

# Neurotransmission, psychotropes et marqueurs : interactions historiques et épistémologiques

Jean-Claude Dupont – Université de Picardie Jules Verne, Amiens

Séminaire PHITECO  
Compiègne 23-27 janvier 2023

Séminaire PHITECO. Compiègne, 23-27 janvier 2023

Jean-Claude Dupont  
Centre d'histoire des sociétés, des sciences et des conflits (CHSSC-EA 4289)  
Département de philosophie, UFR de sciences humaines et sociales et philosophie  
Université de Picardie Jules Verne  
Pôle Citadelle 10 rue des Français libres 80080 AMIENS  
[jean-claude.dupont@u-picardie.fr](mailto:jean-claude.dupont@u-picardie.fr)

## Neurotransmission, psychotropes et biomarqueurs : des histoires entrelacées

- \* La biomédecine est le résultat d'histoires entrelacées
- \* Pb: rendre compte d'une double interaction
  - \* - entre les maladies neurologiques et maladies psychiatriques
  - \* - entre les outils thérapeutiques, outils d'exploration et outils de diagnostic
- \* Comprendre la valeur heuristique et les limites d'une théorie, la neurotransmission chimique, dans l'histoire des psychotropes et des biomarqueurs

La biomédecine est le résultat d'histoires entrelacées. Dans le domaine cérébral, sur le plan historique, il s'agit de rendre compte d'interactions complexes, entre les maladies neurologiques et maladies psychiatriques d'une part, et entre les outils thérapeutiques, outils d'exploration et outils de diagnostic d'autre part. Sur le plan épistémologique, il s'agit de comprendre la valeur heuristique et les limites d'une théorie, la neurotransmission chimique, dans l'histoire des psychotropes et des biomarqueurs.

Pour montrer ces interactions, par commodité, on envisagera séparément l'histoire de la neurotransmission, puis dans une seconde partie l'histoire des psychotropes, puis enfin l'histoire des biomarqueurs, plus spécialement en psychiatrie.

Première partie

# Histoire de la neurotransmission

## La neurotransmission : un point de départ

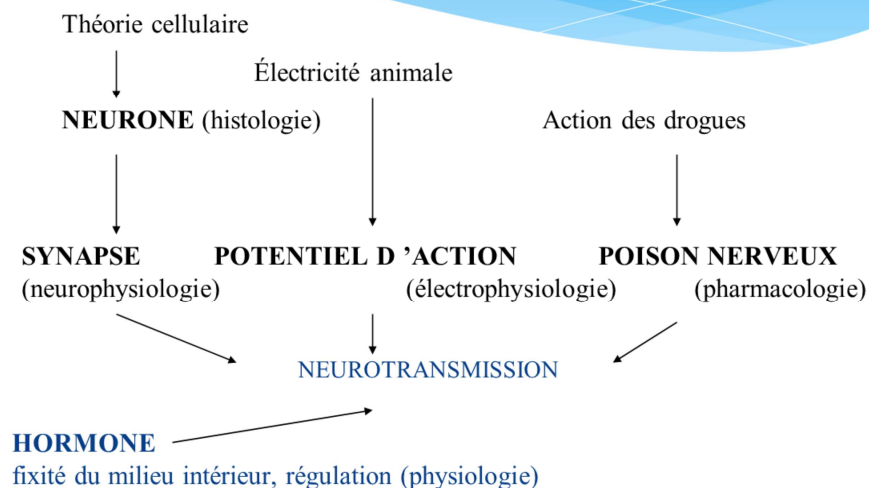
- \* « Il doit se former,
  - soit une sécrétion stimulante sous la forme peut-être d'une couche fine d'ammoniac ou d'acide lactique ou de quelle qu'autre substance à la surface du tissu contractile de telle sorte qu'une excitation violente du muscle ait lieu
  - soit une influence électrique ».

Emil Du Bois-Reymond (1877)

Les deux hypothèses de la neurotransmission, chimique ou électrique, ont été formulées par l'électrophysiologiste allemand Emil Du Bois-Reymond : « Il doit se former, soit une sécrétion stimulante sous la forme peut-être d'une couche fine d'ammoniac ou d'acide lactique ou de quelle qu'autre substance à la surface du tissu contractile de telle sorte qu'une excitation violente du muscle ait lieu, soit une influence électrique ». (Bois-Reymond 1877).



## La neurotransmission : construction de la problématique



La neurotransmission est une notion élaborée, dont l'origine historique n'est compréhensible qu'à partir d'un réseau conceptuel construit au XIXe siècle. Il faut en effet d'abord se rappeler la difficile émergence des concepts de neurone, de synapse et de potentiel d'action. C'est Charles Scott Sherrington qui, pour expliquer l'arc réflexe, avait introduit le terme de synapse et était venu ainsi au secours des thèses neuronistes. Au début du XXe siècle, le débat histologique entre réticularistes et neuronistes est encore très vif, dans la mesure où l'on n'avait pas encore pu visualiser la fente synaptique. Ce débat était d'une importance considérable, car au-delà de la morphologie, il s'agissait de généraliser la théorie cellulaire.

Une autre préoccupation biologique d'importance à l'époque était représentée par l'ancienne problématique de l'électricité animale. Si l'influx nerveux était bien reconnu comme étant une « variation négative », ou potentiel d'action (PA), dont la forme physique avait même été déterminée par l'électrophysiologiste Julius Bernstein, on ignorait encore tout de la nature exacte de ce processus, même si on en soupçonnait déjà la nature ionique. C'est pourtant à partir de ces concepts de synapse et de potentiel d'action, encore imparfaitement validés, que le problème de la neurotransmission put être posé, autrement dit, qu'il devint « possible ». Par ailleurs, grâce aux travaux de l'école de physiologie de Cambridge, le système nerveux autonome s'était révélé comme innervant et régulant l'activité de tous les organes, avec sa double composante, sympathique et

parasympathique. L'importance de la question de la neurotransmission devenait considérable, car au-delà d'un simple processus élémentaire, il s'agissait de comprendre les mécanismes physico-chimiques sur lesquels reposaient ces régulations nerveuses que l'on commençait à mettre en lumière, et au-delà, de ce que Sherrington appelait « l'intégration nerveuse ».

De son côté, la pharmacologie avait, depuis Claude Bernard, posé le problème du mécanisme de l'action des substances neurotoxiques (curares) et depuis les travaux de l'école de Physiologie de Cambridge de celui des substances neuromimétiques (adrénaline), orientant vers une compréhension chimique du processus.

Le concept de neurotransmetteur va ainsi constituer une réponse théorique, et se trouver au centre de toutes ces questions issues de la physiologie, de l'histologie et de la pharmacologie de la fin du XIXe siècle (Dupont, 1999).

## Représentations électriques ou chimiques

Hypothèse électrique  
« Cerveau sec »

Hypothèse chimique  
« Cerveau humide »

### Synapses électriques

- \* Les neurones communiquent entre eux par des signaux électriques: le cerveau est une « machine électrique »

### Synapses chimiques

- \* Les neurones communiquent entre eux par des signaux chimiques (les neurotransmetteurs) : le cerveau est une « machine chimique »

A cette époque cruciale, l'enjeu dépasse largement la compréhension d'un mécanisme élémentaire touchant le système nerveux central, mais possède des implications sociologiques. Qui doit étudier le système nerveux et comment le faire ? L'hypothèse électrique conduit à la représentation d'un « cerveau sec » impliquant la communauté des médecins. L'hypothèse chimique, implique la représentation d'un « cerveau humide » impliquant celle des biochimistes et pharmacologues.

