

La neuro-pharmacologie : un triomphe dans l'exploration du cerveau, un échec à dépasser dans la création de thérapeutiques innovantes

Michel Lazdunski est Fondateur et Directeur du Centre de Biochimie CNRS puis de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire CNRS (Nice, Sophia Antipolis). Médaillé d'or du CNRS et médaillé d'or pour la Médecine de la Fondation Jung (Allemagne), il est membre de l'Académie des sciences.

1 Le cerveau et la chimie : une révolution ?

De nombreux chapitres de cet ouvrage *Chimie et cerveau* (EDP Sciences, 2015) montrent à quel point la pharmacologie a révolutionné, dans les vingt ou trente dernières années, la compréhension du cerveau et du système nerveux alors qu'auparavant, le fait que le fonctionnement du cerveau puisse « se réduire » à de la chimie n'était pas largement accepté. Aujourd'hui comme le montre cet ouvrage, qu'il s'agisse de la mémoire, de la pensée, de la passion, de l'amour, ou de la haine, etc., la

chimie du cerveau intervient partout.

Nous comprenons infiniment mieux le cerveau qu'il y a 10 ans, 20 ans, 30 ans, mais dispose-t-on pour autant des médicaments nécessaires pour traiter les maladies qui atteignent le système nerveux, les maladies psychiatriques, les maladies neurologiques, des médicaments qui soient meilleurs que les médicaments existants il y a 10 ans, 20 ans ou 30 ans ? La réponse un peu abrupte est non.

Nous allons donc dans ce chapitre examiner ce problème du développement de

nouveaux médicaments pour voir où sont situés les freins et quels sont les problèmes qui se posent pour le système nerveux, et qui ne se posent pas de la même manière aujourd'hui pour les cancers, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, etc.

2 Les canaux ioniques, clés du fonctionnement des neurones

2.1. La « personnalité » des neurones

La **Figure 1** schématise toute une série de canaux ioniques¹, abordés dans plusieurs chapitres de cet ouvrage. Le fonctionnement des canaux

1. Un canal ionique est une protéine membranaire formée de pores, présente sur la membrane de toutes les cellules nerveuses et dont la fonction est de générer les signaux électriques en laissant passer certains ions dans la cellule de manière sélective.

ioniques de base, c'est de la chimie.

Les signaux électriques de base dans une cellule nerveuse doivent leur origine à un certain nombre de canaux, de pores, qui laissent passer des individus chimiques extrêmement simples, qui sont des ions porteurs de charges électriques positives – des ions sodium (Na^+), des ions calcium (Ca^{2+}), des ions potassium (K^+) –, ou négatives – des ions Cl^- .

Ce sont ces canaux qui sont capables de laisser passer en une milliseconde des dizaines de milliers d'ions créant les courants électriques de notre cerveau. Les assemblages de ces différents canaux, au nombre de mille, dix mille, ou plus, par cellule, créent « la personnalité » électrique de la cellule nerveuse. Nous verrons plus loin que lorsqu'on parle de « personnalité » de la cellule nerveuse, il est probable que les cent milliards de neurones de notre cerveau, du fait de leurs compositions en canaux ioniques différentes,

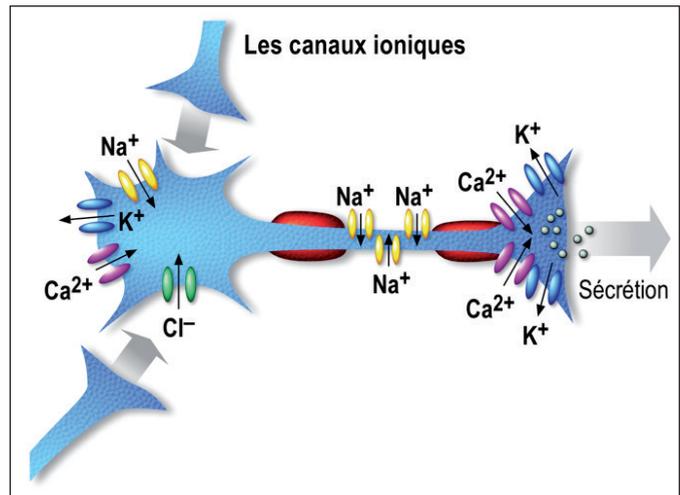


Figure 1

Principe d'organisation des canaux ioniques : ils permettent au neurone de laisser entrer ou sortir des ions spécifiques.

ont probablement cent milliards de manières de générer individuellement de l'électricité.

