

RECHERCHE FONDAMENTALE ET PRÉCLINIQUE EN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGIE : RÉFLEXION SUR LES TESTS COMPORTEMENTAUX

FUNDAMENTAL AND PRECLINICAL RESEARCH IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY: REFLECTION ON BEHAVIORAL TESTS

Par Michel HAMON, Nancy CLAUDE, Marc DHENAIN*, Jean DEREGNAUCOURT

(Communication présentée le 4 mai 2023, manuscrit accepté le 18 mai 2023)

Mots-Clés : Dépression, modèles animaux, tests comportementaux

Keywords: Depression, animal models, behavioral tests

LA DÉPRESSION : UN BESOIN MÉDICAL NON SATISFAIT

La dépression est le problème de santé mentale majeur dans le monde. Elle entraîne une profonde souffrance pour les personnes touchées et leur entourage et est une cause importante d'invalidité avec des conséquences économiques associées (Patel *et al.* 2018). Les antidépresseurs les plus couramment utilisés sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ils ont été introduits il y a plus de 30 ans et ne répondent pas aux besoins cliniques actuels, en raison d'une efficacité limitée et d'effets secondaires chez certains patients. Les recherches en cours ont mené à plusieurs innovations récentes importantes (par exemple, l'approbation de l'investigation clinique de la psilocybine par la *Food and Drug Administration* américaine (FDA)), ainsi que des autorisations de mise sur le marché de l'eskétamine et de la stimulation vagale pour la dépression résistante aux traitements et de la brexanolone (allopregnanolone) pour la dépression du *post-partum* (Carhart-Harris *et al.* 2016; Carreno & Frazer 2017; Cristea & Naudet 2019). Il reste aujourd'hui un fort besoin médical non satisfait pour traiter la dépression résistante aux ISRS et pour développer des thérapies à la fois plus efficaces et plus rapides. Une recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques qui mènent à la dépression doit également être menée afin de mieux comprendre l'origine de cette pathologie.

MODÈLES ANIMAUX ET TESTS COMPORTEMENTAUX UTILISÉS LORS DE RECHERCHES SUR LA DÉPRESSION

L'évaluation préclinique de nouvelles thérapies et l'étude des mécanismes psycho-neuro-biologiques à l'origine de la dépression sont menées chez des modèles animaux. La gamme de modèles et de tests utilisés est relativement large. Le test de nage forcée (FST) est l'une des expérimentations précliniques régulièrement pratiquées chez les rongeurs (rat, souris). Mis au point il y a 45 ans (Porsolt *et al.* 1977), il consiste à quantifier les comportements de l'animal mis dans un récipient cylindrique à paroi lisse (bécher par exemple) à demi rempli d'eau (à 25°C) pendant une durée limitée (5-6 min). La configuration du dispositif empêche l'animal de s'échapper, et les temps qu'il passe à s'agiter, à nager, à tenter de grimper le long de la paroi, et finalement celui où il cesse toute tentative en restant immobile (comme s'il faisait « la planche », la tête hors d'eau pour respirer), sont mesurées dans des conditions expérimentales bien définies. L'animal est ensuite aussitôt séché et replacé dans son environnement antérieur (cage en animalerie selon les normes de l'UE). Les milliers d'articles (plus de 8 000 répertoriés dans PubMed, avec toujours une moyenne de 150-200 articles annuels depuis le début de la décennie 2020) rapportant l'utilisation de ce modèle expérimental attestent de l'existence d'une corrélation positive entre la capacité d'une molécule à réduire le temps d'immobilité et ses potentialités antidépresseives. Ainsi

*Marc Dhenain, auteur correspondant pour le Groupe de travail inter-académique sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (Académies des Sciences, de Médecine, de Pharmacie et Vétérinaire). Courriel : marc.dhenain@cnrs.fr

les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs des monoamines oxydases, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et les ISRS (dans des conditions précises), administrés en aigu et/ou en chronique, conduisent tous à une réduction significative du temps d'immobilité dans ce test. En revanche, d'autres classes de médicaments psychoactifs comme les antipsychotiques et les anxiolytiques augmentent ou n'ont aucun effet significatif sur le temps d'immobilité. Cependant, l'administration de composés psychostimulants (amphétamines, caféine) entraîne aussi une réduction du temps d'immobilité mais, dans ce cas, des tests précliniques complémentaires (par exemple la mesure de l'activité locomotrice en « open field ») permettent de les dissocier clairement de la classe des antidépresseurs.