## La neurotransmission : dynamique générale

### \* Théorie chimique <-->

1. Naissance : 1900-1910

2. Validations expérimentales : années 20

3. Développements et résistances : années 30-50

4. Maturité : années 50

- \* Synapses
- \* cerveau

### \* Théorie électrique

1. Naissance : 1900-1910

2. Validations expérimentales : années 20

3. Développements et résistances : années 30-50

4. Régression : années 50

Le raisonnement analogique supportant la théorie chimique est énoncé dès le début du siècle par John Newport Langley à l'école de Physiologie de Cambridge : puisqu'il y a des substances chimiques reproduisant l'effet de l'excitation nerveuse (neuromimétisme), celles-ci pourraient représenter les agents physiologiques de l'excitation. Autrement dit, le potentiel d'action pourrait franchir la synapse par l'intermédiaire de substances chimiques ou médiateurs chimiques (Langley, 1901). Il faut noter pourtant qu'il existait une autre réponse théorique plus simple. Le potentiel d'action aurait pu être l'agent direct de l'excitation. Louis Lapicque en particulier va donner à cette thèse une forme élaborée, la théorie chronaxique, longtemps considérée comme plus plausible. A partir de ces commencements, les deux théories rivales vont s'affronter sur le plan expérimental (années 20), et connaîtront des développements et résistances (années 30-50), jusqu'à ce que la théorie chimique devienne dominante (années 50).

## Commencements historiques des neurotransmetteurs

- \* 1901 : Takamine isole l'adrénaline ; Langley étudie ses effets sympathomimétiques
- \* 1904 : Elliott suggère une neurotransmission de nature chimique au niveau des terminaisons sympathiques.
- \* 1905 : Langley suggère la notion de récepteur
- \* 1914 : Dale étudie les effets parasympathomimétiques de l'acétylcholine et suggère son rôle de transmetteur au niveau parasympathique
- \* 1921 : premières expériences de Loewi

A partir de Langley, la chronologie de la théorie chimique se déroule de la façon suivante :

- 1901 : Takamine isole l'adrénaline ; Langley étudie ses effets sympathomimétiques.
- 1904 : Elliott suggère une neurotransmission de nature chimique au niveau des terminaisons sympathiques.
- 1905 : Langley suggère la notion de récepteur
- 1914 : Dale étudie les effets parasympathomimétiques de l'acétylcholine et suggère son rôle de transmetteur au niveau parasympathique
- 1921 : premières expériences de Loewi

La plausibilité de la théorie électrique à l'époque explique en partie l'extrême scepticisme avec lequel fut accueilli ce qui est parfois présenté comme la première preuve expérimentale de la neurotransmission chimique, à savoir l'expérience « cruciale » du pharmacologue Otto Loewi sur les cœurs de Grenouille isolés (Loewi, 1921). On en souligna, et avec raison, le manque de reproductibilité, et l'on en contesta l'interprétation qu'en fait Loewi.

L'expérience, qui montrait la libération d'un neurotransmetteur (la « substance ralentissante ») par le nerf vague relié au cœur, finit par être reproduite, puis généralisée à toutes les terminaisons du système nerveux autonome.

## Perspectives pharmacologiques ouvertes par l'hypothèse chimique

### \* Identification des neurotransmetteurs :

- Substance ralentissante = acétylcholine (Loewi, 1926)
- Substance accélérante = noradrénaline (Von Euler, 1946)

### \* Synthèse d'agonistes et antagonistes: développement de la pharmacologie du système nerveux autonome :

- Substances sympatho et parasymphomimétiques
- Substances sympatho et parasympholytiques

La « substance ralentissante » est bientôt identifiée à l'acétylcholine (Loewi, 1934). Walter Bradford Cannon et Zénon Bacq de leur côté montrent la présence d'une « substance accélérante » in vivo (Cannon, 1934 ; Bacq, 1935), qui sera plus tard identifiée à la noradrénaline (Von Euler 1946). Et surtout, à partir des années trente, l'école de Henry Dale pense parvenir, grâce à de rigoureuses techniques de perfusion in vivo, à démontrer la réalité d'une transmission chimique au niveau ganglionnaire et neuromusculaire (Dale, 1953). La théorie chimique est ainsi en mesure de se généraliser à tout le système périphérique.

L'identification des neurotransmetteurs ouvrait la voie à synthèse d'agonistes et antagonistes vers le développement de la pharmacologie du système nerveux autonome : substances sympatho- et parasymphomimétiques, et substances sympatho- et parasympholytiques.

Un consensus s'établit chez les pharmacologues et les cliniciens compte tenu des perspectives thérapeutiques considérables offertes par la théorie chimique et de l'avènement dès les années trente de cette « algèbre des médiations » dont parlait François Dagognet (Dagognet 1964). Ceci malgré, à partir de 1936, l'accumulation de données qui ne réussirent que partiellement à élucider les mécanismes, et malgré l'ambiguïté des preuves pharmacologiques elles-mêmes en faveur de la neurotransmission.

# Ambiguïtés pharmacologiques

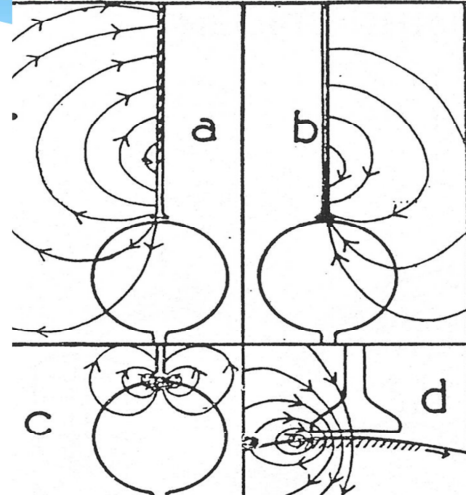
- \* Neuromimétisme rigoureux des médiateurs
- \* Les substances neurolytiques doivent s'opposer de façon identique à l'effet des médiateurs et à celui de la stimulation nerveuse.

Ces ambiguïtés étaient l'absence de neuromimétisme rigoureux des médiateurs. Par ailleurs les substances neurolytiques devaient s'opposer de façon identique à l'effet des médiateurs et à celui de la stimulation nerveuse, ce qui n'était pas toujours le cas.

## Résistances de l'hypothèse électrique



\* John Eccles



Tout cela va entraîner l'apparition de théories « mixtes », où l'acétylcholine joue un rôle secondaire dans la transmission (thèses de Lapique, de John Eccles) ou même de théories dans lesquelles elle ne joue simplement aucun rôle dans la neurotransmission (thèse de David Nachmansohn). Ces théories représentent en réalité une persistance des conceptions électriques.



## Maturité du neurotransmetteur : nouveaux contextes des années 50

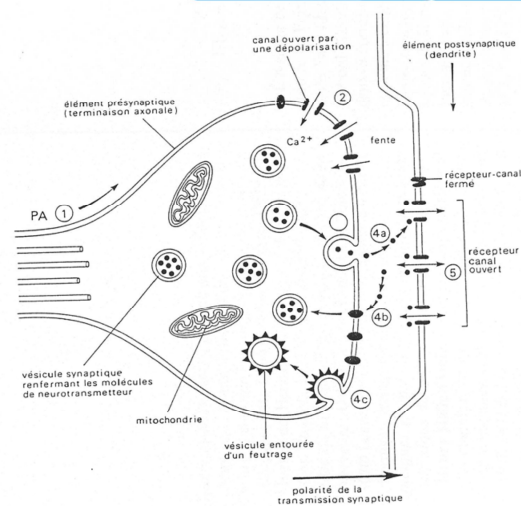
- \* Instrumentation nouvelle
- \* Nouveau contexte électrophysiologique
- \* Nouveau contexte biochimique

- \* Construction de la synapse
- \* Extension centrale

Mais ce consensus chimique restait de toute façon limité au niveau du système nerveux périphérique. Le cerveau reste en effet encore très mystérieux dans les années cinquante. L'idée d'un fonctionnement chimique des synapses centrales reste en particulier loin d'être admise. Une décennie auparavant la logique neuronale électrique relativement puissante rendait encore sceptiques la plupart des électrophysiologistes vis-à-vis d'une neurotransmission centrale de nature chimique.

