



Veille

Résultats

Réseau

Données
Probantes

Documentation

Forum

Le site des recherches fondées sur les pratiques psychothérapiques

Introduction

Bien que les médicaments psychiatriques aient été parmi les plus largement prescrits de tous les médicaments en médecine au cours de la dernière décennie, le maintien du niveau élevé de morbidité et de mortalité des troubles mentaux démontre le besoin urgent de meilleurs traitements. Un certain nombre de rapports récents détaillent l'état désastreux du développement des médicaments pour les maladies mentales (1-4). Le manque de nouvelles cibles validées, le pipeline appauvri en composés, l'absence de modèles animaux valides, le taux d'échec croissant d'essais cliniques, et les défis réglementaires ont tous été impliqués comme facteurs, avec le résultat final d'une retraite des investissements des firmes de placement financier et du développement médicamenteux par l'industrie.

Nonobstant les défis considérables à un moment où la plupart des investisseurs sont rétifs au risque, des possibilités intéressantes pour la découverte et le développement de traitements pharmacologiques sont en train d'émerger. Les résultats de la recherche ont identifié des nouvelles cibles moléculaires, des nouveaux objectifs cliniques, et de nouvelles utilisations des traitements actuels, y compris les combinaisons stratégiques de thérapies médicales et psychosociales, qui peuvent servir de base pour la prochaine génération de traitements pour les troubles mentaux. Les progrès dépendront non seulement de la traduction de cette nouvelle biologie en nouveaux traitements, mais aussi de la création d'une nouvelle culture pour accélérer cette traduction basée sur la normalisation, l'intégration et le partage des données par le biais de nouveaux partenariats. Ici, je discute les étapes nécessaires pour veiller à ce que il y ait une prochaine génération d'interventions plus efficaces pour la maladie mentale. Je vais d'abord suggérer quelques options à long terme, basées sur une nouvelle compréhension de la physiopathologie moléculaire des troubles mentaux, puis décrire quelques options à plus court terme, basées sur une nouvelle approche des syndromes cliniques.

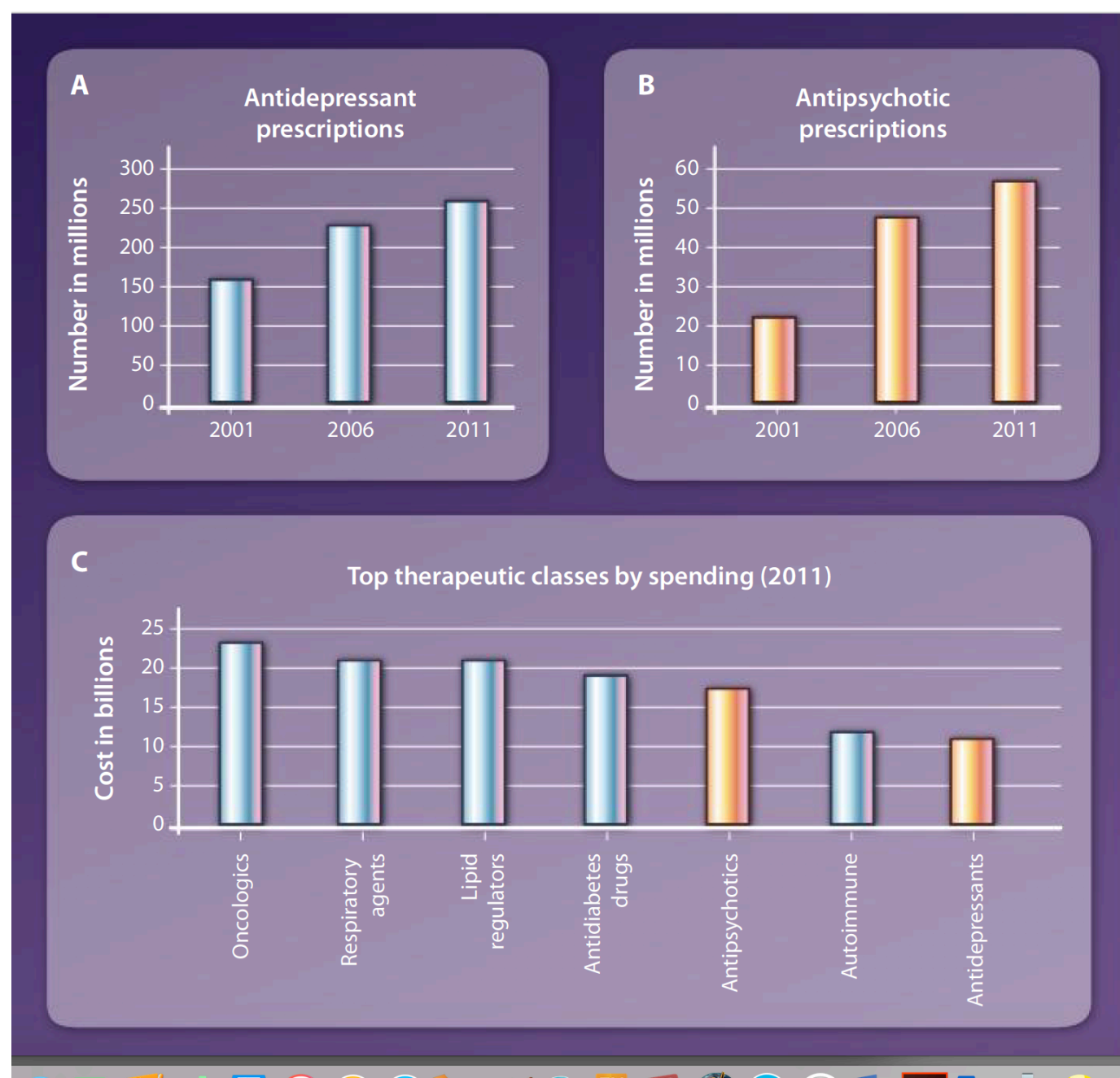


Fig. 1. **La croissance des médicaments psychiatriques.** Le nombre de prescriptions (en millions) en 2001, 2006 et 2011 pour les antidépresseurs (A) et les antipsychotiques (B) aux États-Unis est indiqué. (C) Mesurés en dépenses (en milliards), les antipsychotiques et les antidépresseurs se classaient aux cinquième et septième rangs pour toutes les classes de médicaments prescrits aux États-Unis, avec un marché combiné de plus de 25 milliards de dollars en 2011. Toutes les données sont fournies à titre gracieux par (5).

