

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 105/10

# **L'APPORT DE L'IRM FONCTIONNELLE DANS L'EXPLORATION DE L'EFFET DE LA FLUOXETINE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/06/2010

PAR

**M. BELHORMA MOHAMMED**

Né le 29 OCTOBRE 1981 à EL AOUN OUJDA

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

## **MOTS-CLES :**

Fluoxétine - IRMf - Princeps - Produit générique - Placebo - Bioéquivalence  
Dépression - Cortex moteur - Accident vasculaire cérébral - SPM8

## **JURY**

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Neurologie	
M. BOUJRAF SAID.....	RAPPORTEUR
Professeur habilité de Biophysique	
Mme. TIZNITI SIHAM.....	JUGE
Professeur agrégé de Radiologie	
Mme. MESSOUAK OUAFAR.....	
Professeur agrégé de Neurologie	
M. AALOUANE RACHID.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Psychiatrie	

# PLAN

INTRODUCTION .....	5
1/ CONTEXTE.....	6
2/ REMBOURSEMENT MUTUELLE .....	9
3/ EFFET PLACEBO.....	10
OBJECTIF.....	13
RAPPEL THEORIQUE.....	15
I/ EFFETS NEUROPHYSIOLOGIQUES DES ANTIDEPRESSEURS .....	16
A/DEFINITION.....	16
B/HISTOIRE DES ANTIDEPRESSEURES .....	16
C/EPIDEMOLOGIE.....	20
D/LES ANTIDEPRESSEURES .....	21
E/MECANISMES D’ACTION.....	22
F/PRIX .....	27
II/IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE (IRMf) CEREbraLE.....	30
A/INTODUCTION.....	30
B/PRINCIPES ET MECANISMES DE L’IRMf .....	35
C/PERFUSION CEREbraLE ET ACTIVATION.....	40
D/MECANISMES D’ACTION DES ANTIDEPRESSEURES SUR LE CORTEX MOTEUR ...	48
PARTIE PRATIQUE.....	50
I/SELECTION DES SUJETS.....	51
II/SELECTION DES PRODUITS GENERIQUES ET MISE EN BOITE .....	53
III/APPAREIL DE L’IRM.....	54
IV/DEROULEMENT DE L’ETUDE.....	57

V/TRAITEMENT DES DONNEES .....	59
RESULTAT .....	87
DISCUSSION .....	99
CONCLUSION .....	106
RESUME .....	109
BIBLIOGRAPHIE .....	116

# ABREVIATIONS

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
DCI	: Dénomination Commune Internationale.
GMR	: Guide des Médicaments Remboursables.
PPM	: Prix Public Maroc.
PBR	: Prix Base du Remboursement.
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire.
ANAM	: Agence Nationale de l'Assurance Maladie.
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale.
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
IRMf	: Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle.
TEP	: Tomographie par Emission de Positons.
DSM IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition.
ANOVA	: Analyse de Variances
BOLD	: Blood Oxygenation Level Dependant
deoxyHb	: deoxyhémoglobine
DICOM	: Digital Imaging Communication in Medicine
DSCr	: Débit Sanguin Cérébrale
AD	: Antidépresseurs
IMAO	: Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
IRSN	: Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS	: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MNI	: Motréal Nerological Institut.
MLG	: Modèle Linéaire Généralisé.
HDS	: Hamilton Dépression Scale
BDI	: Beck Dépression Inventory.
MATLAB	: Matrix Laboratory
MLG	: Modèle Linéaire Générale
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
SPM	: Statistical Parametric Mapping
TA	: Temps d'Acquisition
TE	: Temps d'Echo
TOC	: Troubles Obsessionnels Compulsives
TR	: Temps de répétition

# INTRODUCTION

## 1/Contexte:

Les médicaments génériques existent au Maroc depuis les années 70 et trouvent de plus en plus place sur le marché marocain grâce aux efforts du ministère de la santé et des laboratoires pharmaceutiques. En 2007, les médicaments génériques représentaient 26,4% en volume et en valeur du marché privé marocain. L'intérêt des médicaments génériques n'est plus à démontrer pour la population. Il permet un accès plus large pour les plus démunis et le médicament est toujours disponible (plusieurs spécialités pour un même DCI) [1]. Mais cet avantage de prix n'aura-t-il pas de conséquences sur la qualité du produit ainsi que sur l'efficacité thérapeutique?

La Fluoxétine est un médicament antidépresseur qui a plusieurs génériques commercialisés au Maroc. Nous nous sommes posé la question quant à leur équivalence en termes d'efficacité clinique en pratique quotidienne.

Nous avons donc décidé de mener une enquête sur un échantillon de psychiatres pour recueillir leur avis sur l'efficacité de la molécule mère Fluoxétine (Prozac®) et ses génériques à partir de leur propres expériences sur le terrain.

D'autre part, il a été démontré que le Prozac® augmentait l'activation du cortex moteur en IRM fonctionnelle, ce qui nous a poussé à réaliser en parallèle une étude comparative en IRMf entre la molécule mère et ses génériques disponibles sur le marché marocain.

La Bioéquivalence représente l'absence de différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

La Biodisponibilité constitue la quantité et la vitesse à laquelle le principe actif est absorbé à partir de la forme pharmaceutique et devient disponible pour le site d'action. [1]

Selon les GUIDELINES de l'OMS; le test de bioéquivalence est nécessaire uniquement pour les formes orales solides dont le principe actif est peu soluble avec une marge thérapeutique étroite. C'est l'un des éléments de la qualité du produit et le nouveau code du médicament et de la pharmacie (loi 17/04) [2] vient de l'intégrer dans la documentation lors de l'enregistrement du produit. D'ailleurs, certains laboratoires ont déjà commencé d'intégrer le test de bioéquivalence dans leurs dossiers de demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Bientôt, la bioéquivalence sera exigée au Maroc: « Le test de bioéquivalence sera exigé dans les prochaines semaines pour tous les fournisseurs désirant mettre leurs génériques sur le marché marocain ». [3]

Selon la loi (17/04) du code du médicament et de la pharmacie, Article 2 Alinéa 6 (La spécialité générique d'une spécialité de référence qui est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique.) [2].

Pour qu'un médicament générique soit considéré bioéquivalent à la spécialité de référence, il faut que les valeurs exprimant la quantité et la vitesse (SSC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) de passage du principe actif au niveau systémique ne diffèrent pas de plus de 20 % c'est à dire [-10 %, +10 %]. Ceci représente numériquement un écart important, mais en général compatible avec les variations observées en médecine et en biologie [4]. Voir figure ci-dessous:



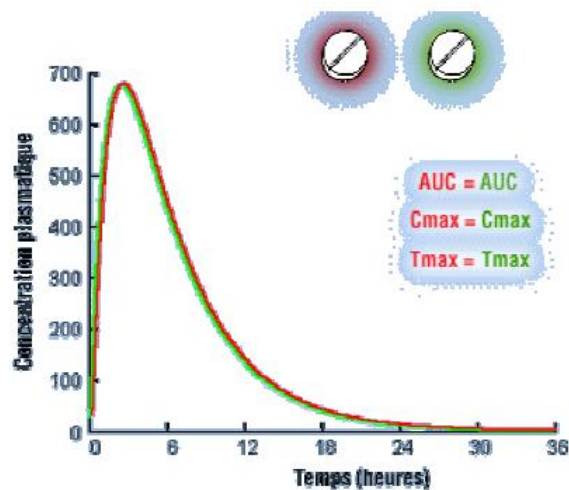


Figure 1: courbe de bioéquivalence.

Il ressort de ces définitions que le médicament générique est une copie d'un médicament qui existe déjà et appelé médicament original ou référence (molécule mère) et qui possède la même forme pharmaceutique et la même composition qualitative et quantitative en principe actif.

L'intérêt du médicament générique réside dans son prix de vente qui est inférieur à celui du princeps, les situations de monopoles sont évitées; ce qui permet l'autonomie du marché du médicament. Les ruptures de stocks sont également évitées car on aura possibilité de substituer un produit par un autre. Il en découle un intérêt économique à la fois pour la population, pour le ministère de la santé et pour les assurances maladies. Le médicament générique coûte moins cher non pas parce qu'il est de moindre qualité, mais parce qu'il n'a pas à supporter les frais de recherches et de développement du produit. En effet, la structure de la molécule est déjà connue, son efficacité est déjà prouvée par des études cliniques réalisées par le promoteur [1]. Cet avantage de prix pourra t-il avoir comme conséquence une sous estimation du produit générique qui serait victime de préjugés de type: Si c'est moins cher, c'est que c'est moins bien ?

## 2-REMBOURSEMENT PAR LA MUTUELLE:

Les substances actives des médicaments admises au remboursement de la mutuelle sont désignés par leur Dénomination Commune Internationale (DCI), parues dans les arrêtés du ministre de la santé: n° 2517-05, n° 929-06, n° 1687-06 et n° 601-08. Le Guide des Médicaments Remboursés (GMR) présente ces DCI en y associant les noms commerciaux des médicaments tels qu'ils sont sur le marché avec les informations utiles complémentaires comme le dosage, la présentation, la classe thérapeutique, le prix public Maroc (PPM) et le prix base du remboursement (PBR).

Le prix servant comme base de remboursement est le suivant:

- Tout générique est remboursé par rapport à son Prix Public Maroc (PPM).
- En absence du médicament générique, le princeps est remboursé par rapport à son PPM.
- En présence d'un ou plusieurs génériques, le prix base de remboursement (PBR) du princeps est le PPM du générique qui se rapproche le plus du PPM du princeps ayant la même présentation.

Mais, en raison de l'importance de différentiel entre le PPM du princeps et le prix du générique le moins chère, on assiste à une aggravation du ticket modérateur pris en charge par les patients, ce qui faisait dire que l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), ainsi conçue, n'aura pas atteint les objectifs initialement fixés, notamment celui de faciliter l'accès aux soins et au médicament. Selon les statistiques communiquées par l'agence nationale de l'assurance maladie ANAM, les dépenses en médicament dans le régime de l'AMO représente globalement 46% des dépenses de soins. D'où la forte répercussion sur l'équilibre budgétaire des organismes gestionnaire notamment:

- La Caisse Nationale de Sécurité Sociale (C N S S), pour les salariés du secteur privé.

- La Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS), pour les fonctionnaires du secteur public. [5]

L'ANAM doit ainsi proposer à l'administration de la santé les mesures nécessaires à la régulation du système d'assurance maladie obligatoire et veiller à l'équilibre global entre les ressources et les dépenses. Cette démarche valable pour chaque régime d'assurance maladie obligatoire de base permettra de rendre le système de santé marocain performant et viable à long terme. La promotion des médicaments génériques au Maroc est une action qui s'inscrit dans les missions et les plans d'action de l'agence sur le long terme. Grâce aux actions qui seront menées en partenariat avec tous les acteurs, le médicament générique sera compris comme une opportunité permettant aux malades de développer et préserver l'assurance maladie obligatoire, aux organismes gestionnaires de préserver l'équilibre de leurs budgets, aux médecins de soigner plus de patients et de mieux orienter les ressources financières de l'AMO, et aux pharmaciens de se repositionner comme acteurs essentiels du circuit du médicament. A noter que l'ANAM vient de rendre public la troisième liste additive des médicaments admis au remboursement dans le cadre du nouveau régime de couverture médicale. De plus; l'extension de la liste porte ainsi le nombre des médicaments remboursables de 1917 à 2497 produits. Quant aux antidépresseurs; ils font partie des classes thérapeutiques nouvellement introduites. [6]

### 3– EFFET PLACEBO:

Un placebo est un comprimé, un liquide ou une injection administré en pharmacologie comme témoin de l'activité d'un médicament. Dans de très nombreux cas; ce produit inactif semble induire des effets biologiques ou psychologiques chez l'humain. Deux interprétations ont été envisagées, l'une

propose que l'effet du placebo soit une réponse conditionnée de type pavlovien, alors que l'autre serait en relation avec l'attente d'une réponse au traitement.

Les mécanismes impliqués dans ces effets commencent seulement à être élucidé grâce à de nouvelles techniques d'investigations en neurosciences, notamment à l'imagerie cérébrale. La Dopamine et les Endorphines ont récemment été identifiées comme médiateurs des effets placebo. Ceux-ci s'accompagnent de modifications semblables à celles observées après administration du médicament, et cela dans les mêmes aires cérébrales, c'est le cas pour le placebo Antidépresseurs chez le sujet sain. Toutes les maladies sont sensibles à l'effet placebo mais l'intensité de l'effet est variable. L'imagerie cérébrale par Tomographie par Emission de Positons (TEP), a récemment montré que l'effet placebo correspond à des modifications spécifiques dans des aires cérébrales identifiées. Dans les essais cliniques concernant la dépression, l'effet placebo est de l'ordre de 35 % (c'est-à-dire que 35 % des patients voient leur état s'améliorer). Dans une méta-analyse incluant 19 essais cliniques de médicaments antidépresseurs, l'effet placebo, quand il est exprimé en pourcentage de l'effet réel de l'antidépresseur, représenterait 75 % de l'efficacité du traitement. Des études encéphalographiques quantitatives ont montré une activation spécifique des aires préfrontales chez les patients répondant soit à l'antidépresseur, soit au placebo. Des mesures effectuées par TEP ont, quant à elles, permis de mettre en parallèle les modifications centrales observées chez des sujets déprimés répondant au traitement par un antidépresseur (la Fluoxétine) ou au placebo. Le placebo produit une activation dans les cortex préfrontal, cingulaire, prémoteur et pariétal, et une inhibition dans l'hippocampe et le thalamus. L'antidépresseur stimule, outre les régions déjà citées, d'autres zones subcorticales et limbiques, le striatum, l'insula et l'hippocampe. Les zones cérébrales affectées sont superposables, mais les effets opposés observés dans certaines structures compliquent l'interprétation de ces résultats. Au totale, la recherche clinique a

permis d'envisager deux types d'interprétation pour l'effet placebo : l'une propose que l'effet du placebo est une réponse conditionnée de type pavlovien, l'autre qu'elle est en relation avec l'attente d'une réponse et la conviction de l'efficacité du traitement. Des éléments cognitifs et émotionnels sont donc associés pour conduire à l'effet placebo et, en clinique humaine, il est probable que les deux sont à l'œuvre simultanément. L'effet placebo est particulièrement important lorsqu'il n'y a pas de lésions organiques chez le sujet et que le placebo agit sur des paramètres tels que la douleur ou l'état psychique. Il est néanmoins susceptible d'agir dans le cas de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson.

La dopamine et les endorphines ont été clairement identifiées comme des médiateurs de l'effet placebo et l'imagerie cérébrale a permis de démontrer que le placebo utilise les voies de stimulation du médicament. C'est le cas pour la dopamine dans la maladie de Parkinson et pour l'action de la caféine, des analgésiques et des antidépresseurs. Il faut remarquer qu'on retrouve dans tous ces cas un rôle pour la dopamine et pour les zones du cerveau riches en récepteurs de la dopamine, qui est particulièrement impliquée dans le plaisir et la récompense. La question qui se pose et qui nécessite d'être expliquée: comment le conditionnement et l'ensemble des émotions mises en jeu dans la relation thérapeutique peuvent-ils activer, dans le cerveau, des circuits capables de reproduire la réponse biologique attendue? [7] [8] [9] [10].

# OBJECTIFS

Notre étude s'est déroulée de façon à comparer l'effet de la Fluoxétine en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle (IRMf) entre la molécule mère et ses produits génériques équivalents et qui sont mis sur le marché Marocain. Elle a pour cadre le laboratoire de neuroscience clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès, et s'est étalée sur une période allant du 19/07/2006 au 15/09/2006, durant laquelle nos volontaires ont bénéficié des examens IRM, puis on a collecté les résultats, on les a traité à l'aide du logiciel SPM. Dans un deuxième temps, on a mené une enquête auprès de certains psychiatres, dans le but de comparer nos résultats concernant l'efficacité de la molécule mère de la Fluoxétine et ses génériques avec l'avis de ces psychiatres vis-à-vis les produits génériques. En fin, on a discuté tous ces résultats tout en citant des travaux menés par certains chercheurs dans différents centres, afin de comparer leur résultats avec les notre concernant l'effet de la Fluoxétine sur le cortex moteur. Donc notre étude avait comme objectif, d'une part de tester, en IRMf, l'effet de la Fluoxétine sur le cortex moteur, et d'autre part de comparer la molécule mère de la Fluoxétine(Prozac®) et ses génériques disponibles sur le marché Marocain afin de valoriser le test de bioéquivalence en ce qui concerne les produits génériques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

# RAPPEL THEORIQUE



# I / EFFETS NEUROPHYSIOLOGIQUES DES ANTIDEPRESSEURS:

## A/DEFINITION:

La dépression en latin: Depressio, et peut être défini comme état mental caractérisé par une lassitude importante associant une dépréciation de soi avec du pessimisme. Elle entraîne une perturbation des rapports Psychoaffectifs avec une rupture du fonctionnement psychologique habituel du patient, si elle n'est pas prise en charge, la dépression peut avoir un risque évolutif vers le suicide. Elle peut être défini par l'interaction d'un ensemble de facteurs:

- BIOLOGIQUES: déséquilibre chimique de certains neurotransmetteurs cérébraux.
- PSYCHOLOGIQUES: intrapsychique
- SOCIAUX: divorce, chômage.....

Par ailleurs, la dépression touche en générale 20 % de la population.

## B-HISTOIRE DE LA DEPRESSION:

L'émergence de la dépression comme une véritable épidémie a commencé dans les années 1960 avec lancement contemporain des premiers médicaments antidépresseurs. Lorsque, en 1956, le psychiatre suisse Roland Kuhn a découvert les effets antidépressifs de l'Imipramine, le laboratoire pharmaceutique Geigy refusa d'en financer le développement, jugeant le marché de la dépression trop étroit. Ainsi, au début des années 1960, désireuse de promouvoir les propriétés antidépressives de l'Amitriptyline, la société pharmaceutique Merck achète 50000 exemplaires du livre du psychiatre Frank Ayd «*Reconnaître le patient déprimé*» et les distribue gratuitement aux psychiatres et aux médecins dans le monde entier. Les premiers antidépresseurs des années 1960 sont uniquement prescrits à l'hôpital par

des psychiatres car ils ont beaucoup d'effets secondaires. À partir de la fin des années 1980, de nouveaux antidépresseurs arrivent sur le marché et qui provoquent moins d'effets secondaires, ainsi ils sont prescrits plus facilement par des médecins généralistes. [11]

### Les classifications actuelles

#### ü L'épisode dépressif majeur

Ce terme, imposé par le DSM, signifie en fait [dépression caractérisée]. Bien qu'ils ne fassent pas l'unanimité, les critères américains, du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition), du trouble dépressif majeur sont: La personne doit présenter au moins 5 des 9 symptômes suivants pour une durée d'au moins deux semaines, la plupart du temps, entraînant un changement dans le mode de fonctionnement habituel. Au moins l'un de ces deux critères doit être présent: Humeur triste, Anhédonie.

- Humeur triste (dépressive): décrite comme plus intense que la douleur d'un deuil. Le malade est sans joie et opprimé, parfois il est incapable de percevoir tout sentiment. En général l'humeur est au pire le matin. Chez les enfants et adolescents, cela peut se manifester par une irritabilité accrue.
- Anhédonie: diminution du plaisir ou de l'intérêt pour toute activité, y compris celles qui procurent du plaisir. Habituellement, les habitudes se modifient, les passe-temps sont délaissés, et tout semble monotone et vide y compris les activités habituellement gratifiantes.
- Modification involontaire du poids: prise ou perte de 5% ou plus du poids habituel en un mois. Éventuellement, modification récente de l'appétit.
- Troubles du sommeil: diminution (insomnie) ou augmentation (hypersomnie) du temps de sommeil.
- Troubles de la concentration ou du processus de prise de décision

- Troubles du comportement: agitation ou ralentissement rapportée par l'entourage.
- Asthénie: sensation de fatigue ou de diminution d'énergie.
- Sentiments de culpabilité hypertrophiée: souvent injustifiés et liés à l'autodépréciation du patient.
- Idées noires: volonté de mourir, idées suicidaires actives, avec ou sans plan spécifique, finalement tentative de suicide.

#### Ü La Mélancolie:

Le terme mélancolie était utilisé en psychiatrie pour caractériser un état dépressif grave et aigu présentant de grands risques de passage à l'acte suicidaire. Il a aujourd'hui été délaissé et on utilise plus couramment l'expression de dépression majeure. On parlait aussi de Mélancolie stuporeuse pour décrire des états caractérisés par un ralentissement psychomoteur intense qui peut aller jusqu'à l'immobilité totale, s'exprimant par un état prostré où le patient devient incapable de boire ou de s'alimenter. Elle est considérée comme la forme la plus grave de l'état dépressif majeur, la mélancolie se manifeste par:

- L'intensité de la douleur morale.
- L'importance du ralentissement psychomoteur.
- Une aboulie complète.
- Des contenus de pensée particulièrement négatifs et désespérés.
- Un sentiment de culpabilité omniprésent.
- Un sentiment d'incurabilité.
- Des idées noires (idées d'être puni de mort, ruminations suicidaires...).
- Une anorexie grave. Parfois, il peut s'agir d'une boulimie, et dans tous les cas, troubles de l'appétit.
- Des réveils matinaux précoces dans un état d'angoisse douloureux.

### Ü Dépressions psychotiques

Elles se caractérisent par des délires de culpabilité, de honte, de punition, de damnation, d'appauvrissement mental, de négation d'organes...

### Ü Dépressions hostiles, agressives

La personnalité du sujet semble avoir changé radicalement. Il est devenu plus agressif, plus impulsif, ses colères sont mal maîtrisées avec des violences soudaines inhabituelles. Cela viendrait du fait que le sujet ne supporte plus l'idée d'être l'objet de remarques blessantes (existantes ou supposées) à son égard: «Secoue-toi», «Tu as tout pour être heureux», etc.

### Ü Dépressions masquées:

Les dépressions masquées ou hypochondriaques se caractérisent par une absence de symptômes de l'humeur dépressive avec une prépondérance des plaintes somatiques. Elles prennent souvent l'aspect d'une douleur atypique, continue, fixée, qui persiste malgré la prescription d'antalgique. Le sujet est souvent inconscient qu'il souffre moralement, c'est la raison pour laquelle il somatise.

### Ü Dépressions anxieuses, agitées

Ces sujets courent un risque suicidaire élevé. Contrairement aux caractéristiques courantes de la dépression, l'agitation psychique et motrice sont majeures, ils sont enclins à des crises de panique.

### Ü Dépressions saisonnières:

La dépression saisonnière s'installe à l'automne ou au début de l'hiver et dure jusqu'au printemps. Ses symptômes sont ceux de tout épisode dépressif: tristesse permanente, perte d'intérêt générale, irritabilité, troubles de sommeil, perte ou gain de poids, pensées suicidaires. Les symptômes de la dépression saisonnière se distinguent de ceux des blues de l'hiver, lesquels ne nous empêchent pas de continuer à assumer nos activités quotidiennes. Ceux qui souffrent de dépression saisonnière sont très affectés dans leur quotidien, que ce soit sur le plan du travail

ou des relations. La cause exacte de ce type de dépression n'est pas connue, mais la diminution de l'intensité de la lumière naturelle et de sa durée semble jouer un rôle important, son traitement repose sur la psychothérapie et sur les médicaments antidépresseurs. De façon complémentaire, il existe une thérapie spécifique à la dépression saisonnière, qui est la photothérapie, elle consiste en des séances d'exposition à la lumière dans des cabines spécialement aménagées, ce qui permet de lutter contre la diminution de la lumière naturelle. La Luminothérapie est un traitement souvent évoqué pour cette affection lorsqu'elle se présente de manière isolée [12] [13].

Au Maroc la dépression reste toujours sous estimée, sous diagnostiquée et donc sous traitée. Son diagnostic reste surtout clinique mais les investigations étiologiques ont mené les chercheurs à se pencher sur le cerveau. Ainsi, ils ont montré qu'il existe un mauvais fonctionnement neurobiologique chez les patients déprimés au niveau de certains neurotransmetteurs: la Sérotonine, la Noradrénaline et la Dopamine. Ces derniers sont détruits pendant leur traversée synaptique par des enzymes Monoamine-Oxydases. La Noradrénaline, par exemple, est détruite en Methoxy-Hydroxy-Phényle-Glycol (MHPG) et éliminé dans les urines. Ces recherches ont faits évoluer les traitements antidépresseurs.

### C-EPIDEMIOLOGIE:

- 15% à 22% des patients de médecine générale présentent des troubles dépressifs.
- 30% à 50% des dépressions sont non diagnostiquées.
- 40% à 70% des personnes suicidés ont consulté un médecin dans le mois qui précède l'acte suicidaire.

## D-ANTIDEPRESSEURS:

### 1: PRINCIPALES FAMILLES:

Les antidépresseurs peuvent être classés selon leur structure chimique (tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO]), ou selon leur âge d'apparition dans la pharmacopée (antidépresseurs de seconde génération). Ils sont aussi classés selon leurs mécanismes biochimiques d'action (action monoaminergique spécifique ou non spécifique, action pré ou post-synaptique, inhibition de la recapture de la sérotonine), ou selon leurs effets biochimiques (action anticholinergique, antihistaminique ou alpha adrénergique) [14]. La classification thérapeutique (sédatifs, médians, stimulants) est utile pour guider le choix thérapeutique, anticiper le mode d'action et prévoir les effets secondaires.

→ IMAO = Inhibiteur de la Monoamine Oxydase.

→ TRICYCLIQUES.

Ces deux familles d'antidépresseurs ont comme défaut d'être moins sélectifs et donc ont des effets secondaires plus lourds.

→ INHIBITEURS SELECTIFS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE: ISRS.

→ INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE-NORADRENALINE:

IRSN.

Ces deux familles ont moins d'effets secondaires car elles sont plus sélectives. A signaler qu'il ne faut jamais associer les IMAO + ISRS/IRSN.

### 2: HISTORIQUE:

- Les IMAO sont découverts en 1959.
- Les TRICYCLIQUES en 1960.
- les ISRS datent depuis 1989 et c'est donc l'année de découverte de la Fluoxétine, molécule faisant l'objet de notre étude comme c'est mentionné ci-dessus.

- Les IRSN tel la Venlafaxine sont les plus récemment découverts et ceci en 1994 [11].

## E/ MECANISMES D'ACTION:

### a: GENERALITES:

La Fluoxétine est découverte par Eli-LILLY, c'est un dérivé de la diphenhydramine qui est un antihistaminique ayant comme rôle d'empêcher la recapture de la sérotonine. La Fluoxétine interagit avec les inhibiteurs des Monoamine-Oxydases. Elle appartient à la famille des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS); et est commercialisée au début sous le nom de PROZAC®, représentant donc la molécule mère. En Mai 2001, elle n'est plus protégée par son brevet et donc fut reproduite par d'autres laboratoires.

Les antidépresseurs exercent leurs effets thérapeutiques par action sur les systèmes monoaminergiques. Depuis la découverte des premiers antidépresseurs dans les années 1950, l'importance accordée à chacun des neuromédiateurs incriminés a constamment évolué dans le temps, avec en parallèle la mise au point de molécules agissant sur les deux systèmes monoaminergiques ou préférentiellement sur l'un ou l'autre système [14] [15]. Les antidépresseurs (ou thymoanaleptiques) visent à potentialiser la transmission interneuronale des neuroamines afin d'accroître la probabilité de stimulation des récepteurs postsynaptiques par leurs ligands naturels. Plusieurs stratégies thérapeutiques sont envisageables. En effet, quelle que soit les nuances ou les détails, tous les antidépresseurs dont le mécanisme d'action est connu, aboutissent au même résultat biochimique final qui est l'augmentation de la neurotransmission soit noradrénergique, soit sérotoninergique, soit les deux à la fois (Fraser, 2001) [16].

Quant à notre étude, on va chercher à mettre en évidence le mécanisme d'action de la Fluoxétine qui est basé sur l'inhibition de la recapture présynaptique, ce mécanisme est reconnu pour la plupart des composés antidépresseurs et notamment pour la Fluoxétine.

