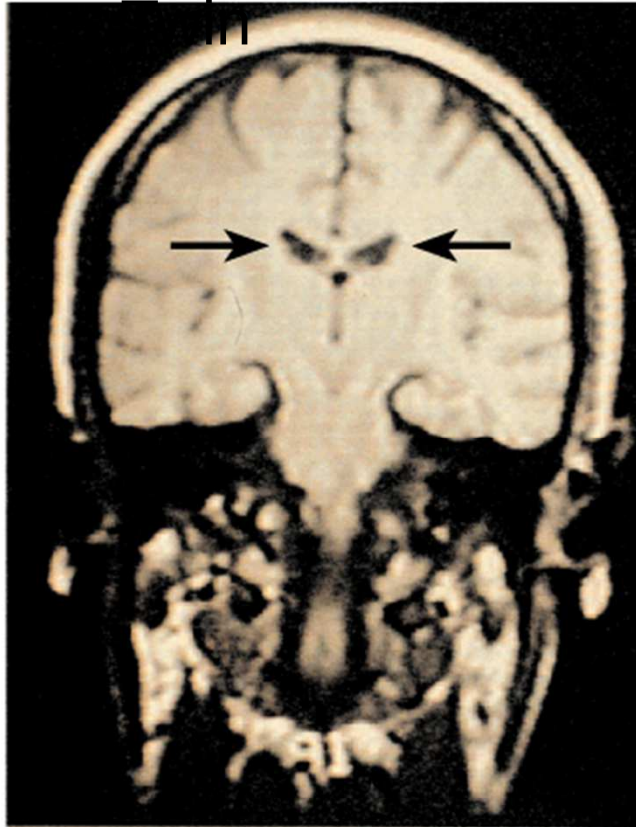
Prévention de la récurrence



Franck et al 1990

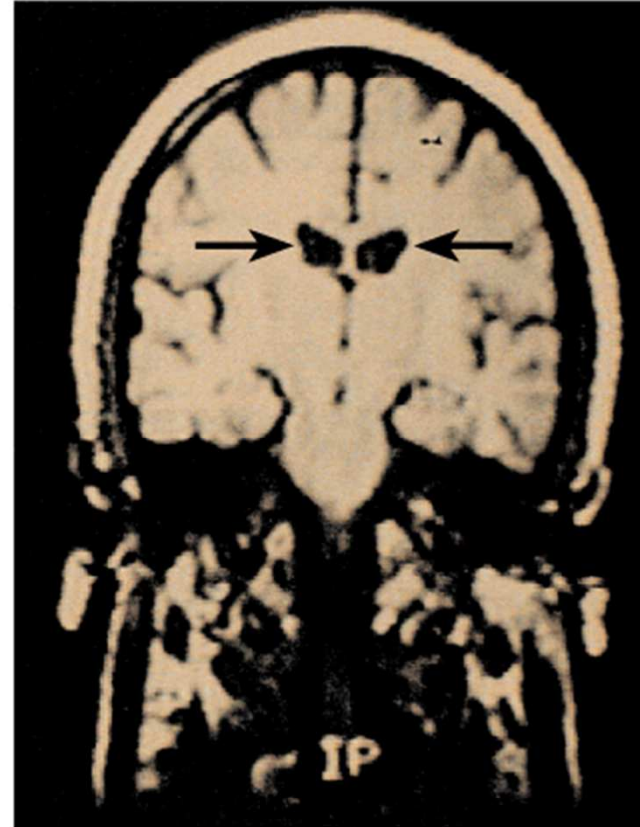
► MRI Scans of the Brains of Twins Discordant for Schizophrenia

Normal Twin



(a)