Des besoins non satisfaits

Les cinq dernières décennies peuvent apparaître, avec le recul, comme un âge d'or de la psychopharmacologie. Commenant par la découverte révolutionnaire des effets stabilisateurs du lithium sur l'humeur, les effets antidépresseurs de l'iproniazide (antituberculeux), et les effets antipsychotiques de la chlorpromazine (antinauséux), plus de 20 antipsychotiques et 30 antidépresseurs ont été commercialisés, avec des ventes combinées de plus de 25 milliards \$ aux États-Unis en 2011 (5) (Fig. 1). La psychopharmacologie a traversé une période de boom sans ambiguïté. À l'encontre de cette image de réussite, il y a plusieurs vrais inconvénients. Contrairement aux succès dans d'autres domaines de la médecine, ces dernières décennies n'ont pas vu des réductions de morbidité ou de mortalité pour les personnes atteintes d'une maladie mentale grave, y compris pour les troubles relativement courants tels que la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie. En dépit de l'augmentation de l'utilisation des médicaments et de l'expérience positive indéniable de certains fournisseurs et de certains patients, les études épidémiologiques ne montrent pas une réduction significative de la morbidité mesurée par la prévalence (6) ou de la mortalité telle que mesurée par le suicide (7). Un rapport récent de l'Europe décrit les troubles neuropsychiatriques comme le plus grand contributeur au fardeau de la maladie dans l'Union européenne (8). Une étude distincte du Royaume-Uni a récemment rapporté que, pour les personnes de moins de 65 ans, les maladies mentales représentent presque autant que la morbidité toutes les maladies physiques réunies (9). Bien que ce taux élevé de morbidité ait été attribuée à des taux de traitement en Europe faibles, les résultats de certains des plus importants essais parrainés par le gouvernement des États-Unis ont porté à réfléchir, avec des taux de rémission faibles souvent consécutifs au traitement avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (10, 11) et des taux élevés d'abandon avec des antipsychotiques (12). Et, peut-être le plus inquiétant, est que même lorsque les médicaments existants réduisent les symptômes, les effets sont lents et progressifs avec peu de preuve d'une amélioration du fonctionnement ou de la qualité de vie (13). La conclusion, même à partir d'une revue bienveillante des médicaments pour les maladies mentales graves est que les médicaments existants aident trop peu pour aller mieux et très peu pour obtenir bien.

Les personnes atteintes de maladies mentales ont besoin d'une nouvelle génération de traitements, mais d'où viendront-ils?

De nouvelles cibles moléculaires

Les cinq dernières décennies ont vu une révolution dans la génomique. Dans cette période, nous sommes passés de moins de 100 à plus de 3500 gènes de la maladie www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM, de ne rien savoir des variants communs comme des facteurs de risque à identifier plus de 1400 allèles associés à 165 maladies différents (14), et de la recherche de la séquence génomique premier consensus à reconnaître des formes multiples de la variation individuelle (15). Pour les troubles mentaux, la révolution génomique reste incomplète. Il y a maintenant plusieurs conclusions confirmées de variants communs pour la schizophrénie et le trouble bipolaire, qui confèrent un risque relativement global. Il y a aussi la découverte surprenante que des variantes structurelles rares, souvent *de novo*, sont associées à plusieurs troubles neurodéveloppementaux tels que l'autisme, lui conférant un risque modéré à élevé (16-20).

Comment passe-t-on des variantes génomiques à de nouveaux traitements? Il est curieux de constater que nombre des variantes communes associées au diabète ou aux maladies cardiaques identifiées par les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) correspondent effectivement à des cibles médicamenteuses connues (21). Ceci, bien sûr, soulève la possibilité que de nouveaux allèles soient également des cibles. Mais il existe un chemin long et risqué allant du variant génomique ou de la mutation à la cible.

Il est utile d'examiner ce qu'on entend par «cible» dans le domaine du développement des médicaments. Dans la plupart des domaines de la médecine, la cible désigne une protéine pro- intégrante de la physiopathologie du syndrome. Dans de nombreux domaines de la médecine, de nouvelles cibles émergent de la génomique. Un exemple, à partir d'un autre trouble qui émerge dans l'enfance, peut être utile. L'anémie falciforme est causée par une mutation dans l'hémoglobine adulte qui exclut la capacité de transporter l'oxygène (22). Ce n'est pas un problème dans la petite enfance, car l'hémoglobine fœtale est épargnée. Tôt dans la vie postnatale, l'expression accrue d'un facteur de transcription, BCL11A, réprime la production d'hémoglobine fœtale, et induit l'expression de l'hémoglobine adulte. Un allèle commun du gène BCL11A qui réduit l'expression de ce facteur de transcription protège partiellement les personnes atteintes de la mutation de la drépanocytose. En conséquence, BCL11A est une cible pour le développement de médicaments dans l'anémie drépanocytaire, un antagoniste de ce facteur de transcription devrait dé réprimer l'hémoglobine fœtale et permettre l'augmentation de la capacité de transporter l'oxygène.