C'est la pharmacochimie qui permet d'étudier les canaux ioniques, car si on isole ces derniers de leur environnement, il n'y a plus de transport d'ions, et par conséquent, il est impossible de déterminer leur activité. Il faut utiliser l'outil pharmacologique.

2.2. Les canaux ioniques sont présents dans toutes les cellules nerveuses

Les canaux ioniques des neurones de notre cerveau sont responsables des courants cérébraux, c'est la neuro-électricité. Mais ils interviennent aussi dans de nombreuses maladies génétiques du système nerveux telles que l'épilepsie, l'ataxie², les migraines, les surdités, les problèmes de visions particulièrement de nuit, la douleur, la dépression, et la liste est longue.

Les canaux ioniques sont aussi présents dans d'autres organes, qui sont aussi sièges de courants électriques : les électrocardiogrammes sont obtenus à partir de l'électricité du cœur. Des mutations des canaux ioniques peuvent conduire à des problèmes dans le cœur, les reins, le pancréas ou encore les muscles. Par exemple dans le pancréas, le système de neuro-sécrétion de l'insuline est très semblable au système de

sécrétion des neurotransmetteurs du cerveau et est réglé par des canaux ioniques qu'on retrouve dans le cerveau.

2.3. La pharmacochimie et les canaux ioniques

2.3.1. Les toxines qui bloquent l'entrée des canaux sodium

L'une des plus grandes découvertes dans l'étude du fonctionnement du système nerveux est celle d'une toxine appelée la **tétradotoxine (Figure 2)**. On la trouve dans les viscères du fugu, un poisson très prisé au Japon, mais pas consommé dans n'importe quel restaurant ; il faut naturellement être habilité !

La tétradotoxine bloque le canal qui laisse normalement passer le sodium. Ce canal est le chef d'orchestre de l'exci-

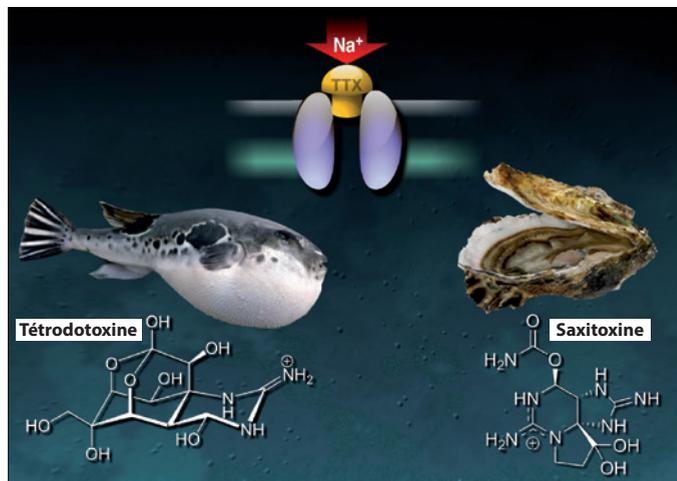


Figure 2

Les toxines qui bloquent l'entrée des canaux sodium. La tétradotoxine (TTX), présente dans les viscères du fugu, bloque les canaux sodium, et la saxitoxine, présente dans les huîtres envahies par des dinoflagellés, inhibe l'influx nerveux partiellement au niveau des axones des neurones et également la transmission nerveuse.

2. Ataxie : pathologie d'origine neurologique qui se traduit par un manque de coordination volontaire des mouvements des muscles.

Figure 3

Les toxines qui ouvrent le canal sodium : la batrachotoxine produite par la grenouille *Dendrobate* pour se protéger des prédateurs ; la ciguatoxine contenue dans des algues microscopiques absorbées par beaucoup de poissons du récif corallien ; l'aconitine produite par l'Aconit napel, une plante extrêmement toxique ; la brevétoxine qui contamine les coquillages par l'intermédiaire de dinoflagellés ; la grayanotoxine, produite par l'Azalée (rhododendron) et provoquant des troubles intestinaux pouvant être graves ; la vératridine, produite par la plante *Veratrum album* ; les pyréthrinés, insecticides naturels produits par la fleur *Pyrèthre*.

tabilité des neurones, et si ce canal est bloqué, il n'y a plus de courants électriques cérébraux (voir aussi le **Chapitre de J. Bockaert** dans *Chimie et cerveau*).