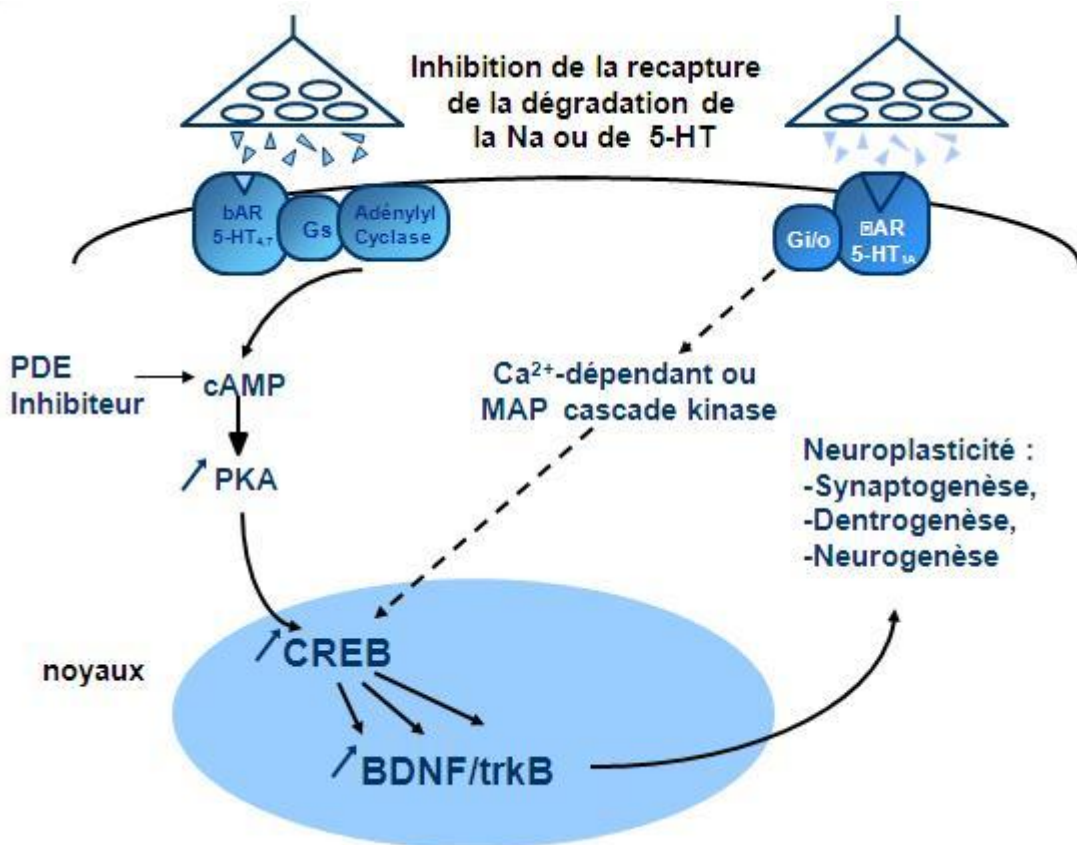


Figure 2: Schématisation du mécanisme d'action des ISRS notamment la Fluoxétine.

L'augmentation de la sérotonine provoquée par le traitement aux ISRS provoque une augmentation de l'activation de la voie AMPc, de la phosphorylation de CREB et de l'expression génique de BDNF qui active par la suite le récepteur TrkB et la cascade ERK/MAPK. Il s'ensuit une activation de CREB. L'attention des chercheurs dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui sont à la base de la dépression et dans l'étude des mécanismes d'action des antidépresseurs s'est donc déplacée des récepteurs pour la 5-HT vers les cibles intracellulaires, telles que les seconds messagers et les facteurs de transcription. Par contre, des données et

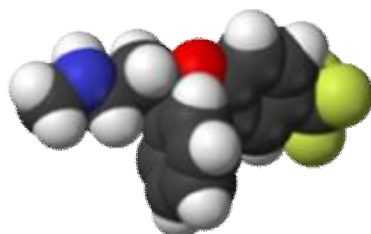
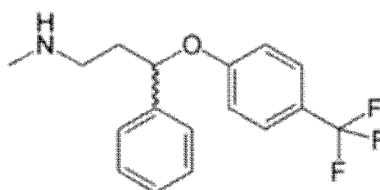


des hypothèses impliquant certaines cibles intracellulaires ont été dernièrement proposées, plus particulièrement, la neurotrophine Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) [17]. Les neurotrophines jouent un rôle crucial dans la régulation du développement et dans la survie des neurones. Le BDNF est impliquée surtout dans la régulation du phénotype, le développement, la plasticité et la survie des neurones sérotoninergiques [18] [19]. Ce BDNF se lie sélectivement au récepteur TrkB qui active par la suite l'enzyme Phospholipase C (PLC $\gamma$ ) et la cascade des MAPKs (en particulier la voie ERK/MAPKs) [20] (fig.2). L'activation des MAPKs provoque leurs translocations vers le noyau, où elles vont phosphoryler divers facteurs de transcription tels que CREB.

L'augmentation de l'expression de BDNF induite par les antidépresseurs protégerait les neurones hippocampaux contre les dommages causés par le stress chronique, par les concentrations élevées de corticostéroïdes, les cytokines, l'hypoxie et l'hypoglycémie. De plus, le BDNF stimulerait la croissance de neurones sérotoninergiques et noradrénergiques dans l'hippocampe [18]. Ce qui pourrait expliquer en partie l'efficacité des antidépresseurs, notamment celle de la Fluoxétine dans l'amélioration de la capacité d'apprentissage et dans la normalisation des fonctions cognitives chez les patients traités. Les traitements antidépresseurs augmentent le BDNF plasmatique chez les patients déprimés pour ramener ces concentrations au niveau de celui retrouvé chez des sujets sains [21] [22]. Généralement, la Fluoxétine exerce sa fonction thérapeutique principalement en activant le facteur de transcription CREB via la voie de signalisation AMPc dépendante, ce qui en résulte une augmentation de la transcription du gène impliqué dans la protection et la survie cellulaire le BDNF [17].

Le tableau suivant illustre les propriétés chimiques ainsi que d'autres propriétés de la molécule de Fluoxétine.

# Fluoxétine



## Général

Nom IUPAC	<i>N</i> -methyl-3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]-propan-1-amineheptane-4-carboxylique
N° CAS	54910-89-3
Code ATC	N06AB03
PubChem	3386

## Propriétés chimiques

Formule brute	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO
Masse molaire	309,326808 g·mol <sup>-1</sup> C 66,01%, H 5,87%, F 18,43%, N 4,53%, O 5,17%,

## Classe thérapeutique

## Antidépresseur ISRS

## Données pharmacocinétiques

Biodisponibilité	72 % (orale)
Métabolisme	Hépatique (< 30 %)
Demi-vie d'élim.	1 - 3 j (prise unique) 4 - 6 j (au long cours)
Excrétion	Urinaire (80 %) Fécale (15 %)

## Considérations thérapeutiques

Voie d'administration	Orale
-----------------------	-------

#### b: DONNEES PHARMACOCINETIQUES:

La biodisponibilité de la Fluoxétine est de l'ordre de 72% pour la voie orale, son métabolisme est surtout hépatique (30%). La Demi-vie nécessaire pour son élimination est de l'ordre de un à trois jours (01 à 03jrs) en cas de prise unique, et elle est de l'ordre de quatre à six jours (04 à 06jrs) en cas de prises à long terme. L'excrétion de la Fluoxétine est faite dans 80% par voie urinaire, et par voie fécale pour les 15% restantes.

Prozac®: Capsule contenant 20mg de Fluoxétine [23].

#### c: INDICATIONS:

Comme leur nom l'indique, les antidépresseurs (AD) ont pour indication de référence les pathologies dépressives [24]. Les ISRS sont utilisées dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, des attaques de panique, dans le syndrome de stress post-traumatique, dans la baisse de la vigilance, dans le traitement des troubles de l'attention et de la concentration[25][26], de l'alcoolisme, des troubles de la personnalité, des troubles du sommeil, des maux de tête, du syndrome de Tourette, de l'obésité, des problèmes sexuels, des phobies, ainsi dans les troubles de l'alimentation. Ainsi, la Fluoxétine est indiquée surtout dans les cas suivants:

- La Dépression.
- Les Troubles Obsessionnels Compulsifs.
- La Boulimie.

#### d: LES EFFETS SECONDAIRES:

Ces effets indésirables des ISRS, et donc de la Fluoxétine, s'expliquent par leur action sur certains sous types de récepteurs et sur certaines voies neuronales. En effet, ces ISRS agissent partout où ils sont disponibles au niveau des sites d'action et

pas seulement sur les récepteurs concernés par la dépression. Ces effets secondaires apparaissent dès la première dose et tendent à s'atténuer avec le temps, on peut supposer que l'augmentation aiguë de la sérotonine est suffisante pour induire ces effets indésirables, mais insuffisante pour entraîner une action thérapeutique, au cours de la phase aiguë du traitement. Comme tout autre principe actif; la Fluoxétine a des effets secondaires ; parmi lesquels on cite:

- Les troubles digestifs (nausées, diarrhée) et les effets centraux (l'anxiété, l'agitation, l'insomnie ou la somnolence, des tremblements, l'excitation et les céphalées) sont les plus fréquemment rapportés. On note aussi l'hypertrophie mammaire, la gynécomastie, une baisse de la libido [27], une nervosité, une sécheresse buccale, un mal de gorge, une faiblesse, des secousses incontrôlables d'une partie du corps, une perte d'appétit et du poids ainsi qu'une transpiration excessive [28].

## F/ LES PRIX:

### • PROZAC®:

- Composition: Chlorhydrate de Fluoxétine = 22,36mg.
- Quantité correspondant de Fluoxétine= 20mg.
- A conserver entre 15 et 30C.
- Présentation: - Boite de 07 Gélules.
  - Boite de 14 Gélules.
- Prix: - Boite de 07: 104,70dh.
  - Boite de 14: 213,65dh.
- Laboratoire: SOTHEMA sous licence Eli-Lilly.

• FLUOXET®:

- Composition: Fluoxétine chlorhydrate=22,36mg.
- Quantité correspondant à la Fluoxétine base est de 20mg.
- A conserver à une température entre 15 et 30C.
- Présentation: - Boite de 10 Gélules.
  - Boite de 20 Gélules.
  - Boite de 30 Gélules.
- Prix: - Boite de 10: 79dh.
  - Boite de 20: 135dh.
  - Boite de 30: 180dh.
- Laboratoire : SOTHEM.

• SERDEP®:

- Composition: -Chlorhydrate de Fluoxétine de 22,4mg.
- Quantité correspondant de Fluoxétine:20mg.
- A conserver à une température inférieure à 30C.
- Présentation: -Boite de 14 Gélules.
  - Boite de 28 Gélules.
- Prix: - Boite de 14: 89,70dh.
  - Boite de 28: 163,20dh.
- ADSP numéro: 1057 DPM/21/NNP.
- Laboratoire: IBERMA.

- FLUZOFT®:

- Composition :- Quantité correspondant de Fluoxétine= 20mg
- A conserver à une Température inférieure à 25°C.
- Présentation : Boite de 14 Gélules.
- Prix: 83dh.
- AMM numéro 1540 DMP / NNP.
- Laboratoire: POLYMEDIC.

- FLUCTINE®:

- Composition: 20mg de Fluoxétine.
- A conserver à une température inférieure à 30°C.
- Présentation : Boite de 12 Gélules.
- Prix: 50dh.
- AMM numéro 1507 DMP/21/NNP.
- Laboratoire: GENPHARMA

- TUNELUZ®

- Composition: 20mg de Fluoxétine
- Sous forme de chlorhydrate correspondant à une quantité de 22,32mg/gélule.
- Présentations: - Boite de 10 gélules.
  - Boite de 20 gélules.
  - Boite de 30 gélules.
- Prix : - Boite de 10: 94,25dh.
  - Boite de 20: 169,25dh.
  - Boite de 30: 241,00dh.
- Laboratoire: Afric-Phar.

## II/IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE

### (IRMf) CEREBRALE:

#### A/ INTRODUCTION:

L'IRM cérébrale est devenue l'instrument privilégié de l'étude in vivo de l'anatomie du cerveau normal et pathologique, son principe est basé sur le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire, c'est à dire portant sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe appliqué. Autrement dit, l'IRM est accomplie à travers l'usage de champs magnétiques et leurs effets sur les protons des atomes. Ainsi; le mouvement des particules chargées crée des champs magnétiques et les protons adoptent un moment magnétique accompagné d'un moment cinétique connu sous le nom de Spin; produisant chacun son propre champ magnétique. Cependant; quand on place ces protons dans un champ magnétique; ils s'orientent soit d'une manière parallèle ou antiparallèle à ce champ. En IRM l'énergie est ajoutée, au sujet candidat à cet examen dans le champ magnétique, sous forme d'ondes radio par une pulsation Radio-Fréquence (RF). L'oscillation des protons causée par ce champ magnétique mesurée en Gauss (G) ou en Telsa (T); est connue sous le terme de Résonance ou Fréquence Larmor. Les paramètres les plus importants qui permettent le contrôle de l'image par résonance magnétique sont les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ . Autrement dis, tout noyau porte une charge qui tourne autour de l'axe nucléaire et engendre un dipôle magnétique qui s'exprime par une grandeur appelée moment magnétique noté:  $\mu$ . En absence de champs, les moments magnétiques sont orientés de façon aléatoire de sorte que le moment magnétique total  $M_0=0$  (Fig.3).

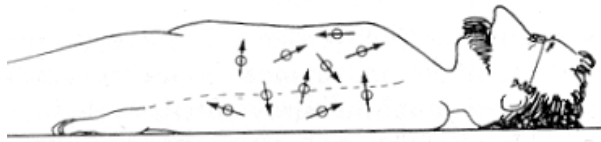


Figure. 3: Moment magnétique  $\mu$  et son orientation en l'absence de champs magnétique.

En présence d'un champ magnétique statique  $B_0$ , les moments magnétiques prennent plusieurs orientations, soit deux orientations pour  $^1\text{H}$  (Fig.4). Ces deux orientations correspondent à deux états d'énergie.

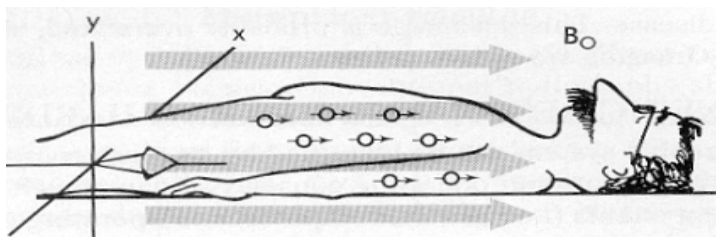


Figure. 4: Orientation du champ magnétique en présence de champs magnétique.

#### Ø Résonance et signal:

Pour observer la résonance, il faut fournir une énergie permettant aux noyaux de passer de l'état fondamental à l'état excité. Pour cette raison on applique un second champ magnétique  $B_1$  perpendiculaire à  $B_0$ . Les protons alignés dans le champ magnétique sont représentés par un vecteur de magnétisation  $M_0$  qui a deux composants, la magnétisation longitudinale  $M_z$  et la magnétisation transversale  $M_{xy}$ .

Si on supprime le champ  $B_1$ , le vecteur  $M_0$  a tendance à revenir à sa position initiale, c'est à dire colinéaire à l'axe OZ. Sa composante  $M_{xy}$  se déphase et tend alors vers 0, tandis que  $M_z$  croît jusqu'à retrouver la valeur initiale  $M_0$  [29].

#### Ø La relaxation:

On parle de relaxation quand les noyaux tendent à retrouver leur position d'équilibre après absorption de l'énergie électromagnétique fournie par  $B_1$ .



On peut la décomposer en deux types: la relaxation longitudinale et la relaxation transversale.

#### La relaxation longitudinale:

A l'équilibre  $M_z = M_0$ .

Après basculement par absorption d'énergie  $M_z = 0$

Le retour de  $M_z$  à sa valeur de départ  $M_0$  est exponentiel.

Cette relaxation longitudinale, dite relaxation  $T_1$  (relaxation spin réseau, ou relaxation thermique), correspond au retour à l'équilibre énergétique du système après l'excitation. La constante de temps  $T_1$  est le temps nécessaire pour que les protons atteignent les deux tiers de leur aimantation initiale. Elle dépend en fait de la mobilité des atomes d'hydrogène ou de celle des molécules d'appartenance [30].

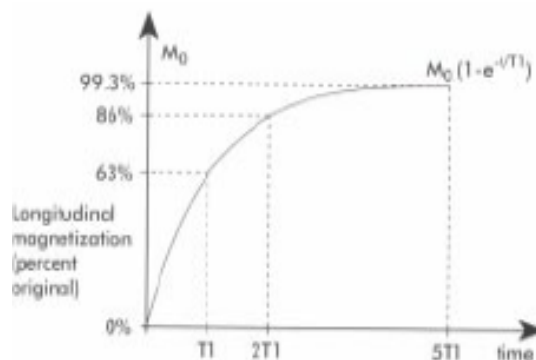


Figure 5: temps relaxation  $T_1$

#### La relaxation transversale:

A l'équilibre  $M_{xy} = 0$ .

Après le basculement de 90 degrés,  $M_{xy} = M_0$ .

Le retour de  $M_{xy}$  vers 0 est aussi une exponentiel mais négative [30].

Elle se caractérise par le temps de relaxation  $T_2$  (temps pendant lequel l'intensité décroît de deux tiers de sa valeur initiale) [31].

Ce temps de relaxation  $T_2$  (encore appelé temps de relaxation "spin-spin") est toujours inférieur au temps de relaxation  $T_1$ . Il dépend lui aussi de la mobilité des atomes ou des molécules sur lesquelles ces protons sont engagés [32].

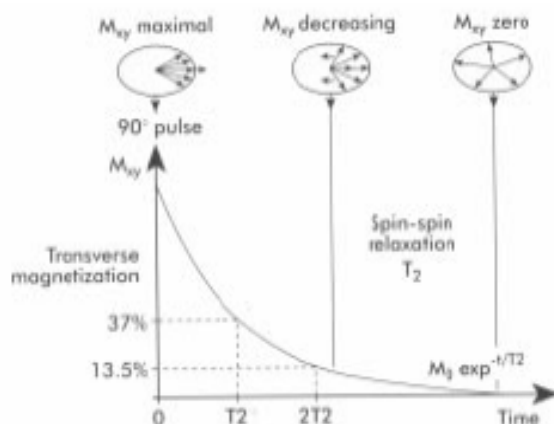


Figure. 6 : temps de relaxation  $T_2$

NB:  $T_1$  et  $T_2$  sont simultanément.

En ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle, c'est une technique non invasive permettant de cartographier les fonctions cérébrales en observant les modifications locales d'oxygénation sanguine associées à la réalisation d'une activité spécifique. La technique la plus courante est celle utilisant l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) [33]. Donc, l'IRMf permet d'étudier l'organisation corticale des fonctions cérébrales en détectant les variations locales de perfusion associées à l'activité neuronale. De ce fait, chaque fonction motrice, sensitive, sensorielle ou cognitive peut être assignée à une ou plusieurs régions anatomiques cérébrales distinctes, classiquement décrites sous le nom d'aires de BRODMAN. Les techniques d'imagerie fonctionnelle, telles que la SPECT (Single Photon Emission Tomography) et la TEP (Tomographie par Emission de Positron), mesurent le débit sanguin cérébral régional grâce à l'injection d'un marqueur Radioactif (Eau marquée à l' $O_{15}$  en TEP), et ceci en période de repos puis en période d'exécution d'une tâche et localisent par différence les régions activées, c'est l'Imagerie d'Activation. Mais l'utilisation de ces

techniques reste limitée en raison de leur complexité technique, de leur faible résolution spatiale et temporelle et vu le manque d'équipement.

### Les principaux composants de l'appareil

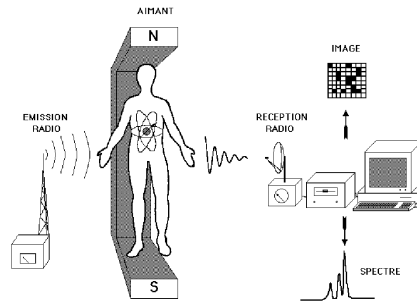


Figure 7: Les principaux composants de l'appareil d'IRM

- L'aimant principal: Il s'agit d'un électro-aimant superconducteur permanent d'une puissance variant de 0,5 Tesla jusqu'à 7 ou 8 Tesla [34], disposé autour du tube où est placé le patient. L'ensemble de l'appareil est placé dans une armure en acier ou en cuivre appelée Cage de Faraday, servant à bloquer les signaux électromagnétiques (radio, TV, portables ...) venant de l'extérieur, dans le but de les empêcher d'interférer avec les signaux analysés par l'IRM
- Le générateur d'ondes radio: source des ondes de radiofréquences.
- L'antenne de réception: Elle est utilisée pour recevoir les ondes de résonance magnétique. Elle est très localisée, on la place donc sur la partie à analyser.
- Les bobines de gradient: On trouve la plupart du temps 3 bobines. Chaque bobine sert à caractériser une direction de l'espace(x, y, z) pour permettre d'accéder à des informations en trois dimensions.
- L'unité de traitement: C'est la partie informatique de l'imageur. Elle sert surtout à la mesure et au traitement des données reçues [35].

### Avantages de l'IRMf dans l'étude de l'activation cérébrale:

- Absence de radiation ionisante= technique complètement non invasive.
- Pas d'injection de produit de contraste exogène.
- Acquisition possible dans tous les plans et rendu volumiquement.
- Superposition directe des images fonctionnelles et anatomiques.

### B/ PRINCIPES ET MECANISMES DE L'IRMf:

#### a: REALISATION PRATIQUE D'UN EXAMEN STATISTIQUE:

##### a-1: INSTALLATION DU PATIENT:

Le patient doit être installé confortablement, car l'immobilisation de la tête est essentielle (Bandage élastique; Masque en plastique Thermo formable; Cales de Mousses ). Par ailleurs, la technique de l'IRMf est basée sur une comparaison des images acquises séquentiellement pendant le test. Dans un premier temps, on réalise une séquence d'acquisition des trois plans: sagittale, axial et coronal de repérage anatomique, afin de définir l'orientation et le nombre de coupes d'IRM nécessaire, puis une acquisition volumique en  $T_1$  type (Fast SPGR) en haute résolution qui permettra par superposition de localiser les régions activées, les images fonctionnelles ayant un contraste médiocre, et une résolution spatiale limitée.

##### a-2: PROTOCOLES D'ACTIVATION ET ACQUISITION DES IMAGES:

La technique d'IRMf BOLD étant basée sur la comparaison d'images acquises au cours de deux états fonctionnels différents: Activité vs Repos ou Activité vs Référence. Toute séquence d'activation en IRMf doit inclure ces deux états, qui sont alternés suivant un mode précis (Paradigme d'Activation). Au total, on acquiert couramment entre 500 et 6000 images par séries IRMf.

La très grande variété des fonctions neurologiques, pouvant être testées en IRMf, explique que d'innombrables paradigmes d'activation peuvent être mis au point selon la question posée. Ces paradigmes nécessitent parfois des équipements particuliers (tous non magnétique afin de pouvoir être placé dans la salle de l'imageur):

- Vidéo projecteur adapté.
- Miroir réfléchissant pour présenter aux sujets; candidat à cet examen, des stimuli sur écran placé à ces pieds au bout du tunnel.
- Joy stick relié à un ordinateur pour enregistrer les réponses du sujet.
- Casque spécial avec écouteurs en cas de stimuli auditivement administré.

Dans tous les cas, on veille à éviter les mouvements de la tête du patient, ce qui oblige même parfois à tester le langage de façon silencieuse afin d'éviter les mouvements de la face.

#### a-3: TRAITEMENT DES DONNEES:

L'objectif du traitement des données en IRMf est de détecter et localiser les zones activées à partir de séries d'images. Les variations du signal liées à l'activation ne sont pas bien visibles à l'œil nu et nécessitent un traitement statistique des images à l'aide de logiciel spécialisés. Ce traitement s'effectue en plusieurs étapes:

- Prétraitement.
- Traitement.
- Présentation des résultats.

Le traitement se fait soit directement à la console avec des logiciels constructeurs; soit sur des stations de travail.

### a-3-1:PRE-TRAITEMENT:

Au préalable; il est indispensable de détecter d'éventuels artefacts liés à des mouvements de la tête du patient pendant l'acquisition (décalage des images au cours du temps), et d'essayer de les corriger à l'aide de logiciel de recalage des images. En effet, ces artefacts peuvent créer de fausses images d'activation cérébrale. Dans certains cas, Patients non coopérants ou agités, la correction peut être impossible, nécessitant de recommencer l'examen, ce qui est grandement facilité par le caractère non invasif de la technique. De plus, des filtrages temporels et spatiaux peuvent être appliqués. Par exemple, le spectre de fréquence après transformée de Fourier peut être filtré afin d'éliminer les fluctuations physiologiques telles que les mouvements indésirables induits par les battements cardiaques et la respiration. Les distorsions géométriques des images peuvent être corrigées. Le codage de l'image se fait à la base par application de trois champs de gradients qui sont:

- Le gradient de sélection de coupe permettant de sélectionner le plan de coupe.
- Le gradient de codage de phase permettant de sélectionner les mêmes phases ayant différentes fréquences.
- Le gradient de lecture du signal de la même phase.

L'image obtenue est traitée par l'informatique selon un procédé mathématique appelé transformé de Fourier. Ainsi, on obtient une image interprétable qui contient l'information anatomique et physiologique [30].

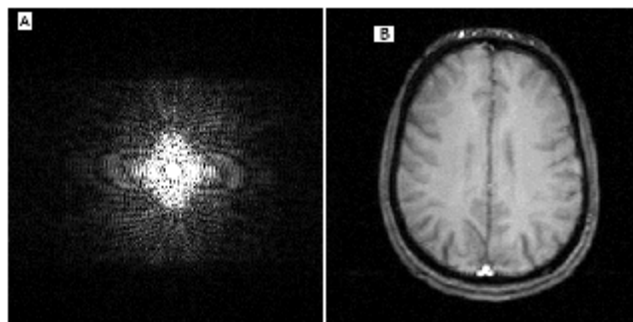


Figure 8: l'image A est obtenus par codage de signal IRM et l'image B est obtenue par le transformé de Fourier effectuée par l'informatique. [36]

Beaucoup d'autres paramètres biophysiques interviennent dans le fonctionnement de l'IRM à part le temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ , notons le temps d'écho (TE), le temps de répétition (TR), la susceptibilité magnétique [37].

#### a-3-2: TRAITEMENT STATISTIQUE DES DONNEES:

Le traitement des résultats est difficile car les variations de signal sont faibles (1 à 18%). Il n'existe pas de consensus définitif quant aux tests et aux seuils statistiques à utiliser. Le principe est d'établir des cartes statistiques des changements de signal, c'est-à-dire des Cartes d'Activations. Donc; on obtient une information sur la probabilité d'observer des changements de signal significatifs, dont le risque d'erreur est donné par la valeur de probabilité P du test statistique utilisé. Ainsi, plusieurs stratégies ont été développées:

- Soustraction: La soustraction entre images acquises au repos et images acquises pendant l'activation est la plus simple, mais elle est très sensible aux artefacts de mouvements, et ne fournit aucune information statistique. Elle n'est plus utilisée.

- Imagerie Paramétrique, Non-Paramétrique: Le principe est de comparer la moyenne du signal à l'état de base à celle de l'état activé, en tenant compte des fluctuations spontanées du signale (bruit). De nombreux tests

statistiques (score Z, test t de Student, analyse de variance, Kolmogorov-Smirnov....) peuvent être utilisés. Ils ont l'inconvénient de ne pas tenir compte de l'évolution temporelle du signal, mais seulement des phases en plateau.

- Cross-Corrélation: Très utilisée actuellement, cette méthode consiste à calculer dans chaque pixel la corrélation entre l'évolution temporelle du signal et une fonction modèle établie à partir du dessin du paradigme d'activation. Le décalage temporel du signal peut être déterminé. La possibilité de répéter plusieurs cycles repos/activation permet de renforcer la fiabilité des résultats.



### a-3-3: PRESENTATION DES RESULTATS:

Le résultat de l'analyse est présenté sous forme d'une carte cérébrale calculée (Carte d'Activation), où les variations significatives du signal entre le repos et l'activation sont codées par couleurs. La localisation précise des régions activées peut être obtenue par superposition de la carte d'activation et de la coupe anatomique en haute résolution du même sujet, acquise au cours de la même session.

Dans certains cas, on fusionne les données fonctionnelles à l'imagerie 3D (rendue surfacique), on peut également normaliser l'anatomie du sujet dans l'espace de Talairach, qui est une grille de repérage construite à partir des repères des commissures antérieures et postérieures.

### C/:PERFUSION CEREBRALE ET ACTIVATION:

#### a: PERFUSION CEREBRALE:

Le mot Perfusion fait référence à l'apport local d'éléments utiles à la vie des cellules (Oxygène ; Nutriments ; hormones; médiateurs chimiques.....), et à l'évacuation des produits de catabolisme ou de synthèse ( $\text{CO}_2$ ;  $\text{NO}$ ; hormones; médiateurs.....). Les échanges entre sang et tissu n'ont lieu qu'au niveau du réseau capillaire. Le cerveau humain reçoit un débit de sang de 50 à 60ml/min (soit au total 750ml/min). La consommation d' $\text{O}_2$  est essentiellement le fait de la substance grise (40 à 45ml/min d' $\text{O}_2$ ).L'augmentation du  $\text{CO}_2$  entraîne une vasodilatation cérébrale, alors que l'hypocapnie au contraire entraîne une vasoconstriction cérébrale, l'hypoxie étant un stimulus plus faible de la vaso-réactivité cérébrale.