La simplicité de la mise en œuvre du FST et de la mesure des paramètres pertinents, ainsi que sa valeur prédictive quant aux potentialités antidépressives de la molécule testée (c'est notamment le cas pour la kétamine dont les propriétés antidépressives découvertes récemment sont pleinement confirmées dans ce test) expliquent pourquoi il constitue toujours l'un des tout premiers à être pratiqué au stade de la recherche préclinique.

Les manifestations comportementales induites par la situation stressante aiguë que constitue la nage forcée peuvent-elles être considérées comme reflétant un état « dépressif », qui serait donc combattu efficacement par les « antidépresseurs » ? Cette question fait toujours débat parce que la maladie dépressive est une maladie chronique et que les antidépresseurs ne montrent généralement une efficacité thérapeutique significative qu'au bout de 3-4 semaines de traitement (mais ceci est désormais remis en question avec la kétamine et les psychédéliques comme la psilocybine et le LSD qui améliorent les symptômes dépressifs dès la première administration). Et, de fait, il existe d'autres situations expérimentales, chroniques cette fois (comme l'exposition répétée, imprévisible par l'animal, à des conditions « modérément » stressantes ou « *chronic mild stress* » ; la défaite sociale ou « *social defeat* » ; voire l'absorption répétée, dans l'eau de boisson, de corticostérone, ou encore l'inflammation généralisée chronique provoquée par l'administration aiguë de lipopolysaccharides bactériens), qui entraînent l'apparition de symptômes qui s'apparentent à la dépression chez l'Homme (résignation, retrait social, déficits cognitifs, troubles du sommeil, etc.), et qui disparaissent sous traitement antidépresseur chronique. Bien sûr, ces modèles précliniques chroniques sont toujours absolument nécessaires pour valider l'éventuelle action antidépressive d'une molécule qui aurait été proposée au vu des premières données obtenues dans le FST.

Mais faudrait-il alors en conclure que le FST ne présente d'intérêt (avec d'autres tests « aigus ») que pour une première étape de sélection préclinique d'antidépresseurs potentiels, et que la corrélation positive entre la réduction d'immobilité dans ce test et le potentiel antidépressif de la molécule testée ne reflète en rien la correction effective d'altérations psycho-neurobiologiques en lien avec un comportement de type « dépression ». En réalité, de nombreuses situations expérimentales montrent que la durée de l'immobilité dans le FST révèle un comportement d'abandon, de résignation, face à l'adversité, qui s'apparente à la perte d'élan vital (anhédonie) dans la maladie humaine. En

particulier, les lignées de rongeurs (rats Wistar-Kyoto et rats FSL, pour *Flinders Sensitive Line* ; souris « H/Rouen ») qui présentent spontanément des altérations comportementales de type résignation (et les autres symptômes de l'état dépressif, cf. ci-dessus), et les souches spontanément non résignées mais qui le sont devenues après des sessions de *chronic mild stress* pendant 3-4 semaines présentent toutes une durée d'immobilité significativement augmentée dans le FST.

Ainsi, même si le FST n'est pas considéré comme un modèle de dépression (Molendijk & de Kloet 2015), les performances de rongeurs dans ce test permettent en réalité non seulement de prédire (dans une certaine mesure) le potentiel antidépresseur d'une molécule mais aussi d'évaluer l'état émotionnel (« psychologique ») des animaux dans des situations expérimentales contrôlées. D'ailleurs, plusieurs organisations britanniques (British Association for Psychopharmacology, Laboratory Animal Science Association, Understanding Animal Research) soutiennent son utilisation continue en tant que précieux outil de screening des médicaments (Laboratory Animal Science Association (LASA) 2020). Même si le FST ne suffit pas, bien sûr, pour dresser un tableau exhaustif de l'état psycho-comportemental de l'animal dans des programmes de recherches de neuropsychobiologie préclinique, ce test fait partie d'un ensemble de paradigmes expérimentaux indispensables pour mener à bien ce type de recherches en vue d'accroître les connaissances sur les pathologies neuropsychiatriques et de développer de nouveaux traitements plus efficaces et mieux tolérés pour les réduire.

EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES PRÉCLINIQUES LORS DE DÉPÔTS DE DOSSIERS DE CANDIDATS MÉDICAMENTS

L'évaluation préclinique d'un candidat médicament avant sa première utilisation chez l'Homme (phase I) doit comporter une description des tests pharmacologiques utilisés pour apporter des premières preuves précliniques de son efficacité (European Medicines Agency 2013). Contrairement aux analyses de la toxicologie des candidats médicaments qui sont très standardisées, ces tests pharmacologiques sont trop divers et évolutifs pour pouvoir être répertoriés dans un document officiel. C'est donc l'usage qui dicte les tests à proposer aux agences réglementaires. Aujourd'hui, un dossier de candidat médicament qui n'utiliserait que le FST serait inévitablement rejeté par les instances réglementaires (FDA ou European Medicines Agency (EMA)). Cependant un dossier de candidat médicament qui n'utiliserait pas ce test devrait probablement justifier sa non utilisation. Dans ce dernier cas (Sewell *et al.* 2021), il est très probable que le FST aurait été utilisé dans le cadre d'un processus initial de sélection de candidats médicaments, dont les résultats n'auraient pas besoin d'être soumis au régulateur.

CONCLUSION

La dépression est un problème de santé publique majeur qui nécessite encore des recherches fondamentales pour comprendre la maladie et des recherches appliquées afin de développer de nouvelles thérapies. Les symptômes de la dépression relevant avant tout d'altérations de l'affect et de leurs expressions comportementales, une partie de ces recherches précliniques ne peut

être menée que chez des animaux vivants non contraints. De fait, il existe des méthodes qui permettent d'induire des syndromes de type dépressif en particulier chez les rongeurs ("chronic mild stress", "social defeat"). Ces méthodes liées à l'induction d'une pathologie chronique sont relativement lourdes et des tests plus aigus basés sur la quantification du comportement des animaux ("FST") permettent d'apporter des premières réponses souvent fiables sur la présence d'un syndrome de type dépressif suite à une manipulation des animaux

ou sur l'efficacité d'une thérapie. L'évaluation préclinique d'un candidat médicament avant sa première utilisation chez l'Homme (phase I) doit comporter une description des tests pharmacologiques utilisés. Il n'existe aucun document officiel qui détaille, pathologie par pathologie, les tests à mettre en œuvre avant une première utilisation de candidat médicament chez l'Homme car ils sont à la fois très divers et évolutifs pour chaque pathologie. L'usage des instances réglementaires est de vérifier que plusieurs tests complémentaires ont été utilisés.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Pas de conflit d'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016. 3(7): 619-627.
- Carreno FR & Frazer A. Vagal nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Neurotherapeutics*. 2017. 14(3): 716-727.
- Cristea IA & Naudet F. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *Lancet Psychiatry*. 2019. 6(12): 975-977.
- European Medicines Agency. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995. 2013. Disponible à https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf (consulté le 16.05.2023).
- Laboratory Animal Science Association (LASA). The forced swim test. 2020. Disponible à <https://www.lasa.co.uk/the-forced-swim-test/> (consulté le 16.05.2023).
- Molendijk ML & de Kloet ER. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2015. 62: 389-391.
- Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P *et al.* The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018. 392(10157): 1553-1598.
- Porsolt RD, Lepichon M, Jalfre M. Depression - new animal-model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977. 266(5604): 730-732.
- Sewell F, Waterson I, Jones D, Tricklebank MD, Ragan I. Preclinical screening for antidepressant activity - shifting focus away from the Forced Swim Test to the use of translational biomarkers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021. 125:105002.