

UN PANORAMA DE LA RECHERCHE EN PSYCHIATRIE

Lionel CAILHOL
Psychiatre
l.cailhol@ch-montauban.fr

UNAFAM
14 décembre 2011



Introduction

- Considérations épistémologiques
- Sujet « insaisissable »
- Point de vue partiel

Plan

- Généralités sur la recherche
- Exemple d'un processus de recherche
- Nouvelles de la recherche

Généralités

« Utilités » de la recherche

- Augmentation connaissance, curiosité
- Quantification des problèmes de santé
- Ouverture à de nouvelles perspectives thérapeutiques
- Validation d'outils thérapeutiques
- Espoir pour l'avenir
- Développement de carrière
- Soutien aux marchés
- ...

Typologie de recherche

- Recherche fondamentale
 - Neurosciences
 - Sciences humaines
- Epidémiologie
- Recherche clinique

Grands organismes de recherche s'occupant de psychiatrie en France

- **Universités**
 - Sciences humaines, Sciences du vivant, faculté de médecine
- **Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)**
 - Recherche fondamentale, clinique, translationnelle, santé publique
- **Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)**
 - Recherche fondamentale
- **Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS)**
 - Finance des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique
- **Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES)**
 - Statistiques

Financeurs de la recherche en France

- Laboratoires pharmaceutiques
- Organismes publics de recherche
- Fondation de France
- Agence Nationale de la Recherche
- Fondation pour la Recherche Médicale
- Fondation Fondamental
- Fondation de laboratoires
- ...

Cadre éthique et réglementaire

- Code de Nuremberg
 - 1946-7
- Déclaration Helsinki
 - Association Médicale Mondiale
 - 1964 (révisions jusqu'en 2008)
- Guide de Bonne Pratiques Cliniques
 - ICH (l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) guideline for good clinical practices
 - 1997
- Loi sur la recherche biomédicale :
 - Loi Huriet : 1988
 - CSP L1121-1 : 9/08/2004 avec décret du 26/04/2007

Acteurs réglementaires

- **Investigateur**
 - « La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu »
- **Promoteur**
 - « La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu »
- **Comité de Protection des Personnes (CPP)**
 - « Assurer que tout projet de recherche biomédicale sur l'être humain mené en France respecte diverses mesures (médicales, éthiques, juridiques) visant à mesurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche »
- **Autres**
 - CNIL, AFSSAPS

Neuroimagerie

Depuis 30 ans

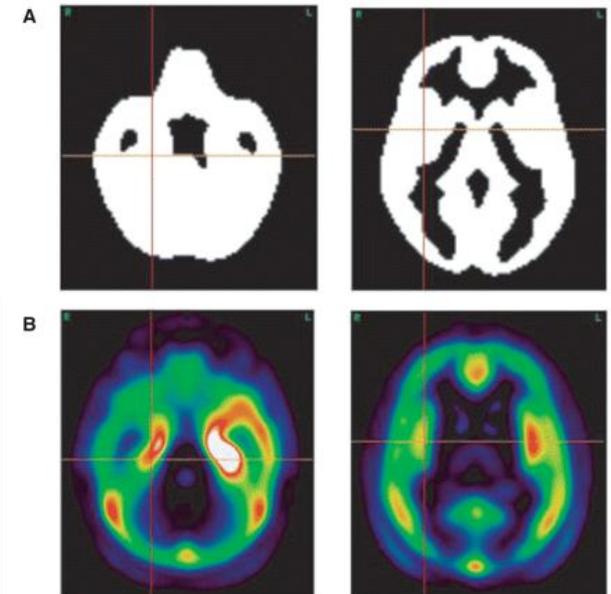
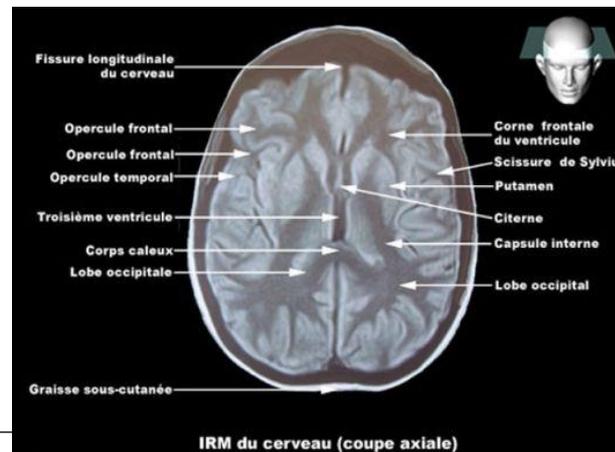
- Premier scanner aux rayons X du crâne en 1978.
- Premier Tomographe par Emission de Positons (au CEA) en 1977
- 1990 imagerie fonctionnelle

