



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Séance solennelle de remise des Prix le 24 novembre 2009

Les médicaments du cerveau
Enjeux scientifiques, médicaux et industriels
par **Jean-Charles Schwartz, Membre de l'Académie des sciences**

Permettez-moi de commencer cet exposé par une anecdote personnelle...

Nous sommes au début des années 70, je suis, passablement ému, dans le bureau du Pr Jean Bernard, un hématologue prestigieux occupant alors les fonctions de Président de l'INSERM. Jeune chercheur en neurochimie, une discipline naissante, encore peu représentée en France par des personnes comme Jean-Pierre Changeux ou Jacques Glowinski, je n'ai encore que quelques publications à mon actif. J'ai été convoqué par "J.B." qui désire m'interroger à la suite de la candidature de ma petite équipe à entrer dans un nouveau laboratoire de l'INSERM, dédié aux maladies du cerveau. Il vient d'être édifié sur les terrains de l'hôpital psychiatrique Sainte Anne et, à cette occasion, on a fait tomber une partie de la haute muraille à allure carcérale qui l'entoure : tout un symbole, celui de la Recherche destinée à aider les "aliénés" à se libérer de leurs dernières chaînes !

Au bout de quelques instants d'entretien, Jean Bernard me déclare tout de go :

"Mon jeune ami, nous avons besoin de vous : c'est de votre discipline que viendront les progrès en Psychiatrie et en Neurologie, deux disciplines qui commencent enfin à évoluer vers une pratique scientifique dont les autres branches de la Médecine ont montré depuis longtemps l'intérêt".

Pourquoi cet optimisme, pourquoi à ce moment ?

Alors que, jusqu'alors, on était à peu près complètement désarmé pour traiter les grandes affections psychiatriques et neurologiques, on a assisté autour des années 60 à une série de révolutions thérapeutiques : le plus souvent de manière fortuite, des neuropsychiatres avisés découvrent, en les essayant chez quelques patients, les propriétés remarquables mais inattendues de médicaments majeurs ; leur mécanisme d'action n'est pas connu à ce moment et il faudra plusieurs années de recherches neurochimiques pour le découvrir.

C'est, par exemple, Jean Delay et Pierre Deniker qui décident, sur la suggestion d'un chirurgien militaire, Henri Laborit, d'administrer la chlorpromazine, un médicament synthétisé comme anti histaminique, à des schizophrènes délirants de l'hôpital Sainte Anne. Ils constatent alors que leurs hallucinations cessent et que disparaît l'agitation qui régnait dans les salles où ces malades sont enfermés : le premier neuroleptique (on parle maintenant plutôt d'antipsychotiques) était né et, à partir de cette date les salles de malades mentaux commencent à se vider dans le monde entier. Toutefois il faudra encore attendre une dizaine d'années pour que cet effet remarquable de la

chlorpromazine soit compris. C'est Arvid Carlsson, un chercheur de l'Université de Goteborg, qui l'attribue au blocage des actions de la dopamine, un neuromédiateur cérébral qu'il avait lui-même découvert peu de temps auparavant, et ces exploits lui vaudront le Prix Nobel en 2000.

Peu après le succès de la chlorpromazine, Roland Kuhn, un psychiatre suisse (jusque là adepte de la psychanalyse !) essaye sur ses malades l'imipramine, à la demande des laboratoires pharmaceutiques Geigy. C'est un autre antihistaminique, chimiquement très proche de la chlorpromazine puisqu'il n'en diffère que par un seul atome (un bel exemple de la recherche "me too" c'est-à-dire "moi aussi", très répandue dans l'industrie pharmaceutique !) Déception : le médicament n'améliore pas les schizophrènes.

Toutefois Kuhn a la curiosité d'essayer le produit sur des malades souffrant de dépression grave et constate un effet remarquable sur la plupart d'entre eux. Là encore une dizaine d'années seront nécessaires pour que le mécanisme primaire d'action des antidépresseurs, le blocage de la recapture des monoamines, c'est-à-dire d'un processus d'inactivation de ces neuromédiateurs cérébraux, soit découvert par Julius Axelrod, ce qui lui vaut, là encore, le prix Nobel.