#### b: COUPLAGE ACTIVATION-PERFUSION:

L'activité neuronale s'accompagne d'une dépolarisation de la membrane. Au cours du potentiel d'action, des ions sont échangés entre le milieu extra et intra cellulaire. La pompe à Sodium-potassium, qui a comme rôle de maintenir constante

la répartition ionique, consomme de l'énergie et induit des modifications du métabolisme et de l'extraction de l'O<sub>2</sub>, du métabolisme du Glucose, et de la construction en Lactate. Il est probable que l'augmentation des concentrations de CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup>, NO, K<sup>+</sup> et de glutamate, libérés lors de l'activité neuronale, aboutisse à une dilatation locale des vaisseaux; il s'ensuit une augmentation secondaire du flux sanguin et du volume sanguin, dont le délai varie entre 0,1 et 4 secondes et atteint son maximum en 8 à 12 secondes. Ainsi, lors de l'activation cérébrale, cette augmentation importante du flux sanguin local surcompense l'augmentation modérée de la consommation d'O<sub>2</sub>. Le résultat de ces phénomènes est une hyperoxygénation sanguine paradoxale sur le versant veineux des capillaires en aval de la région activée.

#### c: CONTRASTE BOLD:

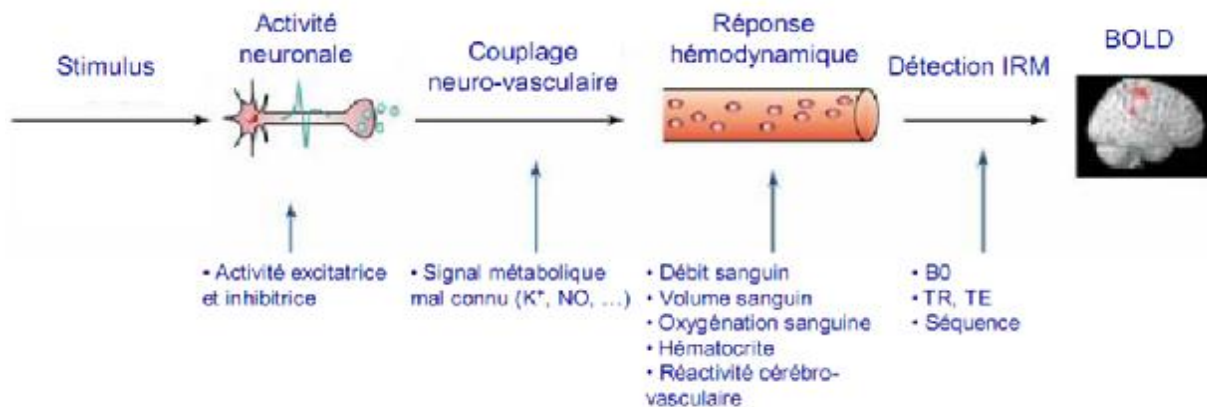
##### 1: INTRODUCTION:

BOLD: Blood-Oxygenation-Level-Dépendant. Cette technique BOLD, suggérée par OGAWA, est particulièrement adaptée à l'étude de l'activation cérébrale. Elle est non invasive et peut être répétée à volonté et sans injection de produit de contraste, car elle utilise l'hémoglobine (hg), contenue dans les globules rouges du sang circulant, comme agent de contraste endogène. Elle excelle à fournir une cartographie fonctionnelle cérébrale, mais elle reste semi quantitative.

##### 2: BASES PHYSIQUES DE BOLD:

La méthode BOLD exploite les propriétés magnétiques des différents états d'oxygénation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. Pour la Désoxy-hémoglobine, elle a des propriétés paramagnétiques qui perturbent largement le champ magnétique alors que l'oxyhémoglobine (Hgo<sub>2</sub>) est diamagnétique et influe peu sur le champ magnétique. Les effets de susceptibilité

magnétique liés à la désoxy-hémoglobine s'accompagnent par la création de gradient microscopique du champ magnétique intra-globulaire et intra-vasculaire. Dans ces gradients microscopiques qui s'étendent dans le milieu perivasculaire, les Spins se déphasent ce qui entraîne une chute de signal.



D'après *Arthurs & Boniface. Tren Neurosci 2002*

Figure 9: Schéma général des différents processus physiologiques impliqués dans l'IRMf BOLD

L'hémoglobine (Hb) contient 4 groupes polycycliques ferreux: les hèmes. L' $O_2$  se fixe à chaque hème par liaison de coordination avec l'atome de Fer.

Soumise à un champ magnétique statique, l'hémoglobine présente des propriétés magnétiques qui diffèrent selon qu'elle est liée ou non à l'oxygène moléculaire:

- $O_2$  lié au Fer (oxyHb): tous les électrons du Fe sont appariés et pas de perturbation du champ magnétique environnant (hème diamagnétique)
- Absence d' $O_2$  (désoxyHb): Quatre électrons non appariés avec génération d'un champ magnétique supplémentaire par ces électrons (hème paramagnétique) [38].

La désoxyhémoglobine, et grâce à son caractère paramagnétique, permet de détecter une éventuelle variation du champ magnétique autour des vaisseaux

sanguins. En effet, les changements hémodynamiques et métaboliques associés à l'activation fonctionnelle cérébrale influencent la teneur des tissus en cette molécule, ce qui induit un changement du signal IRM représentatif de l'activation fonctionnelle.

Ce phénomène est connu sous le nom de l'effet de Dépendance du Niveau d'Oxygénation Sanguine ou BOLD pour «Blood Oxygenation Level Dependent». De ce fait, les mesures du signal BOLD et de la perfusion constituent la principale partie de l'IRMf [39] [40].

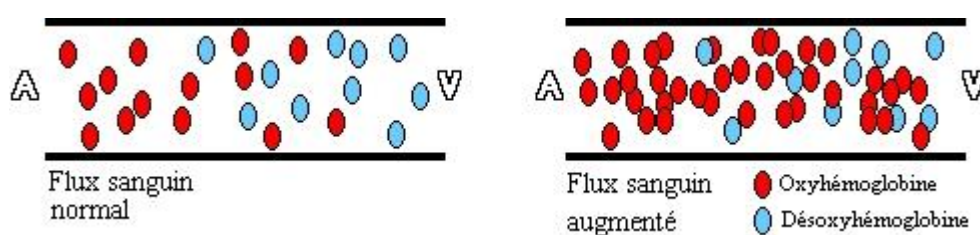


Figure 10: Désoxyhémoglobine et signal IRMf.

Pendant les périodes d'activité neuronale, le flux et le volume sanguin local augmentent ce qui entrainerait un petit changement de la consommation d'oxygène, en conséquence, la teneur du sang veineux en oxygène est élevée provoquant une augmentation du signal IRMf [40].

Donc, l'activité corticale mesurée en IRMf est en rapport avec une cascade d'événements métaboliques de nature électrique et biochimique qui se déroulent au sein des cellules neuronales. Cette activité synaptique et dendritique, intégrée sur quelques millimètres du tissu neural, présenterait un rendement énergétique, même si faible mais refléterait néanmoins les fluctuations lentes des potentiels des champs locaux [41]. Ainsi, le contraste obtenu en IRMf décrit également sous l'acronyme BOLD représenterait la signature des conséquences électriques, énergétiques et hémodynamiques de l'activité cérébrale. La réponse hémodynamique à cette

demande du métabolisme implique une augmentation des flux et volumes sanguins cérébraux qui varieront dans chaque voxel.

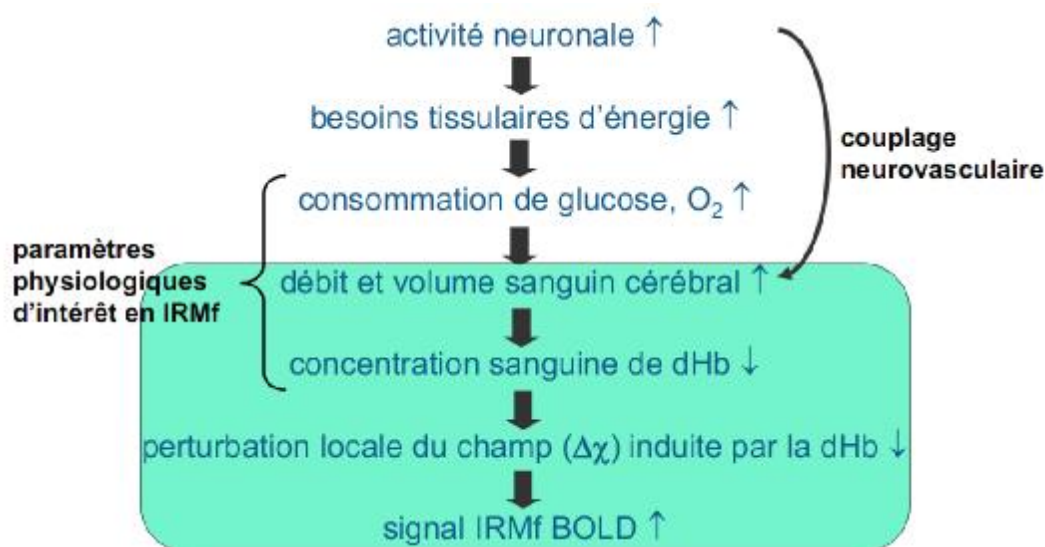


Figure. 11: Les mécanismes physiologiques impliqués dans l'effet BOLD [42].

Le principe sur lequel se base l'IRMf est le fait que les neurones impliqués dans une tâche psycho-motrice augmentent leur niveau d'activité lors de la réalisation de cette tâche, ce qui nécessite d'accroître l'apport en énergie et en oxygène. La vascularisation cérébrale répond à cette demande par dilatation des capillaires tout en augmentant localement le débit sanguin. C'est le classique couplage neurovasculaire. Les neurones activés ne consomment toutefois pas la totalité de l'oxygène apporté à la suite de cette augmentation locale de perfusion. Ceci, comparé à la situation de repos, entraîne une modification du rapport entre les taux d'hémoglobine oxygénée (oxyHb) et désoxygénée (désoxyHb) en défaveur de la désoxyHb. Cette modification du rapport oxy-/désoxyHb au sein de la région cérébrale activée est à l'origine de l'effet BOLD qui est le signal détecté en IRMf. En effet, l'oxyHb et la désoxyHb se comportant différemment dans un champ magnétique, la modification de leur rapport va induire des inhomogénéités du champ magnétique, et qui vont être détectées par l'IRMf [34] [39]. Toutefois, la différence du signal entre les régions activées et le reste du cortex ne dépasse guère

quelque pourcent, en pratique elle est invisible sur les images. Seul un traitement statistique de plus en plus minutieux, permettra de distinguer l'augmentation du signal corrélée à une activation des neurones (dans cette étude on a utilisé le logiciel SPM8) [43] [44].

### 3: EVOLUTION DU SIGNAL PENDANT L'ACTIVATION CEREBRALE:

Le signal BOLD évoluera au cours du temps en fonction de la demande métabolique, de la nature du stimulus et de la localisation des régions cérébrales impliquées, en relation avec les conditions d'oxygénation, du flux, et des volumes sanguins cérébraux.

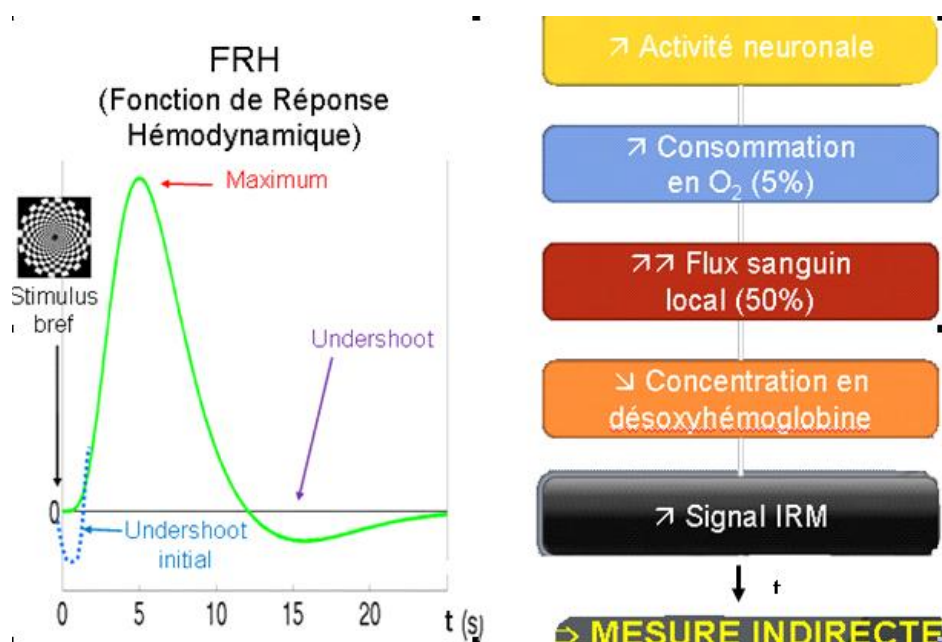


Figure 12: La réponse hémodynamique en IRMf [45].

Ainsi, les paradigmes d'activation (séquences de présentation des différentes conditions expérimentales et stimuli) utilisés dans le contexte de l'IRMf peuvent être classés en deux principales catégories : « bloc » ou « événementiel ».

Pour les *Paradigmes en bloc*, ils permettent l'exploitation des variations locales d'inhomogénéités du champ magnétique entre une phase de «contrôle» (OFF) et une

phase de «tâche» (ON) [Paradigme de type ON/OFF en créneaux]. Ce type de paradigme se caractérise par la facilité de mise en œuvre, mais les processus transitoires sont peu ou pas explorés. Concernant les paradigmes événementiel, quant à eux, ils offrent une exploitation des variations locales d'inhomogénéités du champ magnétique, entre une phase de «contrôle» (OFF) et une phase de «tâche» (ON) [Paradigme de type ON/OFF impulsionnel]

Dans ce type les processus transitoires sont accessibles, et on peut étudier la dynamique de l'activation cérébrale mais son rendement reste faible [39] [46].



Figure13: Paradigme classique d'activation pour l'étude en d'IRMf BOLD.

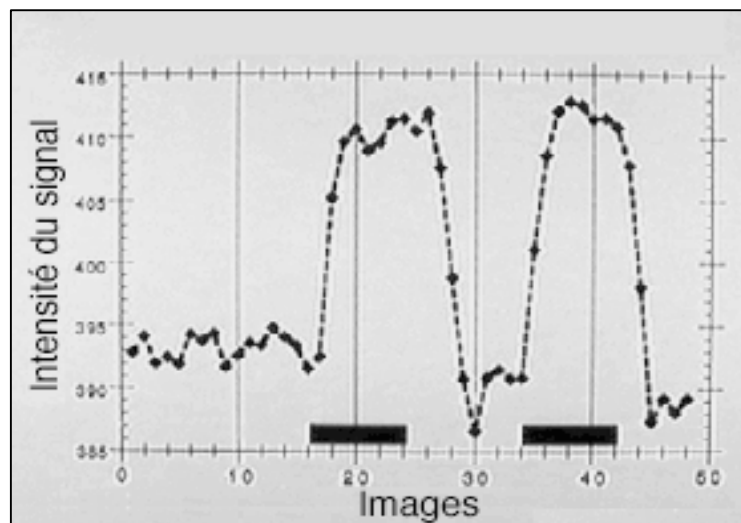


Figure 14: Évolution temporelle du signal dans une zone activée. Les barres horizontales représentent les deux périodes de stimulation [EMC 2004]

#### 4: LES ASPECTS TECHNIQUES EN IMAGERIE BOLD:

##### 4-1: INFLUENCE DU CHAMPS:

Les effets de susceptibilité augmentent avec l'intensité du champ magnétique, les variations de signal sont de l'ordre de 1,5 à 15% à 1,5T, et peuvent atteindre 26% à 4T. La sensibilité de la technique devient insuffisante dans la plupart des cas en dessous de 1,5T.

##### 4-2: INFLUENCE DE LA SEQUENCE:

Les séquences les plus sensibles à l'effet BOLD sont les séquences d'écho de Gradient (Effet  $T_2$ ). Ainsi, l'absence d'impulsion de  $180^\circ$  explique le déphasage additionnel d'origine Statique, en plus du déphasage lié aux mouvements de diffusion des spins de l'eau. La perte de signal est donc nette et elle est détectable aussi bien dans les capillaires que dans les petites veines de drainage. Ceci peut, dans certaines conditions, compromettre la précision anatomique de la localisation des aires activées.

##### 4-3: LIMITES ET ARTEFACTS:

###### a: LIMITES :

La méthode BOLD, basée sur les modifications de perfusion secondaire à l'activation neuronale, est une méthode indirecte. La réponse hémodynamique est retardée de quelques secondes par rapport à l'activité neuronale qui est de l'ordre de la centaine de millisecondes.

La résolution temporelle de l'IRMf, bien que supérieure à celle de toutes les autres techniques d'imagerie fonctionnelle, est donc intrinsèquement limitée. Les changements de signal peuvent être extrêmement faibles, et une absence de rehaussement local du signal n'implique pas une absence d'activation.



#### b: ARTEFACTS:

La méthode est sensible à de nombreux artefacts qu'il faut reconnaître et corriger si possible, tels les artefacts de mouvement, surtout celui de la tête, qui peuvent être volontaires, involontaires ou physiologiques (battements cardiaques ou mouvements respiratoires). Ces mouvements créent des fausses activations difficiles à détecter. Ceux qui ne sont pas corrélées peuvent supprimer des activations réelles. En plus des artefacts de mouvement, il existe ceux vasculaires puisqu'on ne sait pas jusqu'à quelle distance de la zone activée, les veines de drainage peuvent manifester l'effet de l'activation. Pour les bruits physiologiques, il ne s'agit pas à proprement parler d'un artefact, mais d'un facteur confondant l'activation. Ils sont dus aux pulsations cardiaques et celles du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), aux mouvements respiratoires, et à l'activité cérébrale de repos. Différentes stratégies peuvent être tentées pour minimiser ces sources de bruits.

### D/ MECANISMES D'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS SUR LE CORTEX

#### MOTEUR:

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) constituent la première cause de morbidité et la troisième cause de mortalité dans les pays occidentaux. Ces AVC causent des dégâts irrémediables et laissent des séquelles neurologiques importantes type Aphasie et Paralysie souvent unilatérale type hémiplégie. Spontanément; ces déficits sont susceptibles de se corriger de façon partielle mais l'ampleur de la récupération fonctionnelle reste imprévisible; et dans la plus part des cas limitée malgré l'amélioration apportée par la rééducation. Cependant; depuis les années 1980; de nouvelles perspectives thérapeutiques ont révélé l'existence d'importantes capacités de plasticité cérébrale même chez l'adulte; autrement dit; les circuits cérébraux sains sont susceptibles de se réorganiser et de prendre en charge la fonction des neurones endommagés.

D'autre part; les ISRS (Inhibiteurs Sélectif de Recapture de la Sérotonine) sont connus par leur effet à augmenter la disponibilité cérébrale en sérotonine; en noradrénaline et en dopamine qui activent le cortex moteur. Ces données ont poussé une équipe de neurologues de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale de France: INSERM; à miser sur la Fluoxétine (PROZAC®) et la Paroxétine (DEROXAT®); utilisé dans le traitement de la dépression et d'autre trouble psychique; et non neurologique. Cet équipe a réalisé deux essais cliniques en double aveugle contre placebo; sur six sujets sains d'une part; et sur huit adultes hémiplegiques en début de rétablissement; d'autre part. Une seule injection d'ISRS a été employée. Dans les heures suivantes, les sujets devaient réaliser des tâches motrices simples (notamment des tapotements rythmiques à l'aide des doigts) pendant un examen par IRMf. Les chercheurs de l'INSERM ont observé une amélioration significative des performances motrices (augmentation de la fréquence et de la force du tapotement des doigts) chez les patients hémiplegiques. L'étude par imagerie en fournit l'explication la plus plausible: chez les sujets sains, l'IRMf montre en effet une hyperactivation dose-dépendante des zones corticales du cerveau contralatérales impliquées dans la tâche motrice. Chez les patients ayant une hémiplegie; l'injection permet la réactivation des zones motrices corticales situées dans l'hémisphère cérébral opposé à la partie du corps utilisée dans la tâche manuelle. Cela suggère que les ISRS modifient l'excitabilité de circuits impliqués dans l'exécution motrice. Ces tous premiers essais cliniques français ouvrent la voie à un traitement possible de l'handicap fonctionnel consécutif à un AVC. Par ailleurs, l'équipe toulousaine mène de nouveaux essais pour évaluer l'efficacité d'un traitement chronique par ISRS. [47]

# PARTIE PRATIQUE

## MATERIELS ET METHODES:

Notre travail sera mené en collaboration entre le service de neurologie et radiologie CHU Hassan II Fès, où nos 25 volontaires (sujets sains) bénéficieront d'un examen neurologique, avec évaluation de la dépression, et d'un examen radiologique (IRMf).

Nous avons procédé à la sélection de nos volontaires que nous avons instruits sur le but de notre travail, ainsi que les étapes qu'ils vont suivre au cours de la réalisation des examens IRMf à fin d'accomplir l'étude. Notre recherche s'est déroulée pendant une durée étalée du 19/07/2006 au 15/09/2006 période durant laquelle nos sujets, sélectionnés selon certains critères définis ci-dessous, ont bénéficié de deux examens d'IRM f, l'un avant la prise du médicament, alors que l'autre après sa prise. La molécule mère de la Fluoxétine, ses produits génériques disponibles sur le marché marocain, ainsi que le placebo ont été mis dans cinq boîtes de telle façon que les volontaires ignoraient quelle molécule ils ont pris, nous développeront par la suite le déroulement de l'étude.

### I-SELECTION DES SUJETS:

La sélection des vingt-cinq sujets qui seront les candidats de notre étude est faite de façon à respecter certains critères d'inclusion et d'exclusion qui seront détaillés ci-dessous:

#### CRITERES D'INCLUSION:

Notre étude a inclue les deux sexes, Féminin et Masculin, avec un intervalle d'âge rapproché allant de 22 ans à 30 ans, dans le but de limiter le plus possible les variations, en intensité et en amplitude, de la réponse du cortex cérébral en général et en particulier celles du cortex moteur qui est ciblé par notre étude. Ces variations sont dues principalement aux phénomènes de démyélinisation et de l'atrophie

corticale observées au cours du vieillissement corticale dû à l'âge avancé. Ainsi, nos sujets doivent être sains, non porteurs d'une pathologie connue (non hypertendu; non diabétique.....), sans antécédents neurologiques notables et qui n'ont jamais présenté de dépression ou ayant pris d'antidépresseurs.

#### CRITERES D'EXCLUSION:

Le tabagisme fait partir de ceux d'exclusion, vu que le monoxyde de carbone, produit par la combustion du tabac, va avoir pour rôle de remplacer l'oxygène au sein des globules rouges, ce qui entraîne une diminution de capacité de transport d'oxygène du sang et par conséquence une hypo-oxygénation corticale aboutissant à un dysfonctionnement du cortex moteur. De plus, le Monoxyde de carbone à d'autres effets néfastes, parmi lesquels:

→ Les vaisseaux, chez les tabagiques, ont une capacité moindre à se dilater normalement ce qui provoque un spasme artériel avec baisse du flux sanguin.

→ Le Monoxyde de carbone a un impact sur la coagulation, du fait de ses conséquences sur la viscosité sanguine, puisque les globules rouges ont tendance à augmenter de nombre pour récompenser l'hypoxie, ce qui engendre une hémococoncentration aboutissant à la formation de caillots et thrombose artérielle, favorisés par l'hyperleucocytose observée chez les tabagiques.

Toutes ces complications et d'autres sont observées aussi lors d'une consommation extrêmement faible du tabac, donc il n'existe pas de seuil de consommation au dessous duquel fumer est sans risque, raison pour laquelle nos candidats sont strictement non fumeurs [48].

Ainsi, et avant de réaliser l'examen d'IRMf, il faut aussi éliminer les critères d'exclusion suivants:

- Femme enceinte.
- Claustrophobie.

- Sujets porteurs d'un Pacemaker cardiaque.
- Les clips pour anévrisme cérébrale.
- Une éventuelle baisse de l'acuité visuelle ou auditive .
- Clips vasculaire intra crânien ferromagnétique.
- Pompe implantable.
- Neurostimulateur.
- Valve cardiaque avec matériel ferromagnétique.
- Antécédent de traumatisme balistique.
- Présence de corps étranger intravasculaire.

Après la sélection des sujets candidats à cet examen, il faut tout d'abord vérifier qu'ils ne portent aucun objet métallique (bijoux, montre, pince à cheveux, ceinture...)

## II- SELECTION DES PRODUITS GENERIQUES ET MISE EN BOITE:

Cet étape s'est déroulée en double aveugle, puisque ni les opérateurs ni les sujets candidats à cette recherche, ne savaient pas quelle boîte contenait la molécule mère, le placebo ou les trois autres génériques de notre princeps la Fluoxétine, et qui sont mis sur le marché Marocain. Pour ce faire, une seule personne qui s'est occupée de cet étape, et puisqu' on a 25 volontaires et 05 molécules à explorer au long de l'étude, notre chef de service de Neurologie; le Professeur BELAHSEN a numéroté cinq boîtes de 01 à 05 et a mis dans chacune 05 comprimés de chaque molécule.

Groupes	G1	G2	G3	G4	G5
Molécules prises	Placebo	Molécule mère	Générique I	Générique II	Générique III

Tous ceci dans le but d'avoir des résultats objectifs et à fin d'éliminer tout effet psychique pouvant influencer sur l'intensité et l'amplitude de l'activation au niveau du cortex moteur.

### III- APPAREIL IRM:

#### a. IRM anatomique:

Les images anatomiques en IRMf sont utilisées pour projeter, sur l'aire anatomique appropriée, l'activation correspondante au contrôle fonctionnel d'une fonction donnée. En pratique, cette IRM anatomique consiste à faire l'acquisition des coupes fines ne dépassant pas 1mm d'épaisseur, elles sont généralement des images de coupes en T<sub>1</sub> dont l'acquisition est achevée en trois dimensions. Pour cette étude, une séquence en 3D-SPGR basée sur une séquence d'écho de gradient est utilisée. Les paramètres d'acquisition sont comme suit:

- Temps d'acquisition (min):21.
- Epaisseur de coupe (mm):5.
- Orientation de coupe: Axiale.
- Nombre de coupe:22.
- Temps de Répétition [TR, ms]=340
- Temps d'écho [TE, ms]=4.2
- Nombre de moyenne=1
- Résolution spatiale (mm)=0.937.
- Matrice d'acquisition=512x256.
- Flip Angle=30.
- Matrice de reconstruction=512.
- Nombre de Colonne=512.
- Nombre de ligne=512.

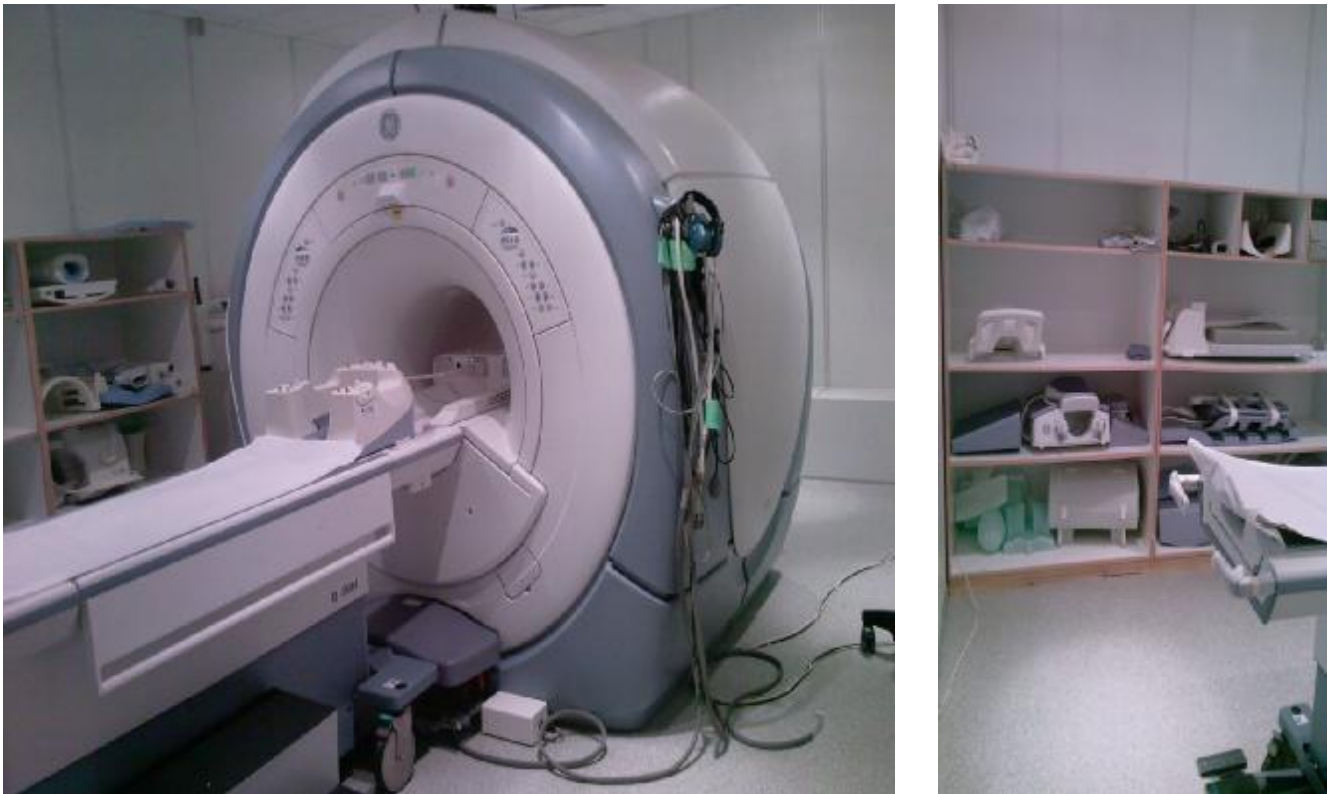


Figure 15: Photo de l'appareil d'IRM service de radiologie CHU Hassan II Fès (à gauche) et les différents types d'antennes utilisées, dans notre étude on a utilisé une antenne de la tête (voir flèche à droite)

## b. IRM fonctionnelle IRMf:

### 1- Le volume d'acquisition:

Le protocole d'IRM fonctionnelle (IRMf) consiste en une acquisition de 60 volumes d'images en trois minutes. Chaque volume est constitué d'une vingtaine d'images. Ces 60 volumes sont acquis consécutivement et continuellement dans le temps, ils sont repartis dans le temps de sorte à ce que chaque dix volumes correspondent à une partie du paradigme (Fig.16). Le volume d'image est censé couvrir au moins toute l'aire qui contrôle la fonction motrice étudiée.