Aujourd'hui

- Premier centre européen d'IRM à haut champ (au CEA) en 2004
- Magnétoencéphalographie
- PET et SPECT dans de nombreux centres
- Stéréotaxie (chirurgie) et neuronavigation (rTMS)

Demain

- Médecine personnalisée (choix traitement et suivi efficacité)
- Imagerie moléculaire en routine



Génétique

Depuis 30 ans

- Watson et Crick 1953
- Rôle de la méthylation de l'ADN (5-methylcytosine) dans la régulation de l'expression des gènes en 1975
- Séquençage de l'ADN par Fred Sanger en 1977
- Automatisation du séquençage par Lee Hood en 1981
- Projet Génome Humain lancé en 1989
- Premières cartes génétiques du génome humain en 1992

Aujourd'hui

- Séquençage à très haut débit
- Importance d'une altération de l'empreinte épigénétique dans certaines psychiatriques
- Développement des "épidrogues"
- Alimentation/exposition aux produits chimiques toxiques → pathologies → générations suivantes

Demain

- Biomarqueurs
- Pharmacogénétique
- Etiologies ?
- Traitements ?

Outils de recherche clinique

- Randomisation
- Double aveugle
- Groupe contrôle
- Biostatistique
- Psychométrie
- ...
- I (tolérance/sain)
- II (efficacité/dose)
- III (comparative)
- IV (post AMM)
- Et demain ?
 - RCT ↓ ?
 - Conflits intérêts ↓ ?

Exemple d'un processus de recherche

Etude de stimulation magnétique transcrânienne chez les patients borderline (étude pilote)

Fiche signalétique

- **TITRE :**

Effets de la Stimulation Magnétique Transcrânienne (rTMS) chez des patients présentant un Trouble de la Personnalité Borderline.

- **PROMOTEUR :**

CHU de TOULOUSE

- **INVESTIGATEUR :**

L. Cailhol

- **ETBALISSEMENTS :**

CHU, CHG, CHS, MGEN, Privés

- **DUREE RECRUTEMENT :**

1 an

- **FINANCEMENT :**

22500 €

SiMAT-B : Conception 2007

- Neuroimagerie
 - Hypofonctionnement préfrontal
- Neuropsychologie
 - Anomalies planification (cortex frontal)
- Epidémiologie
 - Similitude ESPT-TPB
- Etudes Cliniques
 - Efficacité rTMS, dont ESPT

Nov 2007



SiMAT-B : Recherche de fond

- Rédaction protocole
 - Etat de la science
 - Protocoles
 - Avis méthodologique
 - Avis statistique
- Soumission à un appel d'offre
 - Compétition (1° = refus ; 2° = accepté)
 - Sélection

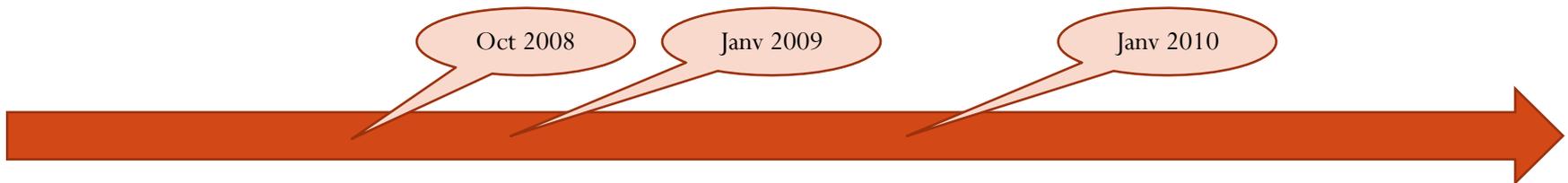


Dec 2007

Mars 2008

SiMATB : Réglementaire et préparation

- Direction de la recherche
 - Révision des experts
 - Préparation documents (CRF, CV, autorisations...)
- Organismes
 - Soumission CPP + révision et acceptation
 - AFSSAPS, DGS, Assurance, clinicaltrials.gov
- Préparation recherche
 - Randomisation, vigilance
 - Information équipe



SiMAT-B : recrutement

- Recrutement sur 1 année
 - CHS ++
 - CHG +
 - Privé +
 - CHU 0
 - MGEN 0
- 49 patients éligibles → 10 randomisés
- Taux objectif/réel : 31%
- Taux de refus : 57%



SiMAT-B : analyse

- Statistiques
- Rapport final
- Information aux patients
- Ecriture de l'article
- 4 ans de travail
- Equipe (4 à 10)
- Plus de 2000 € / patient
- Objectif partiel sur étude

pilote !



