



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Que peut-on attendre des essais cliniques en psychiatrie ?

What can we expect from clinical trials in psychiatry?

A. Marsot^a, Q. Boucherie^a, F. Kheloufi^a, C. Riffa^a, D. Braunstein^a, J. Dupouey^a, R. Guilhaumou^a, X. Zendjidjian^b, S. Bonin-Guillaume^c, E. Fakra^d, M. Guye^e, V. Jirsa^f, J.-M. Azorin^g, R. Belzeaux^g, M. Adida^g, J. Micallef^a, O. Blin^{a,*}

^a Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, AP-HM, Piici, UMR 7298, Aix-Marseille Université-CNRS, Marseille, France

^b Service de Psychiatrie, Hôpital de la Conception, Piici, UMR 7298, Aix-Marseille Université-CNRS, Marseille, France

^c Département de Gériatrie, Hôpital Sainte-Marguerite, Piici, UMR 7298, Aix-Marseille Université-CNRS, Marseille, France

^d Service de Psychiatrie Adultes, CHU Saint-Étienne, 5 Chemin de la Marendière, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^e Aix-Marseille Université, CNRS, CRMBM UMR 7339, 13385 Marseille, France ; APHM, Hôpitaux de la Timone, Pôle d'imagerie Médicale,

CEMEREM, 13005 Marseille, France

^f Aix-Marseille Université, Institut de Neurosciences des Systèmes, 13385 Marseille, France ; INSERM, UMR_S 1106, 13385 Marseille, France

^g SHU Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite, 13274 Marseille, France

R É S U M É

Mots clés :

Essais cliniques
 Cerveau virtuel
 Pharmacopépidémiologie
 Pharmacologie quantitative
 des systèmes
 Pharmacogénétique

Les essais cliniques en psychiatrie permettent certes d'étayer les dossiers d'autorisation de mise sur le marché présentés aux autorités compétentes, mais aussi de renseigner le mécanisme d'action et autoriser la mise au point de modèles pharmacodynamiques, d'évaluer l'effet d'un traitement, de proposer des biomarqueurs de pronostic, d'efficacité ou de tolérance et au final d'évaluer l'impact d'un traitement pour le patient, l'aidant et la société.

À l'inverse les essais cliniques ont montré leurs limites. Les dossiers de nombreuses molécules n'ont pas convaincu les autorités réglementaires. L'hétérogénéité biologique et clinique, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, le manque de biomarqueurs transposables, expliquent en partie ces difficultés. Plusieurs nouvelles options sont désormais possibles : l'analyse de la variabilité des effets du médicament par la Pharmacologie Quantitative des Systèmes, la pharmacométrie et la pharmacopépidémiologie, l'analyse des Big Data, la modélisation cérébrale. En complément des approches plus classiques, ces possibilités laissent envisager de véritables changements de paradigmes dans les essais cliniques en psychiatrie.

© L'Encéphale, Paris, 2016

A B S T R A C T

Keywords:

Clinical trials
 Virtual brain
 Pharmacoepidemiology
 Quantitative system pharmacologie
 Pharmacogenetics

Clinical trials in psychiatry allow to build the regulatory dossiers for market authorization but also to document the mechanism of action of new drugs, to build pharmacodynamics models, evaluate the treatment effects, propose prognosis, efficacy or tolerability biomarkers and altogether to assess the impact of drugs for patient, caregiver and society. However, clinical trials have shown some limitations. Number of recent dossiers failed to convince the regulators. The clinical and biological heterogeneity of psychiatric disorders, the pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of the compounds, the lack of translatable biomarkers possibly explain these difficulties. Several breakthrough options are now available: quantitative system pharmacology analysis of drug effects variability, pharmacometry and pharmacopidemiology, Big Data analysis, brain modelling. In addition to more classical approaches, these opportunities lead to a paradigm change for clinical trials in psychiatry.

© L'Encéphale, Paris, 2016

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.blin@ap-hm.fr (O. Blin).

Les apports majeurs des essais cliniques en psychiatrie

Les essais cliniques, conduisant à prendre des décisions fondées sur des preuves, sont devenus incontournables en psychiatrie, comme dans les autres disciplines médicales. Tout en limitant notre propos aux essais cliniques pharmacologiques, nous prendrons le terme essais cliniques dans sa plus large acception, envisageant successivement les études portant sur :

- Mécanisme et Modèle pharmacodynamique,
- Effet d'un traitement,
- Biomarqueurs pronostic efficacité/tolérance,
- Impact pour le patient, aidant, société.

Dans le développement d'un médicament, il est utile lors de phases précoces de disposer de tests pharmacodynamiques, dans le but de pouvoir déterminer la ou les doses qui possèdent une activité clinique, si possible lors des études chez le volontaire sain.

Selon le mode de construction du test pharmacodynamique, il sera même possible de tester un mécanisme d'action pharmacologique déterminé, en regardant par exemple comment un nouveau médicament peut reverser un effet induit par une substance de cible pharmacologique identique. Dans d'autres cas, le test pharmacodynamique n'est pas lié à un mécanisme biologique précisément déterminé et il sera possible de conclure à l'existence ou non d'un effet clinique et d'une courbe dose-réponse sans préjuger du mode d'action.