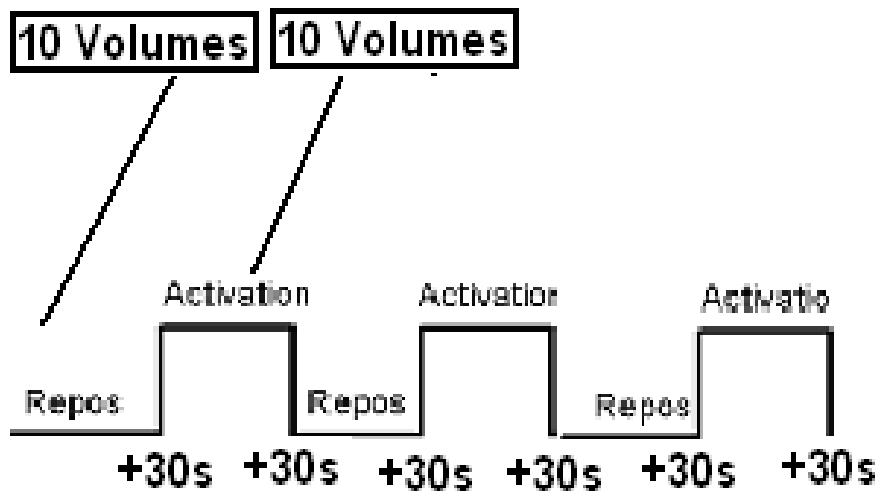


Figure 16: Paradigme exploité lors des acquisitions IRMf

Pour cette étude, une séquence opérant en mode Echo-Planaire à un seul shot, basée sur une séquence d'écho de gradient est utilisée. Les paramètres d'acquisition sont comme suit:

- Temps d'acquisition d'un volume: 3 secondes.
- Temps d'acquisition d'un protocole volume: 3 minutes.
- Nombre de volume: 60.
- Epaisseur de coupe: 5 millimètres.
- Orientation de coupe: Axiale.
- Temps de Répétition [TR]=3000 millisecondes (ms).
- Temps d'écho [TE]=55 ms.
- Nombre de moyenne=1.
- Résolution spatiale (mm)=0.937.
- Matrice d'acquisition=64x64.
- Flip Angle=90°.
- Matrice de reconstruction:
- Nombre de Colonne=64.
- Nombre de ligne=64.

- Nombre total de volumes par séries d'acquisition: Nombre Total de volume: 60 soit 20 volume par période On-Off (10 pour On et 10 pour Off).
- Temps total d'acquisition:
- Durée d'acquisition de chaque série fonctionnelle=1 minute.
- Nombre de séries par expérience: trois.
- Durée totale de chaque expérience: 3 minutes.
- Nombre d'expérience par sujet était juste deux.
- FOV: 250.

#### IV/DEROULEMENT DE L'ETUDE:

##### a/Obtention du consentement:

Avant que le sujet soit installé dans l'appareil IRMf afin de réaliser cette manœuvre, et après avoir été informé sur l'objectif de l'étude ainsi que les effets secondaires pouvant survenir après prise de nos molécules, le volontaire doit nous signer un certificat élaboré par nous même (voir annexes) et mettant en évidence son consentement et objectivant qu'il est informé sur tous les étapes de nos examens à fin de montrer son accord absolu pour faire partie de notre étude.

##### b /Instruction des volontaires:

Après avoir obtenu nos vingt-cinq (25) volontaires selon nos critères d'inclusion et d'exclusion cités ci dessus, il était indispensable de leur expliquer le but de notre étude; son déroulement ainsi que les tâches qu'ils doivent accomplir. Dans ce sens, on a informé chaque sujet qu'il sera candidat à deux examens d'IRM séparé chacun d'une durée de 45minutes, correspondant à la demi-vie de notre

molécule la Fluoxétine, dans le but d'avoir le maximum d'activation lors de la réalisation du deuxième examen IRMf.

Pendant la réalisation de chaque examen IRM, nos sujets ont appris qu'ils doivent rester immobiles pour limiter l'effet des artefacts, tout en réalisant des mouvements incluant seulement le poignet de la main droite, puisque tous nos volontaires étaient droitier, sans participation ni de l'avant bras ni du bras. Ces mouvements sont réalisés à l'aide d'un petit ballon élastique que le volontaire doit serrer par ses doigts de façon rythmique et régulière, à une fréquence d'1Hz/seconde, et en essayant d'accomplir ces mouvements avec la même force musculaire à chaque mouvement.

Le volontaire commence cette tâche, décrite ci-dessus, dès qu'il entend le mot mouvement prononcé par l'examineur pendant une durée de 30 secondes calculées elle-même par l'examineur, puis après ces 30 secondes, le sujet doit achever le mouvement après avoir entendu le mot Stop prononcé par le même examineur et ceci suivant le paradigme ci-dessus, pendant une durée totale de 3 minutes.

### c/Protocole d'IRMf:

Toutes les acquisitions d'IRM ont été faites par un appareil IRM 1,5 Tesla, signa, General Electric, MILwauk, Etat Unis. Une IRM peut durer longtemps: il peut alors être préférable d'aller aux toilettes avant le début de l'examen pour son confort pendant son déroulement. Le volontaire est conduit ensuite dans une cabine de déshabillage. Le manipulateur de radiologie lui indique quels sont les vêtements à retirer. L'appareil comporte un aimant très puissant qui peut attirer les objets métalliques ou détériorer les cartes magnétiques. C'est pourquoi le patient doit laisser au vestiaire: lunettes, prothèse dentaire, bijoux, montre, porte-monnaie, clés, cartes magnétique et téléphone portable; puis le volontaire est allongé sur une

table d'examen: celle-ci se déplace en sorte de tunnel ventilé, d'environ deux mètres de long éclairé par des lampes.

Pendant l'examen le patient doit rester immobile, c'est pour cela qu'il faut bien caler sa tête entre des coussins de mousse pour limiter les mouvements, si non cela perturberait la totalité des images et les rendrait inutilisables. Le volontaire reste en contact permanent avec l'équipe médicale qui se trouve derrière une vitre par l'intermédiaire d'un interphone incorporé dans la machine et d'une sonnette. Le volontaire reste, à chaque examen IRM, environ 20 à 40 minutes dans cette salle.

Pendant et après l'examen, le médecin radiologue analyse les images obtenues par l'IRM. Dans cette étude on a utilisé le paradigme en bloc parce que les étapes expérimentales sont homogènes et il n'y a pas des événements ou des conditions à prendre en considération dans cet examen que la tâche motrice.

L'examen radiologique a été fait selon la procédure suivante:

- Ø A un temps  $T_0$ = Chaque groupe de sujet bénéficiera d'une IRMf.
- Ø A un temps  $T_1$ = Prise de comprimés de la molécule propres à chaque groupe.
- Ø A un temps  $T_2$ = (+45min) Refaire l'IRMf tel que  $T_2$  correspond à l'effet maximal de la molécule prise.

Après acquisition de ces données cliniques et radiologiques (IRMf), l'interprétation portera sur la comparaison de la variation du signal IRMf au niveau du cortex moteur avant et après administration de chaque molécule.

## V-Traitement des données

L'objectif du traitement des données en IRMf est de détecter et de localiser les zones activées à partir de séries d'images, et de montrer les segments cérébraux impliqués dans l'activité fonctionnelle. En plus de ces données qualitatives, le

traitement d'images en IRMf cérébrale permet aussi de quantifier l'activité fonctionnelle, ce qui permet l'élaboration de corrélations statistiques significatives. D'une façon générale une analyse de données avec SPM8 comprend les étapes suivantes :

1. Prétraitement des données : typiquement, correction du décalage d'acquisition entre coupes [slice timing], réalignement, coregistration, normalisation spatiale, lissage spatial.
2. Analyse statistique : spécification d'un modèle statistique adaptée aux données, estimation des paramètres de ce modèle, tests statistiques.
3. Etude des résultats : visualisation des régions activées, trace de graphiques (plots).

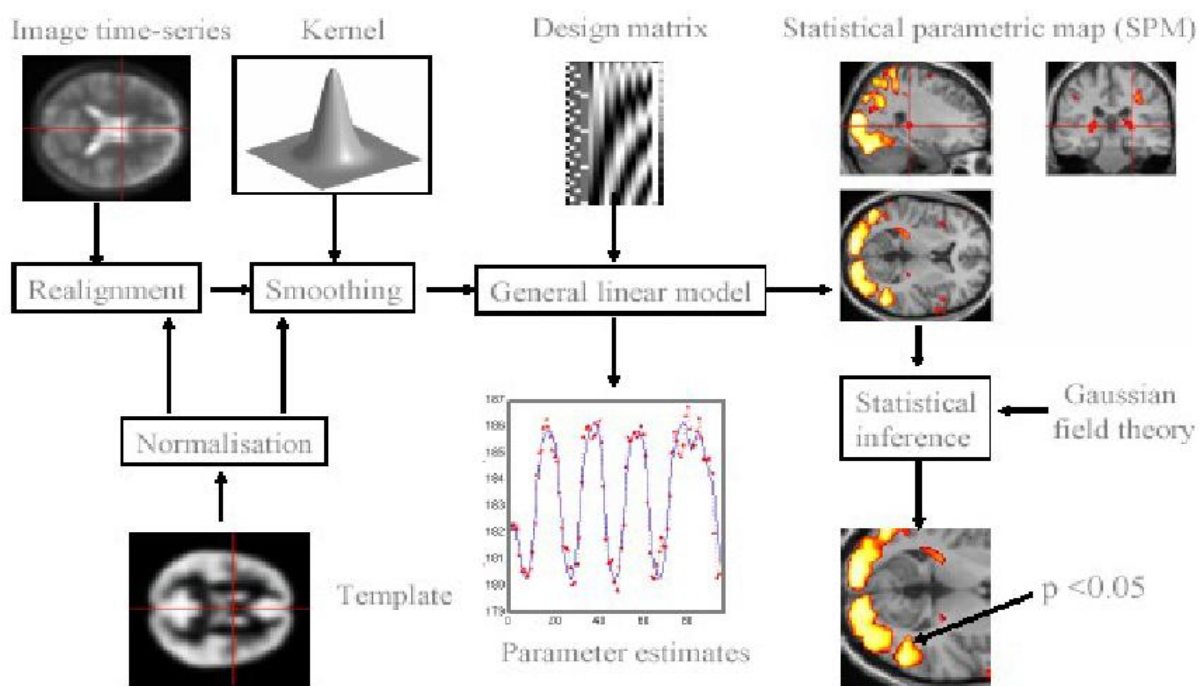


Figure. 17 : Diagramme résumant les différentes étapes de préparation et d'analyse statistique des données réalisées par le logiciel SPM.

L'ordre chronologique des opérations s'effectue de la gauche vers la droite. Les procédures de préparation des images regroupent les étapes de réalignement, de normalisation stéréotaxique, et de lissage anatomique. Le modèle linéaire

général permet d'obtenir les cartes statistiques non corrigée, et la théorie des champs Gaussiens permet d'en déduire la significativité corrigée de chaque région.

## 1. Plate-forme informatique et système de traitement et d'analyse d'images:

Le traitement des images fonctionnelles est effectué en utilisant un package connu dans le monde de l'IRMf [Statistical Parametric Mapping `SPM 8`]. Ce package opère sous MATLAB 7.2 (R2006a, Matlab (Matrix laboratory), qui est un langage de calcul scientifique très performant intégrant le calcul, la programmation et la visualisation dans un contexte simple à utiliser. C'est un système interactif qui permet de manipuler directement des données structurées (matrices et vecteurs), ce qui n'est pas le cas de C Java, Fortran ou Pascal par exemple.

Il est clair que notre but est de visualiser les variations de l'activation du cortex moteur cérébral, dont le volume et l'intensité de cette activation sont les critères de jugement. Pour cela, on a utilisé le logiciel «image j» qui permet une mesure quantitative de l'activité cérébrale lors de l'exécution de tâches comportementales (tâche motrice dans notre étude), en mesurant ces deux paramètres.

## 2. Statistical Parametric Mapping (SPM):

Le logiciel SPM, qui est développé depuis 1995 par le groupe de méthodologie du Wellcome Department of Cognitive Neurology à Londres et sous la supervision de Karl Friston, est un système d'analyse d'images (développé et utilisé sous Matlab) pouvant être utilisé pour des protocoles d'activation cérébrale en IRMf. Il intègre des outils permettant le recalage et la normalisation des images dans l'espace

stéréotaxique de Talairach, ainsi qu'une batterie de modèles statistiques permettant de réaliser des tests d'hypothèses concernant l'existence d'activation cérébrales. Il peut être utilisé aussi bien pour des analyses de données individuelles que pour des analyses de groupes. Il a pour objet la comparaison, par analyse statistique, de deux groupes d'images afin de déterminer les zones qui diffèrent significativement entre ces deux groupes. Une des ambitions principales de cet outil est la prise en compte des corrélations spatiales dans les images considérées, afin notamment de s'affranchir autant que possible des effets du bruit. L'autre objectif important est de prévenir à fournir une mesure de validité des résultats obtenus (en l'occurrence sous la forme d'une probabilité d'erreur sur ces résultats).

### 2.1. Conversion des données

Différents utilitaires sont disponibles dans les extensions SPM pour ces conversions. Dans notre étude on a utilisé des données GE (General Electric) dont les images fournies sont au format DICOM (Digital Imaging Communication in Médecine), directement lisibles dans SPM via la boîte à outils DICOM.

Le programme SPM travaille, pour le moment, avec des données au format Analyse qui comprennent deux fichiers:

- Un fichier.hdr décrivant les données (dimensions, position de l'origine, etc.).
- Un fichier.img contenant l'image, par exemple: un volume anatomique, ou un volume d'une série temporelle.

Il faut donc utiliser un convertisseur qui transforme les images acquises sur l'imageur en images utilisables par SPM.

Le logiciel SPM permet de réaliser aussi bien le prétraitement que l'analyse statistique des données.

## 2.2. Prétraitement des images fonctionnelles

Le but fondamental de toute étude d'activation est de déterminer, et si elle existe, une éventuelle augmentation significative du DSCr dans une ou plusieurs régions cérébrales, lors d'une condition expérimentale donnée et de localiser ces augmentations par comparaison avec des données neuro-anatomiques connues. Pour cette raison, il est nécessaire d'introduire les volumes d'images fonctionnelles au sein d'une condition standard. Pour mettre en évidence les aires de l'activité liées spécifiquement au processus de l'étude, le signal brut issu du scanner IRM nécessite des transformations ayant, dans la pratique, les objectifs principaux suivants :

§ Recalage temporel (slice timing) sur les images : Cette étape est nécessaire du fait que l'acquisition d'un volume cérébral n'est pas instantanée, ce qui implique la rectification des décalages temporels engendrés de façon à ne pas perturber les futures analyses. Lors d'une acquisition fonctionnelle, les différentes coupes d'un même volume ne sont pas acquises simultanément, mais successivement pendant une durée égale au temps de répétition TR. Par exemple, dans notre étude et avec un TR= 3secondes et une acquisition où les coupes sont acquises du bas vers le haut du cerveau, la coupe la plus haute est systématiquement acquise 3secondes après la coupe la plus basse. SPM8 propose de corriger ce décalage lors du prétraitement des images.

La correction proposée dans SPM8 consiste simplement à ramener, par interpolation temporelle, l'instant d'acquisition de toutes les coupes à un instant commun, qui est l'instant d'acquisition d'une des coupes du volume, que l'on qualifiera de coupe de référence. Lors des analyses statistiques, on considérera ensuite que toutes les coupes du volume ont été acquises simultanément.

§ Réalignement: Dans une étude d'IRMf, un sujet est généralement scanné à plusieurs reprises. La perte des informations, liée aux mouvements des sujets,



représente l'une des sources d'erreurs les plus importantes. Pour tenir compte de ces mouvements entre les scans, les images seront généralement ajustées de sorte que chacun des voxels dans les images correspond (approximativement) à la même place dans le cerveau. C'est à dire corriger les effets d'éventuels mouvements de la tête survenus entre les acquisitions, en réalignant les volumes sur la première image acquise. C'est ce qu'on appelle le réalignement ou la correction des mouvements d'origine volontaire ou involontaire. A l'issue de cette étape les images d'un sujet sont superposables entre elles.

§ Le recalage 'Coregister': On l'utilise quand le sujet a bougé entre l'acquisition anatomique et la ou les acquisition(s) fonctionnelle(s), ou s'il y a un décalage entre plusieurs séries fonctionnelles. Pour cela on peut vérifier la superposition de l'acquisition anatomique avec la moyenne des fonctionnelles.

§ Normalisation spatiale : Comme il existe une grande variabilité de la taille et de la forme du cerveau humain, l'objectif est de plonger toutes les images anatomiques et fonctionnelles des sujets dans un espace stéréotaxique standard ou (Template) commun (repère du Montréal Neurological Institute ou MNI, proche de celui de l'atlas de Talairach). Ceci permettra par la suite de déterminer les coordonnées des zones activées dans un repère commun, et donc de comparer des activations entre les différents sujets en contournant les problèmes posés par la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle.

Après normalisation spatiale, les images doivent être dans l'orientation suivante :

- X croissant de Gauche à Droite
- Y croissant de Postérieur vers Antérieur
- Z croissant de Bas en Haut.

§ Lissage spatial (smooth) : On l'utilise pour trois raisons: ça lisse les variabilités anatomiques interindividuelles qui restent après l'étape de normalisation, ça augmente le rapport signal sur bruit dans les données individuelles, et ça permet ainsi l'application d'un filtre de type «gaussien», qui permet de conformer l'ensemble des données à la théorie des champs gaussiens.

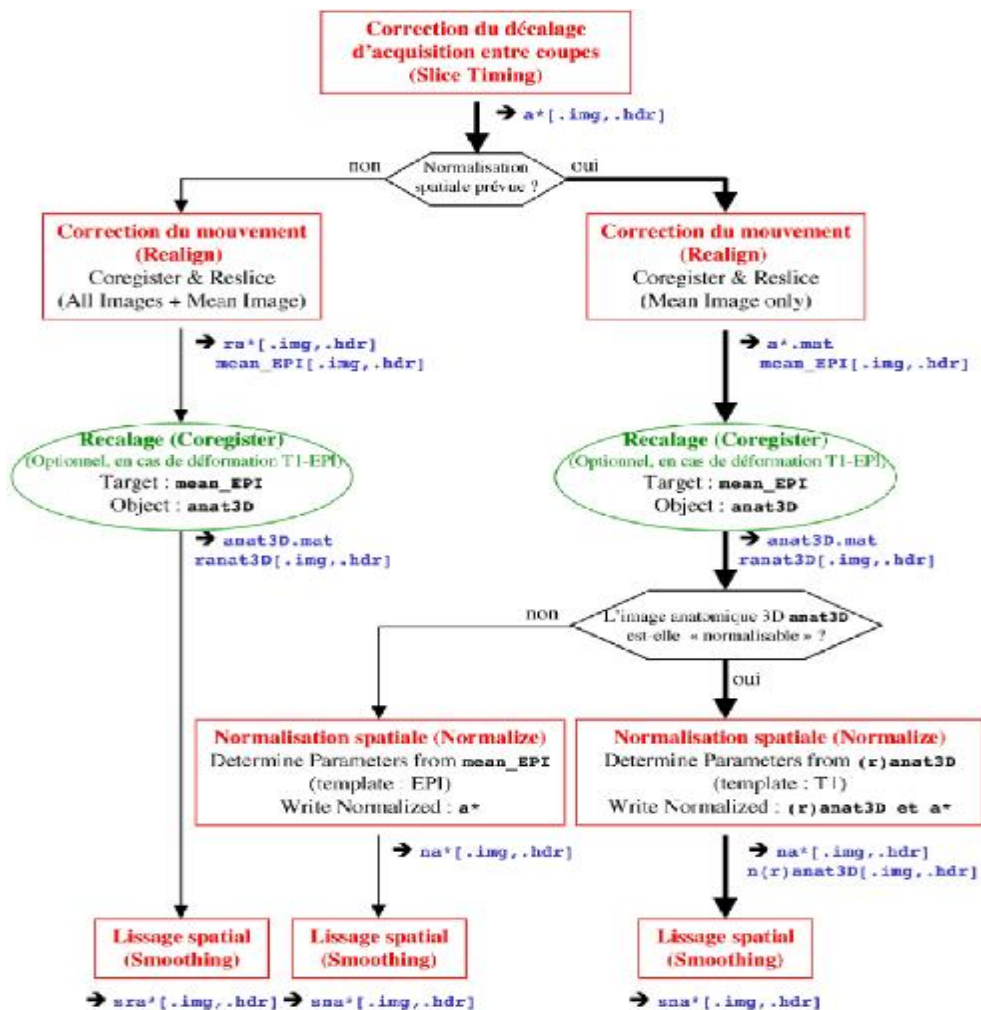


Figure18 : Chaîne de prétraitements par le logiciel SPM8. Les flèches en gras représentent la configuration qu'on a utilisée.

### 2.3. Analyses statistiques:

L'utilisation des méthodes statistiques, s'appliquant spécifiquement aux données d'imagerie fonctionnelle, constitue une étape essentielle dans la localisation cérébrale des activités hémodynamiques associées aux tâches réalisées. Elle(s) s'inscrit dans l'approche paramétrique mise à notre disposition par le logiciel SPM, dans le cadre du modèle linéaire généralisé (MLG) [49], qui permet une inférence statistique voxel par voxel. La méthode d'analyse par cartographie statistique paramétrée (SPM) permet d'évaluer le risque que l'on prend en attribuant la modification du DSCr à la nature des conditions d'un protocole d'activation. Cette méthode fait l'hypothèse qu'une activation cérébrale donnée entraîne la même augmentation de débit sanguin local, quelque soit le niveau de débit global. L'étape d'analyse statistique permet de répondre aux questions cognitives que nous nous poserions, et qui ont motivé la conception du protocole expérimental, par exemple:

- § Quelles sont les régions cérébrales activées par au moins une des conditions expérimentales?
- § Quelles sont les régions qui seront plus activées dans la condition expérimentale A que dans la condition expérimentale B? (prise de médicament ou non)

Ainsi, dans la pratique, une analyse statistique comprend typiquement les quatre étapes suivantes:

- § Spécification du modèle qui permet de décrire au mieux nos données expérimentales.
- § Estimation des paramètres du modèle sur les données que l'on traite.
- § Définition et estimation de contrastes par des tests statistiques permettant de déterminer quelles sont les régions significativement activées et détectées par le modèle.
- § Visualisation des résultats.

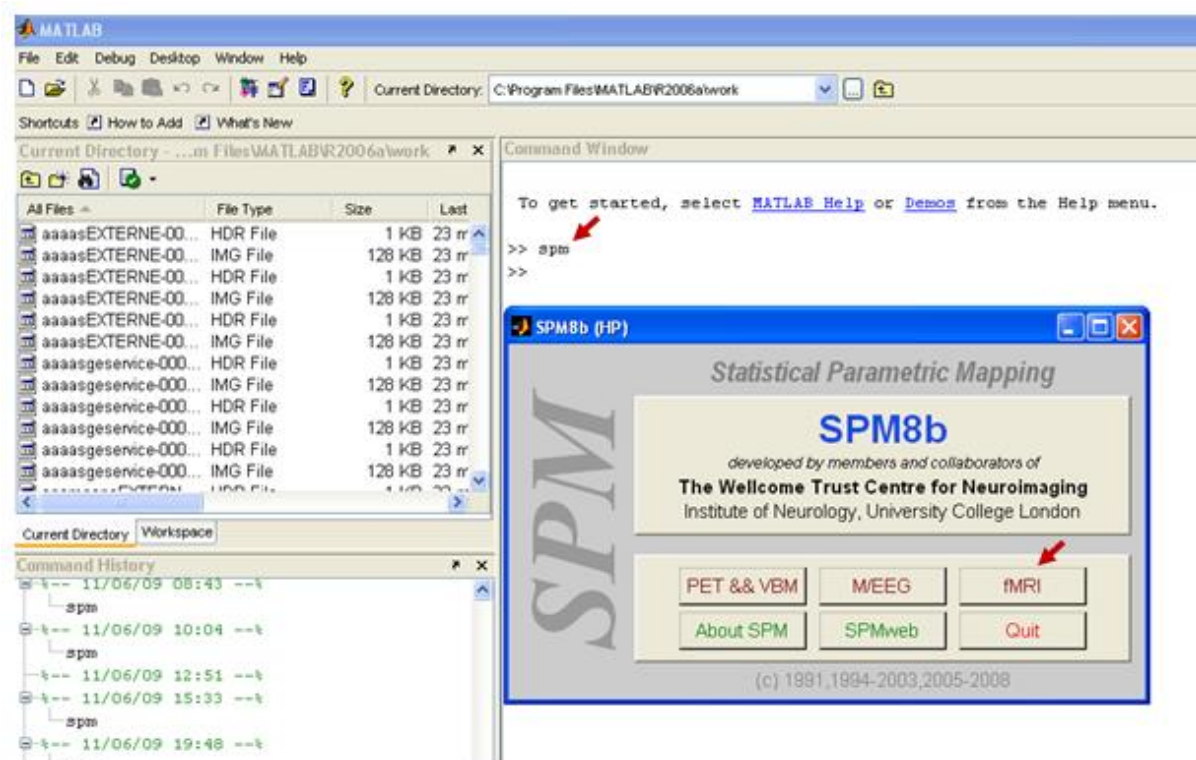
Les résultats obtenus montrent des zones activées qui sont différemment colorées par rapport à l'image, et ce sont ces images qui seront traitées par la suite par le logiciel de mesure de volume et intensité d'activation «imagej»

### 3. Démarche pratique de traitement d'images

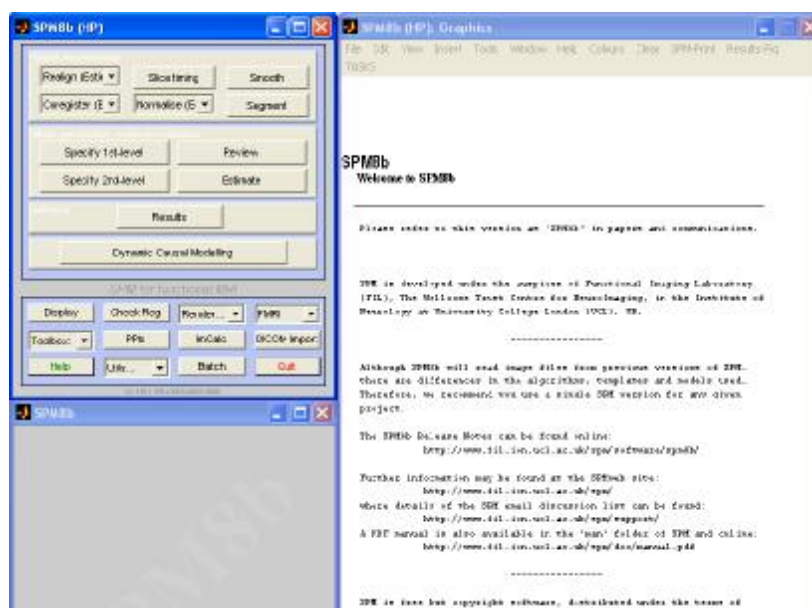
➔ SPM:

#### 1. Démarrage de SPM sous MATLAB

- Ouvrir le logiciel MATLAB, on a utilisé la version 7.2.0.232(R2006a)
- Enregistrer SPM version 8b comme commande dans MATLAB à l'aide de la barre [set path]
- Taper [spm] dans la fenêtre de commande MATLAB et cliquer sur entrer. Les caractères >> en début de ligne constituent le prompt de Matlab. C'est après eux que vous pouvez taper la commande (spm) qui sera exécutée par le logiciel
- La fenêtre ci-dessous s'affiche sur MATLAB:



- Sélectionner [fMRI] puisque notre étude était réalisée par IRMf
- Une page d'accueil SPM s'affiche étant composée de trois fenêtres:
  - SPM8b (HP): boîte Spatial Pre-processing regroupant les fonctions du logiciel c'est-à-dire prétraitement, analyse statistique et résultats.
  - SPM8b (HP): Graphics affiche les résultats de chaque étape du logiciel ainsi que les résultats finals (visualisation de l'activation).
  - SPM8b: fenêtre visualisant l'évolution et la progression de chaque étape en pourcentage comme à la fin de l'analyse statistique permet de définir le contraste de l'image et les tests statistiques à utiliser (test F ou T).