Dep mars
2011

Nouvelles de la recherche

Etudes cliniques recensées en cours

Clinicaltrials.gov

- **Schizophrénie**

- 1733 études en cours
- 859 USA, 328 Europe dont 47 France

- **Dépression**

- 1356 études en cours
- 824 USA, 226 Europe dont 62 en France

- **Trouble bipolaire**

- 842 études en cours
- 514 USA, 130 Europe dont 24 France

- **Trouble de personnalité**

- 232 études en cours
- 111 USA, 76 Europe dont 17 en France

Etudes cliniques recensées en cours

Clinicaltrials.gov

- **Psychotropes**
 - 3954 études en cours
 - 2160 USA, 707 Europe dont 135 en France
- **Psychothérapies**
 - 562 études en cours
 - 303 USA, 190 Europe dont 18 France
- **Stimulation magnétique**
 - 475 études en cours
 - 270 USA, 92 Europe dont 31 France
- **ECT**
 - 95 études en cours
 - 36 USA, 33 Europe dont 4 en France

Bibliothèque nationale de médecine (USA) *Publications sur dernière année*

- Schizophrénie : 4910
- Dépression : 3620
- Trouble bipolaire : 1747
- Trouble de personnalité : 1903

Bibliothèque nationale de médecine (USA) *Publications sur dernière année*

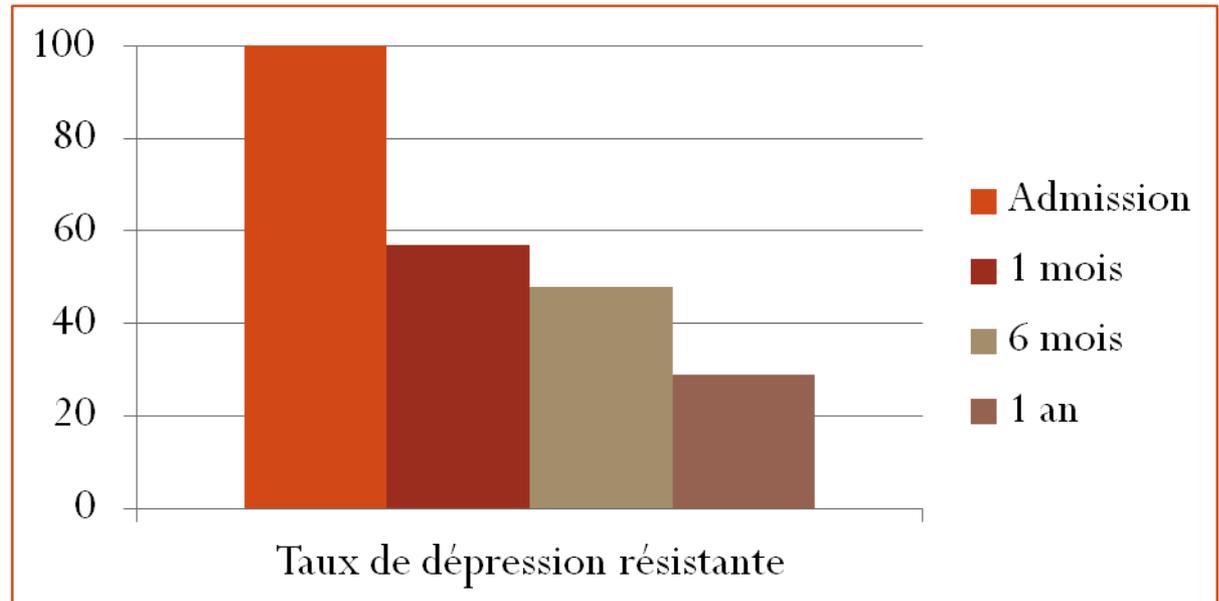
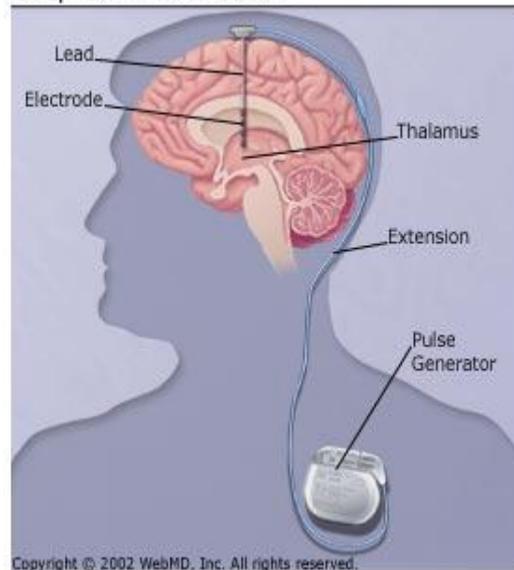
- Psychotropes : 5320
- Psychothérapies : 4445
- Stimulation magnétique : 1977
- ECT : 318