Le premier exemple est celui de la mise au point d'un déficit induit par de faibles doses de kétamine sur des indices cliniques (cognition, performances, oculomotricité) qui peuvent participer à la définition d'endophénotypes chez les patients psychiatriques.

Dans une étude en double aveugle contre placebo, réalisée chez 18 volontaires sains, nous avons ainsi pu montrer que l'administration de kétamine à forte dose (dose de charge de 0,15 mg/kg suivie d'une dose de maintenance de 0,625 mg/kg/h), ou à faible dose (dose de charge de 0,10 mg/kg suivie d'une dose de maintenance de 0 ; 417 mg/kg/h), permettait de construire une courbe dose-réponse sur des épreuves de mémoire épisodique et de travail, des symptômes évalués par la BPRS, alors que les effets sur les saccades oculaires étaient plus variables [1].

Dans d'autres exemples, nous avons testé l'effet cognitif de manipulations comportementales comme la privation de sommeil [2] ou neurophysiologiques comme la rTMS [3], montrant qu'il est possible d'induire des déficits cognitifs transitoires et réversibles, spontanément ou sous l'effet de substances psychoactives.

Plus avant dans le développement, les essais cliniques servent à obtenir l'autorisation de mise sur le marché de nouvelles molécules auprès des agences nationales (et notamment la FDA) ou européenne (EMA). Ces essais cliniques obéissent alors et principalement à des règles établies par les agences (Tableau 1).

Une troisième famille d'essais cliniques comprend les études destinées à construire, valider et utiliser des biomarqueurs utiles pour apprécier le rapport bénéfice/risque d'une nouvelle molécule et ou préciser les différences de réponse. Il est ainsi possible de préciser phénotypes et endophénotypes, de tester l'efficacité thérapeutique sur des instruments évaluant précisément une dimension de la pathologie ou encore de déterminer la sécurité d'emploi.

Tableau 1. Guidelines: Clinical investigation of medicinal products.

Treatment of ASD, ADHD, OCD, Social Anxiety, PTSD, Alcohol dependence, smoking, insomnia, premenstrual dysphoric disorder
Medicinal products including depot preparations in the treatment of schizophrenia
Prevention and treatment of BD
Indicated for GAD, Panic Disorder

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5

Nous citerons ici les travaux visant à préciser phénotypes/endophénotypes comme les modifications du fonctionnement cérébral évaluées par l'imagerie cérébrale [4], le mouvement des yeux [5] ou les émotions [6-8].

Pour tester l'efficacité thérapeutique, en plus des instruments recommandés par les agences réglementaires, il est instructif d'évaluer l'effet clinique du point de vue du clinicien. Dans une démarche progressive, nous avons ainsi construit et validé une échelle d'évaluation de l'anxiété chez le patient psychotique (PAS), et montré l'effet de la rispéridone sur cette dimension [9].

Explorer le point de vue du patient est aussi riche d'enseignement : nous avons ainsi montré que l'analyse textuelle conduite à la fois chez le patient et le médecin traitant permettait de différencier différents traitements antipsychotiques de manière qualitative [10].

Enfin, la sécurité d'emploi est un paramètre qui a été longtemps relégué au second plan, mais dont l'appréciation est essentielle pour pouvoir au final juger du rapport bénéfice/risque d'un médicament [11]. Ainsi, le recueil systématique des effets secondaires des médicaments dans une population à l'aide d'instruments tels que le SMARTS [12] pourrait donner une idée plus exacte du profil de tolérance de médicaments psychotropes en vie réelle, alors que les systèmes de pharmacovigilance ont montré leur capacité à détecter les effets graves mais heureusement souvent plus rares et les outils pharmacoépidémiologiques leur capacité à évaluer sur une large population (comme celle des bases de l'assurance maladie auxquelles nous avons accès) la consommation de psychotropes [13] et des phénomènes souvent méconnus comme l'abus médicamenteux [14].

Une dernière famille d'essais cliniques vise à mesurer l'impact d'un médicament en vie réelle. Nous insisterons ici sur 3 dimensions : le fonctionnement psychosocial [15], l'emploi et les conduites suicidaires [16,17].

Les limitations des essais cliniques dans leur conception actuelle

Ainsi, les essais cliniques ont apporté et continuent d'apporter énormément dans la connaissance du médicament et la possibilité donnée aux cliniciens de disposer de molécules pourvues d'une autorisation de mise sur le marché. Toutefois, le domaine de la psychiatrie doit faire face à certaines limitations que les essais cliniques ont du mal à dépasser, du moins dans leur forme actuelle.

En considérant en premier lieu l'aspect réglementaire, les essais cliniques en psychiatrie peinent à convaincre les autorités de régulation. En comparaison d'autres secteurs (inflammation, cardiovasculaire, infectieux...), le taux de succès dans le domaine

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5721323>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5721323>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)