



Disponible en ligne sur
 SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

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



Quel est le rôle des tests et examens complémentaires dans un essai clinique en psychiatrie ?

What role for paraclinical investigations within clinical trials conducted in psychiatric patients?

A. Kaladjian^{a,*}, M. Adida^b, N. Simon^c, R. Belzeaux^b, O. Blin^d, E. Fakra^e, J.-M. Azorin^b

^a Pôle de Psychiatrie des Adultes, CHU Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex, France

^b SHU Psychiatrie Adultes, Hôpital Sainte Marguerite, 13274 Marseille Cedex 9, France

^c Service de Pharmacologie Clinique, APHM, Hôpital Sainte Marguerite, CAP-TV, 13274 Marseille, France

^d Centre de Pharmacologie Clinique et Evaluation Thérapeutique, APHM, UHC La Timone, 28 bd Jean Moulin, 13385 Marseille, France

^e Service de Psychiatrie Adultes, CHU Saint-Etienne, 5 chemin de la Marendière, 42055 Saint-Étienne Cedex, France

R É S U M É

Mots clés :
 Examens complémentaires
 Essai clinique
 Psychiatrie

De même que dans la prise en charge des patients lors des soins courants, les examens complémentaires n'ont aujourd'hui qu'une très modeste place dans les essais cliniques en psychiatrie, en l'occurrence essentiellement pour compléter le bilan pré-thérapeutique avant inclusion des sujets ou surveiller la tolérance aux traitements. Or l'accumulation de données en neurosciences laisse entrevoir l'émergence de biomarqueurs, dont l'intérêt est qu'ils sont étroitement associés aux perturbations biologiques qui sous-tendent les pathologies psychiatriques, et qu'ils sont accessibles au moyen d'outils technologiques comme les équipements d'imagerie. Ces techniques ont pu ainsi permettre d'explorer les effets cérébraux des traitements psychotropes, comme les antidépresseurs, les antipsychotiques ou les normothymiques, en lien avec leur action thérapeutique. Les résultats obtenus permettent d'envisager l'utilisation de tels biomarqueurs dans le cadre d'essais cliniques en complément d'approches plus conventionnelles. Ils pourraient en particulier servir de cibles pour mesurer la réponse cérébrale au traitement de façon associée à la réponse clinique, prédire une réponse thérapeutique à partir des caractéristiques neurofonctionnelles des patients, ou établir le profil de tolérance des médicaments sur le système nerveux. L'utilisation de tels biomarqueurs dans les essais cliniques, plus proches des processus étudiés que ne le permettent de simples descriptions de phénotypes cliniques, permettrait de mieux définir les populations étudiées et leurs caractéristiques, ainsi que les variables à évaluer, et mieux mesurer l'impact des traitements et leurs effets délétères potentiels sur le système nerveux.

© L'Encéphale, Paris, 2016

A B S T R A C T

Keywords:
 Paraclinical investigations
 Clinical trial
 Psychiatry

As in the usual care of patients, paraclinical investigations have today only a very modest role in clinical trials in psychiatry, mainly to complete the pre-therapeutic assessments prior to inclusion of subjects or to monitor treatment tolerance. Yet, the accumulation of data in neurosciences suggests the next emergence of biomarkers, whose interest is that they are closely associated to the biological disturbances underlying psychiatric illnesses, and that they are accessible by means of technological tools such as imaging devices. These tools allow to explore the effects on brain of psychotropic medications, such as antidepressants, antipsychotics, or mood stabilizers, in relation to their therapeutic action. The obtained results allow to consider the use of such biomarkers in clinical trials in addition to more conventional approaches. In particular, they could be used as targets to measure brain response to treatment in association with clinical response, to predict a therapeutic response from the neurofunctional characteristics of patients, or to establish the safety profile of drugs on the nervous system. The use of such biomarkers in clinical trials would help to better define the explored populations and their characteristics, as well as the variables to assess, and to better measure the impact of the treatments and their potential harmful effects on the nervous system.

© L'Encéphale, Paris, 2016

* Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : akaladjian@chu-reims.fr (A. Kaladjian).

Introduction

Alors que la place des examens complémentaires en psychiatrie est classiquement considérée comme modeste, le développement récent d'outils d'investigation très performants remet aujourd'hui en cause le modèle d'utilisation de ces examens, notamment dans le cadre des essais cliniques. L'exploration ou la mesure de variables biomédicales, à l'aide d'instruments ou d'équipements technologiques, a en effet été historiquement d'utilisation très marginale dans le champ des maladies mentales. Une des raisons à cela est que ces maladies ont été définies, de façon souvent implicite, par l'absence d'anomalies organiques identifiables par l'examen clinique ou les examens complémentaires. Ce manque d'organicité les a longtemps classées au rang de diagnostics « par défaut », faute d'un mécanisme physiopathologique avéré impliquant une lésion du système nerveux, une perturbation toxique ou métabolique, une altération génétique, ou l'impact d'agents délétères sur le substrat nerveux. Dans ce contexte, les examens complémentaires ont surtout permis au psychiatre de faciliter le diagnostic différentiel en éliminant les maladies organiques pouvant se présenter avec un masque psychiatrique, et éventuellement d'établir un bilan préthérapeutique ou de surveiller les effets indésirables des traitements. Leur vocation n'était donc pas de contribuer directement au cheminement diagnostique vers les entités nosographiques propres à la psychiatrie, ni même d'évaluer des variables associées à ces entités.