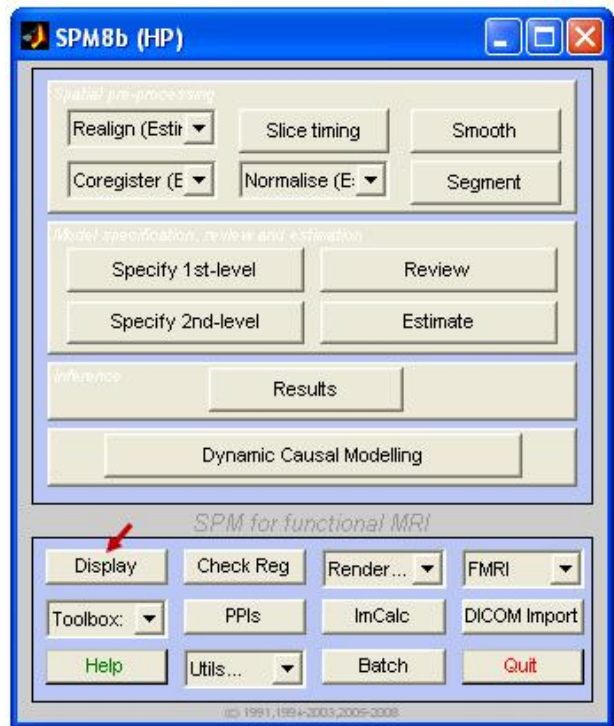
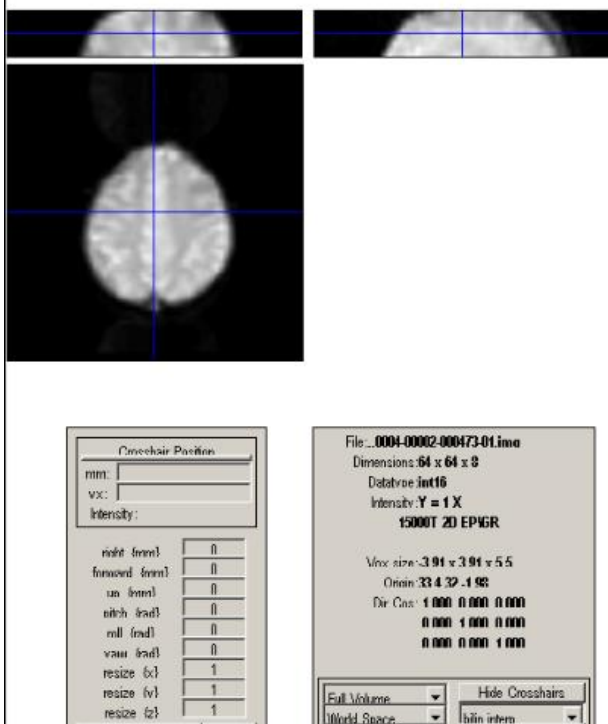


### Vérification de l'orientation des images

Pour chaque image, trois coupes sont affichées sur la boîte« SPM Graphics»:

coronale, axiale (ou transverse) et sagittale, pour se faire pratiquement:

- Cliquer sur le bouton 'Display'
- sélectionner une image.
- voir image.



## 2. Conversion des données SPM

Les images obtenues par l'IRM sont au format DICOM invisibles dans SPM8, pour cela on les a convertit au format ANALYSE visible dans SPM selon la procédure pratique suivante:

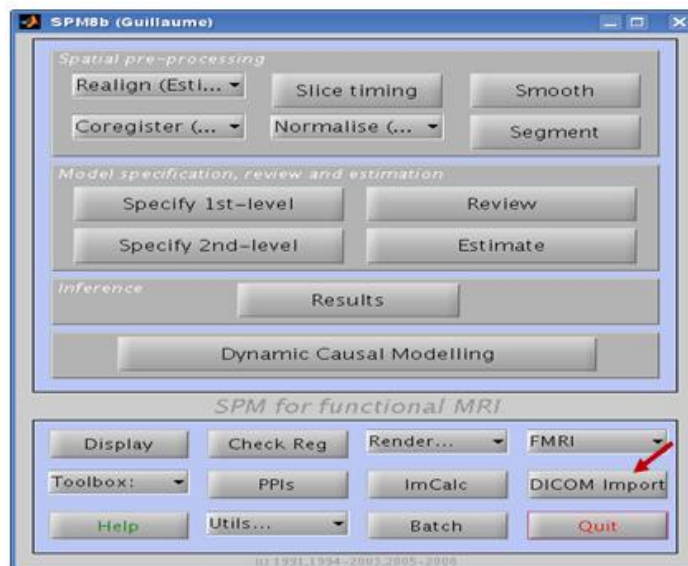


Figure 19: Fenêtre de base de SPM comprenant trois étapes i) prétraitement ii)analyse statistique iii) résultats.

- Cliquer sur la boîte à outils DICOM.

- Une autre fenêtre s'affiche «DICOM files» permet de sélectionner les images à convertir.
- Placer ces images sélectionnées dans un autre emplacement ( créer un nouveau dossier ) où les images de formes ANALYSE ont été conservées.
- Cliquer sur le bouton «DONE».

NB: Dans la fenêtre des commandes Matlab, des messages ont été affichés par défaut correspondant à chaque étape effectuée par SPM8.

## 4. Prétraitement des image

### 4.1. Slice timing

Au cours de cet étape, notre procédure était comme suit: (voir flèches)

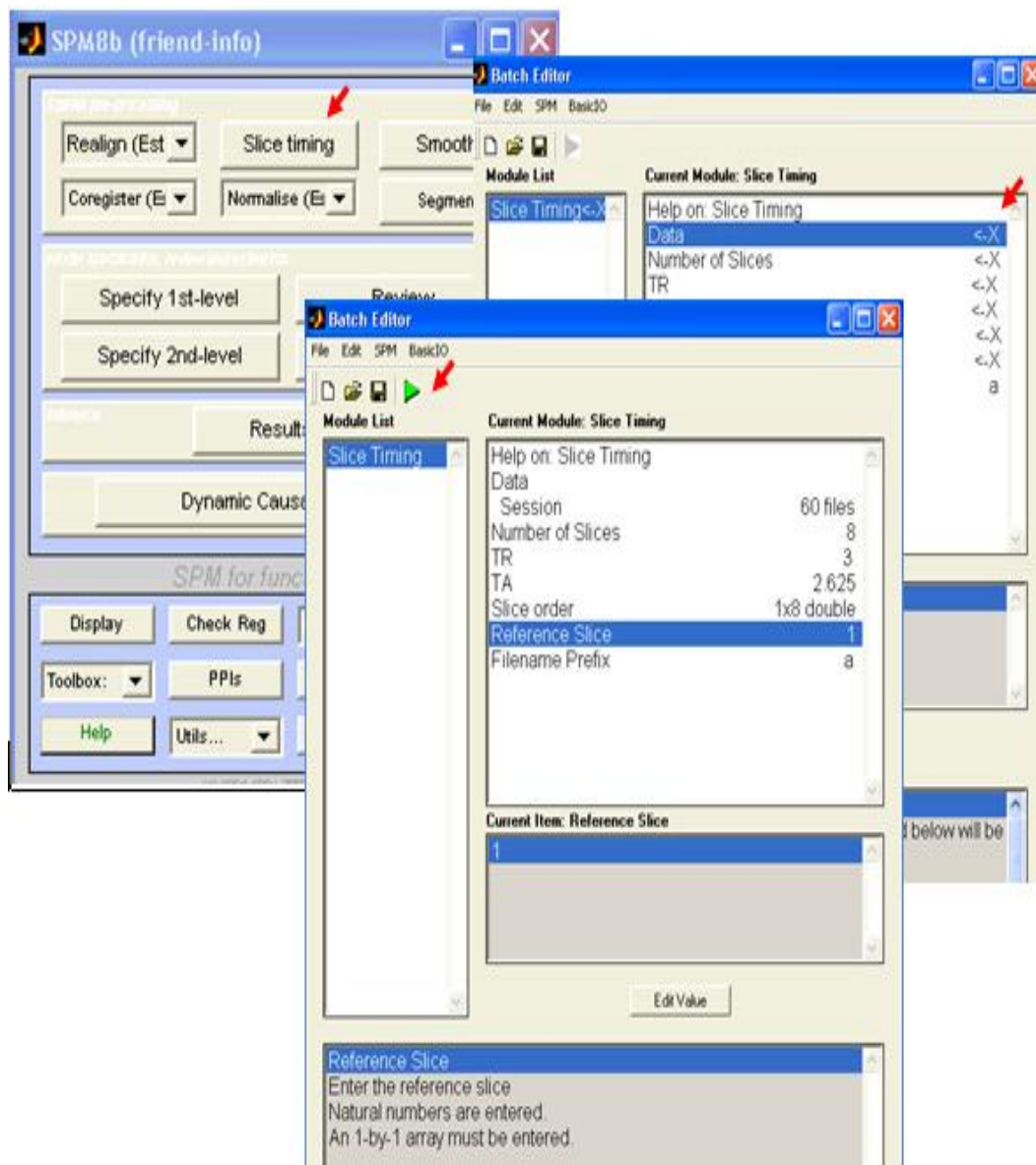
- Cliquer sur la barre [Slice timing] dans la boîte Spatial Pre-processing.
- Remplir les données nécessaires dans la fenêtre qui s'affiche [Batch Editor]

à savoir:

- Les données sous format ANALYSE= 60 sessions (images).
- nombre de Slices= 8.
- TR= 3 secondes.
- TA =2.625.
- Ordre des slices: assendant [1:1:8].

Référence des slices: 1.



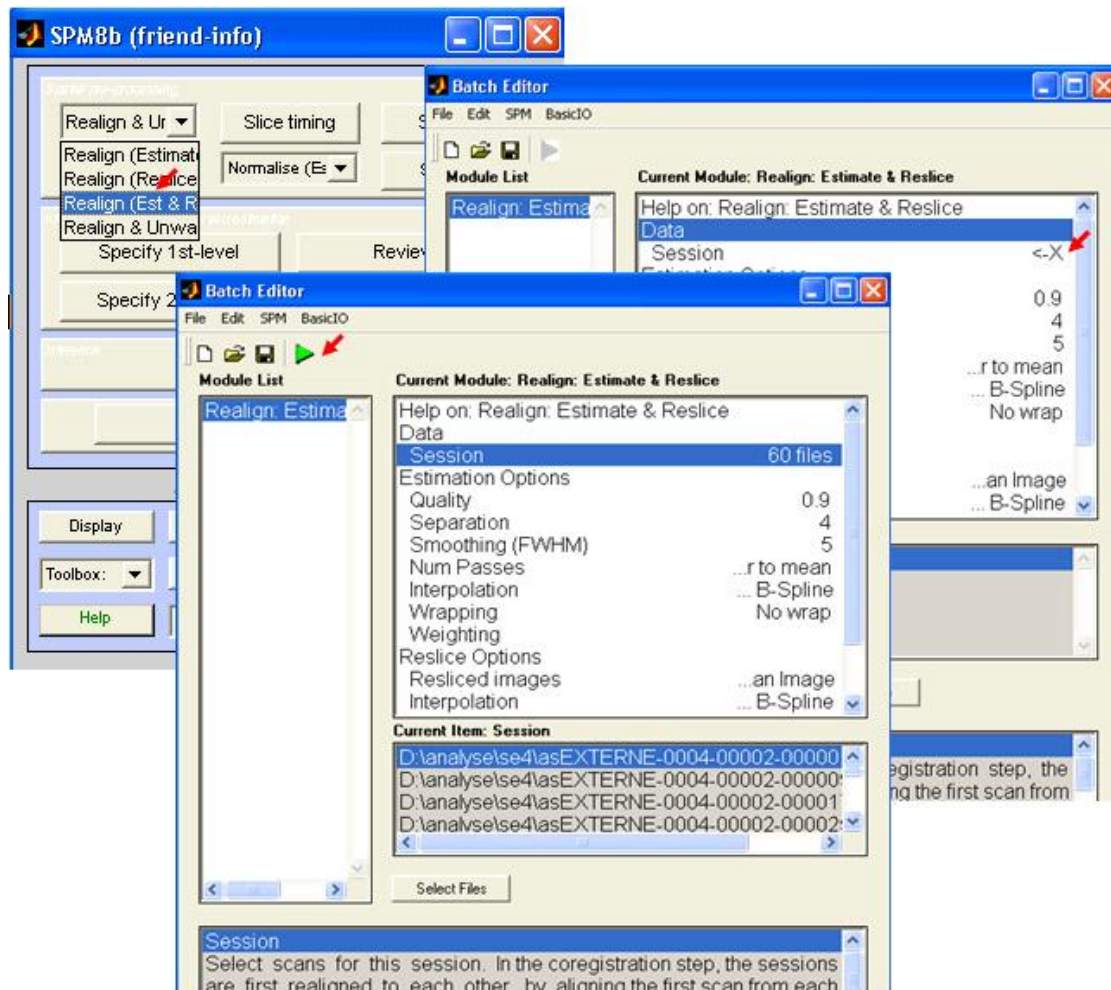


- cliquer sur le bouton vert qui sert au démarrage de l'étape, à noter que ce bouton ne devienne vert que si toutes les données sont remplies correctement.
- l'étape est accomplie dès l'affichage d'un message dans la fenêtre de commande MATLAB se terminant par «Done»

#### 4.2. Realignement

- Cliquer sur [Realign] dans la boîte Spatial Pre-processing (voir flèches rouges).
- Choisir [estimate and reslice].

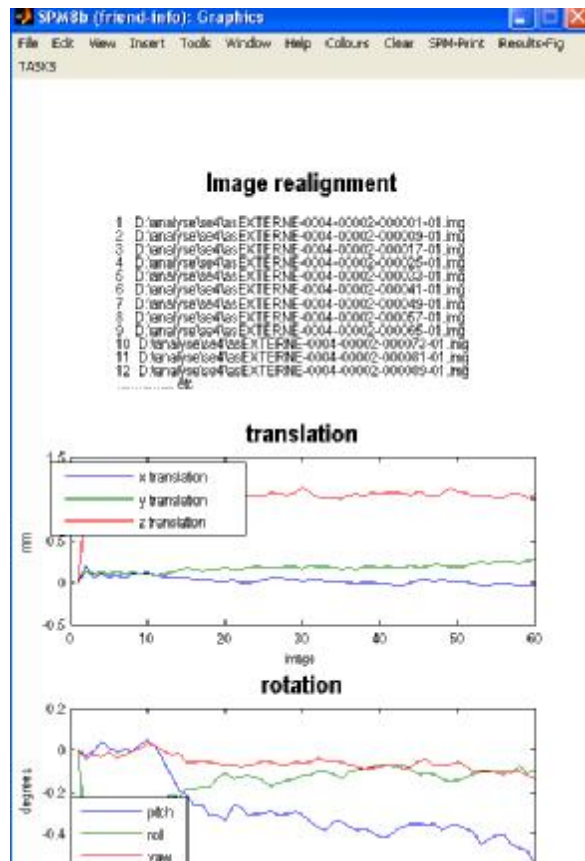
- Remplir les données nécessaires dans la fenêtre qui s'affiche «Batch Editor»= 60 sessions.
- Cliquer sur le bouton vert de démarrage.



N.B: dans toutes les étapes de SPM un message se terminant par «Done» s'affiche par défaut sur la fenêtre de commande MATLAB dès que l'étape se termine avec succès si non il affiche un message «error».

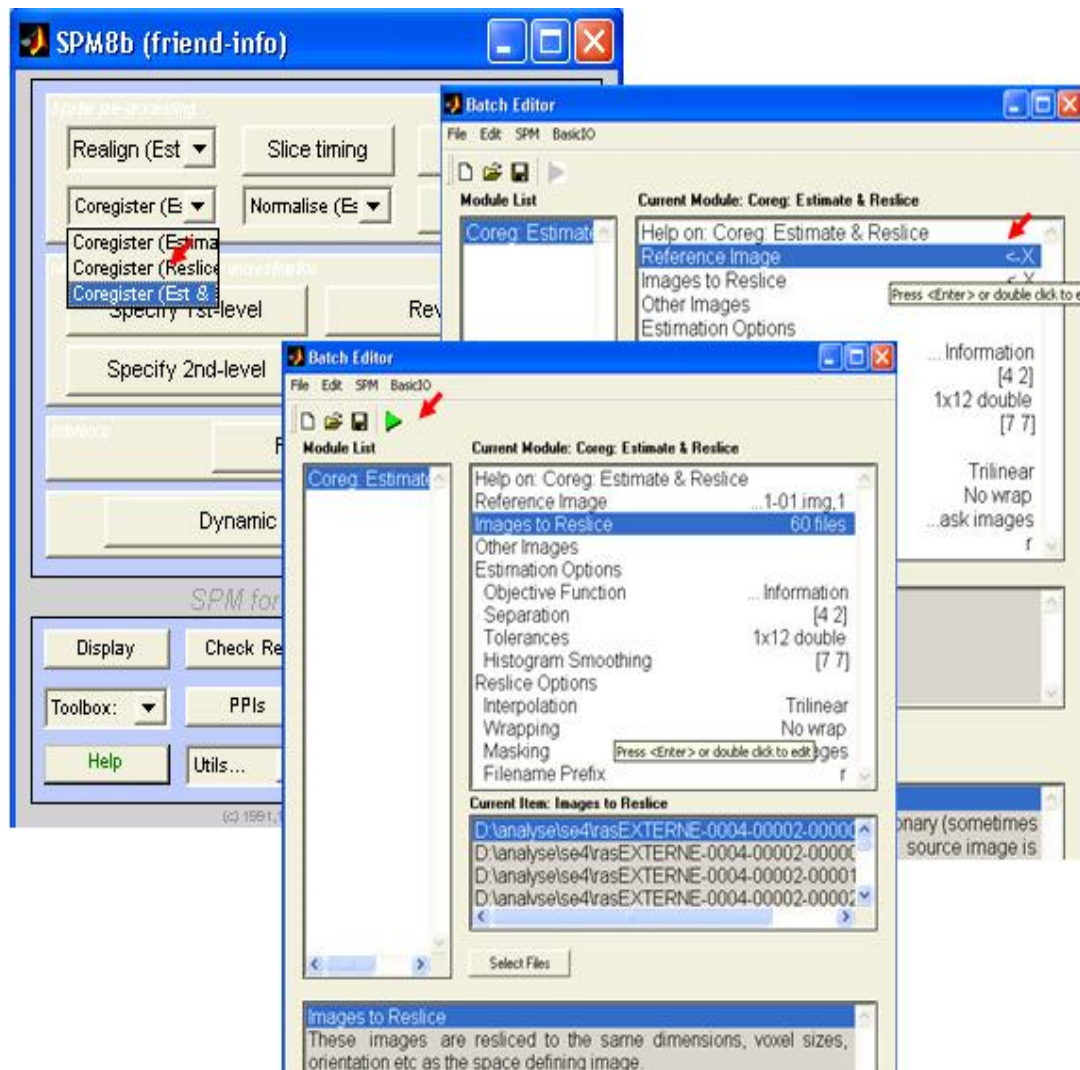
- Une fois l'étape «realign» est achevée, SPM8 donne accès aux paramètres de mouvements calculés (translation et rotation) sous forme de courbe.

La fenêtre ci-dessous s'affiche dans la fenêtre SPM Graphics

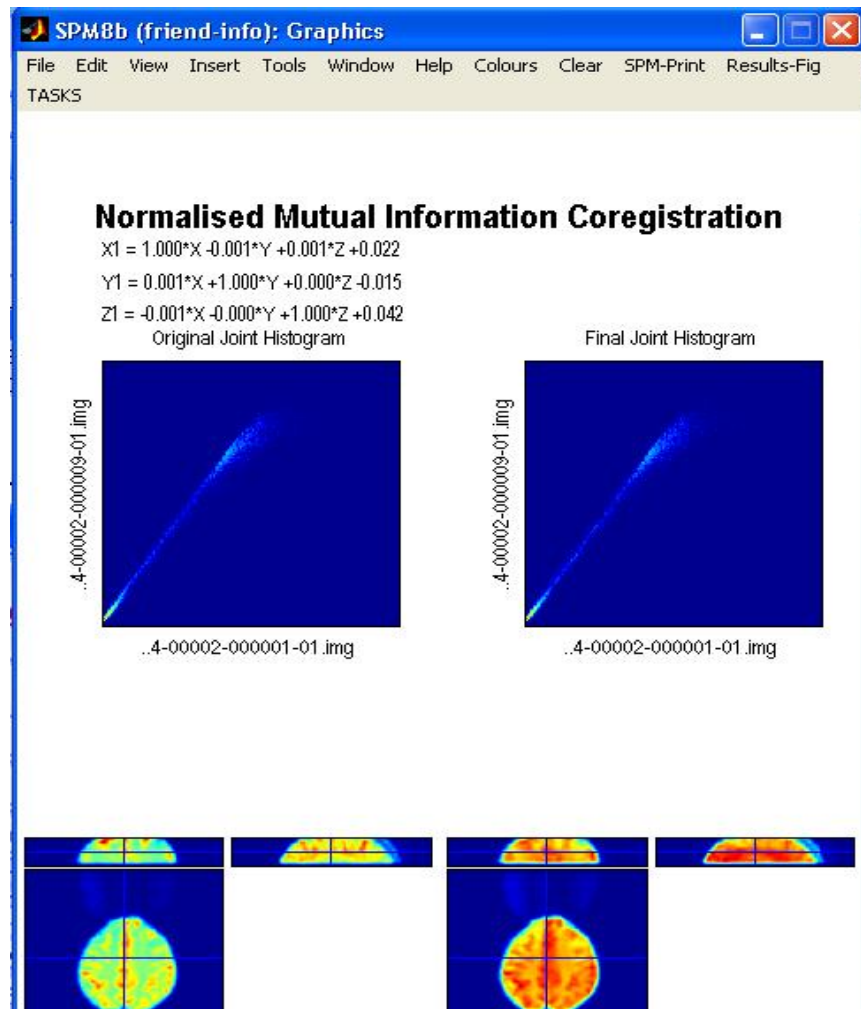


#### 4.3. Coregistration

- Cliquer sur [coregister] dans la boîte Spatial Pre-processing (voir flèches rouges).
- Choisir [estimate and reslice].
- Choisir la première image comme référence dans la fenêtre qui s'affiche [ Batch Editor].
- Remplir les données nécessaires= 60 sessions.
- Cliquer sur le bouton vert de démarrage



- La fenêtre ci-dessous s'affiche dans la fenêtre SPM Graphics donne accès aux paramètres de mouvement calculés

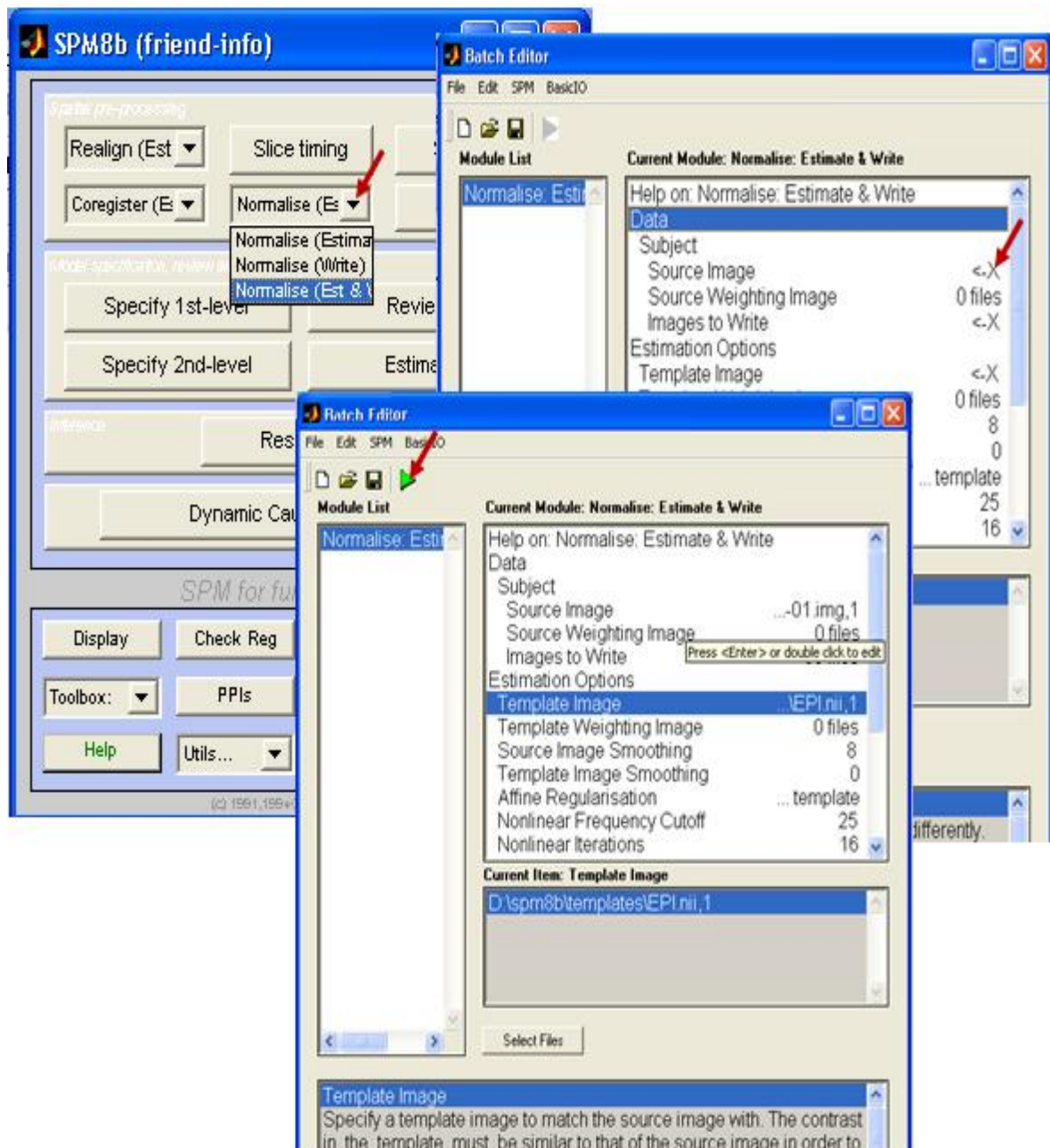


Cette étape constitue la plus longue étape durant ce traitement

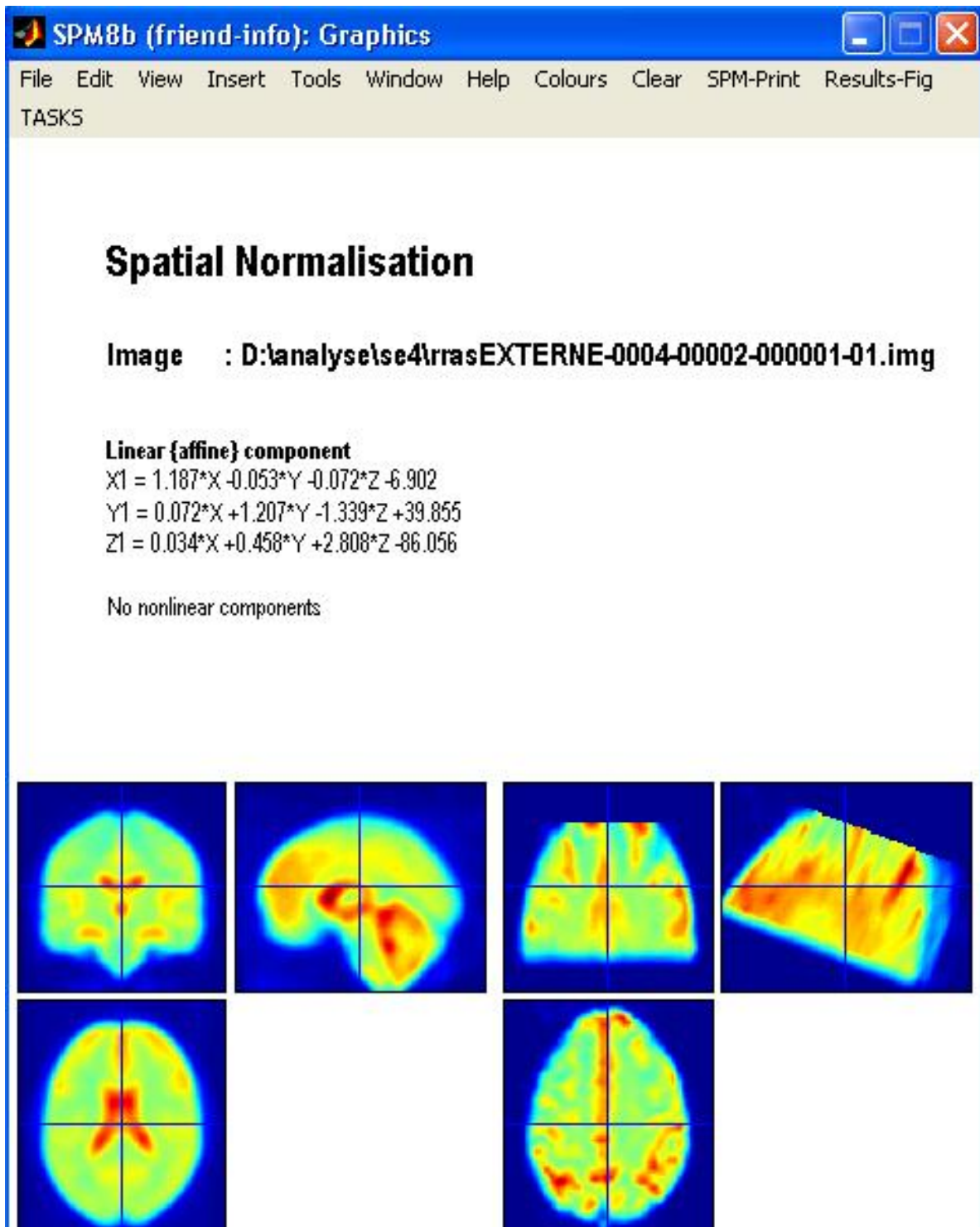
#### 4.4. Normalisation

- Cliquer sur [Normalize] dans la boîte Spatial Pre-processing.
- Choisir {estimate and reslice}.
- Choisir la première image comme référence dans la fenêtre qui s'affiche «Batch Editor».
- Remplir les données nécessaires= 60 sessions.
- Choisir le template EPI.img.
- Cliquer sur le bouton vert de démarrage.

