

Groupe d'études et de recherche sur le médicament : les neuropsychotropes

... GERMED Neuropsychotropes ...

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur de l'organisation d'une structure multicentrique au sein de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris dans le champ des travaux sur les neuropsychotropes.

- La consommation très importante de certains neuropsychotropes doit nous faire réfléchir à la rationalité des prescriptions et au coût de ces traitements. Une évaluation aussi objective que possible dans un certain nombre de services hospitaliers nous permettrait de mieux préciser les données réelles, à un moment où l'on constate, à la fois, la grande laxité des prescriptions et un mouvement idéologique contraire au sein des médias.

- Des recherches sur le mode d'action et sur l'efficacité des produits sont, certes, très largement initiées à partir des firmes pharmaceutiques. Toutefois, certains travaux d'intérêt thérapeutique majeur ne sont pas inscrits dans les plans de recherche des dites firmes. Tel est le cas pour l'étude des associations médicamenteuses, pour l'étude de certaines indications qui ne s'inscrivent pas dans le projet immédiat du promoteur industriel, pour les comparaisons de stratégie thérapeutique.

Pourquoi regrouper des services de neurologie et de psychiatrie dans un réseau au sein de l'AP-HP ? La création de ces réseaux nécessiterait la participation de services cliniques, de centres pharmacologiques, de centre d'exploration fonction-

nelle et de méthodologistes. La nécessité de faire des études multicentriques est admise par tous, pour des raisons de recrutement. Actuellement, il existe peu de groupes de médecins réellement organisés de façon permanente pour faire ces essais. Pour chaque étude, il faut donc organiser spécifiquement un groupe. Un des grands intérêts d'un tel groupe devrait être sa permanence, assurant gain de temps et améliorant la qualité :

- au niveau médical : homogénéité des diagnostics et des évaluations ;

- au niveau méthodologique : réflexion commune sur les grands choix méthodologiques ; possibilité d'une véritable recherche méthodologique ;

- au niveau du recueil des données : un service isolé a rarement les moyens d'assurer lui-même le contrôle de la qualité des données ; un réseau peut (doit) avoir un système de contrôle et un personnel ad hoc ;

- au niveau de la circulation et de la dispense des traitements — centralisation des examens biologiques ;

- au niveau de la saisie et du traitement des données ;

- au niveau éthique : réflexion spécifique dans le champ de la neurologie et de la psychiatrie (consentement éclairé, placebo, etc.)

A terme, le système étant bien rodé, une étude réalisée par un tel réseau ne serait

plus considérée comme multicentrique, mais monocentrique.

Deux sous-groupes ont été créés, compte tenu de la nature très différente des problèmes, et donc des projets, intéressant les maladies psychiatriques et neurologiques. Dans le champ de la psychiatrie, un groupe a été constitué, rassemblant neuf services de psychiatrie de l'Assistance publique et trois services hospitalo-universitaires en convention avec l'Assistance publique (deux au Centre hospitalier spécialisé Sainte-Anne et un au Centre hospitalier de Versailles). Deux projets ont été retenus.

- Le premier concerne la consommation des benzodiazépines. Il s'agit d'une enquête en cours qui, dans l'ensemble des services hospitaliers cités ci-dessus, a étudié la manière dont, pour chaque malade, avait débuté et s'était développée une consommation habituelle de benzodiazépines. L'intérêt était principalement porté sur l'évolution dans le temps des posologies et la multiplication de produits prescrits. Pour chaque étape de ce développement, on recherchait les circonstances qui avaient pu expliquer l'évolution des prescriptions. A cette étude anamnétique* fait suite maintenant une étude catamnétique**. Pour un groupe

* Anamnétique : reposant sur l'historique du malade et de sa maladie.

** Catamnétique : reposant sur les renseignements fournis par le malade après sa sortie de l'hôpital.

Groupe d'études et de recherche sur le médicament : les neuropsychotropes

... GERMED Neuropsychotropes ...

de malades, on étudie le type de consommation à la sortie du service, voire l'arrêt des prescriptions, le projet étant d'étudier le devenir de ces prescriptions trois mois et six mois après la sortie. C'est ainsi que 238 patients ont déjà été contactés pour le suivi à trois mois.

- Le second projet est actuellement en préparation. Il s'agit d'étudier les stratégies adoptées par les services cliniques devant des états dépressifs qui se sont montrés résistants à la prescription de deux antidépresseurs successivement administrés à des doses efficaces durant une période suffisante. Différents protocoles ont été construits, qui tiennent compte des usages mais qui seront appliqués de manière aléatoire à la population des dépressions

résistantes. Le but de la recherche est de comparer ces différents protocoles en termes d'efficacité et de coût.