On ne peut comprendre cette entrée en maturité, le renouveau de la problématique, et l'abandon de la théorie électrique dans les années cinquante sans faire intervenir un facteur externe représenté par l'essor de la technologie d'après guerre, et ceci dans deux domaines essentiels : l'électronique et la chimie. À partir de cette époque, la théorie chimique va évoluer dans deux directions : vers la construction d'un modèle moléculaire de la synapse et du signal nerveux, et vers une extension de la théorie au système nerveux central.

## Construction de la synapse chimique Dissection moléculaire du signal nerveux



Au fur et à mesure que l'on disposera de l'appareillage et des techniques adéquats, les propriétés électriques très fines de la synapse seront assimilées à des phénomènes moléculaires. Grâce aux électrodes intracellulaires, on mettra en évidence les potentiels post-synaptiques (PPSE et PPSI) et on élucidera la mécanique ionique de ces potentiels (ECCLES), ainsi que celle de la conduction nerveuse (HODGKIN, HUXLEY). La découverte des potentiels miniatures va conduire à l'élaboration de la théorie vésiculaire (KATZ). Les techniques isotopiques, de fluorescence, la microscopie électronique, combinées plus tard au fractionnement sub-cellulaire vont achever la construction de la synapse cholinergique et adrénergique. On spéculait déjà sur la structure de la substance, réceptrice et les modalités des interactions entre drogues et récepteurs (ARIENS, STEPHENSON, PATON). En résumé, grâce à l'instrumentation, la démarche analytique de la biologie, visant à établir les bases physico-chimiques de l'activité nerveuse sera poussée jusqu'à son terme ultime, c'est-à-dire moléculaire. Dès la fin des années cinquante, on dispose d'une théorie moléculaire assez complète de l'influx nerveux, sur laquelle les disciplines vont se rencontrer.

## Preuves électrophysiologiques des synapses chimiques

- Action post-synaptique de l'acétylcholine (existence des PPM, PPSE et PPSI)
- Caractéristiques temporelles de la neurotransmission



John Eccles

Dans les années soixante, Eccles donnera une base électrophysiologique sûre au niveau cellulaire aux états d'excitation et d'inhibition postulés par Sherrington, grâce à sa découverte des potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs (PPSE et PPSI). Les synapses excitatrices et inhibitrices ne pouvaient alors que fonctionner chimiquement. Ces preuves électrophysiologiques d'une action post-synaptique des neurotransmetteurs, compatibles avec les caractéristiques temporelles de la neurotransmission, contribueront fortement à convertir les électrophysiologistes à la théorie chimique.

2ème partie

# Histoire des psychotropes

## Neurochimie centrale et psychotropes dans les années 1950

- \* Vers la neurotransmission centrale ?
- \* Nouveau contexte neurochimique : la neuroendocrinologie
- \* **Nouveau contexte psychochimique : L'ère des psychotropes**

Pour des raisons de complexité anatomique, la pénétration de la théorie au niveau central sera lente. Dans un premier temps, plus encore que l'instrumentation et les techniques (microiontophorèse), c'est le renouvellement de tout un contexte physico-chimique, l'apparition en marge de la logique neuronale d'une logique humorale, qui va permettre et même exiger cette extension. Ce contexte est représenté par la naissance de la neuroendocrinologie (mise en évidence de la nature humorale du lien hypothalamo-hypophysaire) des conceptions psychosomatiques (mise en évidence de l'importance des facteurs humoraux dans la genèse des émotions) et de l'idéal d'une psychiatrie biologique ou d'une psychophysiologie rationnelle.

Mais c'est l'apparition des psychotropes qui va imprimer l'impulsion décisive vers la neurochimie centrale.

# Thérapeutique des maladies nerveuses

- \* **Jusqu'à la Grande Guerre :**
  - \* Traitement moral
  - \* Balnéothérapie (bains chauds ou froids prolongés)
  - \* Purgatifs, vomitifs, saignées
  - \* Sédatifs (bromures, valériane, opium...)
  - \* Compression des ovaires
  - \* Isolements
  - \* Attachements
  - \* Thérapeutiques de choc : électrothérapies, bain de surprise, fauteuil rotatoire, flagellation...
  - \* Psychochirurgie (Burckhardt, 1891)
  
- \* **Dans l'entre-deux-guerres :**
  - \* Sédatifs (barbituriques)
  - \* Isolements
  - \* Attachements
  - \* Cure de sommeil (Klaesi, 1922)
  - \* Thérapeutiques de choc
    - Insulinothérapie (Sakel, 1934)
    - Choc cardiazolique (Von Meduna, 1935)
    - Electrochoc (Cerletti, 1938)
  - \* Lobotomie préfrontale (Moniz, 1936)

La thérapeutique des maladies nerveuses dans l'entre-deux-guerres consiste en isolements et attachements des malades, usage de sédatifs (barbituriques), de cure de sommeil, de thérapeutiques de choc et de psychochirurgie. L'introduction de l'impaludation thérapeutique de Julius von Jauregg, avait, en inaugurant l'ère des thérapeutiques biologiques, eu le mérite de mettre fin au pessimisme plus ou moins exprimé qui régnait jusque dans les années vingt dans les milieux psychiatriques, vu l'indigence des moyens thérapeutiques. La cure de sommeil de Jakob Klaesi (1922) avait été supplantée par ces thérapeutiques de chocs qui s'étaient multipliées assez empiriquement dans la décennie qui suivit : insulinothérapie de Manfred Sakel (1934), lobotomie préfrontale d'Egas Moniz (1936), choc cardiazolique de Ladislav von Meduna (1935), électrochoc d'Ugo Cerletti (1938). La psychopharmacologie de l'après-guerre a sans conteste révolutionné la pratique psychiatrique. Elle modifiera considérablement les perspectives thérapeutiques des psychoses et la vie quotidienne dans les hôpitaux psychiatriques, et permettra une libération asilaire qu'on a osé comparer à celle, légendaire, de Pinel. L'indication des cruelles thérapeutiques de choc pratiquées jusqu'alors fut considérablement réduite puis quasiment supprimée.

# Classification des psychotropes selon les effets

## Louis Lewin (1924)

- \* Euphorica (stupéfiants)
- \* Phantastica (hallucinogènes)
- \* Inebriantica (enivrants)
  
- \* Hypnotica
  
- \* Excitantia

## Jean Delay (1957)

- \* Psychodysléptiques (stupéfiants, hallucinogènes, alcool)
  
- \* Psycholeptiques
  - \* Thymoléptiques (neuroleptiques, anxyolytiques)
  - \* Nooleptiques (hypnotiques)
- \* Psychoanaleptiques
  - \* Thymoanaleptiques (antidépresseurs)
  - \* Nooanaleptiques (amphétamines)
  
- \* Thymorégulateurs (LI)