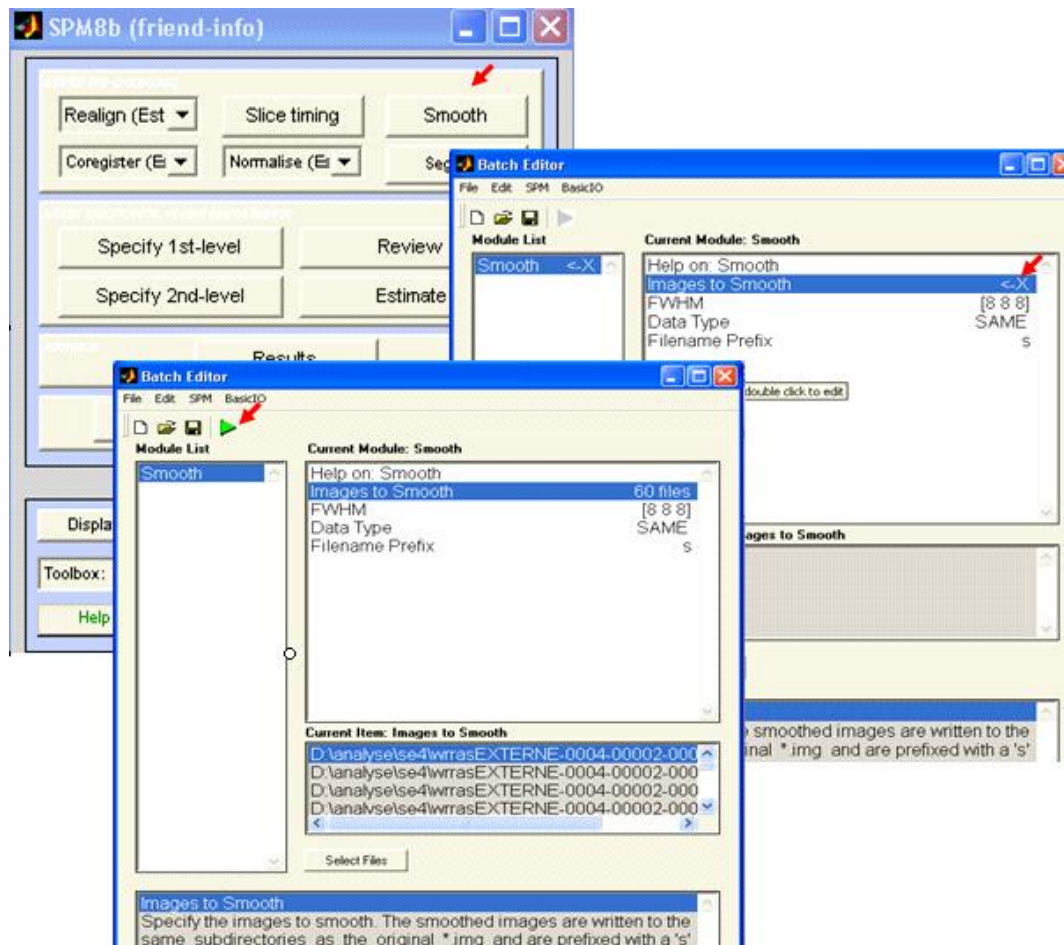




- La fenêtre ci-dessous s'affiche dans la fenêtre SPM Graphics



#### 4.5. Smooth ou lissage spatial

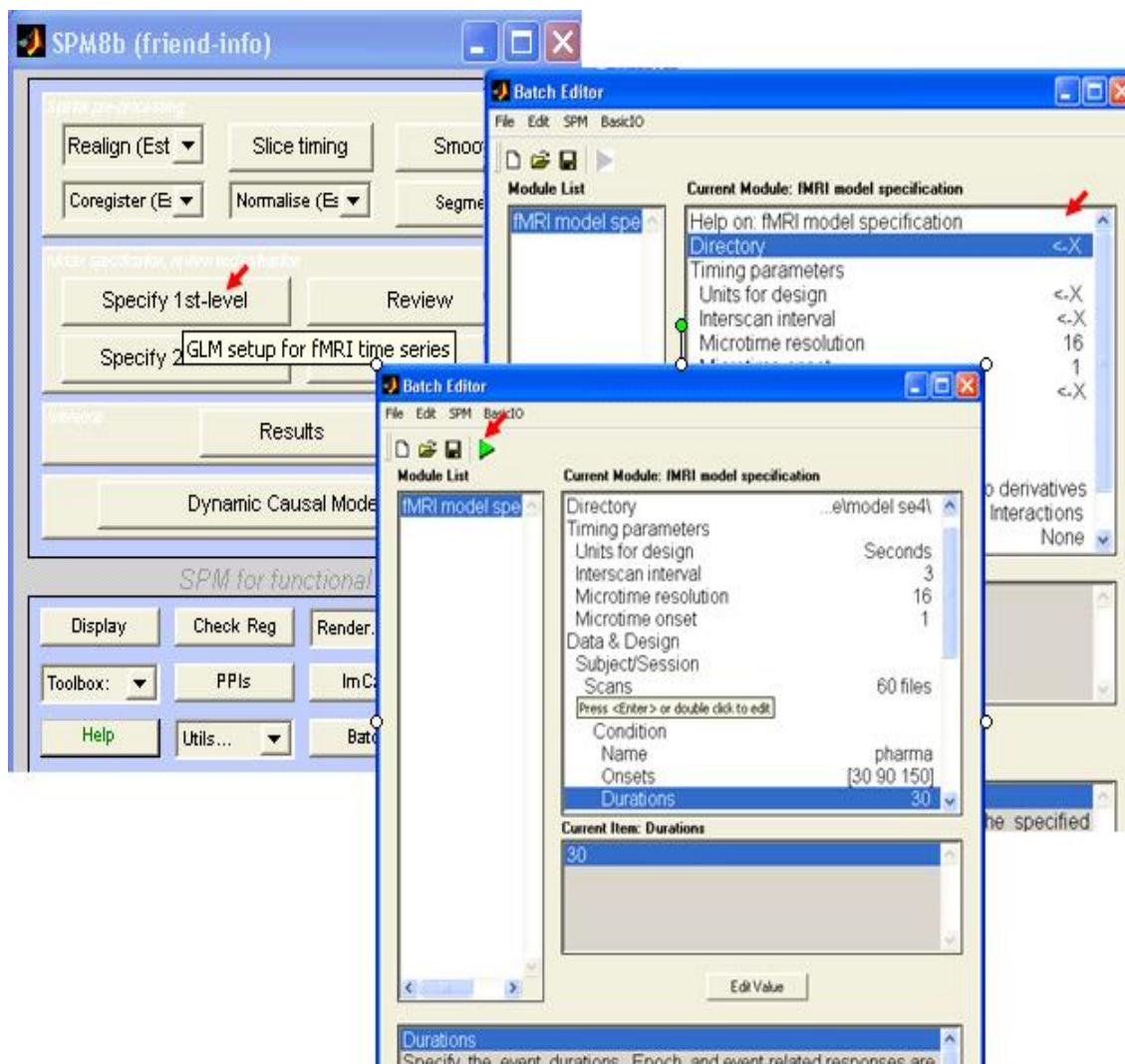


- Toujours les mêmes étapes à suivre (Voir flèches rouges)

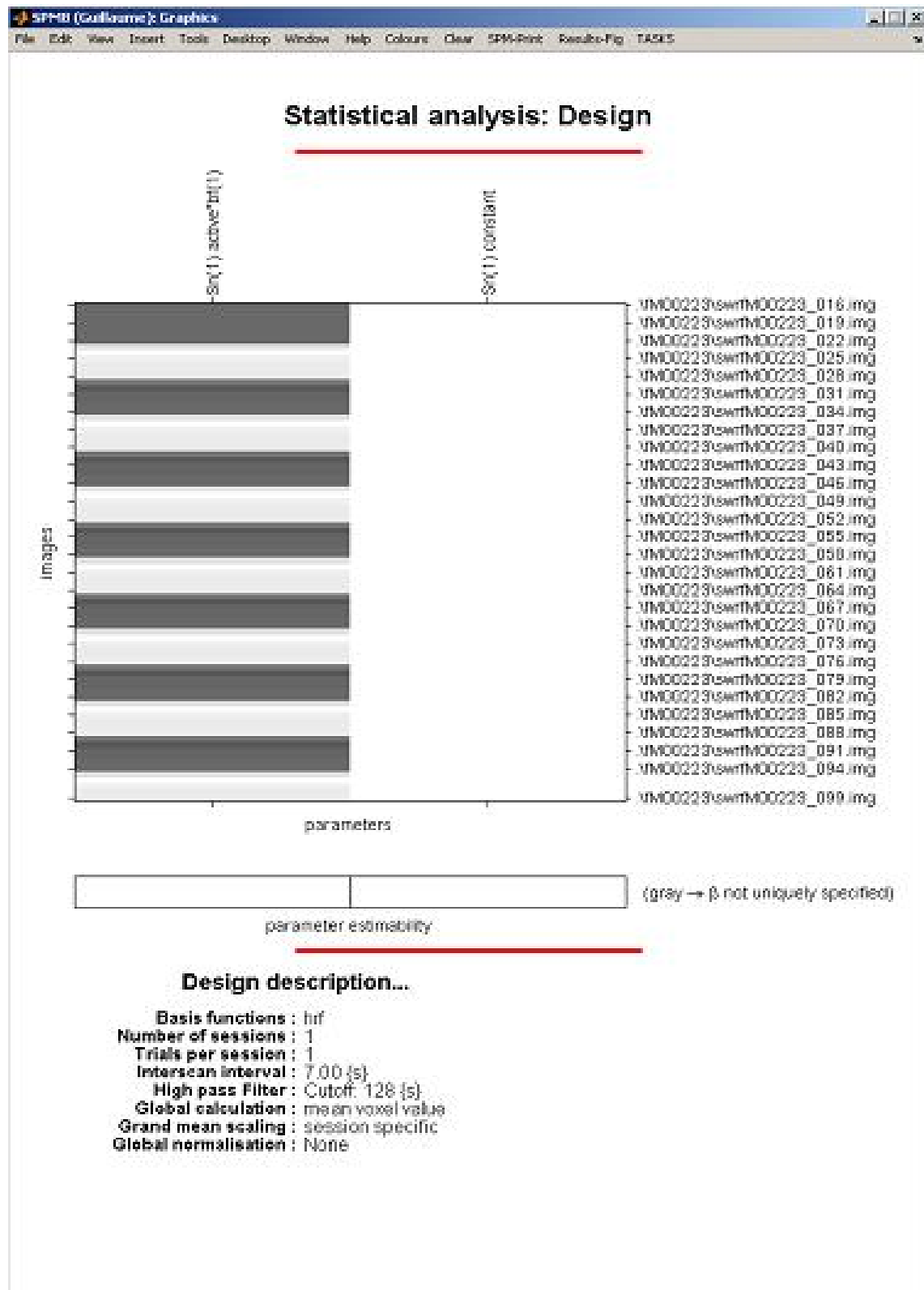


## 5. analyse statistique des images

- Cliquer sur {Specify 1st-level} spécification du modèle lors de l'analyse des données dans la boîte Spatial Pre-processing.
- Choisir directory où notre fichier SPM. mat sera conservé.
- Choisir l'unité de design = secondes.
- Interscan = TR= 3 secondes.
- Choisir les images (slices) à analyser.
- Choisir les conditions:
- Nom: pharma.
- Onsets: 30 90 150.
- Durations: 30 secondes.
- Démarrer à l'aide du bouton vert.

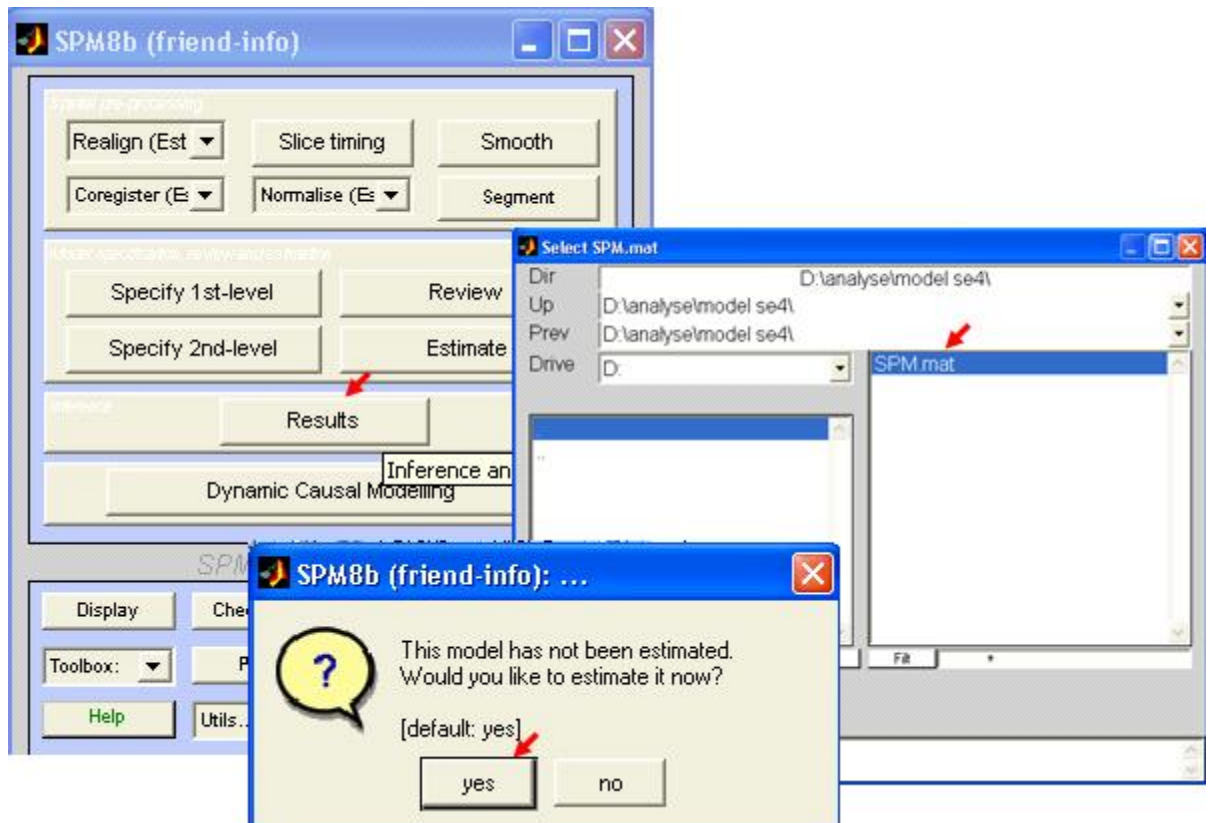


La fenêtre suivante s'affiche à la fin de cette étape



## 6. Résultats

- Suivre les flèches rouges



- Après avoir choisi 'yes', une estimation des paramètres du modèle statistique se fait, pour donner après ces fenêtres qui permettent de définir le contraste des images (suivre les flèches rouges).

On a utilisé le contraste T (l'hypothèse nulle qu'on désire tester) qui conduit à effectuer un test de Student T). Pour définir un nouveau contraste T,

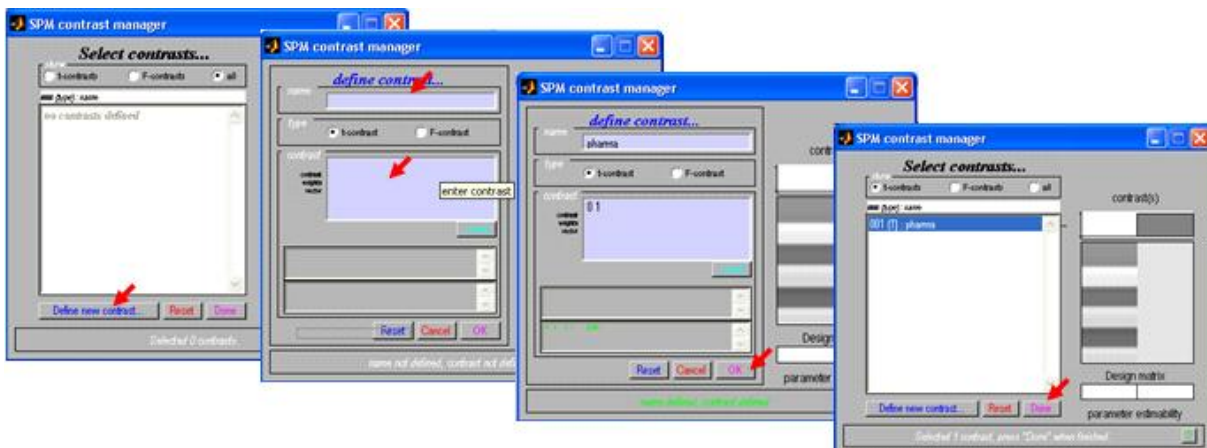
1. Cliquer sur Results dans la boîte Statistical inference.
2. Dans la boîte de dialogue Select SPM.mat, sélectionner le fichier SPM.mat obtenu à l'issue de l'estimation des paramètres du modèle.
3. Dans la fenêtre SPM contrast manager, cliquer sur t-contrasts.
4. Cliquer sur Define new contrast...
5. Dans la boîte de dialogue define contrast qui s'ouvre,

{Entrer un nom pour le nouveau contraste dans la case name= pharma

{Entrer dans le cadre contrast weights vector la combinaison linéaire de paramètres à tester, sous forme d'un vecteur= 01.

6. cliquer sur OK.

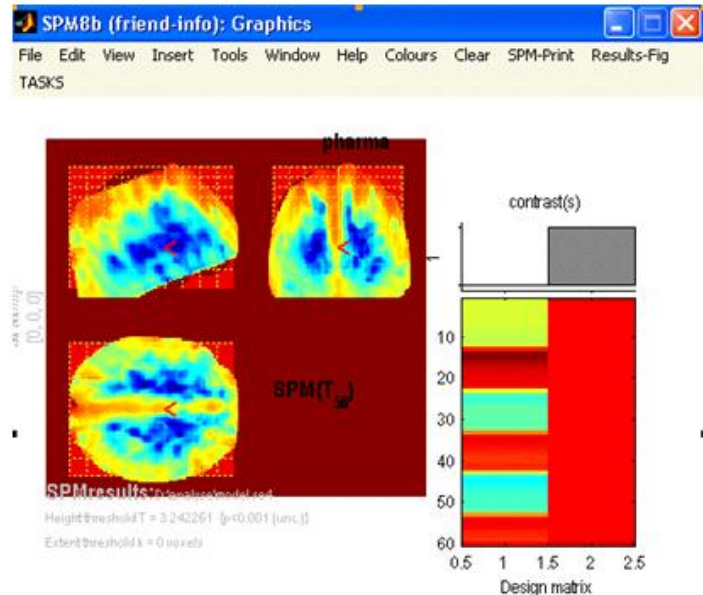
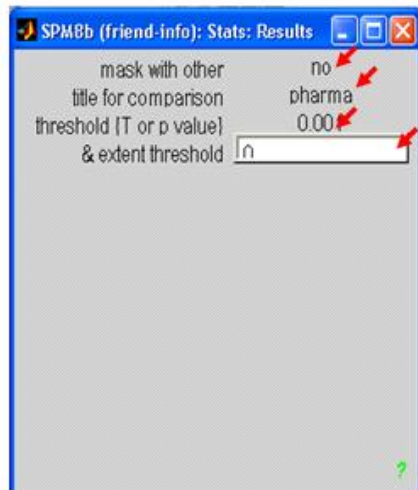
7. Cliquer sur Done.



Après cette étape, on est arrivé à l'estimation de contraste, pour ce faire, on doit répondre aux questions suivantes:

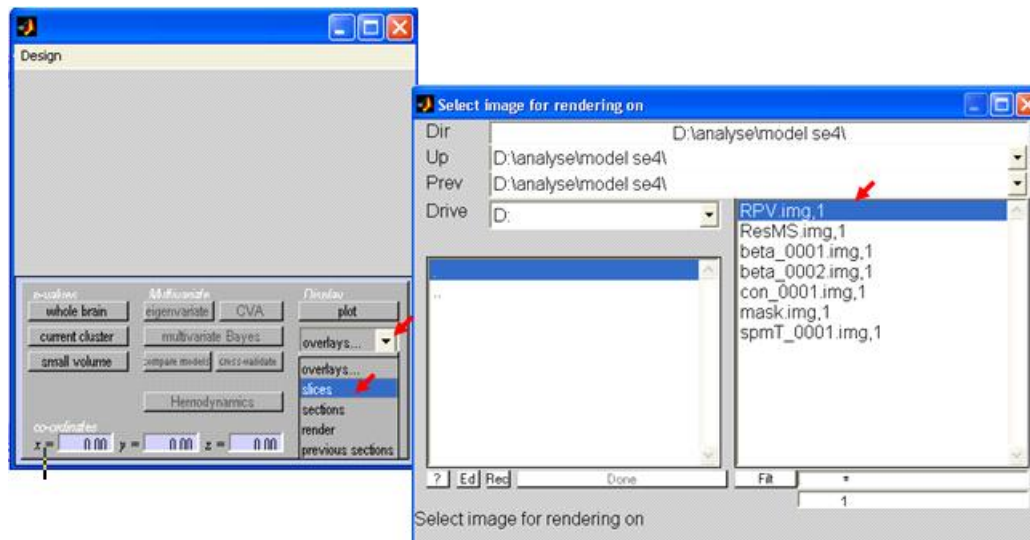
1. Mask with other contrast(s), en général répondre no
2. Title for comparison: par défaut, le nom du contraste est proposé = pharma.
3. Corrected height threshold, répondre yes ou no suivant le cas, on a répondu par "none".
4. Choisir une valeur de seuil, en général sous la forme d'une valeur de  $p=0.001$  par défaut.

En passant d'une étape à une autre, il faut cliquer sur la touche entrer.



Ensuite le Panneau de contrôle pour la visualisation des résultats s'affiche, comportant plusieurs rubriques, dont on s'est intéressé seulement à la rubrique plot:

- Cliquer sur la touche overlays.
- Choisir slices.
- Choisir RPV.img.1.
- Cliquez sur le bouton Done.



On est arrivé à la dernière étape de traitement des images par le logiciel SPM8 qui est la visualisation des cartes d'activation cérébrales, où on remarque une différence de couleur entre les zones activées et la totalité du volume cérébrale avec un échelle d'intensité de couleur situé à gauche de la fenêtre:

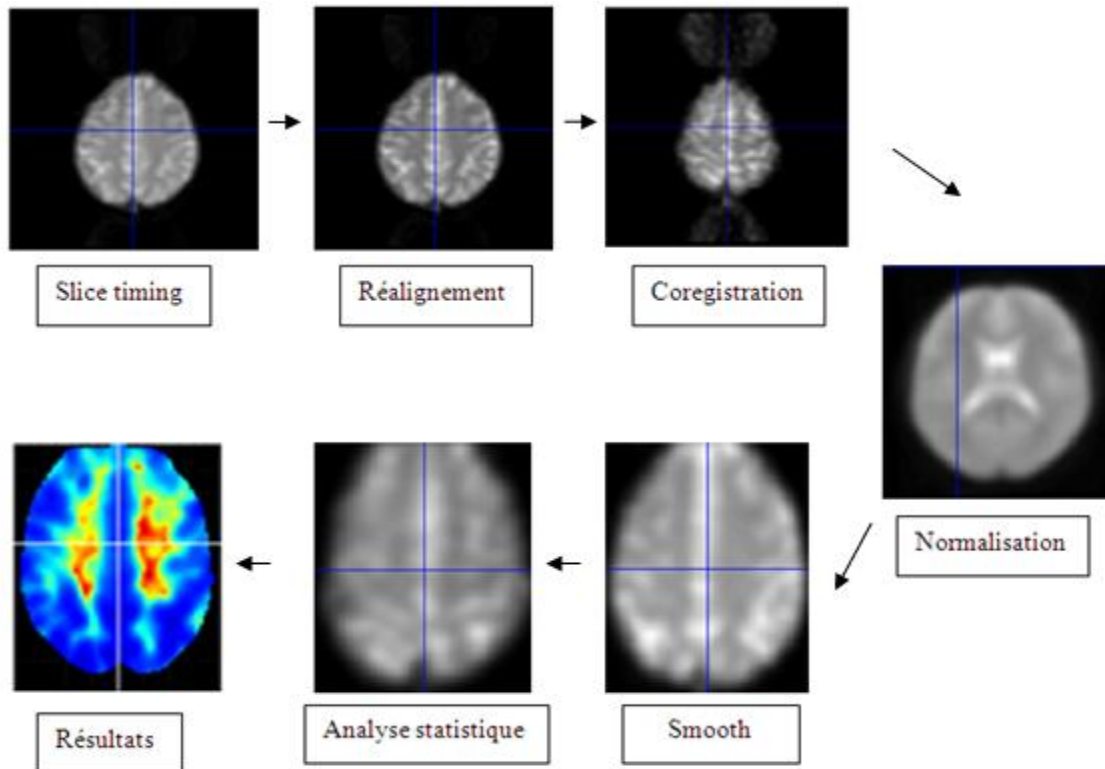
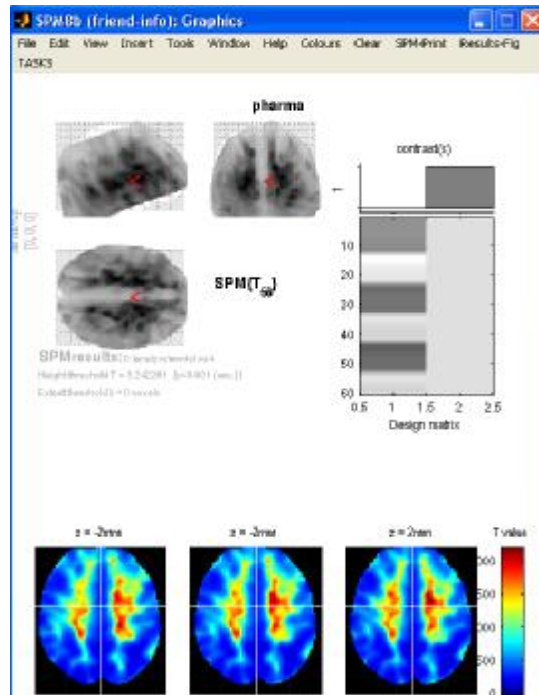


Figure 20: schéma récapitulatif montrant les images obtenues à chaque étape de traitement des images par SPM grâce à l'option «Display» dans la boîte Spatial Pre-Processing.

