



# LES PROMESSES DE LA PSYCHIATRIE DE PRÉCISION

## THE PROMISES OF PRECISION PSYCHIATRY

Maël LEMOINE\*

### RÉSUMÉ

La médecine de précision a bouleversé le paysage de la recherche depuis le début des années 2000. Sa déclinaison en psychiatrie, la « psychiatrie de précision », a poursuivi essentiellement trois directions de recherche : les facteurs de risque génétique scrutés dans les études d'association pangénomique, la redéfinition des modules fonctionnels impliqués dans les troubles mentaux au travers du projet *Research Domain Criteria*, et le repositionnement pharmaceutique. Quoique les résultats soient mitigés, ce paradigme a l'avantage d'avoir abattu certains présupposés du paradigme précédent de la recherche biologique en psychiatrie.

### MOTS-CLÉS

Psychiatrie de précision, RDoC, DSM, Psychiatrie biologique.

### ABSTRACT

Precision medicine is a game changer for medical research since the early 2000s. Its psychiatric version, *precision psychiatry*, has essentially engaged in three different research programs: genome-wide association studies, focusing on risk factors for mental disorders; *Research Domain Criteria*, focusing on constructs involved in mental disorders; and drug repurposing. Even if successes are far from dramatic, this paradigm has the advantage of questioning some of the presumptions of the previous paradigm in biological research in psychiatry.

\* Professeur, philosophie des sciences médicales, Université de Bordeaux  
mael.lemoine@u-bordeaux.fr

### KEYWORDS

Precision psychiatry, RDoC, DSM, Biological psychiatry.

\* \* \*

### INTRODUCTION

Depuis le début des années 2000, est apparue dans le discours des instituts de recherche une grappe d'expressions comme « médecine personnalisée », « médecine de précision », « médecine stratifiée » ou « médecine des 4P ». Si l'on s'en réfère à la réalité des pratiques ainsi décrites ou annoncées, et non pas au seul sens que nous voudrions attacher à ces différents mots, ces termes désignent une seule et même chose : essentiellement le fait de se tourner vers des outils de traitement de données massifiées pour découvrir ou manipuler des interactions complexes entre molécules, avec pour effet principal de modifier plus ou moins profondément la définitions des classes d'individus qui doivent utiliser des traitements connus ou innovants. Le fer de lance de cette révolution est le traitement par anticorps monoclonal (Lemoine à paraître). Son domaine privilégié est la cancérologie. Ce mouvement a incontestablement connu quelques beaux succès, même s'il y a loin des promesses à la réalité d'une médecine de précision.

Quoique tard venue à la médecine de précision, la psychiatrie n'est pas demeurée en reste. Si elle avait principalement donné lieu des pratiques de *drug repurposing*, c'est-à-dire de redéfinition de l'usage de traitements connus, la psychiatrie a annoncé sa révolution en 2014, dans un article de Thomas Insel, alors directeur du National Institute for Mental Health (NIMH). Cet article se présente à la fois comme un bilan rapide des dernières années en recherche neurobiologique en psychiatrie, et un programme de recherche pour la décennie à venir (Insel 2014). Je prends ce texte pour point d'appui de mon analyse des promesses de la psychiatrie de précision, en distinguant trois directions



majeures de la recherche psychiatrique contemporaine qui s'inscrivent dans ce paradigme : la recherche sur les facteurs de risque génétique, la recherche sur les entités théoriques qu'il s'agit d'étudier en psychiatrie, et la recherche sur l'optimisation des traitements.

## I. LES ÉTUDES D'ASSOCIATION PANGÉNOMIQUE (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES, GWAS)

Devenues conceptuellement et financièrement accessibles depuis la réussite du projet de séquençage du génome humain, c'est-à-dire depuis le début de la décennie 2000, les techniques de séquençage à haut débit ont introduit un nouveau modèle expérimental dans la recherche sur les maladies. En remplacement de la méthode du gène candidat, qui consistait à s'appuyer sur l'hypothèse qu'un gène identifié pouvait jouer un rôle dans la survenue d'une maladie donnée, les études d'association pangénomique permettent d'examiner l'intégralité des gènes afin de définir l'association de chacun d'eux avec cette maladie. Cette méthode est loin d'avoir produit la révolution dans nos connaissances attendue par beaucoup. Elle a toutefois connu de beaux résultats dans certains domaines, cependant assez limités, et elle continue d'être utilisée aujourd'hui et présentée comme une technique de pointe. Si elle s'est améliorée par une précision accrue du séquençage, une augmentation des cohortes de patients et une amélioration des modèles théoriques et des algorithmes, il est assez largement accepté que cette méthode a surtout fait surgir un paradoxe, celui dit de *l'héritabilité perdue* (*missing heritability*). En termes simples, alors que l'ensemble des gènes a été examiné, on ne parvient pas à isoler les gènes individuels responsables de traits dont les variations sont souvent biologiquement héréditaires pour une large part. Des polémiques, des appels à un changement de paradigme agitent régulièrement les grandes revues scientifiques, comme *Nature* ou *Science*, qui ont porté ce paradigme de recherche.