Cet exemple est basé sur la compréhension des mécanismes de la maladie en question et, surtout, qu'une variante de la perte de fonction est protectrice. Comment cela se compare à nos conclusions dans la génétique de la maladie mentale? Nous manquons encore d'une compréhension fondamentale de la physiopathologie de l'une de ces maladies. L'observation la plus remarquable de la génétique des troubles mentaux est qu'aucun des scores des candidats de GWAS n'implique les suspects psychopharmacologiques, transporteurs ou récepteurs de monoamine habituels. Les signaux génétiques identifiés jusqu'à présent couvrent une large étendue de la biologie mais sont enrichis en gènes neurodéveloppementaux ou synaptiques (23). Pris ensemble, ces résultats commencent à indiquer de nouvelles voies impliquées dans la physiopathologie, suggérant une biologie entièrement nouvelle pour les troubles mentaux. Ce qui nous manque encore dans les études sur la génétique des troubles mentaux, ce sont des gènes comme BCL11A qui confèrent une protection. Ces gènes, ainsi que les allèles associés au risque de maladie, pourraient s'avérer être de nouvelles cibles importantes. À cet égard, les molécules qui modifient les modifications épigénétiques, protègent contre les facteurs de stress environnementaux ou les régulateurs de la transcription qui modifient les événements du développement peuvent s'avérer être la prochaine génération de cibles pour les maladies mentales. Et ceux-ci peuvent émerger non seulement d'études sur des sujets mais aussi d'études sur des jumeaux non affectés ou des populations résilientes. Par exemple, 70% des enfants avec une délétion chromosomique 22q11 qui ne développent pas de psychose peuvent être plus informatifs que les 30% qui le font. Nous devons également considérer que de nouvelles cibles peuvent émerger non seulement de la variation de l'ADN germlinal mais peut-être aussi de mutations somatiques (24, 25). Les changements somatiques ont donné certaines de nos meilleures cibles en oncologie, mais ont été entièrement négligés en tant que mécanisme de la maladie mentale.

La génétique psychiatrique peut-être encore à ses balbutiements, mais nous voyons certains candidats intéressants se dégager. Le canal calcique CACNA1 e (26, 27), le canal de potassium KCNH2 (28), vasoactif intestinal récepteur du peptide 2 (16), DISC1 (et d'autres voies conduisant à la signalisation AKT-mTOR) (29-31), et Ankyrin-3 (32) sont quelques-unes des nombreuses conclusions génétiques récentes qui pourraient servir de portails d'explorer des cibles druggable pour la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Pour l'autisme, en plus d'une série de gènes de protéines synaptiques, notamment Shank 3 (33), CNTNAP-2 (34) et Neurexin-1 (35), issus d'études génétiques, le récepteur mGlu5 est en cours d'étude comme cible potentielle. Il est important que nous ayons besoin d'une meilleure compréhension biologique de ces cibles supposées pour savoir quelle protéine est affectée, si la variation génétique confère un gain ou une perte de fonction et, en définitive, comment la variation génétique est liée à la physiopathologie de la maladie (comme dans l'exemple de BCL11A et de la drépanocytose). maladie). Même dans le trouble dépressif majeur, un trouble peu héréditaire dans lequel la génétique n'a pas été informative, des cibles moléculaires émergent des études post mortem chez des personnes décédées avec une dépression ou de molécules associées à un comportement de type dépression chez l'animal. Une gamme de telles protéines comprenant le facteur de croissance des fibroblastes 2 (36), P11 (37, 38), le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (39) et la neuritine (40) ou des facteurs trophiques impliqués dans la neurogenèse, tels que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), suscitent un intérêt considérable en tant que nouvelles cibles des antidépresseurs (41, 42).

La voie de la molécule cible vers le composé principal a de plus en plus utilisé un criblage à haut débit suivi d'une optimisation chimique pour développer un médicament candidat. Bien que ce processus soit traditionnellement du domaine de l'industrie, le réseau de centres de criblage de bibliothèques moléculaires des Instituts nationaux de la santé (NIH) (<http://mli.nih.gov/mli/mlp-overview>) a permis aux chercheurs universitaires avec une nouvelle cible pour créer des dosages à haut rendement et un criblage contre une bibliothèque diversifiée de petites molécules. Les scientifiques universitaires ont pu se concentrer sur les dosages phénotypiques et les maladies rares et négligées, pour lesquelles l'industrie risque de ne pas avoir un grand intérêt commercial. Ces ressources fournissent de nouveaux outils pour interroger des cibles moléculaires émergentes pour des maladies mentales ou des médicaments pour manipuler l'épigénome ou les facteurs de transcription. Dans un exemple récent, des chercheurs ont analysé 1000 composés en vue de déterminer leurs effets sur la neurogenèse afin d'identifier de nouveaux antidépresseurs potentiels (41)..

Même si nous identifions des cibles, développons des tests in vitro robustes pour le criblage et créons de petites molécules de tête pour les cibles, nous sommes confrontés à un défi considérable. De plus en plus, les troubles mentaux sont reconnus comme des troubles neurologiques du développement avec des changements survenant dans la vie fœtale ou au début de la vie postnatale, bien que les symptômes comportementaux ne se manifestent pas avant des années, voire des décennies (43). Cela signifie que même si nous pouvions trouver une cible moléculaire idéale impliquée dans la physiopathologie de la maladie, le moment idéal pour intervenir pourrait précéder l'apparition des symptômes de plusieurs années. Il est clair que nous aurons besoin de biomarqueurs pour détecter le risque ou les stades prodromiques de ces troubles bien avant que les symptômes ne se manifestent.

L'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (CSPi) est une nouvelle opportunité d'identifier les biomarqueurs et les voies physiopathologiques des troubles neurodéveloppementaux. Bien que les techniques permettant de dériver et de différencier ces cellules soient encore à optimiser, les CSPi provenant d'un petit nombre de sujets atteints de schizophrénie ont été amenées à se différencier en neurones (44). La valeur des CSPi deviendra probablement plus évidente en augmentant le nombre de neurones d'adultes porteurs de mutations rares très pénétrantes (par exemple, des délétions de 22q11 ou des duplications de 16p11) où des voies de développement anormales peuvent émerger. Cette approche a déjà été décrite pour une forme d'autisme syndromique appelée syndrome de Timothy causée par une mutation rare d'un gène du canal calcique (45). Lors de la différenciation des CSPi dérivées du patient en différents types de cellules, les astrocytes et autres cellules non neuronales ne doivent pas être négligés, en particulier étant donné que les astrocytes sont plus nombreux que les neurones du cerveau adulte et semblent jouer un rôle important dans la neuroplasticité (46).