Schizophrenic

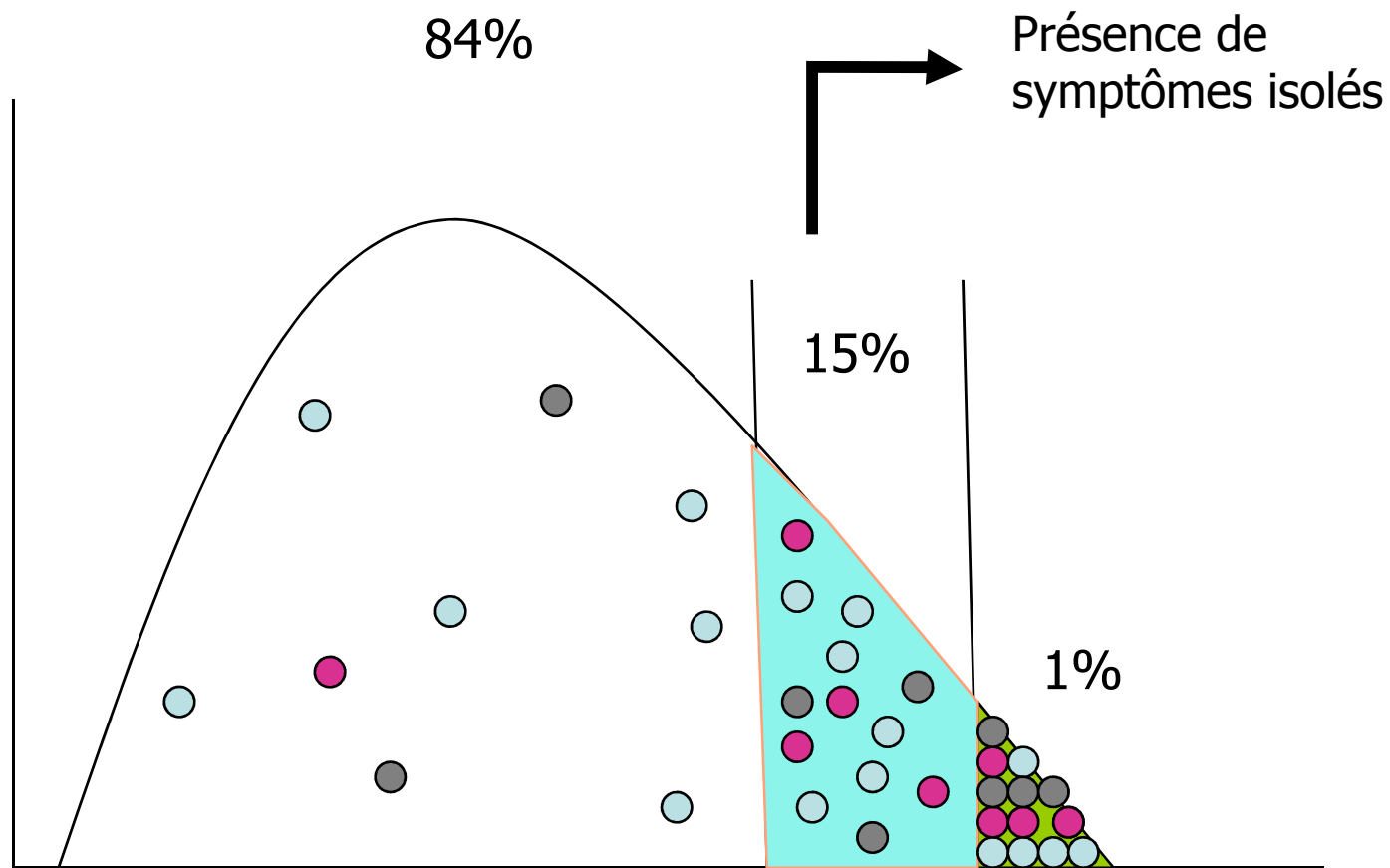


(b)

MRI Scans of Schizophrenia

Source: Courtesy of D.R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington , D.C.