On pourrait, de la même manière, rappeler la découverte, à la même époque et, là encore par "sérendipité" (pour parler en bon français), du Librium, le premier des anxiolytiques par Léo Sternbach (un chimiste spécialisé dans la synthèse des colorants !) et l'élucidation, par Erminio Costa, seulement vingt ans plus tard, de son mécanisme, la potentialisation de l'action du principal neuromédiateur inhibiteur cérébral, le gamma aminobutyrate.

Mais un autre exemple, un véritable cas d'école de "recherche translationnelle" (comme on ne disait pas encore à l'époque) a probablement encore plus impressionné Jean Bernard. Celui-ci, dans un discours prononcé en 1974 à l'occasion du 10^{ème} anniversaire de l'INSERM assignait à la neurochimie la première place parmi les nouvelles disciplines à développer par l'organisme de recherche. Il s'agit de la série de découvertes qui ont conduit à l'utilisation de la DOPA dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Au tout début des années 60, immédiatement après la découverte de la dopamine dans le cerveau par Arvid Carlsson (1958), un couple de jeunes médecins suédois, deux grands blonds aux yeux bleus, tous deux très beaux, Annica Dahlstrom et Kjell Fuxe, visualisent cette amine dans un groupe de neurones de la substance noire projetant sur le striatum, deux structures cérébrales que l'on savait impliquées dans la maladie de Parkinson. En parallèle, Oleh Hornykewicz, un neuropathologiste viennois, dissèque des cerveaux de Parkinsoniens post mortem et découvre que la dopamine est quasiment absente du striatum, la structure qui en est, normalement, la plus riche. Il devenait clair que l'on devait tenter de rétablir chez ces malades les réserves de dopamine et, dès 1961, O. Hornykewicz convainc le neurologue Birkmayer d'administrer à deux de ses malades l'acide aminé précurseur immédiat de la dopamine, la DOPA(dioxy-phenylalanine). Le résultat est si spectaculaire qu'il est publié la même année et que ce traitement miracle est immédiatement appliqué dans le monde entier.

Cette impressionnante série de découvertes, réalisées en moins de deux décennies, a eu, nous semble-t-il, des conséquences majeures dans plusieurs domaines :

- la neurochimie, associée à l'utilisation des "bistouris chimiques" (pour paraphraser Claude Bernard), à la morphologie et au comportement est alors apparue comme pouvant contribuer de manière décisive à nous aider à comprendre le cerveau et ses maladies ; on peut ainsi dater de cette période le début de l'essor continu de la neurobiologie et de la fascination que cette nouvelle discipline exerce sur un nombre croissant de jeunes chercheurs (plus de 30.000 participants au dernier congrès de la société américaine des neurosciences !).

- au moins aussi important, le traitement d'affections mentales et neurologiques affectant des millions de personnes s'est trouvé amélioré de manière déterminante avec des conséquences sociales majeures sur leur réinsertion comme en témoignent les statistiques d'hospitalisation en psychiatrie, en décroissance à partir de cette période.
- enfin, l'industrie pharmaceutique s'est focalisée sur la recherche et le développement de nouveaux médicaments du cerveau, plus qu'elle ne l'avait jamais fait auparavant.

Aujourd'hui, trois ou quatre décennies plus tard, on peut raisonnablement se poser la question de savoir si ont été tenues les promesses de progrès thérapeutiques rapides que recélaient les découvertes du milieu du siècle précédent.

À cet égard il nous faut bien reconnaître que le bilan est plutôt contrasté.

On a, certes, assisté à des progrès remarquables dans la connaissance du cerveau et, notamment, dans l'analyse des processus chimiques élémentaires de communication entre neurones : les sites où se réalise préférentiellement cette communication, les synapses, ont été disséquées avec un luxe de détails ; nouveaux neuromédiateurs, enzymes, canaux, récepteurs, transporteurs et autres protéines synaptiques ont été identifiés par milliers, leur expression, leurs fonctions et leur régulation précisées. Chacune des pièces de ce puzzle complexe, dont l'ajustement apparaît plus fin chaque jour, pourrait être à l'origine de déficits psychiques ou neurologiques et elles constituent autant de cibles potentielles pour de nouvelles classes de médicaments.

Il faut, cependant, reconnaître que, pour les avancées pharmacologiques, la recherche translationnelle n'a pas été vraiment au rendez-vous.