L'histoire des psychotropes est bien connue. Il est d'usage d'évoquer le personnage de Jacques Joseph Moreau de Tours qui compare les effets du haschisch et de l'aliénation mentale (1845), et de Louis Lewin, auteur d'un ouvrage synthétique sur la classification des drogues (1924) à comparer avec la future classification de Jean Delay (1957). Mais la psychopharmacologie moderne ne commence véritablement que lorsque, testant un nouvel antihistaminique d'action sédatrice du groupe des phénothiazines dans un cocktail lytique, Laborit et ses collaborateurs, frappés par l'état d'indifférence des malades, suggèrent son emploi en psychiatrie. Suivirent alors les célèbres publications de Jean Delay et Pierre Deniker sur la chlorpromazine au cours de l'année 1952 et la réserpine fut isolée la même année (Delay, Deniker et Harl, 1952). Ces médicaments représenteront la première chimiothérapie digne de ce nom à être utilisés en psychiatrie. Car les amphétamines, stimulants psychiques synthétisés dans les années trente dans l'espoir de trouver un substitut à l'éphédrine pour le traitement de l'asthme, ou les barbituriques, hypnotiques développés dès le début du siècle, ne modifiaient que très temporairement certains aspects de la symptomatologie des maladies mentales. D'autres groupes chimiques se révélèrent posséder une action voisine de celle de la chlorpromazine : butyrophénones, dibenzothiazépines... Les années cinquante furent aussi celles des antidépresseurs : Nathan Kline teste l'influence d'un tuberculostatique, l'iproniazide, sur l'humeur des malades (1956) tandis que Roland Kuhn

discerne l'action antidépressive de l'imipramine (1957). L'avènement de ces antidépresseurs va réserver l'électrochoc au cas d'échecs de ces médicaments. Les sels de lithium, apparus dès 1948 avec John Cade, et abandonnés à cause d'accidents de surdosage ne reverront leur apparition qu'en 1967 (Mogens Schou). Au même moment apparaissent les drogues anxiolytiques : méprobamate, chlordiazepoxide (1957), chef de file des dibenzodiazépines, "tranquillisants mineurs" utilisables dans les traitements des névroses et du stress quotidien. La classification des quelques psychotropes utilisés est celle de Louis Lewin (1924).

Les séries chimiques correspondant à ces psychotropes seront considérablement développées par la recherche pharmaceutique. Les nouveaux essais thérapeutiques chez l'homme et l'animal, la modélisation, les nouveaux outils de criblage transformeront ensuite la psychopharmacologie en une discipline moléculaire.



## Comment expliquer l'action des psychotropes ?

- \* Déception vis à vis des neurotransmetteurs périphériques classiques (Ach, NA)
- \* Développement des recherches de la neurochimie centrale à la recherche de nouveaux neurotransmetteurs : la sérotonine et la dopamine

Les effets spectaculaires des psychotropes vont conforter une nouvelle manière de penser le fonctionnement cérébral, la maladie mentale et le psychisme. Au-delà de l'histoire factuelle de la révolution des tranquillisants, il nous faut esquisser les conditions dans lesquelles se sont noués grâce aux psychotropes de nouveaux rapports entre la psychopharmacologie, la neurobiologie, et la psychiatrie. Le déterminisme chimique des comportements s'affirme et trouve ainsi progressivement sa place au niveau cérébral.

La recherche de neurotransmetteurs centraux s'avérera au début difficile essentiellement pour des raisons de complexité anatomique et de manque de sensibilité des techniques. La déception vis-à-vis des neurotransmetteurs périphériques classiques (Ach, NA) entrainera le développement des recherches de la neurochimie centrale à la recherche de nouveaux neurotransmetteurs, vers la sérotonine et la dopamine.

La théorie chimique, jusque-là limitée au système nerveux périphérique, va proposer une richesse d'interprétation considérable concernant le mode d'action des psychotropes nouvellement synthétisés comme elle l'avait fait au niveau périphérique. Ceux-ci deviendront du même coup de nouveaux outils de recherche pour la neurochimie fondamentale avec la mise au point de techniques permettant de mesurer les modifications de la chimie cérébrale suite à l'administration des substances synthétisées.

# La sérotonine

- \* Découverte au niveau cérébral (Page et Twarog, 1953)
- \* Le LSD est un antagoniste de la sérotonine (1954)
- \* La réserpine provoque une déplétion de sérotonine (Shore et Brodie, 1955)



- Pharmacologie : Première démonstration de l'effet d'un psychotrope (réserpine) sur un médiateur supposé
- Neurochimie : Hypothèse de la sérotonine comme médiateur à part entière
- Pathogénie : Effets antagonistes du LSD, d'où l'hypothèse de la sérotonine pour les psychoses

L'histoire de la sérotonine illustre ce processus. Elle commence par sa découverte au niveau cérébral (Page et Twarog, 1953). D'un point de vue pharmacologique, elle possède un effet antagoniste vis-à-vis du LSD, psychotrope ayant des propriétés hallucinogènes. (1954). Par ailleurs la réserpine, psychotrope ayant des propriétés neuroleptiques provoque une déplétion de sérotonine (Shore et Brodie, 1955).

Il en résulte trois résultats importants. En pharmacologie, c'est la première démonstration de l'effet d'un psychotrope (réserpine) sur un médiateur supposé (sérotonine). En neurochimie sur le plan fondamental, c'est l'hypothèse de la sérotonine comme neurotransmetteur central à part entière. En pathogénie enfin, les effets antagonistes de cette sérotonine avec le LSD, menèrent à l'hypothèse d'une implication de la sérotonine pour les psychoses.

# La dopamine

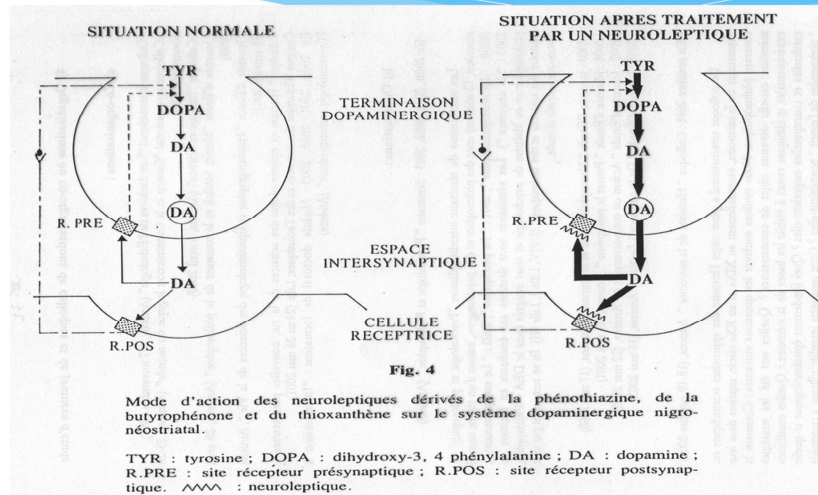
- \* La réserpine provoque aussi une déplétion en catécholamines
  - Au niveau de la médullo-surrénale (Carlsson et Hillarp, 1956)
  - Au niveau cérébral
    - Preuves indirectes : le prétraitement aux IMAO fait apparaître les effet sympathomimétiques de la réserpine
    - Preuves directes : dosages spectrofluorimétriques : La dopa (et non le 5-OH TRP) reconstitue le stock de dopamine après administration de réserpine (Carlsson, 1958)



- Pharmacologie : Deuxième démonstration de l'effet d'un psychotrope sur un médiateur supposé. On cherchera alors à l'appliquer aux autres neuroleptiques.
- Neurochimie : Hypothèse de la dopamine comme médiateur à part entière
- Pathogénie :
  - Effets des neuroleptiques : d'où l'hypothèse de la dopamine pour les psychoses
  - Les IMAO possèdent une action antidépressive, d'où hypothèse de la dopamine pour la dépression
  - La réserpine possède des effets parkinsoniens, d'où l'hypothèse de la dopamine pour la maladie de Parkinson (Carlsson, 1959)

L'histoire de la dopamine commence par son identification au niveau de la médullo-surrénale puis au niveau cérébral. La réserpine provoque aussi une déplétion en catécholamines au niveau de la médullo-surrénale (Carlsson et Hillarp, 1956). Au niveau cérébral, la déplétion en dopamine par la réserpine possède des preuves indirectes (le prétraitement aux IMAO fait apparaître les effet sympathomimétiques de la réserpine), puis directes (les dosages spectrofluorimétriques montrent que la dopa (précurseur de la dopamine), et non le 5-OH TRP (précurseur de la sérotonine) reconstitue le stock de dopamine après administration de réserpine (Carlsson, 1958). Il en résulte là encore résultats importants. En pharmacologie, c'est la deuxième démonstration de l'effet d'un psychotrope (réserpine) sur un médiateur supposé (dopamine). On cherchera alors étendre ce résultat aux autres neuroleptiques (chlorpromazine). En neurochimie sur le plan fondamental, c'est l'hypothèse de la dopamine comme médiateur à part entière. Enfin en pathogénie, les effets des neuroleptiques mènent à l'hypothèse d'une implication de la dopamine pour les psychoses. Mais les IMAO possèdent aussi une action antidépressive, d'où hypothèse de la dopamine pour la dépression.