Dans le champ de la neurologie, une étude multicentrique sur l'efficacité d'un principe actif chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique a été mise en place. Un promoteur industriel a rassemblé un certain nombre de centres européens. Le GERMED Neuropsychotropes fonctionne comme centre de coordination pour les dix centres travaillant en France et dont l'ensemble des données seront traitées à l'Hôtel-Dieu de Paris. Il s'agit d'une étude en double insu versus placebo rassemblant 450 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. L'évaluation sera réalisée en termes d'efficacité et

de tolérance. L'ensemble du bilan clinique et biologique et le suivi de 18 mois seront donc assurés par le GERMED pour les 300 patients dont l'inclusion est prévue en France.

Tels sont les trois projets actuellement en cours de réalisation ou dont la réalisation est imminente. Par la suite, le GERMED Neuropsychotropes pourra éventuellement retenir des projets plus limités, le critère retenu étant d'étudier les médicaments neuropsychotropes dans des programmes qui ne sont pas directement liés à l'efficacité d'un seul produit mais qui prennent en compte des associations thérapeutiques, des stratégies et l'évaluation des coûts.

... Études Multicentriques (EMUL) ...

Études multicentriques (EMUL)

Alain Braillon, Claude Graillot, Bernard Charpentier

La Délégation à la recherche clinique de l'Assistance publique — Hôpitaux de Paris (AP-HP), a mis en place un programme (EMUL) dont l'objectif est de susciter et de soutenir des projets multicentriques pour des recherches fondamentales. En effet, si les réseaux pour les études thérapeutiques se sont largement développés ces dernières

années, il n'en est pas de même pour les recherches à visée étiologique ou physiopathologique.

Les projets de recherche sont proposés par des praticiens de l'AP-HP ou des hôpitaux de l'Ile-de-France, soit pour renforcer l'action de réseaux déjà existants, soit pour en constituer de nouveaux. Des services d'autres hôpitaux, universitaires

ou non, et des laboratoires des organismes de recherche peuvent être associés.

Cet appel d'offres, lancé au début de l'année 1993, a déjà suscité une vingtaine de projets. Il est maintenu en 1994. Les dossiers sont évalués au fur et à mesure de leur réception et quatre projets sont définitivement acceptés.

• • • **Études Multicentriques (EMUL)** • • •

■ **Les facteurs pronostiques du cancer médullaire de la thyroïde (CMT)**, coordonné par le Pr Modigliani-Kourilsky (service d'endocrinologie à l'hôpital Avicenne).

Cette tumeur maligne, qui sécrète de la calcitonine, évolue sous deux formes, sporadique ou familiale. La tumeur peut être isolée ou associée à une multiadénomatose de type II, associant un phéochromocytome et/ou une hyperparathyroïdie (MEN 2A) ou plus rarement une hyperplasie des plexus nerveux digestifs et des névromes muqueux (MEN 2B). Une meilleure évaluation du pronostic est nécessaire, car une survie prolongée peut être observée malgré des métastases à distance, par exemple, et les informations pronostiques liées à l'expression de la maladie (forme familiale isolée, forme associée) sont discordantes.

Le but de ce projet est de valider, par une analyse large des populations, les critères pronostiques, et de définir le type et le rythme des explorations en fonction de leur utilité, afin d'adapter le traitement, et son agressivité, en fonction des facteurs isolés. Le groupe national (GETC), créé en 1983, dispose de 1 830 cas de CMT en France, dont 25 % de formes familiales.

La méthodologie fait appel, en plus des critères cliniques et anatomopathologiques, aux dosages plasmatiques de différentes hormones, à l'analyse des échantillons tumoraux avec détection des récepteurs des stéroïdes, à l'identification des ARN messagers des produits d'épissage du gène de la calcitonine, à l'étude de produits de sécrétions peptidiques, des marqueurs de prolifération

tumorale et de l'expression des facteurs de croissance.

Ce projet multidisciplinaire regroupe les équipes du Pr Bigorgne au CHU d'Angers, du Pr Franc à l'hôpital Ambroise-Paré et du Pr Lenoir à l'hôpital Édouard-Herriot de Lyon, les unités INSERM 349 (M.S. Moukhtar) et 155 (N. Feingold).

[Calmettes C, Guliana JM. Colloque INSERM 1991, 211, John Libbey Eurotext.]

[Calmettes C. Le cancer médullaire de la thyroïde : acquis et interrogations. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 22-9.]