Facteur

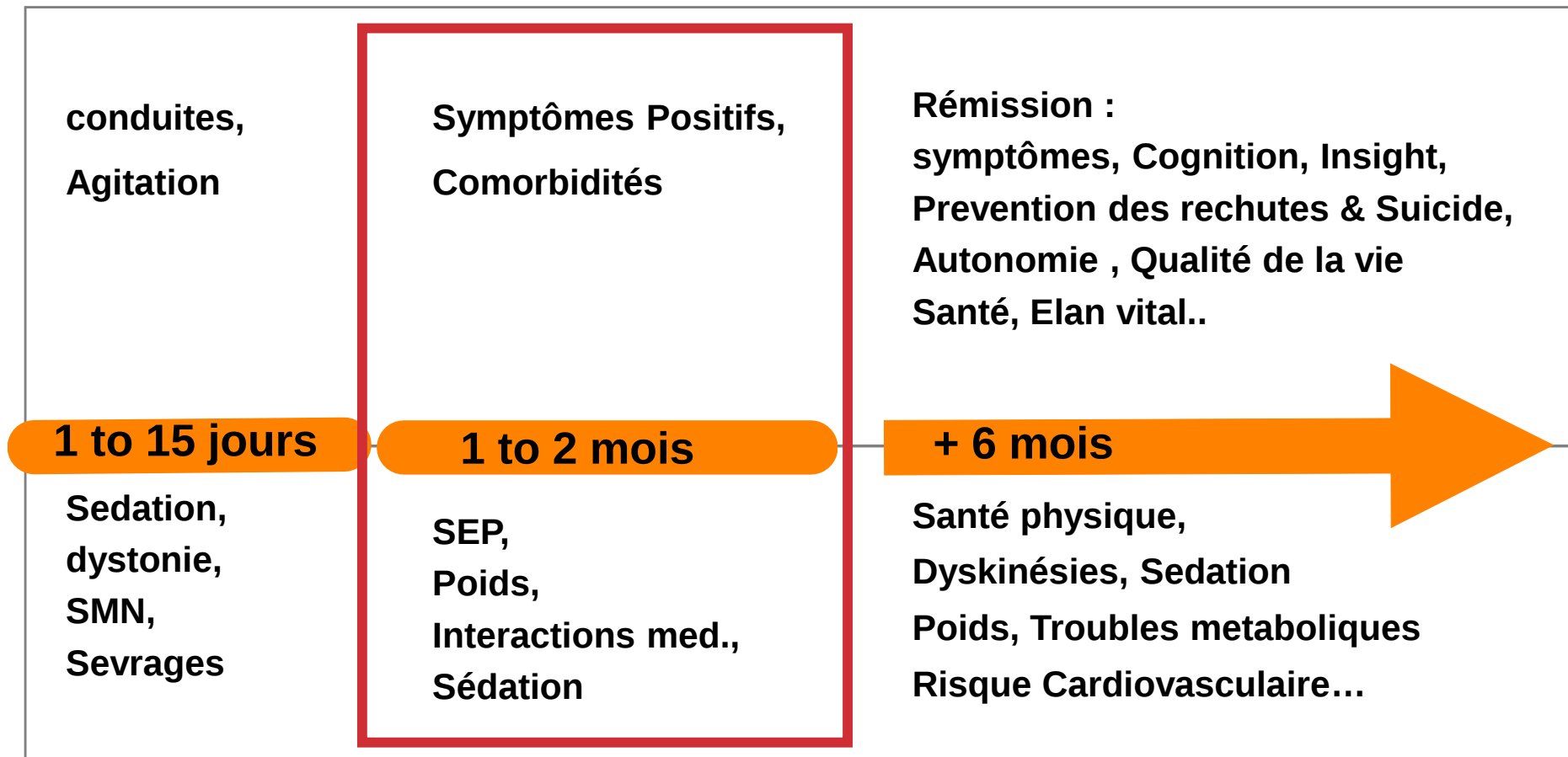
Continuité des Soins et schizophrénie:

objectifs et phases de la maladie

Efficacité



Efficienne



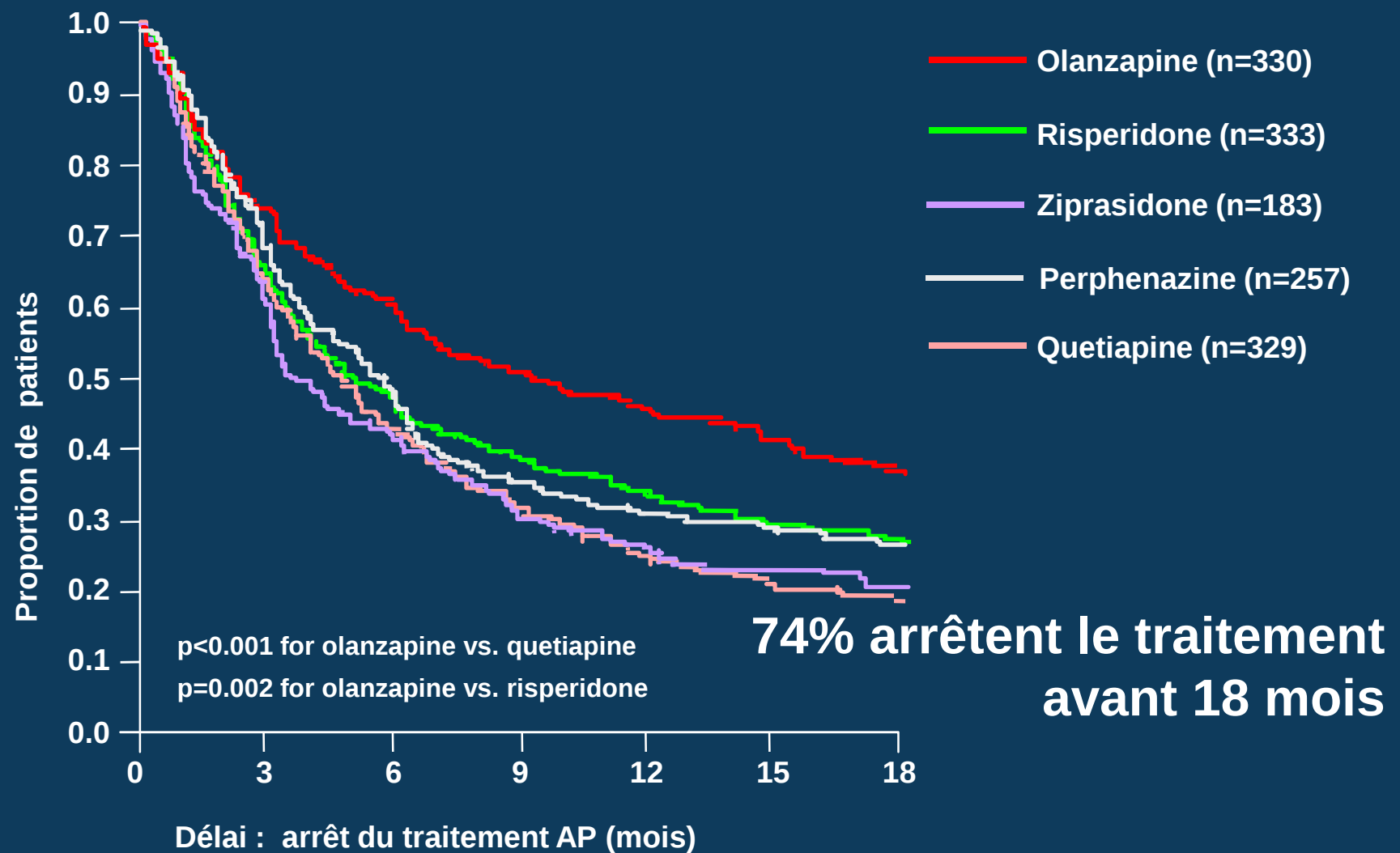
Sécurité



santé

CATIE: durée du traitement (tout motif)