## Mode d'action des neuroleptiques ( années 70)



L'implication de la dopamine sur le mode d'action des neuroleptiques telle qu'elle est conçue dans les années 70 est ici illustrée. Les schémas actuels impliquant les cibles moléculaires des psychotropes et le métabolisme cellulaire sont beaucoup plus complexes.

## L'extension neurologique

- \* Déficit en dopamine dans le striatum et locus niger des parkinsoniens (Hornykiewicz)
- \* Effets thérapeutiques des injections de L-Dopa (Hornykiewicz, Birkmayer, Barbeau, 1961)
- \* Dopathérapie (Cotzias, 1964)

La réserpine possède des effets neurologiques parkinsoniens, d'où l'hypothèse d'un rôle de la dopamine pour la maladie de Parkinson (Carlsson, 1959). Cette hypothèse sera confirmée chez l'homme par la mise en évidence du déficit en dopamine dans le striatum et locus niger des parkinsoniens (Hornykiewicz), et enfin les effets thérapeutiques des injections de L-Dopa (Hornykiewicz, Birkmayer, Barbeau, 1961), puis la dopathérapie (Cotzias, 1964). L'âge d'or de la dopathérapie commence avec la production industrielle de la L-Dopa, et le développements de la classe des antiparkinsoniens dopaminergiques : potentialisateurs de la L-Dopa (inhibiteurs de la dopa-decarboxylase = bensérazide), agonistes des récepteurs de la dopamine, inhibiteurs d'enzymes du catabolisme de la dopamine (ICOMT, IMAO), inhibiteurs du recaptage de la dopamine.

## Valeur heuristique des psychotropes, ou les psychotropes comme outils d'exploration cérébrale

- Démonstration de l'effet d'un psychotrope (neuroleptique) sur un médiateur supposé (dopamine).
- Pharmacologie : On cherchera alors à faire intervenir la dopamine pour les autres psychotropes.
- Neurochimie : Hypothèse de la dopamine comme médiateur à part entière
- Pathogénie : Hypothèses pathogéniques impliquant la dopamine.
  - Effets des neuroleptiques : d'où l'hypothèse de la dopamine pour les psychoses
  - Les IMAO possèdent une action antidépressive, d'où l'hypothèse de la dopamine pour la dépression
  - La réserpine possède des effets parkinsoniens, d'où l'hypothèse de la dopamine pour la maladie de Parkinson (Carlsson, 1959)

En plus de leurs effets thérapeutiques, les psychotropes représentent donc des outils d'exploration. Le processus de la recherche peut être résumé ainsi. Tout commence avec la mise en évidence de l'effet d'un psychotrope (neuroleptique) sur une substance cérébrale, médiateur supposé. En pharmacologie on cherchera alors à faire intervenir ce médiateur dans le mécanisme d'action d'autres psychotropes. En neurochimie fondamentale, on formule l'hypothèse de cette substance comme médiateur à part entière. On peut aussi formuler des hypothèses pathogéniques impliquant le médiateur supposé.

## Valeur heuristique des psychotropes: une histoire en deux temps

- \* 1<sup>er</sup> temps : psychiatrique
  - \* Hypothèses sur le mode d'action **des médicaments psychotropes** impliquant les neurotransmetteurs
  - \* Hypothèses de neurotransmetteurs impliqués dans la pathogénie des **maladies psychiatriques** : schizophrénie
  - \* Extension de l'hypothèse chimique à d'autres maladies psychiatriques : dépression
- \* 2<sup>e</sup> temps : neurologique
  - \* Les psychotropes ont des effets neurologiques : hypothèses des neurotransmetteurs impliqués dans la pathogénie de **maladies neurologiques** : maladie de Parkinson
  - \* Extension de l'hypothèse chimique à d'autres maladies neurologiques : épilepsie
- \* A chaque temps, la **théorie chimique de la neurotransmission** permet de lier

On peut aussi décrire cette valeur heuristique comme une histoire en deux temps. A chaque temps, la théorie chimique de la neurotransmission permet le lien entre les hypothèses.

1<sup>er</sup> temps : psychiatrique

Hypothèses sur le mode d'action des médicaments psychotropes impliquant les neurotransmetteurs

Hypothèses de neurotransmetteurs impliqués dans la pathogénie des maladies psychiatriques : schizophrénie

Extension de l'hypothèse chimique à d'autres maladies psychiatriques : dépression

2<sup>e</sup> temps : neurologique

Certains psychotropes ont des effets neurologiques : hypothèses des neurotransmetteurs impliqués dans la pathogénie de maladies neurologiques : maladie de Parkinson

Extension de l'hypothèse chimique à d'autres maladies neurologiques : épilepsie

## Valeur heuristique des psychotropes : une interaction double

- \* Les psychotropes illustrent sur le plan historique une double interaction
  - \* - entre maladies neurologiques et maladies psychiatriques : car les molécules psychotropes ont des effets neurologiques
  - \* - entre les outils thérapeutiques et les outils d'exploration : car en explorant leur mode d'action thérapeutique, on approfondit la neurochimie cérébrale normale et pathologique
- \* Histoire analogue d'autres technologies (ex: stimulation cérébrale profonde)
- \* Années 70 : La théorie de la neurotransmission suscite un essor considérable des psychotropes et un immense espoir pathogénique et thérapeutique...

Les psychotropes illustrent aussi sur le plan historique une double interaction :

- entre maladies neurologiques et maladies psychiatriques : car les molécules psychotropes ont des effets neurologiques
- entre les outils thérapeutiques et les outils d'exploration : car en explorant leur mode d'action thérapeutique, on approfondit la neurochimie cérébrale normale et pathologique.

Histoire analogue d'autres technologies (ex: stimulation cérébrale profonde)



## Valeur heuristique de la neurotransmission chimique

- \* Perspectives pharmacologiques
- \* Perspectives physiologiques
  - \* Nouvelles amines cérébrales
  - \* Cartographie fonctionnelle
- \* Perspectives neuropathologiques
- \* Perspectives psychopathologiques
- \* Neuroembryologie et synaptogenèse
- \* Apprentissage et mémoire

Si on admet que les psychotropes agissent sur les médiateurs pour modifier les comportements, alors ces médiateurs pourraient jouer au niveau cérébral un rôle physiologique et pathologique. A partir des années 70, la théorie de la neurotransmission suscite un essor considérable des psychotropes et un immense espoir pathogénique et thérapeutique, augmenté par la découverte de nouvelles molécules neurotransmettrices (acides aminés, peptides). On cherche à impliquer les neurotransmetteurs dans des activités cérébrales multiples (douleur, fonction cognitives, etc.). La théorie chimique devient un paradigme dominant.