■ **Les mutations de l'oncogène *Ret* sont impliquées dans trois maladies humaines.** L'oncogène *Ret* est probablement un récepteur dont le ligand n'est pas encore connu. Constitué

de 20 exons et situé sur le chromosome 10, il code pour une protéine transmembranaire avec des domaines riches en cystéines, cadhérine like, et tyrosine kinase. Des réarrangements de cet oncogène ont été notés dans les cancers thyroïdiens papillaires humains [1]. Plusieurs articles viennent de montrer que des mutations ponctuelles sur *ret* sont associées à la transmission familiale du cancer médullaire de la thyroïde dans toutes ses formes cliniques (néoplasie endocrinienne multiple ou non) [2-4], et la maladie de Hirschsprung [4-6]. Les néoplasies endocriniennes multiples associent un cancer développé à partir des cellules C de la thyroïde avec un phéochromocytome et/ou une hyperparathyroïdie dans la forme IIa, ou avec des anomalies morpho-

logiques (anomalies osseuses, pseudo-Hirschsprung...) dans la forme IIb. La maladie de Hirschsprung, quant à elle, se traduit par un mégacolon dû à une aganglionose nerveuse digestive et touche un enfant sur six mille. Une autre équipe a mis au point un modèle de souris exprimant un oncogène *ret* délété dans sa partie tyrosine kinase. On note, chez ces animaux, l'apparition d'agénésie rénale urétérale et l'absence de neurone dans la muqueuse digestive. Cela rappelle, par certains aspects, la maladie de Hirschsprung [7]. La recherche de ces mutations, différentes selon les maladies, pourrait permettre de faire des diagnostics de prédisposition dans les familles concernées. La mise à jour du ligand de *Ret* sera une étape importante pour la compréhension de la pathogénie de ces maladies.

[1. Grieco M, *et al.* *Cell* 1990 ; 60 : 557-63.]

[2. Mulligan LM, *et al.* *Nature* 1993 ; 363 : 458-60.]

[3. Hostra RMW, *et al.* *Nature* 1994 ; 367 : 375-6.]

[4. Lyonnet S, *et al.* *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 450-3.]

[5. Romeo G, *et al.* *Nature* 1994 ; 367 : 377-8.]

[6. Edery P, *et al.* *Nature* 1994 ; 367 : 378-80.]

[7. Schuchardt A, *et al.* *Nature* 1994 ; 367 : 380-3.]

Dr Régis Cohen et Pr Elisabeth Modigliani.

■ **L'incidence des surdités en période néonatale et l'intérêt du dépistage par les otoémissions acoustiques**, coordonné par le Pr

• • • Études Multicentriques (EMUL) • • •

Bonfils (service d'ORL à l'hôpital Boucicaut).

L'incidence des surdités de perception en période néonatale est mal connue. Elle est estimée entre 0,9 pour 1 000 et 1,7 pour 1 000 pour les surdités bilatérales, sévères ou profondes, qui représentent environ 40 % des surdités.

L'incidence des surdités légères ou modérées (moins de 60 dB de perte) est inconnue en raison de la faible sensibilité des techniques actuellement utilisées. L'organe de Corti comporte deux types de cellules ciliées [1]. Les cellules ciliées internes, cellules transductrices de l'oreille interne, ne sont stimulées que lorsque l'intensité sonore atteint 50 dB. Les cellules ciliées externes contiennent des structures contractiles qui amplifient localement, sur la membrane basilaire, le message mécanique qui doit parvenir aux cellules ciliées internes, lorsque l'intensité sonore est voisine de 0 dB ; c'est le mécanisme actif endocochléaire. Aussi, pour dépister une surdité légère ou modérée, doit-on tester les cellules ciliées externes.

En période néonatale, l'audiométrie tonale liminaire qui utilise des fortes intensités de stimulations (supérieures à 50 dB) n'étudie que l'activité des cellules ciliées internes et ne peut donc dépister que des surdités sévères ou profondes.

La méthode des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral est fiable mais longue et impose parfois une anesthésie générale. En outre, si sa sensibilité est satisfaisante (seuil supérieur à 30 dB), elle est peu sélective car elle ne permet pas l'exploration des basses fréquences.

Une nouvelle méthode, les otoémissions provoquées, met en jeu les cellules ciliées externes de l'organe de Corti [2]. Les otoémissions sont des sons émis par l'oreille humaine en réponse à une stimulation auditive brève. Cette technique étudie donc spécifiquement les cellules externes. En outre, elle est objective, éliminant toute possibilité d'interprétation par l'observateur, atraumatique et courte (90 secondes). Cependant, elle ne permet pas d'analyser la perte auditive fréquence par fréquence et doit être complétée par l'étude des produits de distorsion acoustique qui sont émis par l'oreille interne en réponse à une double stimulation tonale permanente.