S'agissant, par exemple, de *la schizophrénie*, son origine développementale semble maintenant bien établie et plusieurs gènes de susceptibilité, principalement des facteurs neurotrophiques identifiés. Néanmoins le traitement de cette maladie, initialement révolutionné par la chlorpromazine, n'a connu, depuis, que des progrès mineurs. Il existe bien, maintenant, une quarantaine d'antipsychotiques sur les rayons des officines, leur tolérance est améliorée par rapport à celle de la chlorpromazine, mais tous procèdent du même mécanisme principal (blocage des sous-types D2 et D3 des récepteurs de la dopamine), leur efficacité sur les symptômes positifs (hallucinations) est proche et, comme la chlorpromazine, tous paraissent peu actifs sur les symptômes négatifs, le déficit cognitif qui empêchent la resocialisation de ces malades. Les efforts actuels s'orientent notamment vers des associations des antipsychotiques traditionnels avec des agents « procognitifs » mettant en jeu de nouveaux mécanismes, comme les agonistes inverses du récepteur H3 de l'histamine (essai clinique en cours aux USA).

S'agissant des *dépressions*, des affections dont l'origine paraît attribuable, là encore, à une insuffisance de certains facteurs neurotrophiques comme le BDNF, leur traitement a peu évolué depuis la découverte de l'imipramine. Si plusieurs dizaines de composés différents sont maintenant disponibles, leur mécanisme d'action est proche de celui de l'imipramine et aucun n'évite les imperfections de ce médicament : une action qui met plusieurs semaines à se mettre en place et à laquelle 30 à 40% des malades résistent.

Dans le cas de la *maladie de Parkinson*, à la DOPA sont venus s'ajouter d'autres agents mais tous mettent en jeu, comme cette dernière, la compensation du déficit dopaminergique (stimulants directs des récepteurs, inhibiteurs de la dégradation de la dopamine).

Aucun d'entre eux n'évite la perte progressive de leur activité ou leurs effets secondaires tels que les dyskinésies, ces mouvements involontaires, qui se développent au long des années de traitement. Le pharmacologue doit reconnaître que la découverte la plus marquante dans ce domaine n'est probablement pas médicamenteuse : c'est la stimulation électrique chronique mise au point par notre confrère Alim Benabid. Il doit aussi reconnaître que, en dépit d'une connaissance accrue des mécanismes responsables de la mort neuronale, aucun médicament n'est encore disponible pour retarder la dégénérescence progressive des neurones de la substance noire.

Le bilan est encore plus négatif pour d'autres affections qui intéressent pourtant une fraction croissante de la population.

C'est le cas des *pharmacodépendances* dont souffrent des millions de sujet incapables d'interrompre leur consommation régulière d'alcool, de nicotine, de morphine, d'amphétamines, de cannabinoïdes, de benzodiazepines ou d'autres substances dont la liste s'allonge chaque jour. Aucun traitement réellement efficace à ce jour et pourtant on a identifié les régions du cerveau impliquées (les circuits "de récompense" comprenant le noyau accumbens, ses afférences dopaminergiques ou amygdaliennes, ses projections corticales) et les mécanismes moléculaires mis en jeu (des modifications rémanentes de l'efficacité synaptique s'apparentant à ceux de la mémorisation). De ce fait les cibles thérapeutiques ne manquent pas, une des plus prometteuses à cet égard étant le récepteur D3 de la dopamine pour lequel nous avons mis au point plusieurs milliers de ligands au cours des vingt dernières années et dont l'un est enfin soumis à des essais cliniques.

C'est aussi le cas des *démences de type maladie d'Alzheimer*. Les médicaments dont on dispose actuellement, principalement des inhibiteurs de la dégradation de l'acétylcholine, ont une efficacité symptomatique modeste et ne paraissent pas retarder la dégénérescence neuronale. Pourtant les principaux coupables de cette dégénérescence, des dérivés des protéines β -amyloïde et tau paraissent non seulement identifiés mais, plus encore, connus dans les moindres détails à la suite de très nombreuses études (structure moléculaire fine, voies de biosynthèse et de dégradation, processus de régulation et d'aggrégation, etc.). Et pourtant les essais cliniques (près d'une dizaine) portant sur des petites molécules inhibitrices du métabolisme des dites protéines (les sécrétases) ou des anticorps monoclonaux n'ont pas été couronnées de succès jusqu'à présent.