# Les maladies mentales : le temps du doute

- \* Les difficultés de la nosologie : les DSM
- \* Les difficultés de la pathogénie (neurochimie, génétique, génomique)
- \* Les difficultés de la psychopharmacologie
- \* Les difficultés de la recherche de biomarqueurs

En psychiatrie biologique, les décennies suivantes verront la formulation de considérations plus prudentes, compte tenu de nombreuses difficultés, sur le plan de la nosologie (les DSM), de la pathogénie (neurochimie, génétique, génomique), de la psychopharmacologie (essais), et la de la recherche de biomarqueurs.

Troisième partie

# Histoire des biomarqueurs en psychiatrie

## Le sang des fous



La recherche des biomarqueurs sanguins en psychiatrie est l'héritage d'une histoire médicale produisant des savoirs qui ne sont pas tous sanctionnés au sens bachelardien, voire qui sont périmés. « Le sang des fous » suscite des imaginaires dans différents domaines et fait référence à plusieurs questions :

- L'histoire de l'hérédité de la folie de manière non métaphorique, renvoyant à la pathogénie de la folie (« vile blood », théories de la dégénérescence)
- L'histoire de la thérapie de la folie, c'est à dire à l'histoire de l'hémothérapie, renvoyant à la thérapie et au soin de la folie
- L'histoire du dépistage et du diagnostic de la folie : l'histoire des biomarqueurs sanguins

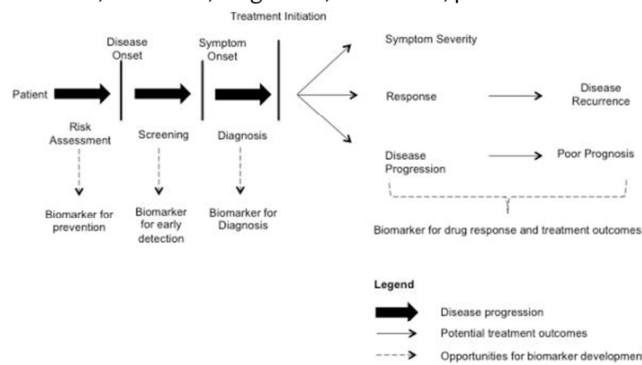
On ne considèrera brièvement dans cette troisième partie que l'histoire des biomarqueurs, telle qu'elle a été infléchie par l'histoire de la neurotransmission, et telle qu'elle s'oriente aujourd'hui.

## Le biomarqueur :

« Caractéristique objectivement mesurée et évaluée  
comme un indicateur des processus biologiques  
normaux, des processus pathologiques ou des réponses  
biologiques à une intervention thérapeutique »  
(Biomarkers Definition Working Group, 2001)

# L'utilité attendue des biomarqueurs

Prévention, détection, diagnostic, traitement, pronostic



L'utilisation de biomarqueurs est théoriquement possible à tous les stades de la maladie, dans le cadre de la prévention, détection, diagnostic, traitement, pronostic.

# La psychiatrie biologique et la longue quête des biomarqueurs

- \* La première vague (1850-1950) : « biomarqueurs » sanguins
- \* La seconde vague (1950-1980) : marqueurs neurochimiques (neurotransmetteurs)
- \* La troisième vague (1980-2022) : développement de la recherche de marqueurs en psychiatrie : autres marqueurs biochimiques, marqueurs électrophysiologiques, marqueurs génétiques, marqueurs génomiques et protéomiques, marqueurs d'imagerie

- La première vague (1850-1950) : « biomarqueurs » sanguins

La recherche des premiers marqueurs sanguins s'effectue sur le sang « des insensés » et correspond aux différents paradigmes de la psychiatrie biologique de l'époque : paradigme de la richesse corpusculaire (1854), paradigme hormonal (1895), paradigme du sérodiagnostic immunologique (1906).

- La seconde vague (1950-1980) : marqueurs neurochimiques (neurotransmetteurs)

Elle correspond à l'émergence de la neurochimie centrale, à l'origine de ruptures multiples en neurologie et en psychiatrie : ruptures conceptuelles, des représentations, des techniques, des pratiques médicales, avec l'avènement des psychotropes, des hypothèses pathogéniques impliquant les neurotransmetteurs. Le diagnostic se transforme aussi avec la recherche de marqueurs biochimiques correspondant au métabolisme des neurotransmetteurs (dosage de la sérotonine, dopamine et leurs métabolites et récepteurs ; acides aminés, métabolites et récepteurs ; peptides, métabolites et récepteurs), en compétition avec la recherche de marqueurs bioélectriques (EEG).

La troisième vague (1980-...) : recherche diversifiée des marqueurs en psychiatrie :

La troisième vague de la psychiatrie biologique correspond au développement du concept de marqueur, et à leur diversification, vers d'autres marqueurs biochimiques (hormonaux, inflammatoires, protéiques), les marqueurs électrophysiologiques, génétiques, omiques (marqueurs génomiques, protéomiques), et marqueurs d'imagerie. Ce développement est accéléré avec les idéaux de la médecine personnalisée et de la convergence technologique.



# Marqueurs génomiques

Histoire : « Genome wide association studies »

- \* Période « pré GWAS » : biologie moléculaire et épidémiologie génétique
  - \* Période GWAS : génomique
  - \* Période « post GWAS » : phénomique, méta-analyses
- Ex : The Epilepsy Phenome/Genome Project (EPGP) (2007), PheWAS, **Psychiatric genomic consortium...**

Objectif : les GWAS cherchent à :

- \* confirmer le rôle d'un gène dans l'apparition d'une maladie,
- \* découvrir de nouveaux gènes candidats,
- \* suggérer de nouvelles voies moléculaires vers les maladies,
- \* suggérer de nouvelles voies moléculaires vers de nouveaux biomarqueurs ou traitements candidats
- \* contester la nosologie et la reconstruire

La recherche des marqueurs génomiques en psychiatrie suit l'évolution des « Genome wide association studies », avec une période « pré GWAS », celle de la biologie moléculaire et épidémiologie génétique, une période « GWAS », celle de la génomique, la période « post GWAS », celle de la phénomique et des méta-analyses (Epilepsy Phenome/Genome Project (EPGP) (2007), PheWAS, Psychiatric genomic consortium...)

Les GWAS cherchent à confirmer le rôle d'un gène dans l'apparition d'une maladie, découvrir de nouveaux gènes candidats, suggérer de nouvelles voies moléculaires vers les maladies, suggérer de nouvelles voies moléculaires vers de nouveaux biomarqueurs ou traitements candidats, contester la nosologie et la reconstruire.