→ {Imagej}

Ce logiciel sert comme une manœuvre pour calculer le volume et l'intensité d'activation et ce manuellement on sélectionnant les zones activés et les analyser par l'Imagej on obtient:

- Les intensités moyennes, maximales et minimales directement
- La surface de la zone activée sélectionnée en pixels; le volume sera calculé à l'aide de la formule suivante:  $\text{surface} \times (\text{FOV}/64)^2 \times 5$  en mm<sup>3</sup>

Avec FOV=250

64 correspond au paramètre de chaque pixels

5 l'épaisseur du volume qu'on a utilisé

Tous les résultats ont été saisis dans l'Excel; en calculant les moyennes de chaque paramètre (intensité et volume) par boîte.

# RESULTATS



## 1. Résultats cliniques

Le lendemain de l'examen d'IRM, on a remarqué quelques effets secondaires chez certains volontaires :

- Boite 4 : somnolence et faux rire
- Boite 5 : somnolence
- Les autres boites : pas d'effets secondaires remarquables

## 2. comparaison des images reçus en 3D par SPM8

Les activations cérébrales motrices qu'on a obtenu avant et après prise de la molécule de chaque boite sont illustrées en images en 3D et 2D.

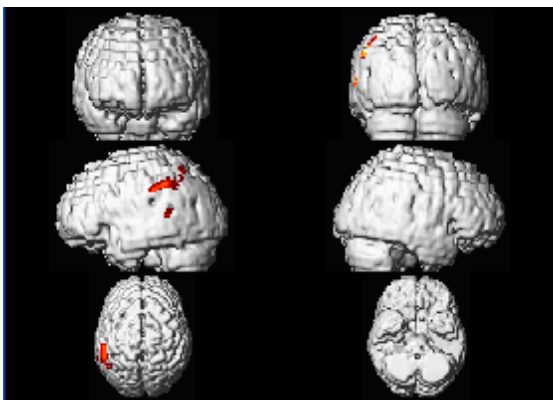


Figure a: activation du cortex moteur en 3D avant prise de la molécule de la Boite1.

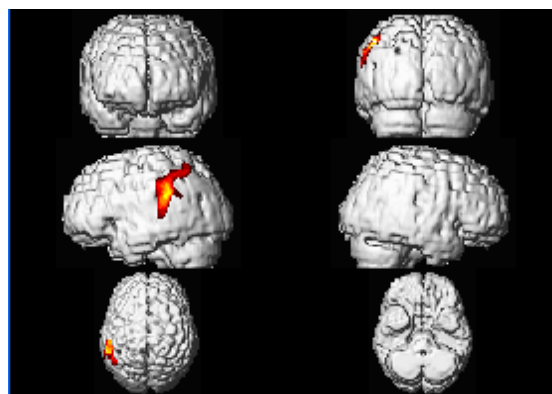


Figure b: activation du cortex moteur en 3D après prise de la molécule de la boite1.

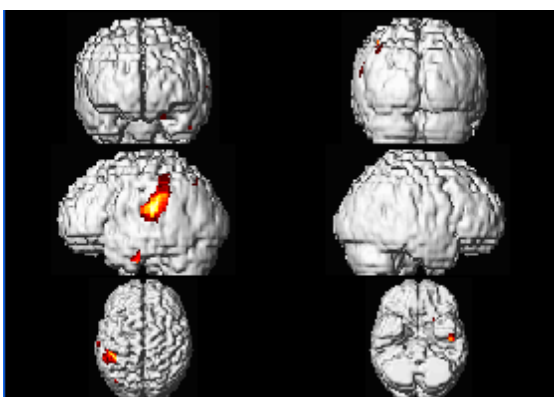


Figure a: activation du cortex moteur en 3D avant prise de la molécule de la Boite2.

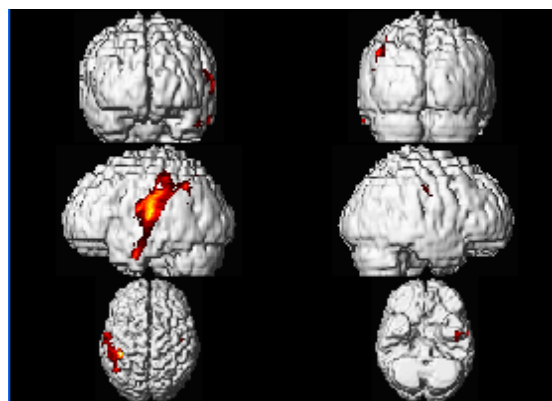


Figure b: activation du cortex moteur en 3D après prise de la molécule de la boite2

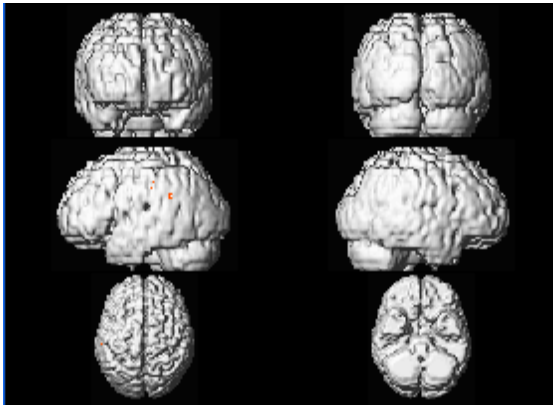


Figure a: activation du cortex moteur en 3D avant prise de la molécule de la Boite3.

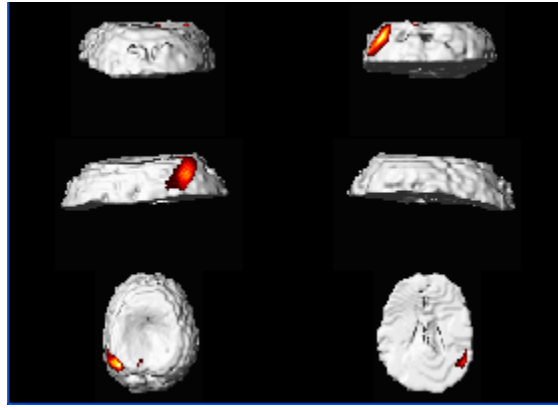


Figure b: activation du cortex moteur en 3D après prise de la molécule de la boite3.

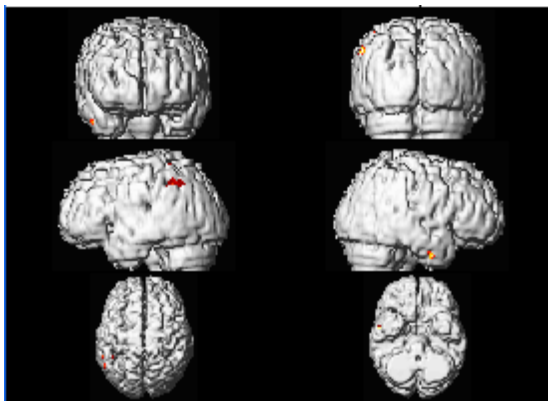


Figure a: activation du cortex moteur en 3D avant prise de la molécule de la Boite4.

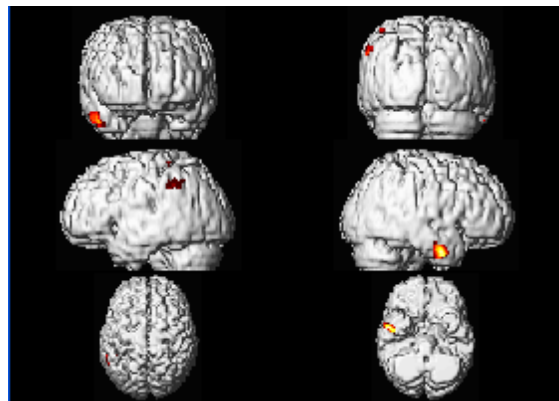


Figure b: activation du cortex moteur en 3D après prise de la molécule de la boite4.

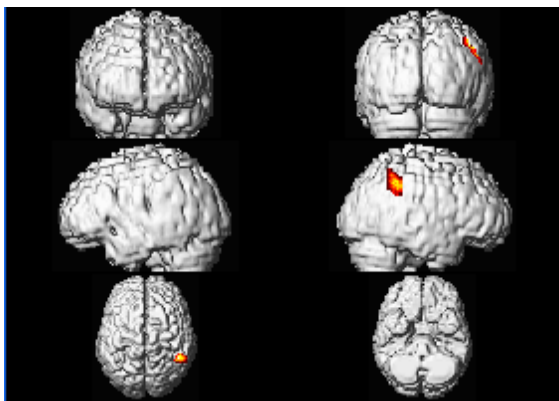


Figure a: activation du cortex moteur en 3D avant prise de la molécule de la Boite 5.

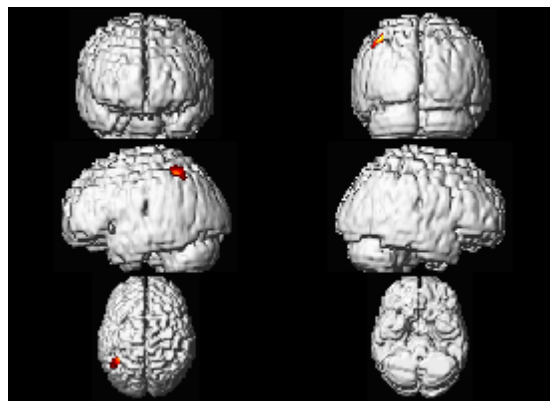


Figure b: activation du cortex moteur en 3D après prise de la molécule de la boite5.

On constate qu'il y a une différence nette d'activation corticale, avant et après prise des molécules, surtout pour les boites 1, 2 et 3. Alors qu'au niveau des boites 4 et 5 pas, on n'a pas constaté de changement significatif d'activation corticale.

### 3-Résultats descriptifs :

Après avoir calculer les moyennes de l'intensité minimale, moyenne et maximale ainsi que la moyenne des volumes minimales, moyennes et maximales avant et après la prise du médicament ou du placebo contenu dans chaque boîte, et après avoir analyser les résultats par le test statistique ANOVA à un seul facteur sur Excel avec un seuil de signification égale à 10%, on a constaté ce qui suit:

#### Ø Comparaison entre les 5 boîtes:

- Avant la prise du médicament, tous les volontaires de toutes les boîtes ont presque les mêmes volumes d'activation corticale (une probabilité de 60% d'avoir les mêmes volumes dans les cinq boîtes), de même pour les intensités (une probabilité de 94 % d'avoir des intensités identiques dans ces cinq boîtes).
- Après la prise du médicament on a obtenu les résultats suivants:

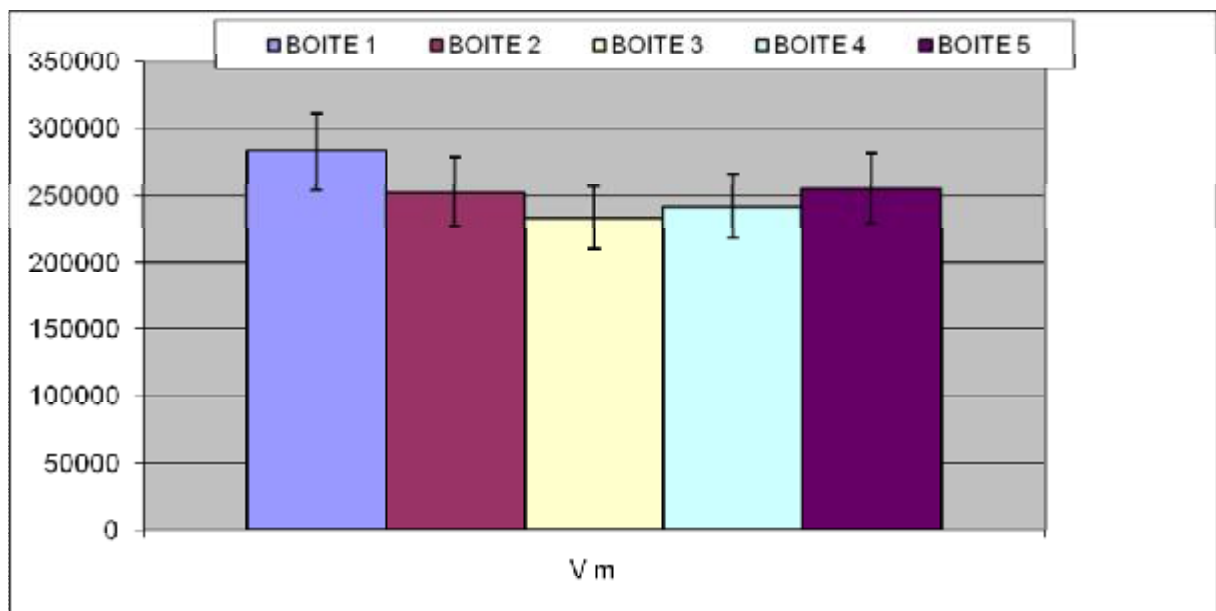


Figure 21: Représentation graphique du volume moyen de l'activation cérébrale (en mm³) dans chaque boîte après prise des médicaments.

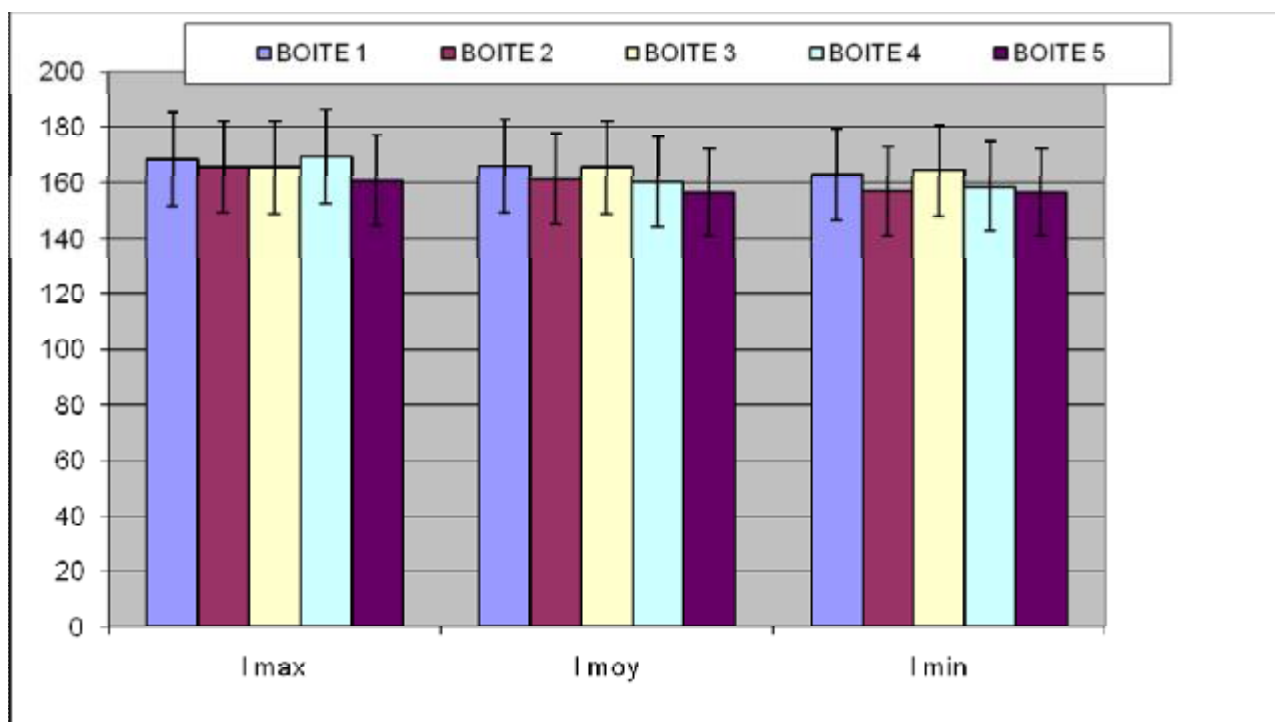


Figure 22: Représentation graphique de l'intensité moyenne, maximale et minimale de l'activation cérébrale dans chaque boîte après la prise des médicaments.

Ces résultats descriptifs montrent des intensités et des volumes d'activation presque identiques pour toutes les boîtes.

#### 4-Résultats de l'analyse statistique:

L'analyse statistique de ces données (ANOVA) avec un seuil de signification de 10% ne donne qu'une probabilité de 10% d'avoir les mêmes intensités moyennes identiques dans les cinq boîtes et une probabilité de 56% pour les intensités maximales, alors que le volume ne diffère pas significativement.

##### Ø Comparaison au sein de chaque boîte avant et après prise du médicament:

Des analyses statistiques des données obtenues pour chaque boîte ont été faites afin de visualiser la différence existante au sein d'une même boîte avant et après la prise du médicament ou du placebo, que se soit pour l'intensité que pour le

volume. Le test statistique utilisé est toujours l'analyse de variance à un seul facteur (ANOVA) avec un seuil de signification de 10%. Les probabilités d'avoir les mêmes valeurs, d'intensité ou du volume, avant et après prise du médicament ou du placebo, par les volontaires, de chaque boîte ont été résumées dans les tableaux suivants:

Tableau 1: Probabilité d'intensité moyenne avant et après prise du médicament de chaque boîte

	boite 1	boite 2	boite 3	boite4	boite 5
boite 1	4%				
boite2		43%			
boite 3			4%		
boite 4				14%	
boite 5					33%

Tableau 2: Probabilité d'intensité maximale avant et après prise du médicament de chaque boîte

	boite 1	boite 2	boite 3	boite4	boite 5
boite 1	6%				
boite2		30%			
boite 3			31%		
boite 4				12%	
boite 5					

Tableau 3: Probabilité d'intensité minimale avant et après prise du médicament de chaque boîte

	boite 1	boite 2	boite 3	boite4	boite 5
boite 1	24%				
boite2		52%			
boite 3			5%		
boite 4				48%	
boite 5					

Tableau 4: Probabilité de volume moyen avant et après prise du médicament de chaque boîte

	boite 1	boite 2	boite 3	boite4	boite 5
boite 1	89%				
boite2		79%			
boite 3			14%		
boite 4				11%	
boite 5					61%

D'après tous ces résultats statistiques on constate que:

- Dans la boîte 1: une différence significative en intensité avant et après la prise du médicament alors que le volume ne diffère pas autant.
- Dans les boîtes 2 et 5: pas de différence significative que se soit pour l'intensité que pour le volume avant et après la prise du médicament.
- Dans la boîte 3: il y a une différence significative de l'intensité et du volume avant et après la prise du médicament.
- Dans la boîte 4: l'intensité et le volume d'activation diffèrent d'une manière non très significative avant et après la prise du médicament.

#### Ø Comparaison duale (bilatérale) entre les boîtes

Afin d'avoir des résultats plus performants, autrement dit, des comparaisons significatives du volume et de l'intensité d'activation cérébrale entre les boîtes, on a procédé à une comparaison duale entre les boîtes en utilisant toujours l'analyse de variances (test ANOVA). Les résultats statistiques obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous avec un seuil de signification égale à 10%.

	Probabilité en % d'intensité			Probabilité en % de volume		
	I min	I m	I max	V min	V m	V max
B1 B2	32	28	41	57	73	86
B1 B3	65	82	55	98	45	<b>12</b>
B1 B4	31	<b>20</b>	55	98	57	21
B1 B5	<b>12</b>	<b>3</b>	27	78	61	<b>17</b>
B3 B2	<b>12</b>	26	99	32	75	34
B4 B2	69	87	28	46	87	41
B5 B2	93	25	28	<b>12</b>	96	47
B3 B4	<b>9</b>	<b>19</b>	49	99	88	82
B3 B5	<b>2</b>	<b>2</b>	55	55	50	50
B4 B5	49	32	31	70	77	77

Tableau 5: les valeurs de probabilités de Vm, Vmax, Vmin, Imin, Imax et Im par comparaison duale entre les boîtes (test ANOVA à un seul facteur).

D'après le tableau on constate que:

- Intensité :
  - Il y a une différence significative entre certaines boîtes lorsque la probabilité d'avoir des intensités identiques dans chacune de ces deux boîtes est inférieure à 20%, à noter la boîte 1 et 4 (20%), boîte 1 et 5 (3%), boîte 3 et 2 (12%), boîte 3 et 4 (9%) et boîte 3 et 5 (2%)( voir les valeurs en gras centré dans le tableau).
  - Pas de différence significative entre les autres boîtes à savoir boîte 1 et 3 (82%), boîte 4 et 2 (87%), boîte 5 et 2 (93%), ils ont presque des intensités identiques alors que les boîtes 1 et 2 (32%), et boîte 4 et 5 (49%) montrent une probabilité d'avoir des intensités identiques dans chacune des deux boîtes moyennement significatives.
- Volume :
  - De la même procédure que l'intensité, le volume ne montre pas beaucoup de différences significatives entre les boîtes (arrivant jusqu'au 99% dans la boîte 3 et 4) sauf dans le cas des boîtes suivantes : boîte 1

et 3, boîte 1 et 5 et boîte 5 et 2 où on trouve une probabilité très faible d'avoir les mêmes volumes entre les boîtes (inférieure à 20%).

-

## 5- Résultats de l'évaluation psychiatrique de l'effet des molécules génériques sur la dépression :

	Ps 1	Ps 2	Ps 3	Ps 4	Ps 5	Ps 6	Ps 7
G1	2	3	2	2	3	3	2
G2	0	1	1	0	0	0	0
G3	2	3	3	2	1	3	3
Prozac	3	3	3	3	3	3	3

Tableau 6 : les scores d'efficacité du Prozac et ses génériques obtenus par l'enquête psychiatrique.

0 = pas efficace

1 = légèrement efficace

2 = moyennement efficace

3 = très efficace

On observe une différence des scores remarquables que se soit entre la molécule mère et ses génériques qu'entre les génériques eux-mêmes.

Le Prozac a le score le plus élevé (3)

Le générique 2 a le score le moins faible (0)

Les 2 autres génériques ont des scores variant de 1 à 3.

Après avoir obtenu et analysé tous ces résultats radiologiques, statistiques et psychiatriques et dans le but de comparer l'efficacité des produits génériques vis-à-vis de la molécule mère la Fluoxétine, nous avons été informés sur le médicament de chaque boîte selon la classification suivante (levée de l'aveugle):

Groupes	Boîte 1	Boîte 2	Boîte 3	Boîte 4	Boîte 5
Molécules pises	Générique I	Générique II	Placebo	Molécule mère	Générique III



D'après cette classification et tous les résultats obtenus, on a constaté le suivant :

- ü Une différence d'activation du cortex moteur pour les 3 génériques par rapport à la molécule mère.
- ü L'existence d'une augmentation d'activation avant et après la prise du médicament pour la molécule mère (boîte 4) et le générique 1 (boîte 1).
- ü Le placebo (boîte 3) a eu un effet similaire à la molécule mère et au générique 1. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté un possible effet du placebo sur le cortex moteur [7]. Toutes fois; une mauvaise préparation du placebo expliquant ces résultats reste possible (des gélules ont été vidées du principe actif).
- ü Alors que les génériques 2 et 3 (boîtes 2 et 5) n'ont pas montré de différence significative d'activation cérébrale avant et après la prise du médicament.
- ü La molécule mère Fluoxétine (Prozac®) entraîne une hyperactivation (augmentation de l'intensité et de volume d'activation) tout en augmentant l'oxygénation corticale. Le même résultat a été déjà prouvé par plusieurs études. L'étude réalisée à l'hôpital Purpan à Toulouse en France par François Chollet et Al en 2001 a montré un effet similaire à nos résultats. [47]
- ü Les 3 génériques de la Fluoxétine ont eux-mêmes montré une influence sur le cortex moteur cérébral avec une différence d'intensité et de volume d'activation :
  - Générique 1 (boîte 1) : des effets semblables à la molécule mère à savoir la Fluoxétine.
  - Générique 2 et 3 (boîte 2 et 5 respectivement) n'ont presque pas d'effet sur le cortex moteur cérébral en comparaison à la molécule mère.

La confrontation des résultats de l'enquête, réalisée au prêt des praticiens, et des résultats obtenus en IRMf, a conclu que:

- ü La molécule mère (Prozac®) est l'antidépresseur le plus efficace prescrit par les psychiatres (score=3)
- ü Le générique 2 (boite2) (score = 0) semble inefficace comme antidépresseur et la majorité des psychiatres partage cet avis.
- ü Les génériques1 et 3 (boite 1 et 5) possèdent une efficacité non négligeable sur la dépression de point de vue psychiatrique (score de 1 à 3) mais reste moins efficace que la molécule mère.

De ces interprétations, on peut déduire le classement des médicaments utilisés dans notre étude c'est à dire un classement de la molécule mère la Fluoxétine et de ses produits génériques selon 2 critères :

- Activation corticale en IRMf.
- Efficacité rapportée par les psychiatres (traitement de la dépression).

Ci-dessous le classement par efficacité de la Fluoxétine et ses générique qu'on a déduit de ces résultats radiologiques (IRM f) et psychiatriques :

ü Selon IRMf :

1. Prozac molécule mère (boite4).
2. générique 1 (boite 1).
3. générique 3 (boite 5).
4. générique 2(boite 2).

Prozac > G1 > G3 > G2

ü Selon l'enquête psychiatrique (efficacité sur la dépression) :

1. Prozac molécule mère (boite4).
2. générique 1 (boite 1).
3. générique 3 (boite 5).
4. générique 2(boite 2).

Prozac > G1 > G3 > G2

Les médicaments génériques mis sur le marché marocain et que nous avons étudié, n'ont pas la même efficacité par rapport à la molécule mère que ce soit de l'avis des psychiatres et les praticiens utilisateurs de ces médicaments ou de leur effet sur le cortex moteur étudié en IRMf. Le fait que le produit placebo donne un effet; en IRMf, comparable à la molécule mère diminue un peu la fiabilité de ces interprétations. Toutefois; nous pouvons conclure que certains génériques (G<sub>2</sub>) n'ont pas eu d'effet en IRMf comme la molécule mère avec laquelle ils sont censés avoir la même efficacité; et ce sont ces même génériques qui ont été jugé par les psychiatres comme inefficace sur la dépression. Ceci permet de poser d'autres questions concernant l'intérêt des études de bioéquivalence avant la mise sur le marché d'un médicament générique; ce qui est d'autant plus décisif quand il s'agit d'un traitement d'affections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital vu le risque suicidaire au cours des dépressions. L'effet de la Fluoxétine sur le cortex moteur retrouvé en IRMf a conduit à des essais cliniques cherchant à démontrer l'intérêt de cette molécule au décours des agressions cérébrales du cortex moteur en particulier en post Accident vasculaire cérébral (AVC). Une autre étude prospective réalisée dans notre centre pourra étudier le pronostic fonctionnel des AVC sous Fluoxétine et les comparer au placebo couplé à une étude en IRMf. Par ailleurs; une autre étude pourra tester; en IRMf; l'effet des autres classes d'antidépresseurs [Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), Antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)] sur le cortex moteur.

# DISCUSSION

## MOLECULE MERE ET GENERIQUES:

Les médicaments génériques constituent une composante essentielle du paysage pharmaceutique mondiale. Au Maroc ; ils représentent des parts considérables du marché. Ceci montre les efforts consentis par le ministère de la santé afin d'améliorer l'accessibilité de la population aux médicaments. Cependant, le médicament générique existe au Maroc depuis les années 70 ; avec une croissance annuelle en consommation des génériques atteignant les 15 %. [1]

Les médicaments génériques permettent l'éviction des situations de monopole et l'amélioration de l'accessibilité aux médicaments. Le médicament générique est supposé être la copie conforme et certifiée d'un médicament déjà existant et dont la commercialisation a été rendue possible par l'échéance du brevet de protection du médicament original. Ils sont soumis à des tests de bioéquivalence avant l'obtention de l'AMM qui n'est délivrée qu'après une appréciation du rapport Bénéfice/Risque. En ce qui concerne notre contexte ; la consommation des produits génériques a augmenté d'environ 5% dans le secteur public ; alors qu'elle est de l'ordre de 13% dans le secteur privé ; et ceci dans la période étalée du 2001 à 2007. Pour les parts des médicaments génériques par classes thérapeutiques ; dans le secteur public par exemple ; on trouve en premier lieu les Antibiotiques (83,84%) en second lieu les médicaments de Pneumologie (60,71%) ; suivie par ceux de Gastro-entérologie ; pour les classes thérapeutiques de Neuropsychiatrie ; ils ont une part de 25,81%, et ceci pendant l'année 2007. [1]

Parlant de la classe de Neuropsychiatrie, faisant l'objet de notre étude, nous avons visé les antidépresseurs, et notamment la Fluoxétine afin de comparer sa molécule mère avec ses génériques qui sont mis sur le marché marocain. Toutefois, le but de notre étude, n'était pas seulement l'évaluation de l'efficacité des produits génériques, mais aussi de comparer nos résultats à ceux obtenus au cours des

différentes études qui évaluent l'effet de la Fluoxétine sur le cortex moteur en utilisant la méthode IRMf. Dans ce sens, on a mené initialement une enquête auprès de certains Psychiatres afin d'évaluer leur expérience vis-à-vis des génériques de la Fluoxétine, en se basant sur leur prescription des médicaments génériques des antidépresseurs chez les patients déprimés et sur la réponse de ces derniers au traitement prescrit. D'autre part, on a étudié l'effet de la Fluoxétine sur le cortex moteur en utilisant la méthode IRMf. Nous avons pu conclure que certains génériques (G<sub>2</sub> par exemple) n'ont pas d'effet, en IRMf, équivalent à la molécule mère, avec laquelle ils sont censés avoir la même efficacité, et ce sont ces mêmes génériques qui ont été jugé, par les psychiatres, comme inefficaces sur la dépression. Ceci nous a mené à poser la question concernant l'intérêt des tests de bioéquivalence, avant la mise sur le marché, auxquelles les produit génériques devraient être soumis. Ceci est d' autant plus décisif qu'il s'agit des traitements pour des affections graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (tel le risque suicidaire au cours de la dépression). D'autre part on a pu démontrer , grâce à l'IRMf , que bien évidemment la Fluoxétine active le cortex moteur chez nos vingt-cinq volontaires sains , et ceci ouvre le chemin à d'autres essais cliniques cherchant à démontrer son effet sur le cortex moteur chez les patients ayant subits des agressions du cortex moteur, notamment au cours des Accidents Vasculaires Cérébraux , sujet faisant l' objet de plusieurs études déjà réalisées et d' autres qui sont en cours. Ces études étudient le pronostic fonctionnel des Accidents Vasculaires Cérébraux sous Fluoxétine tout en le comparant au Placebo couplé à une étude par IRMf.