Rôle actuel des examens complémentaires dans les essais cliniques

Ce n'est que tout récemment que les évolutions conceptuelles liées aux progrès en neurosciences ont permis d'envisager l'utilisation d'outils nouveaux pour le diagnostic psychiatrique. Au cours des dernières décennies, se sont accumulés une multitude de résultats scientifiques montrant des anomalies biologiques de toutes formes dans les pathologies psychiatriques, relevant aussi bien de dérégulations neurochimiques élémentaires que des perturbations cognitives complexes, en passant par des anomalies en neuroimagerie ou en électrophysiologie. Une intégration de données issues des neurosciences avait même été envisagée dans la dernière version du DSM, avant que ses concepteurs n'y renoncent et renvoient l'utilisation de telles données à d'autres fins que nosographiques, au moins pour le proche avenir [1]. Dans ce contexte, les essais cliniques en psychiatrie, lorsqu'il s'agit d'évaluer un traitement pharmacologique, n'accordent aujourd'hui que très peu de place aux examens complémentaires. Par exemple, pour les utilisations les plus courantes, ces examens visent à mieux sélectionner les personnes incluses dans les études en écartant celles dont les tests révèlent une incompatibilité avec les critères d'inclusion, comme une présence de toxiques dans les urines ou un test de grossesse positif. Ils permettent également d'établir le profil de tolérance des médicaments et de préciser leur impact sur l'organisme, comme les effets métaboliques induits par les antipsychotiques, ou d'éviter l'apparition d'un accident, notamment cardiaque par une surveillance ECG. Au total, l'utilisation des explorations complémentaires dans les essais cliniques reste assez rudimentaire au regard de leur utilisation dans les travaux de recherche en neurosciences.

Rôle potentiel des examens complémentaires dans l'évaluation de l'action thérapeutique des médicaments

Si le développement des outils d'investigation des effets cérébraux des médicaments psychotropes n'en est pour l'heure qu'à ses débuts, il laisse pourtant entrevoir un champ considérable de possibilités. Au cours des dernières années, les travaux de recherche en neurosciences ont montré de nombreuses anomalies biologiques associées aux pathologies psychiatriques, avec en particulier des modifications cérébrales observées sous l'effet ou non d'agents pharmacologiques. L'utilisation de ces anomalies pour aider au diagnostic ou à la prise en charge reste néanmoins assez difficile, du fait de leurs caractéristiques et de la signification que l'on peut leur accorder. Ces anomalies résultent pour la plupart de comparaisons entre groupes de sujets, différents par le diagnostic ou le traitement. Le type d'approche utilisé, le manque de réplification des résultats, et la faible sensibilité et spécificité des tests contribuent à les rendre assez peu adaptés pour une utilisation en tant que biomarqueurs véritables, supposés apporter une mesure objective et fiable du processus pathologique étudié ou d'une réponse thérapeutique [2-3]. En outre, le traitement a souvent été considéré dans ces recherches comme un facteur de confusion, notamment lorsque l'objet d'étude principal était la physiopathologie des maladies, l'existence d'un traitement chez les patients étant alors considérée comme une limitation de l'étude. En neuroimagerie, ce n'est que depuis une quinzaine d'années que s'est développée la recherche de biomarqueurs de la réponse à un agent pharmacologique, de façon distincte de celle de la pathologie concernée.

Biomarqueurs potentiels de l'action cérébrale des antidépresseurs

C'est sous l'impulsion d'Helen Mayberg et al. [4] que l'impact neurofonctionnel du traitement pharmacologique de la dépression, en l'occurrence par la fluoxétine, a pu être examiné, en comparant de façon longitudinale les images anatomo-fonctionnelles de patients répondeurs au traitement à celles de patients non répondeurs. Avec cette approche, l'amélioration clinique sous fluoxétine semble associée à une diminution d'activité dans les régions limbiques et striatales et une augmentation d'activité dans les régions corticales dorsales, fronto-pariétales et cingulaires. Ces données ont permis aux auteurs d'élaborer un modèle cognitivo-émotionnel des perturbations induites par la dépression et de proposer des hypothèses sur les cibles cérébrales des traitements antidépresseurs, l'action de ces derniers visant à moduler les interactions cortico- limbiques, en réduisant le niveau d'activation des régions limbiques et en restaurant le fonctionnement des régions corticales dorsales [5]. D'autres travaux d'imagerie fonctionnelle, utilisant également une approche longitudinale, ont confirmé l'effet des traitements antidépresseurs sur le fonctionnement cérébral des patients déprimés en montrant une réduction ou une modulation de l'activation des régions limbiques par le traitement, notamment au niveau du noyau amygdalien [6-7]. Certaines de ces régions participent plus particulièrement au contrôle de la régulation émotionnelle, avec des modifications significatives de leur fonctionnement sous antidépresseur, qui dépendent de l'état clinique des sujets

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5721331>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5721331>

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