Gene	Platform	Category	Tissue		Sample size			Gene expression	References
			Type		N	SZ	Controls		
CHRNA7	qRT-PCR	Blood	PBMC		55	34	21	↓ TNS & SZ	Peri et al., 2003
	qRT-PCR	Blood	PBMC		60	44	16	↓ SZ	Peri et al., 2006
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		31	30	61	× SZ	
	qRT-PCR	Brain	HIP		91	30	61	× SZ	Matthew et al., 2007
DARPP-32	qRT-PCR	Blood	PBMC		15	9	7	↓ SZ	Torres et al., 2009
	qRT-PCR	Brain	DLFPC (BA46)		70	35	35	↓ SZ-S	Feldcamp et al., 2008
	qRT-PCR	Brain	PFC		67	33	34	↓ SZ	Zhan et al., 2011
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		602	179	359	↓ SZ	Kuri et al., 2013
DISC1	qRT-PCR	Blood	PBMC		22	10	11	↓ TNS & SZ	Kumrasinghe et al., 2013
	qRT-PCR	Brain	HIP		91	30	61	↓ SZ	Nakata et al., 2009
	Custom	Blood	PBL		23	10	13	↓ TNS	Zvara et al., 2005
	qRT-PCR	Blood	PBMC		56	30	26	× SZ	Yao et al., 2008
DRD2	qRT-PCR	Blood	PBMC		21	9	12	↓ SZ	Gleit et al., 2011
	qRT-PCR	Blood	PBMC		22	10	11	× TNS & SZ	Kumrasinghe et al., 2013
	qRT-PCR	Brain	PFC		67	33	34	× SZ	Zhan et al., 2011
	qRT-PCR	Brain	PFC		67	33	34	× SZ	Zhan et al., 2011
DTNBP1	Agilent 18K	Blood	LCL		24	12	12	↓ SZ	Chagnon et al., 2008
	qRT-PCR	Blood	LCL		90	45	45	× SZ	Yamamoto et al., 2011
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		29	14	15	↓ SZ	Wacker et al., 2004
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		29	14	15	↓ SZ	Wacker et al., 2004
ERRB3	qRT-PCR	Blood	LCL		59	25	34	↓ SZ	Lav et al., 2012
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		24	12	12	↓ SZ	Hakak et al., 2001
	qRT-PCR	Brain	MTG (BA21)		26	12	14	↓ SZ	Aston et al., 2004
	qRT-PCR	Brain	BA21/S2, HIP		26	113	13	↓ SZ	Kasai et al., 2005
ERRB4	qRT-PCR	Brain	DLFPC		103	31	72	↓ SZ	Lav et al., 2012
	qRT-PCR	Blood	LCL		59	25	34	↓ SZ	Lav et al., 2012
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		103	31	72	× SZ	Lav et al., 2012
	qRT-PCR	Brain	DLFPC (BA46)		24	12	12	↓ SZ	Hakak et al., 2001
MAL	qRT-PCR	Blood	PBMC		22	10	11	↓ TNS; × SZ	Kumrasinghe et al., 2013
	qRT-PCR	Blood	PBMC		94	39	45	× TNS & SZ	Gutierrez-Fernandez et al., 2010
	qRT-PCR	Blood	PBMC		21	9	12	↓ SZ	Gleit et al., 2011
	qRT-PCR	Blood	PFC (BA17)		30	15	15	↓ TNS; × SZ	Kumrasinghe et al., 2013
MDH1	qRT-PCR	Brain	PFC (BA17)		30	15	15	↓ TNS; × SZ	Matthew et al., 2012
	Custom	Blood	LCL		14	5	9	↓ SZ	Vawter et al., 2004
	qRT-PCR	Brain	DLFPC (BA46)		24	12	12	↓ SZ	Hakak et al., 2001
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		20	10	10	↓ SZ	Middleton et al., 2002
NPY1R	qRT-PCR	Brain	DLFPC		43	22	21	↓ SZ	Vawter et al., 2004
	Custom	Blood	LCL		14	5	9	↓ SZ	Vawter et al., 2004
	qRT-PCR	Blood	LCL		90	45	45	× SZ	Yamamoto et al., 2011
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA10)		30	15	15	↓ SZ	Kuromitsu et al., 2001
NRG1	qRT-PCR	Brain	DLFPC		164	81	82	↓ SZ	Choi et al., 2008
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		164	81	82	↓ SZ	Choi et al., 2008
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		164	81	82	↓ SZ	Choi et al., 2008
	qRT-PCR	Brain	DLFPC		164	81	82	↓ SZ	Choi et al., 2008
PICK1	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
PICK3	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
SELENBP1	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010
	qRT-PCR	Brain	PFC (BA9)		19	11	8	× SZ	Parlapani et al., 2010

### Marqueurs génomiques : le cas de la schizophrénie (Chana et coll. , 2013)

Les recherches de marqueurs génomiques dans le cas de la schizophrénie et de la dépression, et l'exploration des marqueurs protéomiques sanguins s'effectuent dans le contexte de la médecine de précision.

Marqueurs génomiques :  
le cas de la dépression

## Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions

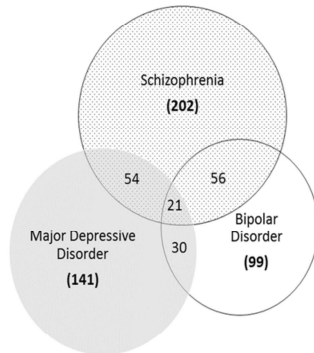
David M. Howard , Mark J. Adams, [...] Andrew M. McIntosh

*Nature Neuroscience* **22**, 343–352 (2019) | [Download Citation](#) 

### Abstract

Major depression is a debilitating psychiatric illness that is typically associated with low mood and anhedonia. Depression has a heritable component that has remained difficult to elucidate with current sample sizes due to the polygenic nature of the disorder. To maximize sample size, we meta-analyzed data on 807,553 individuals (246,363 cases and 561,190 controls) from the three largest genome-wide association studies of depression. We identified 102 independent variants, 269 genes, and 15 genesets associated with depression, including both genes and gene pathways associated with synaptic structure and neurotransmission. An enrichment analysis provided further evidence of the importance of prefrontal brain regions. In an independent replication sample of 1,306,354 individuals (414,055 cases and 892,299 controls), 87 of the 102 associated variants were significant after multiple testing correction. These findings advance our understanding of the complex genetic architecture of depression and provide several future avenues for understanding etiology and developing new treatment approaches.

Protéomique : exploration des marqueurs sanguins



Comes et al, Translational Psychiatry (2018)8:160

Protein	Schizophrenia	Bipolar disorder	Major depressive disorder	Up/Down
Adiponectin	X			Down
Alpha-1-antitrypsin	X		X	Up
Alpha-2-HS-glycoprotein	X			Down
Alpha-2-macroglobulin		X	X	Down
Angiogenin			X	Up
Apolipoprotein A-I		X	X	Down
Apolipoprotein A-II	X			Down
Apolipoprotein C-I	X			Down
Apolipoprotein D			X	Up
C4b-binding protein alpha chain		X		Down
Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5	X			Up
C-C motif chemokine 5	X			Up
Chromogranin-A	X			Up
Complement C3	X	X	X	Up
Complement factor B	X			Up
Connective tissue growth factor	X			Up
Cortisol	X			Up
Epidermal growth factor receptor			X	Up
Glutathione-S-transferase A3	X	X		Up
Glycoprotein hormones alpha chain (CGA)			X	Down
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	X			Down
Hemopexin		X		Up
Immunoglobulin M	X	X	X	Down
Insulin-like growth factor-binding protein 5			X	Down
Interleukin-1 receptor antagonist protein			X	Up
Interleukin-12 subunit beta (IL12B)	X			Down
Kit ligand		X		Down
Macrophage migration inhibitory factor	X	X	X	Up
Matrilysin (MMP7)		X		Up
Matrix metalloproteinase 9	X		X	Up
Plasminogen activator inhibitor 1	X			Up
Protein S100-A12			X	Up
Resistin	X			Down
Serum amyloid P-component	X			Up
Sex hormone binding globulin		X		Down
Somatotropin (GH1)			X	Down
Sortilin	X			Down
Thyroxine-binding globulin	X			Up
Vitamin D-binding protein			X	Up

Venn diagram depicting the number of differentially expressed proteins and small molecules found in schizophrenia (SZ), major depressive disorder (MDD), and bipolar disorder (BD) patients for all studies

Nombre de protéines et petites molécules différemment exprimées

## Le contexte : I. le concept de médecine de précision

- La médecine de précision est conceptuellement centrée sur les notions de **biomarqueur** et de **cible**

« Dans l'acception médicale du concept, il s'agit de définir des sous-groupes étroits de patients grâce à des **biomarqueurs** permettant de trouver les thérapeutiques les plus appropriées et donc d'aboutir à une plus grande efficacité médicale avec un taux d'échec limité (Shen B et al, 2010). Ces procédés relèvent d'une « médecine stratifiée », cette dernière catégorisant les individus selon certaines de leurs caractéristiques (génétiques ou autres) pour élaborer des **traitements ciblés** selon ces éléments (Trusheim MR et al, 2011)».