Ce projet doit permettre de déterminer l'incidence réelle des surdités uniques ou bilatérales, quelle que soit l'importance de la perte auditive, et de définir les étiologies. Il est nécessaire pour définir une politique de dépistage et de traitement des surdités du jeune enfant. En effet, la réhabilitation précoce est indispensable au développement des propriétés cognitives de l'enfant sourd pour l'acquisition du langage et de la parole. Ce travail associe les services d'ORL du Pr Bonfils et du Pr Narcy et les services de gynécologie-obstétrique du Pr Tauvergne et du Pr Blot.

[1. Pujol R. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 456-63.]

[2. Avan P, Bonfils P. *Audiology* 1993 ; 32 : 12-26.]

■ **Les facteurs de risque de l'implantation ectopique des grossesses survenant sur stérilet**, coordonné

par le Pr Spira (Service de Santé Publique à l'hôpital de Bicêtre).

Les grossesses après échec du stérilet s'implantent normalement dans l'utérus dans trois-quarts des cas et hors de l'utérus une fois sur quatre. Les grossesses extra-utérines (GEU) sur stérilet représentent environ un tiers des grossesses extra-utérines. La fréquence des grossesses extra-utérines en France est de l'ordre de 2 pour 100 naissances, soit environ 16 000, dont 5 000 sur stérilet.

Les femmes traitées pour GEU survenant sur stérilet ne présentent aucun des facteurs de risque connus, en dehors du stérilet lui-même. Leur fertilité est excellente et la probabilité de survenue d'une nouvelle GEU n'est pas augmentée par rapport à la population de femmes sans risque particulier. L'action du stérilet apparaît donc ponctuelle et réversible. Ces GEU sur stérilet sont généralement localisées loin du tiers proximal de la trompe, ce qui pourrait s'expliquer par une inflammation et une déciliation de cette partie de la trompe, empêchant la descente de l'œuf vers la cavité utérine.

La méthodologie repose sur une enquête cas-témoins réalisée à la maternité et au centre d'interruption volontaire de grossesse (IVG) de l'hôpital Antoine-Béclère à Clamart et dans neuf maternités et neuf centres d'IVG en Auvergne. Les cas sont toutes des femmes traitées chirurgicalement ou médicalement pour une GEU sur stérilet. Les témoins sont toutes des femmes ayant une grossesse intra-utérine sur stérilet, hospitalisées dans les mêmes centres. Il y aura trois témoins par cas. Il est prévu d'inclure mille per-

• • • Études Multicentriques (EMUL) • • •

sonnes en trois ans, pour mettre en évidence des risques relatifs de l'ordre de 2 pour des facteurs dont la fréquence est de 15 % à 20 %.
[Pouly JL, et al. *Hum Reprod* 1991; 7: 999-1001).]

■ **Les artériopathies cérébrales familiales avec leucoencéphalopathie**, coordonné par le Pr Bousser (Service de neurologie à l'hôpital Saint-Antoine).

En France, les accidents vasculaires cérébraux sont la 3^e cause de mortalité. Plus de huit fois sur dix, il s'agit d'infarctus cérébraux liées à l'athérosclérose ou à des embolies d'origine cardiaque, mais deux fois sur dix, il s'agit de petits infarctus sous-corticaux dont la cause demeure le plus souvent inconnue. Le groupe, coordonné par le Pr Bousser a isolé une nouvelle

forme familiale d'infarctus cérébraux: CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*). C'est une affection autosomique dominante dont les aspects cliniques, paracliniques et la localisation génétique ont été caractérisés.

Cliniquement, il s'agit d'accidents ischémiques cérébraux sous-corticaux récidivants aboutissant à la constitution d'une démence vasculaire avec syndrome pseudo-bulbaire. L'imagerie par résonance magnétique met en évidence des hypersignaux de la substance blanche témoignant de la leucoencéphalopathie. À l'examen anatomopathologique, il existe une atteinte des petites artères de la substance blanche et des noyaux gris du système nerveux central, caractérisée par un épaississement important de la paroi avec un dépôt granulaire non amyloïde de la média. L'étude généti-

que (Dr E. Tournier-Lasserre) a localisé le gène morbide sur le chromosome 19.

Actuellement, vingt-quatre familles sont recensées et l'imagerie par résonance magnétique permet de mettre en évidence des lésions chez les sujets asymptomatiques.

L'objet de ce projet est de poursuivre l'étude et d'identifier le gène responsable; des précisions sont attendues sur l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques (description des différents phénotypes cliniques et du profil évolutif), les caractéristiques neuroradiologiques de l'affection, la nature exacte de l'artériopathie sous-jacente [1].

Ce projet associe plusieurs services de neurologie, tant parisiens que provinciaux, une unité de l'INSERM et des services d'anatomopathologie et de neuroradiologie.

[1. Tournier-Lasserre, et al. *Stroke* 1993; 24: 122-5].