De nouvelles cibles cliniques

Lorsqu'ils considèrent de "nouvelles cibles", la plupart des chercheurs cliniciens sont axés sur les symptômes cliniques (par exemple, les déficits de cognitifs dans la schizophrénie ou les déficits sociaux dans l'autisme). Du fait que les objectifs cliniques permettent généralement de reconnaître un besoin clinique non satisfait, ils sont un facteur crucial de développement d'un traitement. Et parce que les traitements qui répondent à des objectifs cliniques ne nécessitent pas nécessairement une compréhension de la physiopathologie, ils sont sans doute le fruit suspendu faible du développement d'un traitement. En effet, en psychiatrie, virtuellement tous les médicaments actuels doivent leurs origines à une observation clinique

ajustée plutôt qu'à la conception d'un médicament basée sur une cible moléculaire.

Les antidépresseurs à action rapide

Les 30 antidépresseurs disponibles aujourd'hui montrent une efficacité modeste après 6 semaines de traitement dans les essais cliniques randomisés. Pour un trouble qui représente le plus grand fardeau de maladies et une mortalité élevée, attendre 6 semaines pour des signes de réponse semble être vraiment une barre inférieure. Des études récentes avec la kétamine par voie intraveineuse semblent apporter la rémission d'une grave dépression, même dans le cas d'une dépression résistante au traitement, dans les 3 heures (47). Bien que cette rémission ne soit pas permanente et qu'il reste des questions sur la pertinence de la comparaison avec un placebo, ces résultats déplacent les poteaux de but, en suggérant qu'une nouvelle cible clinique pour la réponse au traitement antidépresseur pourrait et devrait être efficace dans les 3 heures. La kétamine n'est pas la réponse (en raison de l'abus de potentiel), mais la kétamine a fourni la preuve-de-principe que des antidépresseurs sûrs et efficaces en 3 heures devraient être réalisables. La démonstration récente de changements cellulaires dans les neurones hippocampiques dans les 3 heures suivant l'administration de la kétamine à des rats suggère un corrélat cellulaire potentiel de ces antidépresseurs rapides, ce qui donne un phénotype potentiel pour dépister les composés concernés (48, 49).

Agents cognitifs pour la schizophrénie

Une raison suggérée pour le manque de meilleurs résultats en santé publique pour les personnes qui souffrent de schizophrénie a été que des déficits cognitifs handicapants de la maladie ne sont pas traités par les médicaments antipsychotiques actuels (13). Les problèmes liés à la mémoire de travail, aux fonctions exécutives, et à l'attention sont souvent suffisamment sévères pour empêcher l'emploi ou la réussite scolaire, même chez quelqu'un qui n'a plus d'hallucinations ou de délire. Les médicaments qui pourraient traiter ces déficits cognitifs pourraient améliorer les chances de guérison complète de certaines des 60 millions de personnes atteintes de schizophrénie dans le monde entier. Un certain nombre de composants avec de nouveaux mécanismes d'action sont en développement clinique, basés sur les résultats d'études précliniques ou parfois d'observations cliniques (Tableau 1).

Interventions psychosociales et leurs composants

Un autre exemple de cible clinique émergente mérite une mention spéciale. La prévalence de l'autisme a augmenté, passant de 1 sur 1500 à 1 sur 88 au cours des deux dernières décennies (50). Beaucoup de ceux qui ont un diagnostic d'autisme n'ont pas le langage et restent gravement handicapés par ce trouble neurodéveloppemental, mais il n'y a pas de médicaments pour les symptômes de base (les déficits sociaux, les troubles du langage, et les comportements stéréotypés). Contrairement aux déficits moteurs et cognitifs de beaucoup d'autres syndromes neurologiques du développement, le noyau des déficits de l'autisme répond bien à des interventions comportementales intensives, ce qui démontre qu'ils sont donc malléables. Les composants de la sociabilité qui augmentent l'engagement social sont certainement une possibilité basée sur la recherche avec des animaux et des volontaires humains en bonne santé, mais cet objectif clinique commence tout juste à être développé comme une ressource pour les personnes atteintes d'autisme (tableau 1). Certains neuropeptides, tels que l'ocytocine et la vasopressine, peuvent accroître la motivation sociale et la cognition sociale (51). La drogue récréative MDMA a été proposée comme un composé prosocial (52). Les plus impressionnants sont les résultats récents avec l'arbaclofen (un agoniste GABA B) (53, 54) et un antagoniste du récepteur mGluR5 (55), deux nouveaux traitements pour le syndrome de l'X fragile, un trouble neurologique souvent associé à l'autisme. Bien que les effets de ces deux médicaments soient modestes, ils semblent améliorer l'engagement social. Encore une fois, l'aspect important de ces résultats est que l'engagement social est désormais une cible clinique réalisable avec des implications pour l'autisme, la schizophrénie, et potentiellement d'autres syndromes.

Neuroplasticité

Les troubles mentaux sont de plus en plus compris comme des troubles des circuits du cerveau. Bien qu'il reste des questions majeures sur les frontières et la spécificité de ces circuits, la neuro-imagerie a déjà commencé à cartographier les zones d'activité augmentée ou diminuée qui semblent être associées avec les symptômes de la psychose, de l'humeur, et des troubles anxieux (56). Les traitements basés sur la neuroplasticité, souvent maintenant appelée neuromodulation, requerront un ciblage attentif de circuits spécifiques. Dans les études animales, l'optogénétique (qui utilise la lumière pour modifier l'allumage neuronal chez des animaux éveillés, ayant des comportements) a fourni, un outil précis puissant pour manipuler les circuits (57). Nous manquons de moyens non invasifs pour manipuler les circuits précisément chez les humains, mais la stimulation magnétique transcrânienne régionale (SMT_r) a été montré modifier l'activité corticale et réduire modestement les symptômes dépressifs (58). Les approches invasives, telles que la stimulation cérébrale profonde (SCP), les zones cibles identifiées par neuro-imagerie montrent des effets plus substantiels (59). Bien qu'aucune de ces approches ne sera probablement largement diffusée pour la dépression légère à modérée, elles offrent une réelle promesse pour la dépression sévère invalidante qui est réfractaire aux autres traitements.