- La convergence technologique accélérerait cette dynamique vers la MP

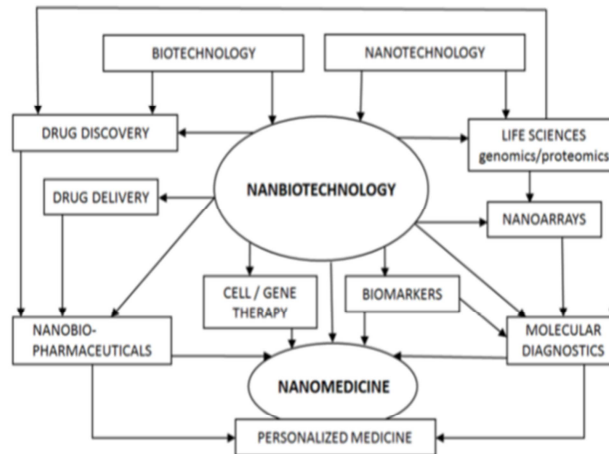
- La psychiatrie serait soluble dans la MP, vers une psychiatrie de précision

Les problèmes de la psychiatrie seraient solubles par les nanobio

## Le contexte : II. le concept de convergence technologique

- \* Idée générale : La fertilisation croisée des technologies convergentes est source d'innovations
- \* Bref historique
  - \* 2002 : Convergence NBIC (Nanotechnologies, Biotechnologies, technologies de l'Information, technologies Cognitives), rapport de la National Science Foundation.
  - \* 2009 : Convergence CKTS (Connaissance, Technologies et Société), soutenue en 2013 par la Commission européenne.
  - \* 2016 : DIADEH (Diffusion de l'Intelligence Artificielle sur les Domaines d'Expertise Humaine).

# Les promesses des technologies convergentes en médecine



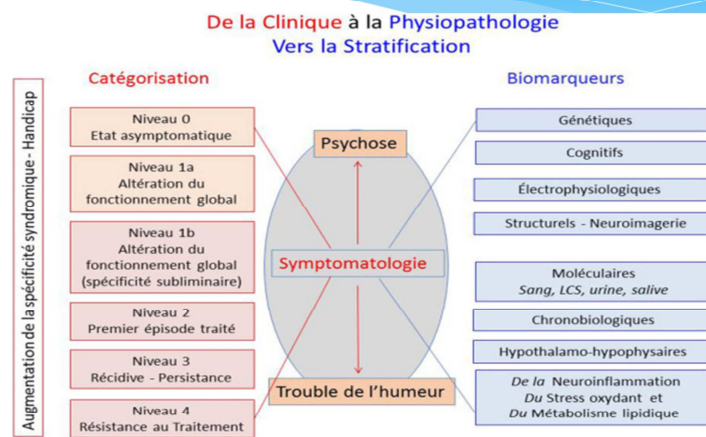
## Les postulats de la psychiatrie de précision : pourquoi des biomarqueurs ?

- \* Il existerait *en droit* un continuum : oncologie, médecine cardio-vasculaire, neurologie... psychiatrie
- \* Les biomarqueurs permettraient *en fait* de dépasser certaines limites :
  - Limites du DSM en clinique
  - Limites de la recherche causale

Diagnostic étiologique reste > diagnostic syndromique  
mais à défaut, utilité clinique des biomarqueurs



# Utilité attendue des biomarqueurs



- Meilleure stratification des patients, entre clinique et physiopathologie,
- meilleure spécificité syndromique et caractérisation du handicap : catégorisation clinique (niveau 0 à 4)
  - meilleure caractérisation d'une physiopathologie supposée par la détection de profils neuro-biomarqueurs

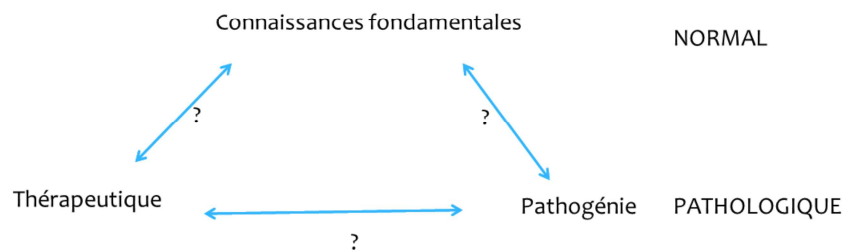
## Les biomarqueurs en psychiatrie : Vers une psychiatrie de précision ?

- \* En résumé : Conjonction entre idéal de la médecine de précision + convergence technologique + utilité attendue des biomarqueurs
- \* Problème : Il n'existe à ce jour aucun test de laboratoire de biologie clinique pouvant être utilisé en psychiatrie  
\*\*\*
- \* Pourquoi? Les difficultés des biomarqueurs en psychiatrie

## Conclusions : l'évolution de la recherche en psychiatrie biologique

- \* La biomédecine est le résultat d'histoires particulières, mais entrelacées.
- \* L'histoire comparée des psychotropes et d'autres outils (stimulation cérébrale profonde) montrerait une double interaction :
  - \* - entre les maladies neurologiques et maladies psychiatriques
  - \* - entre les outils thérapeutiques et les outils d'exploration
- \* Importance de considérer l'histoire des maladies dans le processus de construction

## Valeur heuristique des maladies : un triangle vertueux peu opérant en psychiatrie



Il importe de considérer l'histoire des maladies dans le processus historique de construction de la recherche. Classiquement il existait un triangle vertueux connaissances fondamentales-pathogénie-thérapeutique, selon lequel

1. Les découvertes fondamentales (le normal) permettent de comprendre les maladies (le pathologique). Mais la maladie est réciproquement source de découvertes fondamentales.
2. Les découvertes sont issues d'un mouvement d'interaction réciproque entre thérapeutique et pathogénie, vers la compréhension réciproque des mécanismes d'action des médicaments et ceux de la maladie.
3. Les thérapeutiques sont issus des connaissances fondamentales, mais représentent également des outils de d'exploration.

## Mais qui serait compensé par la psychiatrie de précision ?

Les difficultés « philosophiques » de la psychiatrie de précision :

- \* Questions éthiques liées aux marqueurs (discrimination, eugénisme)
- \* Réduction ou naturalisation des désordres
- \* Définition « biologisantes » des désordres mentaux, relativisant
  - \* La représentativité des biomarqueurs des désordres mentaux
  - \* La stratification des désordres mentaux
  - \* La pathogénie et l'héritabilité des désordres mentaux
- \* Le concept de maladie mentale, actuellement entre naturalisme et normativisme (phénoménologisme)
- \* Vers une théorie physiopathologique générale des désordres ?

Ce triangle vertueux, peu opérant en psychiatrie pourrait être compensé par la médecine de précision, centrée sur la recherche de biomarqueurs. Celle-ci est néanmoins à son tour sujette à des difficultés particulières

## Bibliographie

- \* Dupont, J.-C. (1999). *Histoire de la neurotransmission*. Paris: Presses Universitaires de France.
- \* Dupont, J.-C. (2013). *L'invention du médicament. Une histoire des théories du remède*. Paris: Hermann.
- \* Dupont, J.-C. (2021). La psychiatrie est-elle soluble dans les nanobiotechnologies ? Le cas des biomarqueurs. *L'information psychiatrique*, 97(2), 133-140.