Il n'y avait aucune raison que la psychiatrie ne suive pas le mouvement. Au moins trois troubles mentaux dont l'héritabilité est établie, la dépression majeure, le trouble bipolaire et la schizophrénie, ont donné lieu à des études d'association pangénomique. Ces études ont pour l'essentiel confirmé l'implication de gènes déjà connus dans la vulnérabilité à chacune de ces maladies. Elles ont également permis de voir émerger des gènes nouveaux, dont l'influence est néanmoins modeste. En 2016, un article a fait grand bruit en mettant au jour un gène *C4* dont l'implication dans certaines formes de schizophrénie était jusque là inconnue (Sekar *et al.*,

2016). Mais un survol de l'ensemble de cette littérature met en évidence le même problème que pour les autres études d'association pangénomique : en psychiatrie, comme ailleurs, la moisson de nouveaux gènes est décevante. Soit il s'agit de nombreux gènes avec un effet très faible, soit le nombre de nouveaux gènes est lui-même faible... soit les deux à la fois (Levinson *et al.*, 2014). Au moins une conclusion s'impose à mes yeux. Si les études d'association pangénomique sont décevantes en psychiatrie, elles ne le sont pas essentiellement pour des raisons propres à la psychiatrie, puisque la situation est identique dans toutes les disciplines médicales. Cela n'empêche pas néanmoins que la psychiatrie présente un cas particulier et des difficultés supplémentaires, qui pourraient être résumés par la notion de « complexité ». J'ai défendu la thèse que cette complexité supplémentaire vient pour une grande part, mais pas seulement, de l'hétérogénéité des cohortes de patients, dont de nombreux psychiatres ont depuis longtemps mis en cause les critères de recrutement, essentiellement fondés sur le *Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux* (DSM) (Lemoine 2016b).

## II. LA REMISE EN CAUSE DES SYNDROMES PSYCHIATRIQUES

Une critique sans appel de la recherche fondée sur les entités diagnostiques du DSM a été justement menée par le NiMH sous l'impulsion de Thomas Insel, et un modèle alternatif mis en œuvre sous la direction de Bruce Cuthbert à partir de 2008. Ce modèle est appelé *Research Domain Criteria* (RDoC). Son importance est considérable dans le financement de la recherche, jusqu'alors essentiellement fondé sur un indice consensuel de sérieux : l'utilisation des critères traditionnels du DSM pour l'inclusion des patients dans les cohortes des études. Il s'agit désormais de ne plus financer aucune étude dont la cohorte serait définie par ces seuls critères d'inclusion : c'est un choix majeur, car le NiMH est de loin le principal financeur public de la recherche psychiatrique dans le monde.

L'inspiration du RDoC est que le critère d'inclusion doit essentiellement être défini par une entité théorique (*construct*) et deux niveaux d'étude, gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportement, expérience subjective (*self-report*). En d'autres termes, il s'agit d'étudier un module fonctionnel, par exemple, le système de valence négative anxieuse, par la corrélation entre ses manifestations à deux niveaux, par exemple, le comportement et l'expression des gènes (NiMH, s. d.). L'ensemble de la recherche psychiatrique doit donc s'attacher à couvrir l'ensemble des entités théoriques



pertinentes en psychiatrie, sans s'intéresser pour le moment à leur regroupement dans les différents syndromes psychiatriques.

Ce projet n'a pas été initialement présenté comme la « psychiatrie de précision ». Il n'était en effet pas conçu pour exploiter des possibilités nouvelles ouvertes par le séquençage à haut débit et la puissance de calcul des ordinateurs, mais plutôt, pour s'attaquer à un problème qui n'est certes pas spécifique à la psychiatrie, mais qui est particulièrement aigu en psychiatrie, celui de la définition même des entités nosologiques, largement étudié par les philosophes, souvent en collaboration avec les psychiatres (Kendler, 2012 ; Kendler, et Parnas, 2015 ; Zachar *et al.*, 2014 ; Zachar, 2014).

Il y a donc un effet d'opportunité certain à redéfinir le projet RDoC comme la « psychiatrie de précision ». Ce qui suscite la plus grande perplexité à ce sujet, c'est le fait que la médecine de précision, repose sur un « quadrillage » préalable des mécanismes des maladies, à partir duquel il est possible de chercher à étudier les réponses aux différents traitements disponibles ou à inventer de nouveaux traitements. En oncologie par exemple, on sait localiser la population cellulaire tumorale. En psychiatrie, le projet RDoC ne fait pas de cette localisation un préalable sur lequel s'appuyer, mais au contraire, un objectif à atteindre : les entités théoriques doivent, finalement, s'incarner « quelque part ».

Il y a de ce fait non pas un mensonge, mais au moins un tour de passe-passe, à sous-entendre que la psychiatrie *aussi* connaît sa révolution vers la médecine de précision. Si c'est vrai, elle part de bien plus loin que le reste de la médecine, et ne présente sans doute pas autant de garanties aux promesses qu'elle caresse.