Récemment, plusieurs rapports d'amélioration clinique avec l'entraînement cognitif sur ordinateur ont suggéré que l'activation répétitive de circuits spécifiques peut être une forme efficace, non invasive de la neuroplasticité. L'amélioration cognitive peut être le futur du traitement psychiatrique, qu'il soit conduit par un jeu vidéo, par un dispositif, par une petite molécule ou, plus probablement, par une combinaison. La preuve se renforce que l'entraînement à des tâches dans la fonction exécutive peut améliorer les symptômes de la schizophrénie (60), l'entraînement au biais de l'attention peut atténuer les symptômes d'anxiété chez les adultes et les enfants souffrant de troubles anxieux (61), et que la thérapie cognitive basée sur l'ordinateur peut rivaliser avec les résultats observés avec un thérapeute (62). La durée de ces effets nécessite d'être démontrée. Les rechutes observées avec DBS ou SMT_r suggèrent que des changements dans la fonction cognitive, même lorsque ils sont corrélés avec l'activité modifiée du circuit observée avec la neuroimagerie, peuvent ou non être ciblés sur la physiopathologie de base. Néanmoins, l'entraînement cognitif offre une large diffusion, des horaires individualisés d'utilisation, et de façon présumée des faibles taux de toxicité.

De nouvelles approches pour de meilleurs traitements

Transformer le diagnostic. Un obstacle majeur au progrès a été le système diagnostique actuel basé sur le consensus des symptômes cliniques plutôt que sur la biologie qui les sous-tend. En effet, les données récentes de la génomique, de la neuro-imagerie , et des études longitudinales observationnelles suggèrent que la plupart des catégories de diagnostics actuelles (par exemple, la dépression, la schizophrénie et l'autisme) sont hétérogènes, avec des sous-groupes qui peuvent répondre différemment aux traitements actuels. Pourtant, les médicaments, en particulier les antidépresseurs et les classes de médicaments antipsychotiques, perpétuent le mythe selon lequel ce sont des troubles singuliers avec des traitements singuliers. C'est peut-être un cas où notre langage est devenu un obstacle au progrès. Une analogie avec le cancer peut être adaptée. L'oncologie est passée du diagnostic basé sur les symptômes cliniques, le tissu d'origine, et la pathologie à un diagnostic basé sur la signature moléculaire. Cette évolution, décrite comme la "médecine de précision", a lié les patients à des traitements plus ciblés résultant dans des résultats améliorés(63).

À quoi ressemblerait la médecine de précision dans le cas des troubles mentaux? Les biomarqueurs et les tests cognitifs promettent de stratifier les patients atteints de troubles mentaux, en identifiant les sous-groupes avec de meilleures réponses aux traitements, même existants. Une étude récemment achevée sur infliximab (Remicade), un anticorps anti-TNF, chez des patients déprimés présentant une élévation du taux de cytokines illustre cette approche (essai clinique NCT00463580) (64). Plusieurs essais en cours recherchent des biomarqueurs ou des schémas cognitifs permettant de prédire la réponse à des antidépresseurs spécifiques ou à une thérapie cognitivo-comportementale (<http://embarcutsouthwestern.edu>) (65, 67). Mais, tout aussi important, un nouvel effort sur les diagnostics basés sur les caractéristiques biologiques ainsi que sur les symptômes psychologiques peuvent constituer de nouvelles cibles thérapeutiques. Le projet Critères du domaine de recherche (RDoC) (<http://www.nimh.nih.gov/research-funding/rdoc/index.shtml>) a déjà commencé à identifier des cibles cliniques, telles que l'anhédonie (incapacité à éprouver du plaisir) et la mémoire de travail, qui peuvent être plus proches de la physiopathologie des troubles mentaux et, si elles sont correctement traitées, pourraient avoir une plus grande efficacité que les autres agents larges actuellement utilisés (68, 69).

Ce problème est essentiel pour améliorer les résultats. L'évolution actuelle du traitement suppose que tous les patients portant la même étiquette partagent la même pathophysiologie et devraient donc manifester des réponses comparables à un traitement donné. Il n'y a aucune preuve pour

soutenir cette hypothèse. L'approche RDoC va dans le sens de la médecine de précision pour les troubles mentaux en identifiant les déficits dans les fonctions basées sur les circuits et en ciblant les traitements sur les patients présentant un dysfonctionnement démontrable de la cible d'intérêt.

Les thérapies combinées.

Thérapies combinées. Alors que la plupart des autres maladies complexes, de l'hypertension au cancer, sont traitées avec des thérapies combinées, on s'attend curieusement à ce que des traitements uniques suffisent pour les troubles mentaux. En fait, la plupart des patients psychiatriques recevant des médicaments prennent plusieurs médicaments, mais il existe peu de preuves scientifiques permettant de guider l'utilisation de thérapies combinées dans la plupart des affections et il existe des problèmes substantiels d'adhésion aux médicaments combinés ou simples. Des traitements psychosociaux efficaces, tels que la thérapie cognitivo-comportementale, constituent souvent une alternative aux médicaments, bien que de plus en plus de preuves montrent que les traitements tant comportementaux que médicaux ont des effets sur la neuroplasticité. Une nouvelle opportunité est le développement de médicaments qui améliorent la thérapie cognitivo-comportementale. Par exemple, les patients atteints de phobies spécifiques qui reçoivent de la D-cyclosérine s'améliorent après deux séances de thérapie cognitivo-comportementale plutôt que de nécessiter 8 à 10 séances, avec des preuves de gains soutenus (70).

Traitements préférentiels.

Traitements préventifs. Enfin, les troubles mentaux sont de plus en plus considérés comme des syndromes neurodéveloppementaux. Tout comme l'infarctus du myocarde est une manifestation tardive de la cardiopathie ischémique, la psychose peut être une manifestation tardive de changements qui commencent beaucoup plus tôt dans le développement. Définir le prodrome ou l'état à très haut risque de la schizophrénie ou du trouble bipolaire est une priorité absolue pour la recherche. Il n'existe pas encore d'équivalent calculateur de risque pour la psychose et l'infarctus du myocarde, mais pas moins de 30% des adolescents sur le chemin de la psychose peuvent être identifiés à l'aide des outils de diagnostic actuels, largement axés sur les changements cognitifs précédant la psychose (71). Quelle sera l'intervention pour anticiper la conversion à la psychose? Les premiers essais de médicaments antipsychotiques ont été décevants (72). Mais les neurotechnologies, telles que l'entraînement cognitif ciblé, qui affinent les fonctions exécutives (mémoire de travail, rappel verbal) peuvent s'avérer plus acceptables et plus efficaces que les médicaments contre le prodrome de la schizophrénie (72) et se sont déjà révélées utiles pour prévenir la dépression (73). Les approches de neuroplasticité et de neurotechnologie, basées sur les modèles actuels de recrutement de la plasticité dans le développement, peuvent devenir une stratégie dominante de prévention de la psychose à une époque où nous comprenons que le traitement est une forme de prévention efficace.