1493 patients suivis 18-mois, multicentrique : 57 sites US

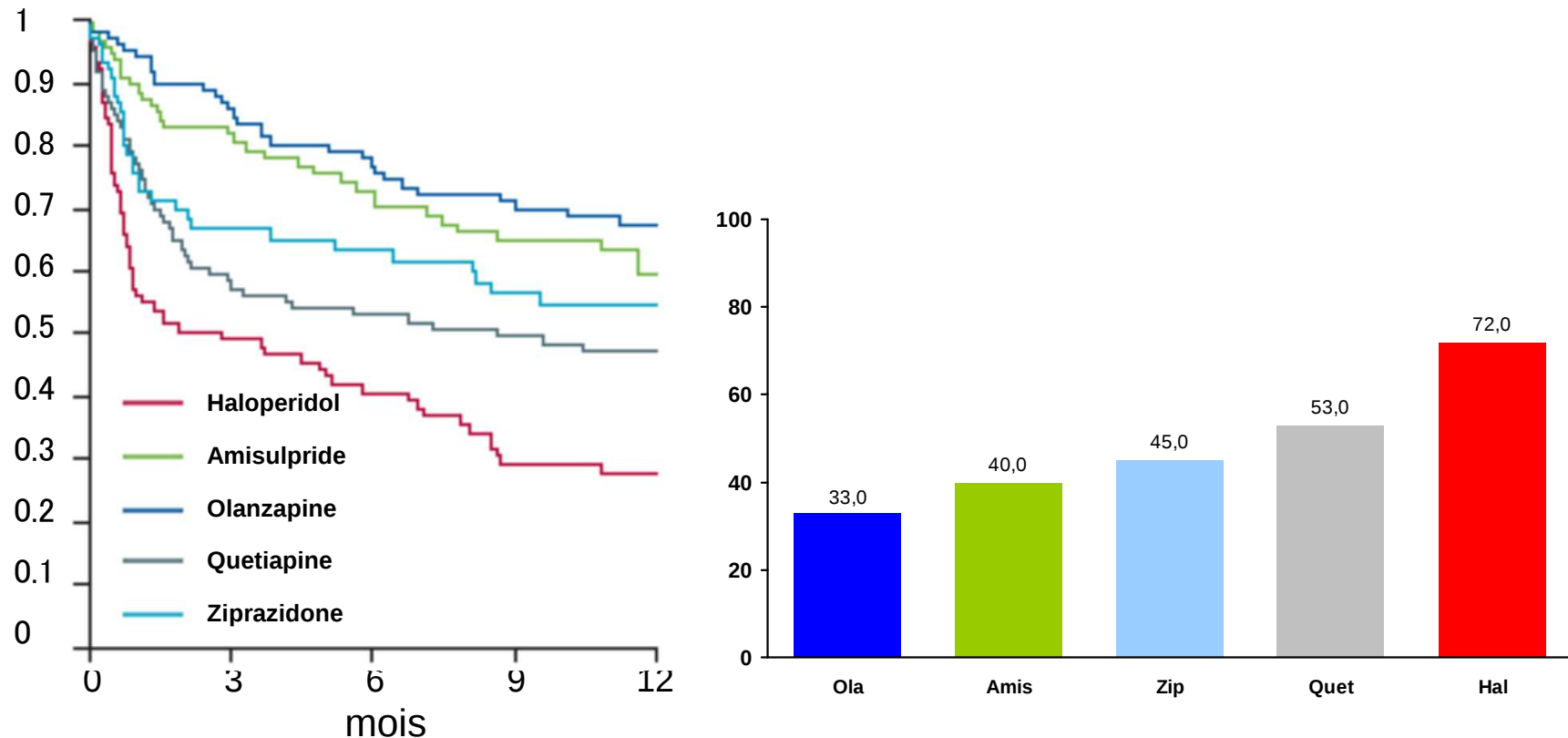


EUFAST: Résultats – Critère principal

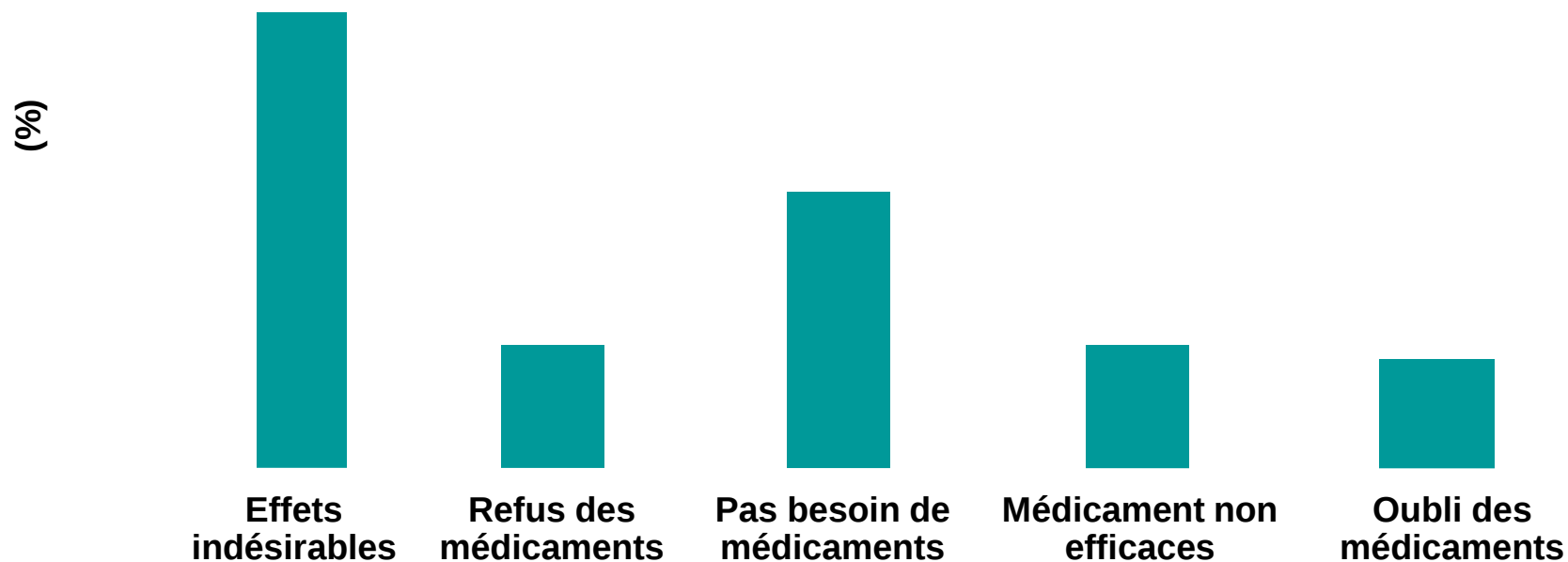
Délai d'arrêt du traitement AP

Toute cause

Proportion de patients poursuivant le traitement diff. entre groupes : $p < 0.0001$



Avis des Patients : Motif d'arrêt du traitement



Complexité de l'observance...;

Patients:

Comorbidité,
Abus de substances PA, mode de vie
Habilités cognitives, Insight,
Culture, croyances
Attitude envers les traitements,
les soignants et
le système de santé