Cette molécule n'est pas la seule qui bloque le canal sodium. On connaît d'autres molécules comme la **saxitoxine**, qui est fabriquée par les dinoflagellés, des algues microscopiques s'accumulant dans des coquillages ; c'est le cas des huitres, par exemple, qui deviennent alors impropres à la consommation (**Figure 2**)

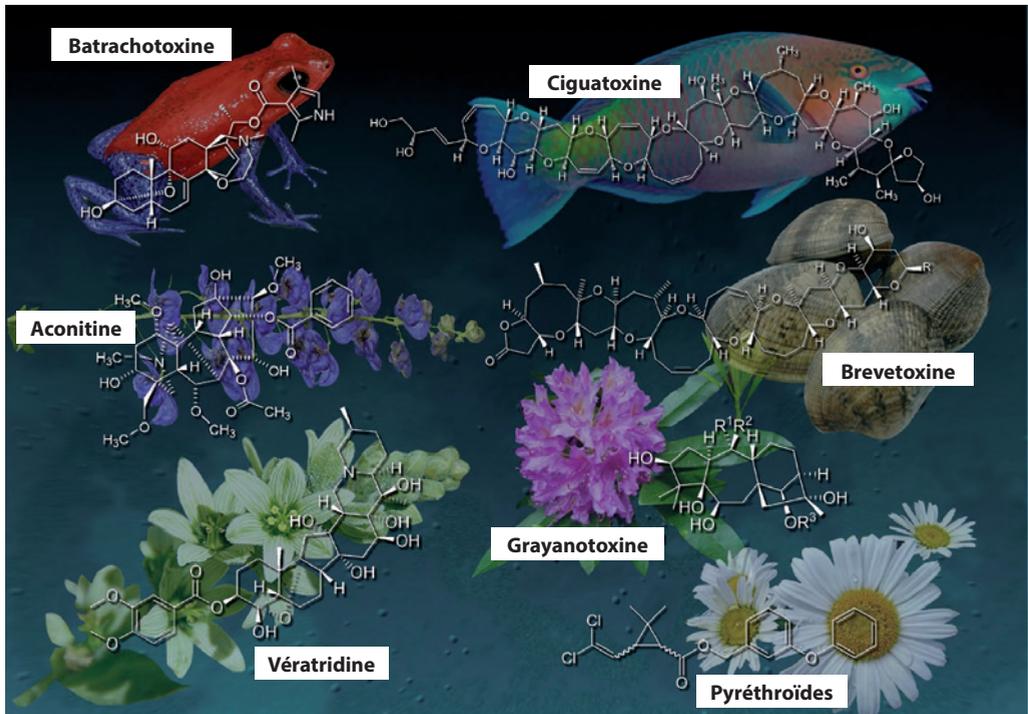
2.3.2. Les espèces qui activent les canaux sodium

Si des espèces animales produisent des molécules qui bloquent le canal sodium, il existe aussi des espèces

animales ou végétales qui inversement activent ce canal sodium (**Figure 3**) et augmentent l'excitabilité nerveuse, ce qui conduit à des paralysies et à diverses autres neuropathologies. Dans la nature, les plantes et les animaux qui doivent se défendre utilisent ces armes.

Ces « armes moléculaires » sont par exemple utilisées par la grenouille *Dendrobate*, présente dans les jungles de nombreux pays d'Amérique du Sud. Cette grenouille sécrète par la peau la **batrachotoxine**, un excitant des canaux sodium qu'elle libère par exemple quand elle est attaquée par un prédateur...

Ce type de molécule existe aussi dans toute une série de plantes. Par exemple, la



pyréthrine³ est un insecticide naturel qui attaque le système nerveux des insectes ; il est produit par les plantes appelées pyrèthres, de la famille des chrysanthèmes.

La **brévetoxine** est une molécule provenant de dinoflagellés qui contaminent eux aussi les coquillages.

Un certain nombre de récifs coralliens contiennent des algues microscopiques produisant de la **ciguatoxine**. Ces algues sont consommées par les poissons qui deviennent alors eux mêmes toxiques pour ceux qui les mangent et à qui ils donnent la ciguatera⁴.

La nature a donc inventé de nombreuses molécules agissant sur les canaux ioniques. La formule chimique de certaines d'entre elles est donnée sur la **Figure 3**. Ces structures sont souvent très complexes, et ce fut un gros travail pour les chimistes d'identifier, par exemple, la structure de la ciguatoxine !