### III. LE « DRUG REPURPOSING »

La recherche pharmaceutique a connu une crise en psychiatrie à partir du début des années 2000. Au moins en partie faute d'avoir cherché des traitements innovants, en partie aussi faute de succès dans les traitements innovants testés, elle s'est cantonnée finalement au développement de ce que l'on appelle les « *me-too drugs* », c'est-à-dire, les variations mineures de molécules bien connues, avec l'espoir que les effets sur la maladie et les effets secondaires seront un peu différents. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent un bon exemple de cette stagnation. Par ailleurs, l'efficacité de ces molécules dans la dépression a eu le temps d'être évaluée, plutôt à la baisse, au point qu'il est parfois question de ne plus les rembourser ou de limiter leur prescription à des populations beaucoup plus ciblées. L'étude épidémiologique STAR\*D estime

ainsi à 30% le taux de rémission des patients dépressifs sous un premier traitement, et à 60% le taux de rémission après quatre traitements successifs.

Devant ce double constat – moins d'investissement dans des molécules innovantes, efficacité peu satisfaisante des traitements –, la recherche psychiatrique s'est lancée dans la *stratification*, c'est-à-dire, la redéfinition de populations de patients beaucoup plus spécifique que les entités nosologiques classiques, mais également, beaucoup plus pragmatique. En d'autres termes, il s'agit de redéfinir les populations en fonction du statut « répondeur » ou « non-répondeur » aux différents traitements disponibles. Cette approche, typique de la médecine de précision et parfois appelée *théranostique*, consiste à découvrir des marqueurs associés non pas à un diagnostic, mais à une réponse thérapeutique.

Certains de ces marqueurs sont cognitifs, comportementaux ou psychiques, et sont connus depuis assez longtemps, quoique davantage de manière empirique que scientifique. D'autres marqueurs, biologiques, sont également bien connus et sont assez solides, comme les marqueurs de la maladie de Cushing. D'autres, comme certains gènes, l'hypercortisolémie, le profil d'activation du cortex préfrontal, sont également connus pour jouer un rôle, souvent assez modeste, mais incontestablement prédictif.

La psychiatrie de précision s'engage donc dans la recherche de biomarqueurs innovants, pour l'instant sans succès majeur (Schneider et Prvulovic, 2013). Mais elle s'engage aussi dans une forme d'empirisme systématique ou de criblage pharmacologique à grande échelle. Ainsi, dans le projet *connectivity map* (Lamb *et al.*, 2006), qui n'est pas cantonné à la psychiatrie, il s'agit d'étudier la réponse de cellules à des centaines de molécules connues, sans *a priori* sur les indications. Une benzodiazépine peut se retrouver prescrite dans la sclérose en plaque et un traitement anti-inflammatoire, dans la schizophrénie.

Les résultats ne sont pas spectaculaires, mais le pragmatisme qui préside à de telles tentatives a au moins l'avantage de démonter certaines constructions artificielles qui servaient de base à des illusions sur l'efficacité des traitements en psychiatrie : sans doute, les promesses sont-elles assez convaincantes pour que les chercheurs acceptent de lâcher la proie pour l'ombre, et acceptent enfin de reconnaître les limites des traitements en psychiatrie à ce jour.

### CONCLUSION

Le bilan de l'engagement dans la « psychiatrie de précision » est incontestablement fort modeste, mais il ne



doit pas être balayé d'un revers de la main, et surtout pas sur la base de présomptions théoriques sur la nature des troubles mentaux, comme on le fait souvent et de manière indifférenciée, qu'il s'agisse de recherche pharmacologique, de recherche en imagerie ou de recherche sur les modèles animaux (Lemoine, 2016a).

Certaines directions de la psychiatrie de précision, plus spéculatives, méritent aussi d'être mentionnées, même si leurs résultats sont encore moins probants. Je veux parler des modèles complexes fondés sur la biologie des systèmes et appliqués au fonctionnement d'ensemble du cerveau (Rolls et Deco, 2011), mais aussi, de ce que l'on appelle les « études d'association panphénomique », qui scrutent l'ensemble des traits de la maladie mentale, pour les corrélérer avec toutes sortes d'autres traits,

génétiques aussi bien qu'environnementaux ou sociaux (Hebbring *et al.*, 2015).

La recherche est plus souvent agitée par des slogans mal définis responsables d'engouements multiformes, que par l'apparition d'une technologie innovante qui rebat les cartes. « Médecine de précision » est un slogan mal défini. « Psychiatrie de précision » ajoute encore à la confusion du terme. Cependant, ces cotes conceptuellement mal taillées ont l'avantage de remettre en cause des habitudes intellectuelles souvent sous-optimales. C'est le cas de la psychiatrie de précision, dont l'avènement doit sans doute être salué pour cela, quoiqu'avec une arrière-pensée critique. Il n'est pas pour autant interdit d'espérer qu'elle apportera du bon pour certains patients. ■