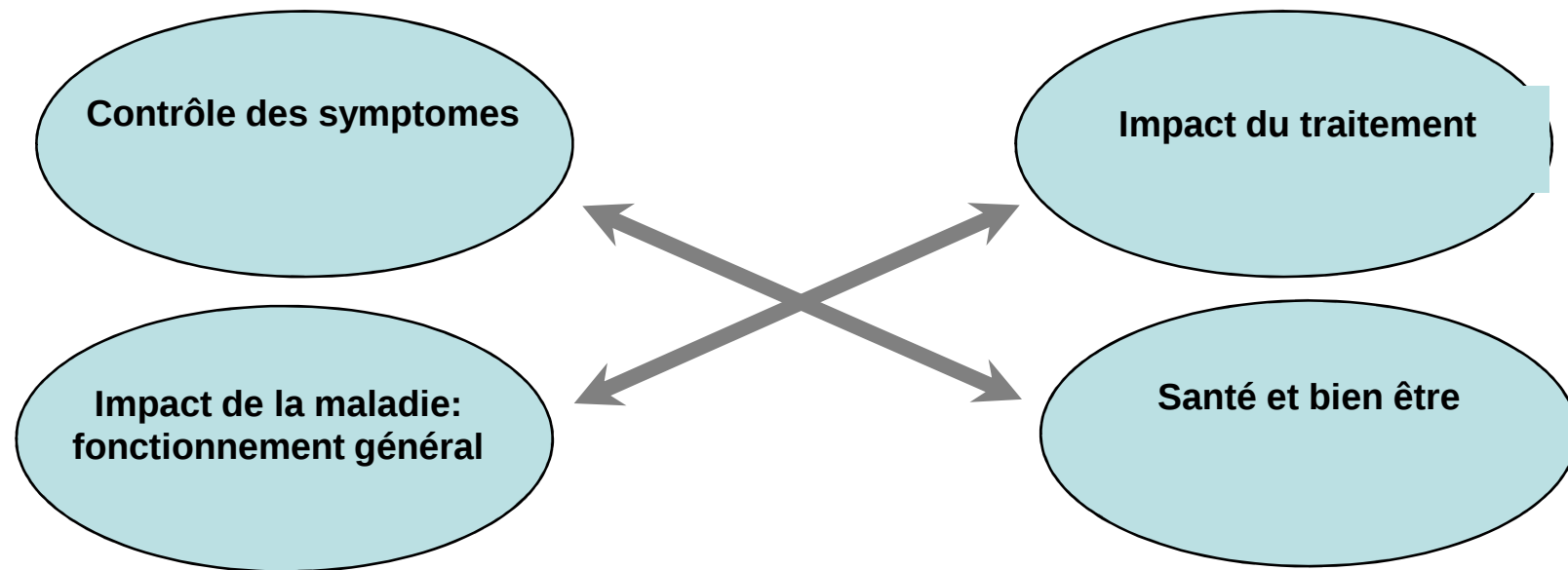
Soignant:

Expertise et pratique des traitements,
Connaissances des ressources de réinsertion,
Implication dans l'éducation à la santé
vis à vis du patient et de sa famille
Représentation de la santé
et du bien être

Institutions / société:

Organisation des soins,
Accès aux soins, populations fragiles
(précarité, détenus, minorités ethniques)
Choix des médicaments
Ressources financières
Politique de santé
Stigmatisation

Evolution Favorable & Efficience des prises en charge



Environnement et réponse aux antidépresseurs?

- **Antidépresseurs, adversité sociale et évolution**

Moins de remissions chez les patients évoluant dans un contexte d'adversité sociale
Plus de chronicisation

Alternatives dans les prises en charge

- **Rôle des événements de vie stressant sur l'évolution : 1er épisode?**

63% des 301 patients événement de vie stressant ' modéré à sévère dans les 6 mois précédant le premier épisode de dépression