Les pyrèthres sont utilisés depuis deux mille ans pour traiter des problèmes de santé. Ce sont en effet des insecticides naturels (ou plus récemment, synthétiques dérivés) extrêmement puissants. On

parle souvent aujourd'hui des insecticides d'une façon négative, mais il ne faut pas oublier que les insecticides ont permis d'éliminer des insectes qui propagent les maladies. Les insecticides ont également éliminé un certain nombre d'insectes qui détruisent les cultures et entraînent la famine.

2.3.3. Les venins et les neurotoxines

Une chimie extraordinaire est donc là, à portée de main, et produite par la nature et notamment par les animaux venimeux. N'importe lequel de ces animaux a dans son venin des centaines voire des milliers de protéines, parmi lesquelles un certain nombre sont capables d'activer les canaux ioniques, de sur-stimuler l'excitabilité, et par là même de paralyser les muscles des proies ou/et des prédateurs.

Chez les scorpions et les anémones de mer, ces protéines excitent les canaux sodium. La **Figure 4** permet d'admirer la structure de ces molécules, qui sont de véritables objets d'art. Les deux toxines situées dans la partie haute de la figure qui n'ont rien à voir l'une avec l'autre sinon qu'elles sont de petite taille, sont fabriquées par des animaux qui figurent à des stades différents de l'évolution, et elles agissent pourtant exactement de la même façon sur le système nerveux des prédateurs. Ces deux protéines sont des molécules de petite taille pour essayer d'échapper au système immunitaire. Elles sont compactes pour ne pas se faire dégrader par le système sanguin.

3. Pyrèthrines : paire de composés organiques aux propriétés insecticides : à forte dose elles tuent les insectes, alors qu'à faible dose, elles les repoussent. En effet, ce sont des neurotoxines qui attaquent le système nerveux des insectes.

4. La ciguatera est une forme d'intoxication alimentaire par les chairs de poissons contaminés. La ciguatoxine provoque des paralysies, des troubles cardiaques et des modifications de la perception du chaud et du froid...

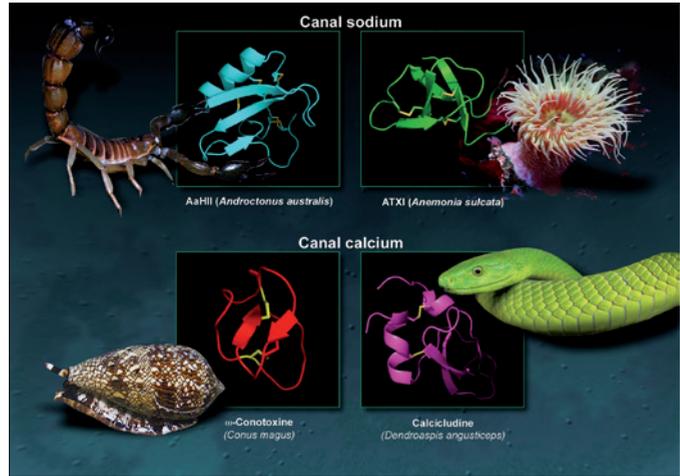


Figure 4

Les toxines de venins : le venin du scorpion contient la protéine AaHII qui paralyse ses prédateurs en activant leurs canaux sodium ; le venin de l'anémone contient la protéine ATXI qui paralyse ses prédateurs en activant leurs canaux sodium ; les cônes (escargots marins) produisent la conotoxine qui empêche la sécrétion de neurotransmetteurs chez les prédateurs en bloquant leurs canaux calcium ; le venin de certains serpents (*Dendroaspis angusticeps*) contient la calcicludine qui empêche la sécrétion de neurotransmetteurs chez les prédateurs en bloquant leurs canaux calcium.

D'autres protéines, de structures différentes des précédentes, mais toujours petites, sont capables de bloquer les canaux calcium (Figure 4). On peut les trouver dans le venin des cônes marins ou chez des serpents. Dans tous les cas, quand on bloque les canaux calcium, on empêche le calcium d'entrer dans la synapse et on empêche la sécrétion des neurotransmetteurs ; on bloque donc chimiquement le transfert de l'information nerveuse.