D'autre part on pourra tester, toujours en IRMf, l'effet des autres antidépresseurs tel l'Escitalopram, sur le cortex moteur au cours des Accidents Vasculaires Cérébraux ; faisant l'objectif d'une étude en cours qui sera détaillée par la suite.

## EFFET DE LA FLUOXETINE SUR LE CORTEX MOTEUR :

Ce sujet a été abordé depuis les années 1986 et même avant, on s'y intéressait de plus en plus et plusieurs études ont été réalisées par différents centres de recherches, et c'est en 1996, que Dam et ses collaborateurs ont réalisé une étude qui s'intéresse aux Accidents Vasculaires Cérébraux et antidépresseurs. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence l'effet de la Fluoxétine (ISRS) et de la Maprotiline (Inhibiteur de Recapture de Noradrenaline) sur la récupération fonctionnelle chez les patients hémiplegiques en Post-AVC, et qui étaient en phase de réhabilitation. Ce groupe de chercheurs a pris un échantillon de cinquante-deux 52 patients hémiplegiques sur AVC (six patients n'ont pas terminé l'étude), ayant des intervalles d'âges rapprochés et ayant presque les mêmes déficits neurologiques. Cette étude a débuté un à six mois en Post-AVC, les patients ayant bénéficié de trois mois de réhabilitation, ont été répartis en trois groupes puis étaient traités, pendant trois mois, par la rééducation fonctionnelle associée soit au Placebo, soit à la Maprotiline à la dose de 150 mg/jr, ou soit à la Fluoxétine à la dose de 20 mg/jr.

Afin de déterminer l'existence ou non d'une amélioration chez ces patients, le degré d'atteinte neurologique a été établi selon l'échelle neurologique (HSS), quant aux symptômes dépressifs c'était selon le HDRS [50] [51] [52] [53].

Leurs résultats étaient comme suit :

Le score HSS s'était amélioré par rapport aux valeurs de base, de 36% pour le groupe sous Fluoxétine, de 16% pour celui sous Maprotiline et de 21% pour celui sous Placebo, ce qui représente une différence significative entre les trois molécules.

Pour le score HDRS, il a été diminué de 30% chez les patients sous Fluoxétine, de 18% chez ceux sous Maprotiline.

Donc les plus importants effets sont observés chez les patients mis sous Fluoxétine, que ce soit sur le plan moteur ou sur la dépression, d' autre part la Fluoxétine a permis à un plus grand effectif de patients de bénéficier de ces nettes améliorations, puisque douze des seize patients traités par la Fluoxétine ont présenté une nette récupération motrice et baisse des signes dépressifs , quant à la Maprotiline cinq parmi les quatorze patients de ce groupe ont présenté une récupération motrice et amélioration de dépression.

L'hypothèse émise par Dam et coll. était que la Fluoxétine pourrait induire de nouveaux contacts synaptiques prenant en charge la fonction sensori-motrice des autres synapses endommagés ce qui augmentera l'excitabilité des motoneurones et donc améliorera le pronostic fonctionnel en Post-AVC. [50]

En 2001, François Chollet et ses collaborateurs ont démontré , sur un petit groupe de patients (n=8) victimes d' Accidents Vasculaires Cérébraux , qu'une dose unique de Fluoxétine 20mg prise quotidiennement pendant une durée de trois mois a permis une nette amélioration de la performance motrice , grâce à la plasticité cérébrale chez ces patients hémiplegiques et qui ont bénéficié au cours de cette recherche de deux examens IRMf, le premier était à deux semaines après l' Accident Vasculaire Cérébral et le second examen est réalisé une semaine plus tard. Ceci a permis de confirmer l'hyperactivation du cortex moteur primaire sous Fluoxétine 20mg/jour, et ceci en la comparant au Placebo [47].

Ainsi, en 2002, l'équipe de Stefan Freuhwald du département de Neurologie (Polten General Hôpital) a réalisé une étude sur une population de deux cent quarante-deux patients ayant subi des Accidents Vasculaires Cérébraux, parmi lesquels cinquante-quatre patients ont été inscrits à cette étude et qui étaient à deux semaines en Post-Accident Vasculaire Cérébral, et ayant des âges de vingt-cinq à quatre-vingt cinq ans. Cinquante patients qui ont terminé l'étude, avaient une sévérité de la dépression presque comparable, cette sévérité a été déterminé par le



score HDS (Hamilton Depression Scale) qui était  $>15$ , et par le BDI (Beck Depression Inventory), ainsi ces patients avaient relativement les mêmes déficits neurologiques. Les cinquante patients étaient repartis en deux groupes, recevant chacun soit un Placebo soit la Fluoxétine 20mg/jour pendant trois mois. Une nette amélioration a été observée au sein des deux groupes à quatre semaines de traitement, période durant laquelle aucun avantage de la Fluoxétine n'a été observé, ce que les chercheurs ont expliqué par les mesures intensifs de réadaptation et le taux élevé de guérison spontanée masquant les effets et l'avantage de la Fluoxétine à cette période. Cependant après douze semaines de traitement, le groupe sous Fluoxétine a continué à baisser le score BDI, alors que le groupe sous Placebo a rechuté, chose qui s'est confirmée à long terme de suivi (dix-huit mois après la prescription). Ils ont conclu que certainement, la Fluoxétine a un effet sur la dépression en Post Accident Vasculaire Cérébral, cet effet n'est pas évident au cours de la phase précoce (dans les trois mois du traitement) mais qui devient nettement évident à long terme (dix-huit mois du traitement), et ils ont posé comme justification de ces résultats, les mesures et les efforts thérapeutiques qui ont eu lieu durant la première phase post AVC. A noter que le traitement antidépresseur était bien toléré [54].

Vu l'intérêt et l'avenir prometteur de ces études visant à mettre en évidence l'effet bénéfique de la Fluoxétine ou des autres antidépresseurs, et qui pourra améliorer le pronostic fonctionnel des patients hémiplegiques en post AVC, certains médecins ont déjà commencé à prescrire, de façon systématique, les antidépresseurs chez ces patients, mais on note toujours l'absence de consensus concernant cette prescription dans la phase post AVC [55].

D'autres études se sont basées sur un autre principe actif faisant toujours parti des ISRS, ce sont le Citalopram et l'Escitalopram. Pour le premier, Zittel et ses collaborateurs, ont réalisé leurs études sur l'effet du Citalopram en post AVC. Leur recherche s'est déroulée sur les six mois après des AVC chez huit patients et

comparativement au Placebo. Cette équipe a pu démontrer qu'une seule dose de Citalopram pourrait améliorer le pronostic moteur chez ces patients [55]. Quant à l'Escitalopram, Ricardo et ses collaborateurs ont réalisé une étude sur cent vingt-neuf patients à J90 de l'Accident Vasculaire Cérébral, répartis sur trois groupes :

- le premier contenait quarante trois patients mis sous Escitalopram,
- le deuxième groupe contenait quarante-cinq patients mis sous Placebo
- le troisième groupe était soumis à la rééducation seule et contenant quarante et un patients.

Cette étude a pu montrer que l'Escitalopram a nettement amélioré le fonctionnement cognitif global, surtout verbal et la mémoire visuelle, et ceci en évaluant le score de mémoire (RBANS) et indépendamment de son effet sur la dépression [57].

Concernant la Fluoxétine, François Chollet et son équipe mènent une étude multicentrique incluant neuf Centres Hospitaliers Universitaires, leur recherche qui est en cours a débuté en Mars 2005. La date prévue d'achèvement est fixé à Juin 2010. Ils ont inclus dans l'étude cent patients avec un intervalle d'âge entre dix-huit et quatre vingt cinq ans. Ces patients vont recevoir chaque jour et pendant trois mois soit la Fluoxétine 20mg soit un Placebo, leur résultat vont être publié après la fin de l'étude [58].

# CONCLUSION

Au cours de cette étude; on a cherché à démontrer indirectement l'intérêt du test de bioéquivalence sur les produits génériques avant la mise sur le marché marocain, et de mettre en évidence l'effet de la Fluoxétine sur le cortex moteur, en utilisant la technique d'IRM fonctionnelle cérébrale. Allant dans ce sens; nous avons choisi vingt cinq volontaires selon des critères d'inclusions et d'exclusions bien définis et chez qui on a réalisé deux examens IRMf avant et après prise de l'antidépresseur. L'antidépresseur correspondait soit à la molécule mère ou l'un de ces trois génériques choisis pour cette recherche. Une fois cette étape accomplie; on a recueilli les résultats d'IRMf, et traité par un logiciel SPM, puis nous avons comparé les résultats concernant l'intensité et le volume d'activation du cortex moteur cérébral. Dans un deuxième temps, on a réalisé une enquête auprès de certains Psychiatres afin d'évaluer leur confiance vis-à-vis des produits génériques en se basant sur la réponse au traitement antidépresseur chez les patients présentant une dépression et qui sont traités soit par la molécule mère ou l'un de ces génériques disponibles sur notre marché pharmaceutique.

On a montré; comme résultat de notre étude; qu'il y avait une différence d'efficacité sur le cortex moteur entre la molécule mère et les génériques; cette différence était conforme à l'évaluation subjective des spécialistes en psychiatrie et en neurologie.

Ces résultats montrent que certains médicaments génériques s'avèrent avoir une efficacité inférieure par rapport à la molécule mère pour les praticiens et également en IRMf alors que les génériques sont supposés avoir les mêmes effets que la molécule mère

Les produits génériques nécessitent non seulement des tests de bioéquivalence mais aussi des contrôles de qualité et des enquêtes auprès des utilisateurs prescripteurs. Pour qu'ils soient commercialisés dans le Marché

Marocain, il suffit qu'ils aient les mêmes caractéristiques physico-chimiques que le médicament princeps, avec une caractéristique de sécurité-efficacité prouvée par des études cliniques, et surtout un coût moins cher. Récemment le ministère de la santé a rendu obligatoire le test de bioéquivalence avant la mise sur le marché marocain d'un produit générique.

D'après les résultats de notre étude, la bioéquivalence doit être imposée avant toute mise sur le marché des produits génériques.

Prozac® a prouvé son effet sur le cortex moteur cérébral, une hyper-activation, dans la littérature et également dans notre étude. Il a été démontré qu'il avait une action également sur le cerveau lésé (AVC) et sert à améliorer la récupération motrice chez ces patients.

On doit étendre cette étude notamment multicentrique sur une population plus large pour qu'elle soit concluante et ce en intégrant un placebo comme référence de comparaison.

# RESUME

## Résumé

Le domaine des médicaments génériques a connu un très grand développement durant la dernière décennie. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont fait aussi partie de ce développement, surtout pour la molécule de la Fluoxétine dont on dispose au Maroc de 6 produits génériques.

Objectifs : La question qui se pose concerne l'efficacité de ces génériques par rapport à la molécule mère, qui est d'ailleurs l'objectif principal de ce travail. Etant donné que la Fluoxétine entraîne une hyper activation sensori-motrice cérébrale en augmentant l'oxygénation corticale, la neurogenèse, la plasticité et l'excitabilité. On a visé la comparaison de cet effet neurophysiologique entre les produits génériques et la molécule mère.

### Méthodes :

Des sujets volontaires sains non tabagiques et sans antécédent neurologique ni psychiatrique ont été recrutés après consentement écrit. On a sélectionné trois génériques de la Fluoxétine, un placebo et la molécule mère en double aveugle. Une évaluation psychométrique avant la prise du traitement a été faite à l'aide de BDI. L'IRM fonctionnelle BOLD a été faite avant la prise de médicament et 45 min après (demi-vie de la molécule); le protocole consistait en l'exécution d'une tâche motrice durant 30 seconds alternés avec 30 seconds en design en bloc dans des conditions contrôlées. L'analyse statistique des données a été élaboré en utilisant le package «Statistical Parametric Mapping 'SPM'», en résultant un relevé de l'intensité maximale d'activation et de volume maximale de l'activation chez chaque sujet avant et après prise de médicament.

### Résultats et discussion:

On a pu recruter 25 sujets volontaires, avec un intervalle d'âge rapproché allant de 22 ans et 30 ans. Les activations cérébrales obtenues (intensité et volume) avant l'administration du médicament sont similaires pour tous les sujets étudiés.

Un résultat similaire a été trouvé pour les sujets ayant reçu le placebo. Cependant une nette différence d'activation entre la molécule mère et les génériques étudiés à l'exception d'un seul qui est trouvé avoir un effet similaire sur l'activation que la molécule mère. Une différence significative de 70% de volume d'activation et d'intensité d'activation, reflétant l'étendue et l'intensité d'oxygénation, est trouvée chez 2 génériques par rapport à la molécule mère.

#### Conclusion :

Les génériques des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine notamment de la molécule de la Fluoxétine étudiée et mis sur le marché marocain ne représentent pas la même valeur thérapeutique. Ainsi, ils doivent être sujet strict de contrôle et de l'étude de la bioéquivalence avant toute commercialisation.



## Abstract

The field of generic medicines underwent an immense development during the last decade. Antidepressants using inhibition and recapture of the serotonin mechanisms were also a subject of this development, especially the fluoxetine molecule that has 6 generics commercialized in the Moroccan pharmaceutical market. However the main issue is how efficient are these generics compared to the original molecule? In this study, we address this question using BOLD fMRI, using one of the most common molecule, the fluoxetine. Considering that fluoxetine generates motor and sensory hyperactivity by increasing the cortical oxygenation, neurogenesis, plasticity and excitability. We aim to compare the neurophysiological effects the original molecule (fluoxetine) and generic medicines that are extensively used for helping the treatment of ischemia.

Healthy volunteers (n=36; age 22-30 years old) were recruited among non-smoking subjects without a history of neurological and psychiatric diseases, and gave informed and written consent. They subjects were assigned to 6 different groups: one group received fluoxetine, 4 groups received one of 3 fluoxetine generics (G1, G2, G3) and one group received a placebo (P1). The study was conducted using a double blind approach. A psychometric evaluation was achieved for assessing the depressive character of volunteers using BDI(Beck Depression Inventory) before the administration of the treatment. The functional MRI using BOLD measurement was performed before the administration of the treatment and 45 min after (half-life of different molecules). The subjects executed the motor task during 30 seconds alternated with 30 second off in block design. The BOLD-fMRI data was analyzed using "Statistical Parametric Mapping" package (SPM). An evaluation of maximal intensities and volumes of activation in all subjects before and after treatment administration was made.

The cerebral activations (intensity and volume) before the administration of the drug were similar in all groups of subjects, including the placebo group before or after treatment. However a significant difference in activation was found between fluoxetine and two generics: G2 and G3. However, in one generic molecule (G1), activation was not different compared to fluoxetine.

We conclude that antidepressant generics available in Morocco, which use inhibition and recapture of the serotonin mechanisms, do not have the same impact therapeutic value compared to the original molecule (fluoxetine). Especially when used for enhancing the oxygenation of the cortical area of brain after ischemia. This study suggests that generic molecules have to be tested for their bioequivalence before any promotion and prescription for patients.

## ملخص

لقد شهد قطاع الأدوية الجينية تطورا ملحوظا خلال العقود الأخيرة. وشمل هذا التطور مضادات الاكتئاب الكابحة لاسترداد السيروتونين خصوصا بالنسبة لجزيئة الفلوكستين والتي يتوفر المغرب على ستة أدوية جينية لها.

### الأهداف:

السؤال المطروح يهم فعالية هذه الأدوية الجينية مقارنة مع المركب الأصلي، هذا السؤال يمثل الهدف الرئيسي لهذا البحث. هذا وعلمنا أن جزيئة الفلوكستين تحدث إفراطا في التنشيط الوظيفي الحسي الحركي في الدماغ، كما تلعب دورا في تكوين الخلايا العصبية، في الرأبئية وفي الاستتارية، الهدف من هذا البحث كان إثبات هذا المفعول ومقارنته عند استعمال الدواء الأصلي والأدوية الجينية له.

### منهجية البحث:

لهذا الغرض، قمنا باختيار خمسة وعشرين متطوعا غير مدخنين وبدون سوابق مرضية عصبية ونفسية، والذين أبدوا موافقتهم الكتابية ليكونوا جزءا من هذا البحث.

كما اخترنا ثلاثة أدوية جينية لجزيئة الفلوكستين، الدواء الأصلي والغفل (Placebo)، إذ تم هذا البحث بكيفية معينة، حيث أن أستاذنا واحدا مشاركا في الدراسة كان الوحيد الذي يعلم محتوى كل علبة من اللعب الخمس التي كانت تحتوي كل واحدة منها على 5 أقراص من كل دواء، والذي لم يؤخذ من طرف المتطوعين إلا بعد تقييم بسلوكولوجي بواسطة سلم BDI .

تمت عملية التصوير بالرنين المغناطيسي بطريقة BOLD قبل أخذ الدواء ثم بعده بخمسة وأربعين دقيقة. وخلال كل عملية التصوير بالرنين المغناطيسي، كان يتوجب على كل متطوع القيام بمهمة حركية فقط بواسطة يده اليمنى وذلك خلال ثلاثين ثانية متبوعة بثلاثين ثانية راحة، لا يقوم خلالها المتطوع بأية حركة وذلك حسب شروط وظروف محددة في التجربة.

تم تحليل المعطيات بواسطة برنامج Statistical Parametric Mapping (SPM)، إذ مكنا من الحصول على القوة القصوى والحجم الأقصى لتنشيط الباحة الحركية عند كل متطوع قبل وبعد أخذ الدواء.

### النتائج والمناقشة:

التنشيط الدماغي المتحصل عليه عند كل متطوع، ذوي الأعمار بين 22 و 30 سنة، الذين ساهموا في هذا البحث كان متكافئا من حيث القوة والحجم وذلك قبل أخذ الدواء، نفس النتيجة حصلنا عليها فيما يخص الغفل. أما فيما يخص النتائج بعد أخذ الدواء، فلقد كان الفرق واضحا وهاما من حيث التنشيط الدماغي بين الدواء الأصلي والأدوية الجينية، بخلاف دواء جنيس وحيد والذي كان مفعوله مشابها بالدواء الأصلي. هذا وقد

كان الفرق من حيث الشدة وحجم التنشيط الدماغي بنسبة 70% بين الدواء الأصلي والدوائين الجنيين له .  
هذا التنشيط يعكس نسبة الأوكسيجين في الباحة المسؤولة عن الحركة .

#### خلاصة:

الدواء الأصلي والأدوية الجنية التي هي موضوع دراستنا والمتوفرة بالمغرب، ليس لها نفس القيمة العلاجية خاصة في السكتة الدماغية، لهذا يجب أن تكون موضوع المراقبة وتخضع لدراسة "التكافؤ الدوائي" قبل أن يتم تسويقها.

# BIBLIOGRAPHIE

[1]: *Youssef KHAYATI*. Médicaments génériques, leurs problématiques, Colloque National du Syndicat des Pharmaciens de Marrakech-24/01/2008.

[2]: Code du médicament et de la pharmacie, Bulletin Officiel n° 5480 du Jeudi 7 Décembre 2006, Dahir n 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

[3]: *Ahmed Hasnaoui*, Médicaments génériques : La bioéquivalence bientôt exigée. Article du 14 mars 2009, journal Libération.

[4]: Pr Philippe Lechat. Cours de Pharmacologie, DCEM1 – Service de pharmacologie clinique, 2006 – 2007. Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE, Université Paris-VI.

[5]: Profayoub, Espace professeurs d'EP.S au Maroc > Espace Administratif > La CNOPS > Le Guide des Médicaments Remboursables. 12 aout 2009.

[6]: Revue ANAM .L'assurance Maladie-ANAM Maroc, N 01, Premier trimestre 08L, p10-11.

[7]: *France Haour*. Mécanismes de l'effet placebo et du conditionnement : données neurobiologiques chez l'homme et l'animal. Medicine Science 2005, Volume 21, n3.

[8]: *Wolf S*. The pharmacology of placebos. Pharmacol Rev 1959, 11: 689-704.

[9]: *Shapiro AK, Shapiro E*. The placebo: is it much ado about nothing. In: Harrington A, ed. The placebo effect: an interdisciplinary exploration. Cambridge: Harvard University Press, 1997, 2-36.

[10]: *Lemoine P, Odile Jacob et all*. Le mystère du placebo. Paris, 1996 : 238 p

- [11]: *Hachette et Cie, Michel Bréal et Anatole Bailly*. Dictionnaire étymologique latin (huitième édition), Paris, 1914, p.280.
- [12]: *German E Berrios*. Melancholia and depression during the 19th century. A conceptual History. *British Journal of Psychiatry*, 1988, 153: 298-304.
- [13] : *INPES, Ministère de la Santé et all.* La Dépression, en savoir plus pour en sortir, 2007, Paris, p.12.
- [14]: *Lôo, A. Galinowski, M.-F. Poirier, F. Chauchot, F. Hartmann, M.-O. Krebs, J.-P. Olié Pharm.* Antidépresseurs Classifications. EMC - Psychiatrie, Volume 1, Issue 4, Octobre 2004, Pages 246-254 H, 146, 131-148.
- [15]: *Hervé (J.P.)*. Un antidépresseur IRNSA : le milnacipram. *Actual. Innov. Méd*, 1997, 45(suppl.), 83-85.
- [16]: *Christo Todorov*. Santé mentale au Québec. Le traitement pharmacologique des troubles anxieux est-il spécifique ? Résumé d'une controverse, 2004, XXIX, 1, 127-136.
- [17]: *Jonathan Vinet* .Implication des calcium/calmoduline dépendante kinase et du facteur neurotrophique BDNF dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. Thèse, Faculté des études supérieures de l'Université Laval. QUÉBEC janvier 2005
- [18]: *Mamounas L.A., Blue M.E., Siuciak J.A. and Altar C.A.* Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J. Neurosci*, 1995, 15: 7929-7939.
- [19]: *Siuciak J.A., Boylan C., Fritsch M., Altar C.A. and Lindsay R.M.* BDNF increases monoaminergic activity in rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration. *Brain*, 1996, Res. 710: 11-20.
- [20]: *Yuan J. and Yankner B.A.* Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 2000, 407: 802-809.

[21]: Aydemir et al, 2005 *Omer Aydemir, Artuner Deveci, Fatma Taneli*. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study Progress. Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 29, Issue 2, February 2005, Pages 261-265.

[22]: Gervasoni et al, 2005: *Félicien Karege, Guido Bondolfi, Nicola Gervasoni, Michèle Schwald, Jean-Michel Aubry, Gilles Bertschy*. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. Biological Psychiatry, Volume 57, Issue 9, 1 May 2005, Pages 1068-1072.

[23] : 1 Wikipédia, dépression, Les antidépresseurs récents globalement inefficaces, selon une étude britannique

2 Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent [archive]  
Guide de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

3 Le Prozac n'a pas déprimé les salariés de Lilly France, Stratégies, 10/02/2005.

[24] : *JP Aubert, JC Bouix, H Moula* .Les antidépresseurs en soins primaires. Cours 2004

[25] : *A. Bottéro*. Effets secondaires dopaminergiques des ISRS. Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 2005 ; 26 : 33-34.

[26] : Becker E. Cours des antidépresseurs. LICENCE de Psychologie Faculté de Psychologie, Louvain-la-Neuve Année 2004-2005

[27] : *Pierre SCHULZ*. Psychopharmacologie et troubles d'humeur , cours, 6 avril 2009.

[28]: *Disclaimer*. Fluoxetine, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. , March 1, 2009.

[29] : *Tabuteau A*. Cours de spectroscopie, licence de chimie 2003-2004.

[30] : *Le Bas J.F*. Imagerie par résonance magnétique, Cours électronique, 1995



[31] : *Pharaboz C.* Séquence d'acquisition et contraste de l'image, Cours électronique

[32] : *Caravan P. et al.* Chemical Reviews, Article de périodique, 1999

[33]: *Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.G., Merkle, H. et al.* Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992, 89, 5951-5.

[34] : *O. Gosseries, A. Demertzi, Q. Noirhomme, J. tshibanda, m. boly, m. Opdebeeck, r. hustinx, p. maquet, e. salmon, G. moonen, A. luxen, s. laureys, x. Detiège.* Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle : irmf, tep & meg ? Rev Med Liege 2008; 63: 5-6 : 231-237.

[35]: [www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-9/chap-9.htm](http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-9/chap-9.htm)

[36]: *D.W.Mc Robbie.* MRI From picture to Proton. Cambridge university press. 2006.

[37]: *R.J. DEMEURE1 LOUVAIN.* PARAMÈTRES BIOPHYSIQUES FONCTIONNELS ET LES IRM FONCTIONNELLES MED. 1999, 118: 114-128.

[38] : *Philippe Ciuciu CEA/SHFJ.* Détection-estimation de l'activité cérébrale fonctionnelle mesurable en IRMf par modèles bayésiens cours, Orsay (France)

[39] : *A Krainik, C Rubin, S Grand, O David, M Baciou, A Jaillard, I Troprès, L Lamalle, H Duffau, JF Le Bas, C Segebarth, S Lehericy et J Radiol.* L'imagerie par résonance magnétique cérébrale fonctionnelle en pratique clinique, 2006; 87:607-17.

[40]: *Vadim Kuiperman.* Magnetic resonance imaging, physical principles and applications. 2000.

[41]: *Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A,* Neurophysiological investigation of the basis of the f MRI signal. Nature, 2001; 412: 150-7.

[42]: J. Warnking, Journées Inter-Régionales de Formation en IRMf – 28 Janvier / 1 février 2008 – Biophysique du signal BOLD.

[43]: *H. Mao and G. S. Berns*. MRI in the study of brain functions: clinical perspectives, *medicamundi*, April 2002, 46/1.

[44]: *D. J. Heeger, D. Ress*. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3(2):142–151.

[45] : Frédéric GROUILLER, cartographie fonctionnelle de cerveau épileptique lors des évaluations préchirurgicales.

[46]: *Line Garnero*. Imagerie Cérébrale Fonctionnelle : Techniques et applications. Cours, 21/11/2001 LENA - UPR 640 CNRS.

[47]: *François Chollet, Jérémie Pariente, Isabelle Loubinoux* "Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke" *Annals of Neurology*, 50(6):718-72 (2001)

[48]: *Stephanie Queudray*. Actualités IMAAGE : par Santé, les méfaits du tabac sur les vaisseaux, 2007.

[49] : *K. J. Friston et all.* Analysis of fMRI Time-Series Revisited—Again. *NeuroImage*, September 1995, Volume 2, Issue 3, , Pages 173-181

[50]: *Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freo U, Piron L, Battistin L*. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy *Stroke*. American Heart Association 1996 Jul; 27(7):1211-4.

[51]: *Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R, Goldenberg M, Coopersmith H*. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies and rehabilitation outcome. *Stroke*. 1986; 17:1102-1107.

[52]: *Robinson RG, Bolduc PL, and Price TR*. Two year longitudinal study of post-stroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. *Stroke*. 1987;18:837-843.

[53]: *Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Ruderman J*. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry*. 1989;154:195-200.

[54]: *S. Fruehwald · U. Baumhackl, St.Pölten, E.Gatterbauer, Maria-Theresien-Schlössel, P.R ehak*. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression. *J Neurol* 2003, 250: 347-35.

[55]: *RUDDLELL M., SPENCER A., HILL K., HOUSE A* .Fluoxetine vs placebo for depressive symptoms after stroke: failed randomised controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry* ISSN 0885-6230; 2007, vol. 22, n°10, pp. 963-965.

[56]: *Simone Zittel, Cornelius Weiller, Joachim Liepert*. Citalopram Improves Dexterity in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008, Vol. 22, No. 3, 311-314.

[57]: *Jorge, Moser, Robinson, ación, Adams, Roy J., et A. Carver*. L'escitalopram et l'amélioration du recouvrement des cognitif après un AVC. *Archives de psychiatrie générale*, Février 2010; Vol. 67 n ° 2 :187-196.

[58]: *François Chollet*, Fluoxetine on Motor Rehabilitation After Ischemic Stroke (FLAME), 8 Avril 2008, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00657163), identificateur: NCT00657163