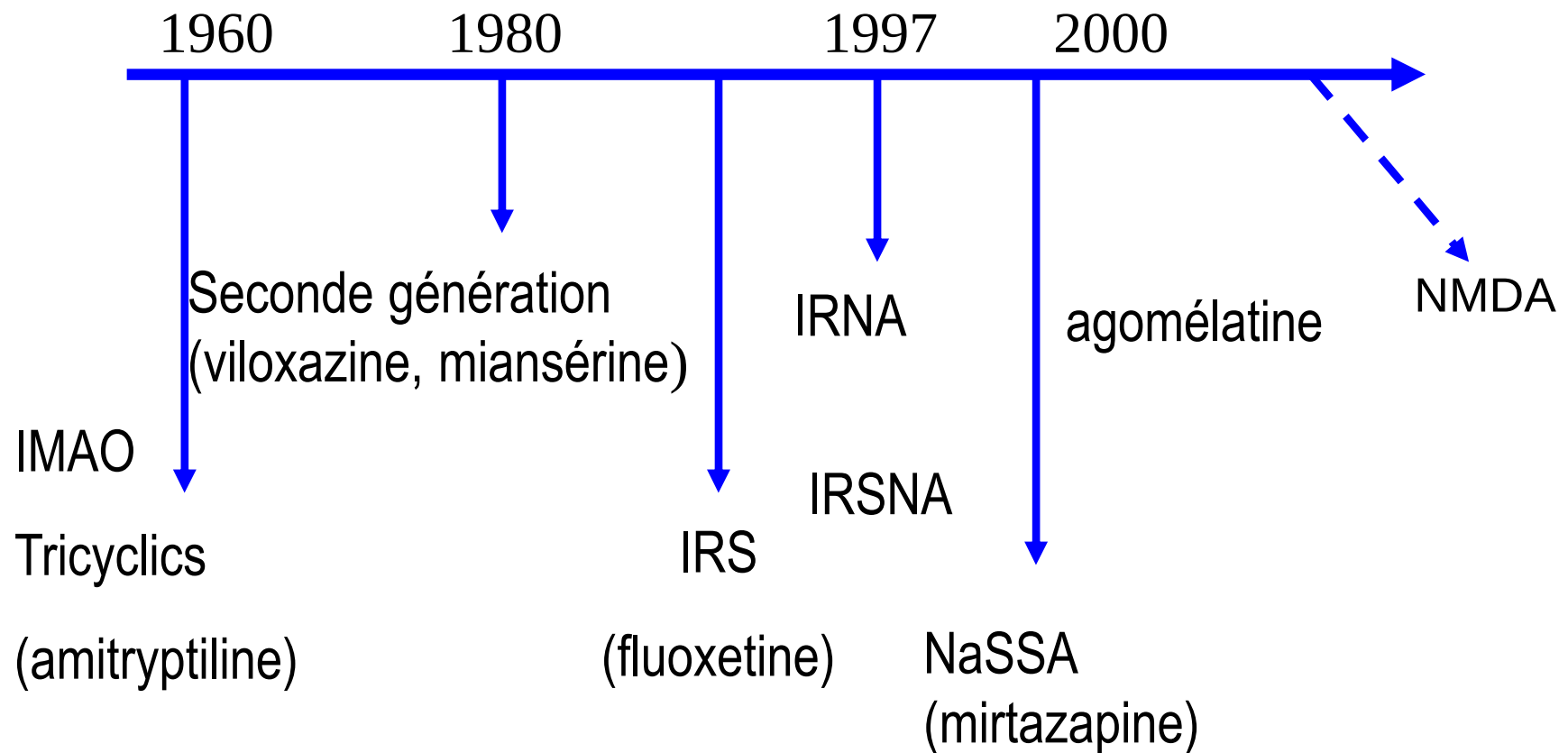
Pas d'influence sur la réponse au traitement (ajusté pour age sexe, comorbidité)

Pronostic : accès au soins dès le premier épisode

Brown et al J Affect Disord. 2009

Bock et al Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2009

Dépression: la piste glutamatergique



Dépression: la piste glutamatergique

- 30 à 40 % des patients déprimés ne répondent pas/peu au traitement
- Recherche fondamentale en Biologie Moléculaire
- Nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépressive sont situées au-delà du récepteur membranaire.
- ATD modulent l'activité glutamatergique

Nouvelles pistes pour la dépression

- Régulation glutamatergique+++ prévention de la cytotoxicité
- Antagonistes r NMDA
- Ketamine 0,5mg / kg sur 40 min : 72h, durée 1 à 2 semaine
- DM, DB, DR, co médication
- Sédation et effets dissociatifs
- Autres molécules MK-0657 CP-101,606 sous unités NR2B du récepteur NMDA
- Memantine and Amantadine - (Craving)

Nouvelles pistes pour la psychose

Modulation du système glutamatergique,

- régulation dopaminergique, Apoptose, déficit.....
- modulation du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)
- Modèles animaux : symptômes négatifs et cognitifs
- Efficacité dans les essais cliniques Phases IIA et B
- inhibiteurs des transporteurs de glycine, AMPAkines (procognitifs)
- mGluR5 agonists, agonistes NMDA partiels
- D-cycloserine, Glycine resultats +/-
- Mémantine phase chroniques avec symptômes négatifs

Critères de développement des médicament.....

Dépendance à l'alcool

- Disulfiram 1951 (inhibition de l'aldehyde deshydrogénase: cumul d'acetaldehyde)
- Naltrexone 1994 (antagoniste opioïde μ , inhibe les opioïdes endogènes)
- Acamprosate 2000 (Glu- /Gaba modulation)
- Baclofène 2009 (Gaba B)
- Mémantine 2011 (Glu)

Pharmacogénétique; optimisation du traitement

- Influence du statut métaboliseur du CYP2D6 sur la pharmacocinétique des antipsychotiques.

Interactions gènes-environnement remise en question

14 études impliquant 14250 participants.
l'analyse des résultats combinés ne montre aucun effet du gène.