UNE NOUVELLE CULTURE DE DÉCOUVERTE

Pour réussir à l'avenir, il faudra non seulement changer notre travail, mais aussi notre façon de faire de la recherche. Alors que les sociétés pharmaceutiques abandonnent le développement de médicaments psychiatriques, il est clair que les dernières décennies de développement de composés «me-too» basés sur des composés existants ne fonctionnent plus. Paul et ses collègues (74) ont décrit la nécessité d'un nouveau paradigme pour le développement de médicaments basé sur le principe de «l'échec rapide», à savoir la validation de principe avant de procéder à des essais de phase 3 coûteux. L'essence de cette approche consiste à valider une cible chez l'homme et à démontrer comment un nouveau composé engage cette cible avant de lancer un essai clinique à grande échelle (Fig. 2).

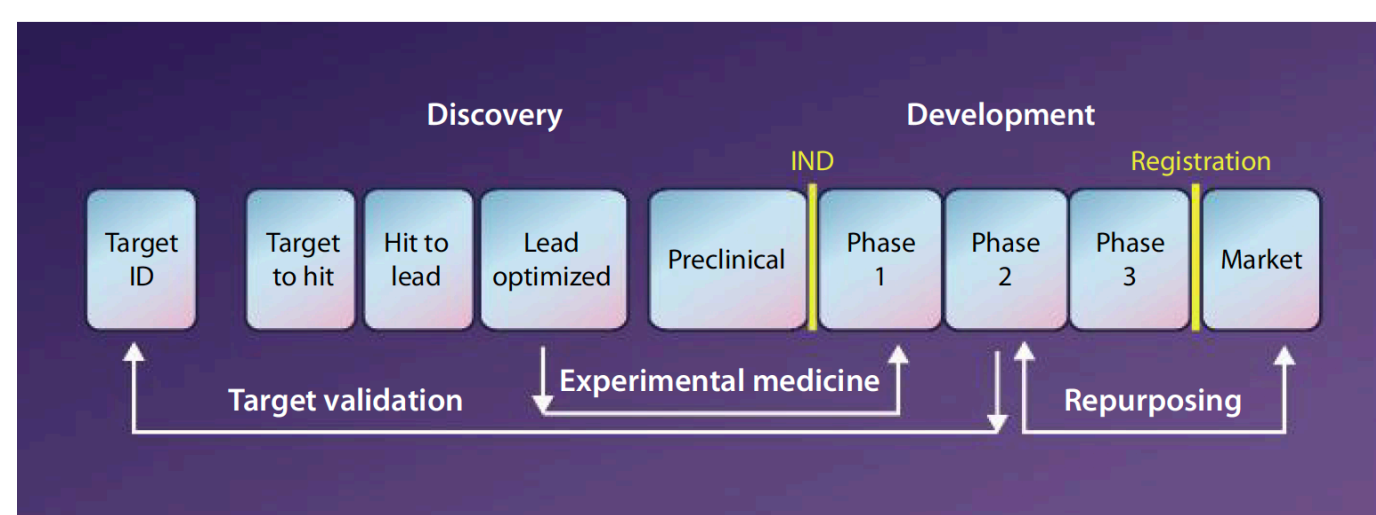


Fig. 2. Pipeline de développement de médicaments. Le pipeline canonique pour le développement de médicaments ne fonctionne pas pour les troubles mentaux. Une nouvelle stratégie axée sur la validation de la cible, la médecine expérimentale et la réaffectation est nécessaire. La validation de cible teste si un composé engage la cible présumée et si ce mécanisme d'action est impliqué dans la maladie. L'approche de la médecine expérimentale amène rapidement les patients à déterminer si une cible du composé principal est efficace. Dans cette nouvelle construction pour le développement de médicaments, le médicament est une sonde, l'accent est mis sur la cible et le succès peut être défini par un «échec rapide». La réutilisation de médicaments est un moyen encore plus rapide d'avancer en identifiant les nouveaux effets bénéfiques des médicaments approuvés.

Médecine expérimentale

Pour la recherche universitaire, l'accent sur la validation de principe peut être développé dans des essais de «médecine expérimentale». Cette approche nécessite des essais en profondeur et de petite envergure pour démontrer l'engagement ciblé, la sécurité et les premiers signes d'efficacité. La médecine expérimentale passe rapidement aux études humaines avec des biomarqueurs, y compris des mesures d'imagerie et physiologiques, afin de démontrer les effets biologiques et l'engagement des cibles. En l'absence de tels marqueurs, on ne peut pas déterminer la dose efficace, c'est-à-dire qu'un résultat négatif pourrait refléter un engagement insuffisant de la cible et un résultat positif pourrait refléter des effets non conformes à la cible. Les scientifiques universitaires peuvent jouer un rôle critique dans ce type d'études, en amenant un nouveau composé à poursuivre son développement clinique ou en démontrant qu'un échec est rapide pour une nouvelle cible dans cette population atteinte. Un changement de perspective important, quoique subtil, est nécessaire. Les progrès scolaires se mesurent généralement aux résultats positifs des publications. Alors que 80% des composés échouaient en phase 2 (2) et 70% des revendications de validation de cible préclinique paraissant non répétables (75), le domaine a besoin de plus de rigueur, les progrès étant définis à la fois par des données négatives informatives et par des résultats prometteurs d'une nouvelle avancée thérapeutique.