Stimulation Cérébrale Profonde

A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression.

Lozano AM et al., J Neurosurg 2011

Deep Brain Stimulation



PARKINSON : 10 000 par an !

Stimulation Magnétique Transcranienne

Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression.

Dell'osso B et al., Clin Pract Epidemiol Ment Health 2011



- Efficace dans la dépression résistante
- Technique à préciser

Ocytocine (1/2)

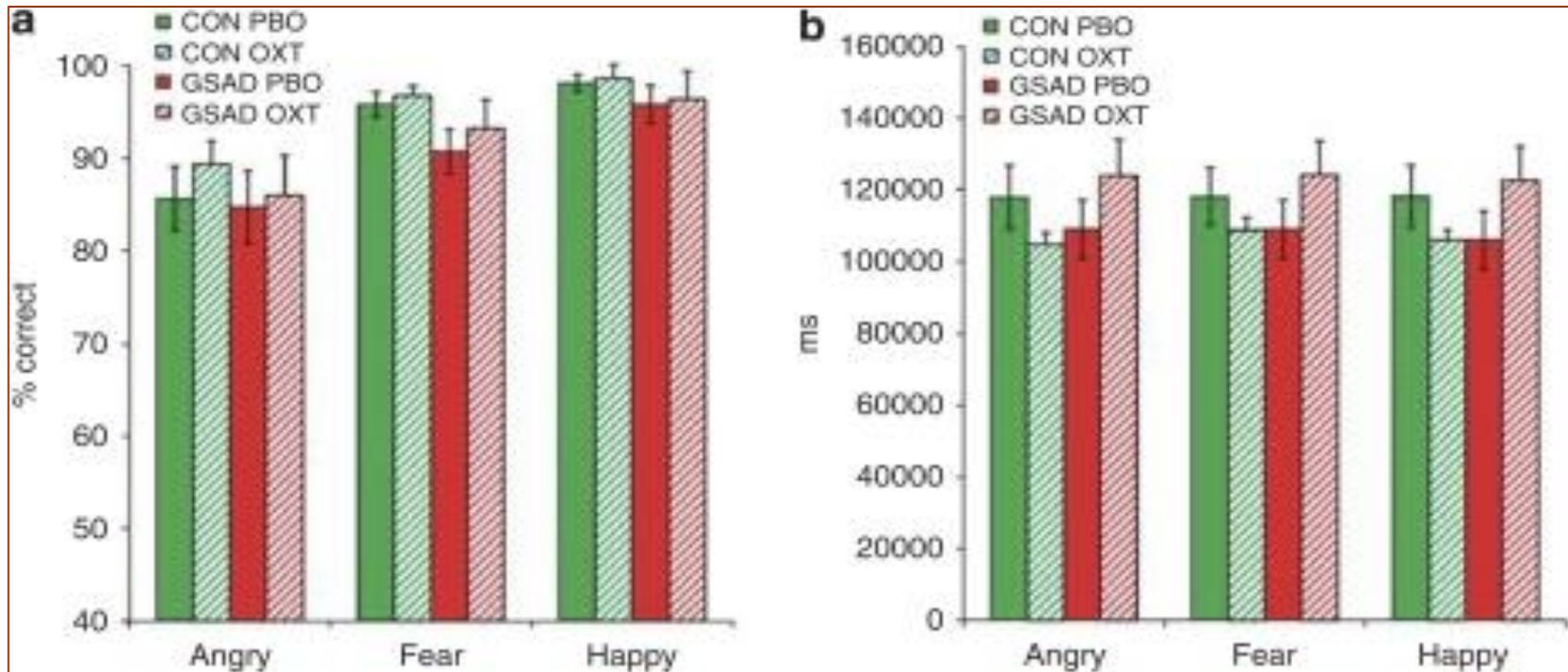
Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine.