REVIEWS

Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression A Meta-analysis

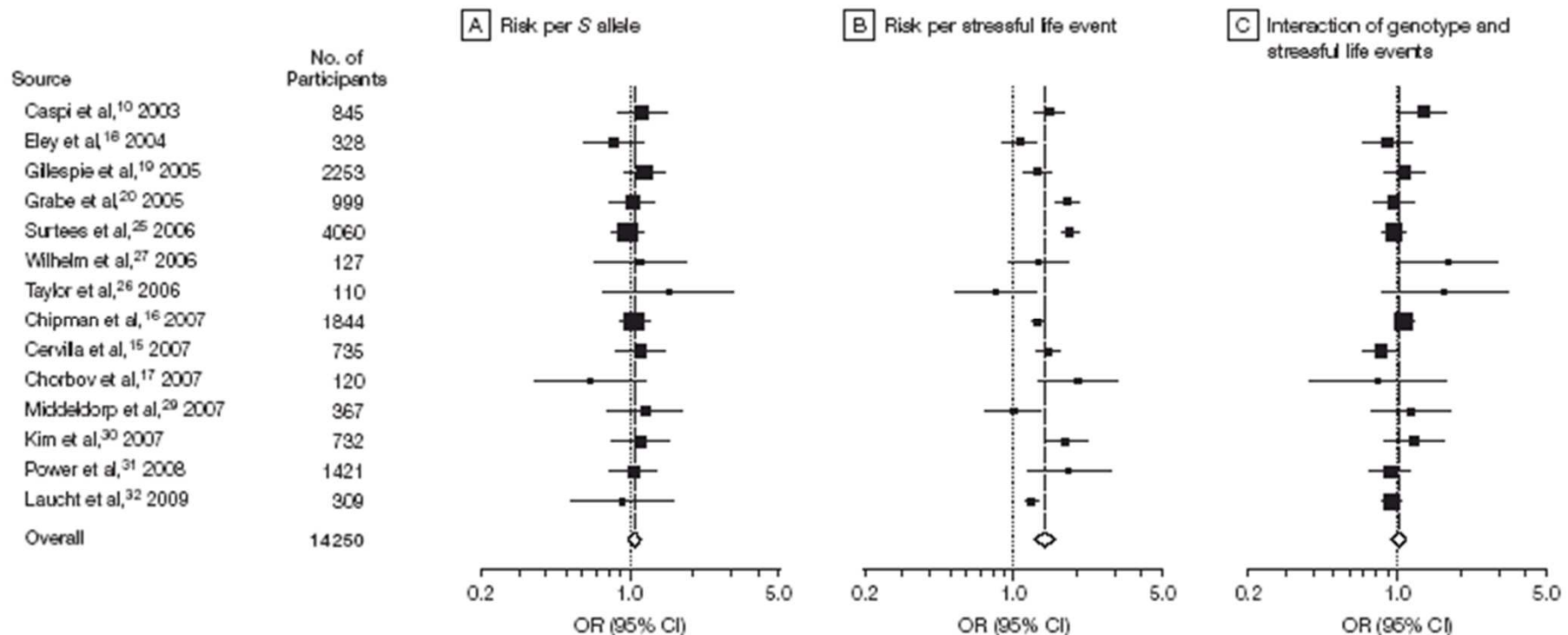
Neil Risch, PhD
Richard Kirsch, PhD
Thomas Lehner, PhD
Kang-You Liang, PhD
Linda M. Kessler, PhD
Jennifer Hahn, PhD
Andrew C. Heath, BS
Nata Koenigs, PhD
Jörg M. Hall, PhD
Kathleen Rice-Morrison, PhD

Context. Substantive research has been devoted to identify candidate genes for complex mental and behavioral disorders through inclusion of environmental exposure. Following the report of an interaction between the serotonin transporter (5-HTTLPR) and stressful life events on an increased risk of major depression.

Objective. To conduct a meta-analysis of the interaction between the serotonin transporter gene and stressful life events on depression using both published data and unpublished data.

Data Sources. Search of PubMed, EMBASE, and PsycINFO databases through March 2007 added 26 studies of which 14 met criteria for the meta-analysis.

Study Selection. Criteria for studies for the meta-analysis included published data on the association between 5-HTTLPR genotype (S, L, or LL) and/or number of stressful life events (0, 1, 2, or 3) or equivalent, and a categorical measure of depression (depression by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) edition).



Le risque de dépression est lié au nombre d'événements stressants :

• les études individuelles manquent de puissance statistique pour détecter correctement les interactions entre des gènes et l'environnement parce les effets sur les maladies mentales sont modestes

Conclusion

Désengagement de l'industrie dans la recherche SNC

Génériques

Optimisation des traitements disponibles

Maniement, observance, acceptabilité

Innovations,

Alternatives

Médicament idéal?