La réorientation

Bien entendu, les progrès réalisés dans le développement thérapeutique reposaient sur des connaissances cliniques approfondies reconnaissant, par exemple, qu'un antihistaminique ou un médicament antituberculeux conférait des effets «non ciblés» aux personnes souffrant de maladie mentale. Ces types de connaissances cliniques pourraient continuer à conduire à des percées dans le futur, en particulier lorsque de nouvelles entités moléculaires apparaissent pour le cancer et les maladies infectieuses. En fait, à court terme, il semble probable que le développement du traitement proviendra davantage de la réutilisation de composés que du développement de nouvelles entités moléculaires. Cela est particulièrement intéressant à présent, car certaines des molécules cibles émergentes pour la physiopathologie de la maladie mentale disposent actuellement de composés développés pour d'autres indications. Par exemple, les statines ayant des effets sur la voie mTor et les médicaments ayant des effets sur les voies inflammatoires peuvent avoir une valeur inattendue pour la maladie mentale. Le rapport récent sur des composés anti-inflammatoires atténuant les effets antidépresseurs des ISRS chez la souris et l'homme est à la fois contre-intuitif et provocateur, ce qui suggère que les cytokines dans le cerveau, contrairement à la périphérie, pourraient être augmentées par un traitement antidépresseur (76). De plus, plusieurs sociétés abandonnant leurs principaux composés pour les maladies mentales, les scientifiques universitaires ont donc une chance unique de réutiliser des agents qui ont déjà dépassé les premiers obstacles du développement de médicaments. C'est le moment idéal pour créer une «armoire à pharmacie» pour les composés qui semblent prometteurs mais ne seront plus développés par l'industrie, comme l'a récemment annoncé le plus récent institut du NIH, le Centre national pour l'avancement des sciences translationnelles (<http://www.ncats.nih.gov/research/reengineering/rescue-repurpose/therapeuticuses/therapeutic-uses.html>) (77, 78).

Le fardeau des maladies mentales sur la santé publique oblige à développer de meilleurs traitements. Du côté de la recherche, cela nécessitera un changement fondamental dans notre approche de la découverte du traitement, qu'il s'agisse d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle technologie (par exemple, un traitement comportemental cognitif ou un dispositif). La normalisation, l'intégration et le partage des données seront essentiels à l'avenir. Plusieurs efforts sont déjà en cours pour fournir des mesures standard pour les évaluations cliniques et des bases de données pour l'intégration des données pertinentes issues de multiples études (<http://www.cdisc.org>). Le partage des données sera important non seulement pour accélérer la découverte, mais aussi pour faciliter la réplique.

Des rapports récents suggèrent que nombre de résultats de laboratoires universitaires ne peuvent pas être reproduits par des scientifiques de l'industrie (79, 80). Même si les résultats peuvent ne pas être reproduits dans un laboratoire indépendant pour de nombreuses raisons, le partage de données et de réactifs standardisés devrait accroître la rigueur et la reproductibilité des études précliniques et cliniques.

Les partenariats qui favorisent le partage précompétitif de composés ainsi que de données entre les universités, les fondations, l'industrie et le gouvernement serviront probablement les intérêts publics et privés, comme nous l'avons vu dans l'industrie des semi-conducteurs. Nouveaux modèles, tels que Arch2POCM (81), la Fondation pour le NIH Biomarkers Consortium (<http://www.biomarkersconsortium.org>) (82) et l'Innovation Medicines Initiative (83) pourraient devenir l'avant-garde d'une nouvelle culture fondée sur l'accélération de la découverte de médicaments pour le bien public. Fait important, dans la mesure où des efforts tels que Arch2POCM se concentrent sur la validation de la cible plutôt que sur le développement de médicaments, ils peuvent élargir l'espace de découverte préconcurrentiel avec des avantages pour tous les participants, en particulier les patients (83).