Meyer-Lindenberg A et al, Nat Rev Neurosci 2011

- Ocytocine et vasopressine
- Régulation des situations sociales complexes
- Cible (associée à la psychothérapie) de nouvelles approches
 - Anxiété sociale
 - Autisme
 - Trouble de personnalité borderline
 - Schizophrénie

Oxytocine (2/2)

Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder.
Labuschagne I et al., Neuropsychopharmacology 2010



Biomarqueurs

Challenges of introducing new biomarker products for neuropsychiatric disorders into the market.

Bahn S et al., *Neuropsychopharmacology* 2010

- Médecine personnalisée
- Prédicatif ou diagnostic

Pharmacogénétique

Toward understanding genetic risk for differential antipsychotic response in individuals with schizophrenia.

Arranz MJ et Munro JC, Expert Rev Clin Pharmacol 2011

- Réponse aux neuroleptiques imprédictible (efficacité/tolérance)
- Plusieurs gènes associés à l'efficacité/tolérance neuroleptiques
- 1^o test commercialisé mais...
- Personnalisation : environnement / gène / clinique

DSM 5 – 2013

www.dsm5.org

- Plus dimensionnel
- Augmentation des diagnostics
 - *Ex:* Attenuated Schizophrenic Syndrom
- Conflit dans la profession
- Marquera l'évolution de la recherche +++

Nouvelles de la bipolarité

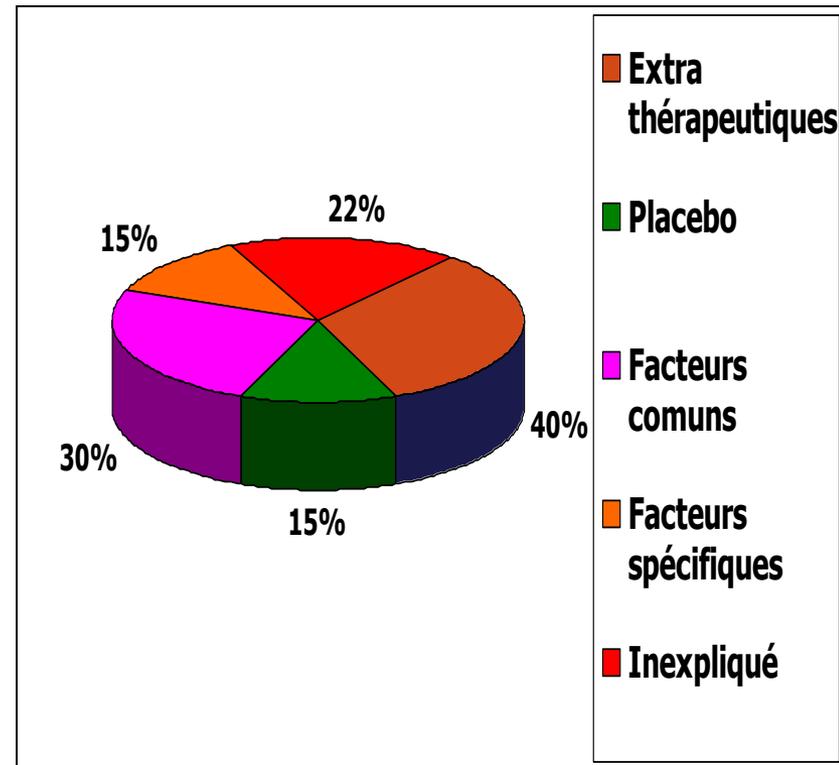
Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative.

Merikangas KR et al., Arch Gen Psychiatry 2011

- Japon, USA, Nouvelles Zélande, Roumanie, Brésil
- Même méthodologie
- 50000 adultes
- Prévalence vie
 - Bipolarité I : 0,6%
 - Bipolarité II : 1,4%
- Différent par pays (USA = 4,4%)
- 25% de tentatives de suicide

Psychothérapie

- Psychothérapies efficace ?
- Quelle psychothérapie est la plus efficace ?
- Quelles sont les ingrédients ?



Recherche en psychiatrie

- Diversité des méthodes
- Problèmes épistémologiques
- Flots de données