A ce stade, et sans vouloir couvrir tous les domaines de la neuropharmacologie, ce qui ne peut être l'objet du présent exposé, on peut s'étonner de ce que le rythme des progrès s'est visiblement ralenti depuis la période glorieuse des années 60, alors que, dans le même temps, on a assisté à un essor remarquable de la neurobiologie.

À cet égard, il faut d'abord remarquer que les essais cliniques tels que ceux qui ont été à l'origine des antipsychotiques de la DOPA ou des antidépresseurs sont inconcevables de nos jours : ils devraient maintenant être précédés d'autorisations administratives accordées à la suite de multiples opérations de contrôle et expérimentations de sécurité, toutes effectuées selon un code très strict de bonnes pratiques de manufacture des matières premières et des divers essais de laboratoire.

Nul doute que ces précautions, largement justifiées puisque destinées à protéger les malades, entraînent une raréfaction des études originales par les délais et les coûts financiers qu'elles imposent. Par ailleurs, les coûts encore plus impressionnants engendrés par les essais cliniques actuels, obligatoirement pratiqués avec un luxe de précautions et sur de très larges cohortes de patients, font souvent hésiter les grandes sociétés pharmaceutiques, les seules à pouvoir les engager, à le faire sur des projets très innovants. Rappelons que le développement d'une molécule candidate depuis sa sélection jusqu'à la mise sur le marché du médicament requiert de 10 à 12 ans de travaux et des dépenses proches du milliard de dollars. Il est parfois moins risqué de consacrer de telles

sommes à un "me too", c'est-à-dire à un composé dont les prédécesseurs laissent prévoir l'efficacité (là encore le principe de précaution, inscrit dans notre constitution... et dans beaucoup d'esprits, n'a pas que des applications positives !).

À ces difficultés, communes à tous les médicaments, s'ajoutent certaines qui sont spécifiques du médicament du cerveau : ce dernier doit franchir aisément la barrière hémato-encéphalique protectrice. Cela lui impose certaines caractéristiques physicochimiques telles que la lipophilie qui sont aussi source d'effets secondaires notamment cardiaques, qu'il faut cependant éviter. De plus les défis les plus importants concernent maintenant les maladies neurodégénératives, mettant en jeu l'utilisation potentielle de facteurs neurotrophiques, des protéines dont la biodisponibilité par voie orale reste problématique (on ne dispose toujours pas d'insulino-mimétique oral près d'un siècle après la découverte de Banting et Best !). Là les thérapies géniques ou cellulaires pourraient entrer en compétition avec la pharmacologie.

Enfin, dernier handicap, la plupart des affections du cerveau sont d'origine multi génique, donc complexes et les modèles animaux manquent encore pour expérimenter certaines classes nouvelles de médicaments : le pharmacologue ne dispose pas de souris schizophrènes... ou bien, peut-être, de psychiatres pour souris qui pourraient les diagnostiquer !

En face de ces handicaps, la neuropharmacologie dispose néanmoins, maintenant, de nombreux atouts :

- Le nombre de cibles potentielles pour des médicaments innovants s'accroît avec l'identification de nouveaux gènes de susceptibilité des affections neuropsychiatriques.
- L'essai primaire des molécules in vitro est facilité par la disponibilité de protéines humaines recombinantes, de tests et d'appareillages permettant des tris en grand nombre et à haut débit
- L'identification de têtes de série chimiques inattendues est rendue possible par le tri de larges chimiothèques maintenant disponibles dans tous les laboratoires de pharmacochimie.
- L'amélioration de ces têtes de série est, jusqu'à un certain degré, facilitée par la modélisation moléculaire de la cible protéique dérivée de la connaissance de sa structure cristalline, ou de celle de protéines apparentées.
- Dans un nombre croissant de cas on dispose de modèles animaux fidèles des affections cérébrales, notamment d'animaux transgéniques lorsque des gènes de susceptibilité ont été identifiés, comme c'est le cas pour la démence d'Alzheimer.

Ces atouts laissent raisonnablement espérer des progrès de taille dans les prochaines années, ce qui me permet de terminer cet exposé sur une note très positive.