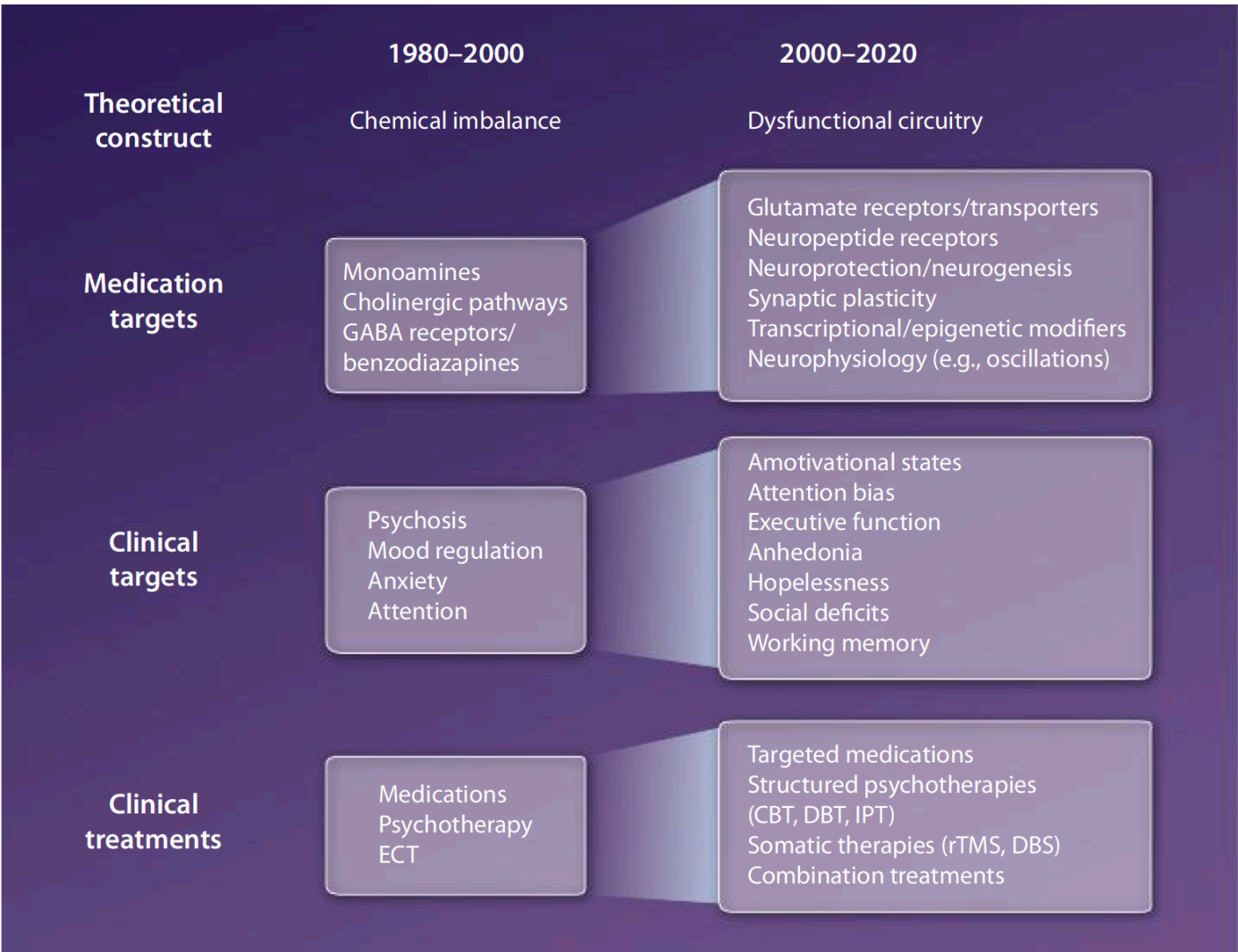


Fig. 3. Nouvelles opportunités pour le développement du traitement. L'énorme expansion du portefeuille de médicaments pour les troubles mentaux entre 1980 et 2000 s'est limitée à un espace de biologie relativement étroit. Au cours de la dernière décennie, un nouvel accent mis sur la génétique et la neurobiologie de ces troubles a généré une gamme de nouvelles cibles pour les traitements de prochaine génération. En outre, les grandes catégories de symptômes (analogues à de la fièvre ou à de la douleur) cèdent la place à des symptômes cliniques plus ciblés qui recoupent les domaines de diagnostic actuels (par exemple, l'Anhédonie et les problèmes sociaux). Et les options de traitement limitées sont en train de s'élargir pour inclure des interventions comportementales ciblées diffusées via de nouveaux médias, des traitements somatiques innovants basés sur un dysfonctionnement du circuit identifié et des combinaisons stratégiques (tels que des stimulants cognitifs pour améliorer l'impact de la thérapie comportementale cognitive). ECT, thérapie électroconvulsive; TCC, thérapie cognitivo-comportementale; TCD, thérapie comportementale dialectique; TPI, thérapie comportementale interpersonnelle; SMTr, stimulation magnétique transcrânienne; DBS, stimulation cérébrale profonde.

CONCLUSIONS

En dépit de l'état de découverte désastreux perçu en psychiatrie, les possibilités de développement de nouveaux traitements sont abondantes, rompant avec un héritage d'incrémentalisme pharmacologique renforcé par un marketing exubérant. Il est ironique de constater que, alors que la science s'est étendue de manière aussi spectaculaire depuis l'espace biologique étroit de 1980-2000 jusqu'à cette nouvelle biologie de la décennie en cours (Fig. 3), le secteur privé semble être infecté par un sentiment de catastrophe et de morosité pour la recherche et le développement.

La génomique fournit de nouvelles cibles moléculaires potentielles presque tous les mois, l'épigénomique constitue une nouvelle frontière pour le développement de médicaments et les technologies iPSC fournissent les outils nécessaires à l'étude des troubles du développement neurologique. Au cours des deux dernières années, les antidépresseurs à action rapide, les activateurs cognitifs et les composés prosociaux sont devenus des classes de traitements entièrement nouveaux. De nouvelles cibles cliniques, telles que l'anhédonie, et de nouveaux biomarqueurs, tels que les cytokines et l'imagerie fonctionnelle, permettent la stratification des populations de patients pour une meilleure réponse clinique. Et la réutilisation et la récupération des composés existants, si utiles dans le passé pour les troubles mentaux, sont en train de renaître.

Les progrès nécessiteront une coopération accrue entre les secteurs public et privé. À mesure que l'industrie passera de la psychiatrie à des domaines perçus comme présentant moins de risques, les scientifiques gouvernementaux et universitaires devront catalyser la découverte de cibles moléculaires et cliniques. Le passage des monoamines à la nouvelle biologie désorientera certains, mais l'histoire identifiera probablement la transition actuelle comme un nouveau chapitre en retard pour la psychopharmacologie universitaire. L'industrie peut également jouer un rôle essentiel en partageant des composés et des données qui ont été mis de côté, permettant à la communauté universitaire de rétablir la valeur et offrant un nouvel espoir aux personnes atteintes de maladie mentale.

Il est important de réaliser que de nouveaux traitements, même efficaces, ne peuvent modifier la morbidité ou la mortalité que si l'accès, l'aide financière et l'intégration aux soins de santé sont disponibles. Aux États-Unis, les personnes atteintes d'une maladie mentale grave (troubles psychotiques et troubles de l'humeur invalidante et d'anxiété) meurent 8 ans plus tôt que le reste de la population (84). Alors que le suicide est plus fréquent chez les personnes atteintes d'une maladie mentale grave, la plupart décèdent de maladies cardiovasculaires ou des conséquences du diabète, qui ne sont pas traitées de manière adéquate. Bien que les personnes atteintes de maladie mentale grave présentent un taux de tabagisme deux fois plus élevé et une obésité supérieure de 50% (85), peu d'entre elles bénéficient de soins médicaux adéquats en dehors de leurs soins psychiatriques. En effet, mesurés par la morbidité globale et la mortalité prématurée, ces 7% de la nation (6) peuvent souffrir des plus grandes disparités en matière de santé de tous les groupes minoritaires. Une importante opportunité et un besoin urgent de développement des traitements se trouve dans une meilleure intégration des traitements médicaux et psychosociaux avec les soins de santé généraux pour les personnes souffrant de maladie mentale grave. Cette approche, qui peut améliorer l'observance des traitements pour les troubles mentaux et de meilleurs soins de santé pour les maladies chroniques fréquentes, constituera une étape importante pour réduire non seulement la morbidité et la mortalité, mais également les coûts de la maladie mentale.