2.4. Les perspectives thérapeutiques

La représentation de la Figure 5 est une sorte d'arbre généalogique des canaux potassium. Il

existe chez l'homme 77 gènes pour les canaux potassium. Ceux-ci diffèrent les uns des autres : ils ont par exemple des vitesses d'ouverture et de fermeture différentes. Par ailleurs, la cellule nerveuse est pleine de coins et de recoins, et il faut donc des structures de canaux différentes pour s'adapter dans toutes ces situations topologiques et générer des signaux électriques particuliers en fonction de la localisation. De plus, certains des canaux potassium sont sensibles à l'oxygène (ce qui permet le contrôle nerveux de la respiration), d'autres sont sensibles au dioxyde de carbone, au glucose, à la quantité d'énergie interne du neurone, etc.

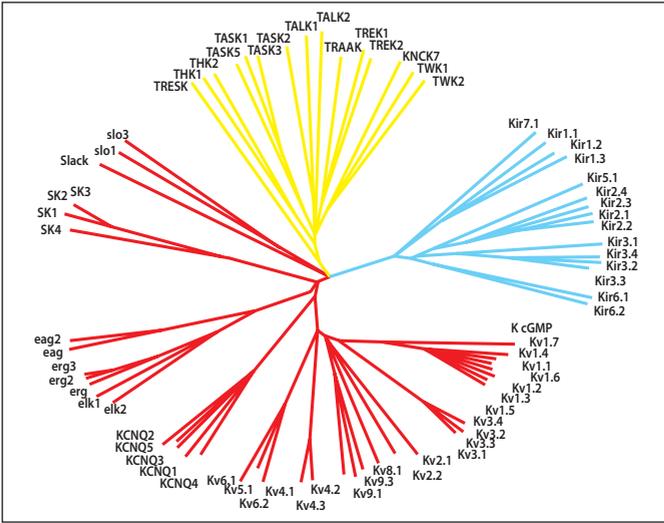


Figure 5
Les 77 gènes humains des canaux potassium.

Ce grand nombre de canaux ioniques permet aussi la résilience⁵, par le remplacement des uns par les autres. Il existe par exemple une pathologie génétique de l'enfant due à une mutation de canaux potassium. Dans cette pathologie, l'enfant fait de l'épilepsie jusqu'à l'adolescence. Cette épilepsie, dans 85 % des cas, disparaît ensuite. Et l'explication la plus probable de cette disparition est que ce canal qui manquait (ce qui conduisait à des crises d'épilepsies) a été remplacé par un autre au cours de la croissance.

La nature a été particulièrement inventive dans le cas des canaux potassium. Tous les animaux de la Figure 6 fabriquent des toxines des canaux potassium ; par exemple

l'abeille en fabrique, qui donnent des convulsions, des épilepsies, des douleurs intenses, des désordres graves du sommeil...

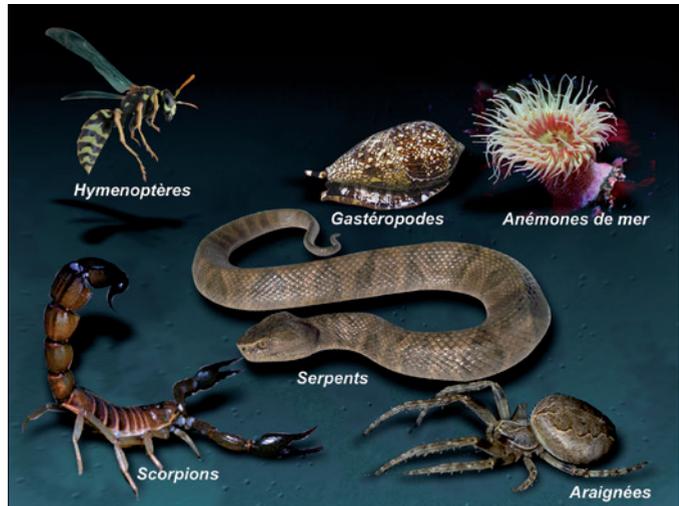


Figure 6
Quelques espèces qui produisent des protéines ciblant les canaux potassium : l'abeille, les gastéropodes, l'anémone de mer, les serpents, le scorpion, les araignées.

5. La résilience désigne la capacité pour un corps, un organisme, une organisation ou un système quelconque à retrouver ses propriétés initiales après une altération.

2.5. Les médicaments des canaux ioniques

Les canaux ioniques dont nous venons de parler sont la cible de nombreux médicaments extrêmement importants pour le système nerveux. Ils sont la cible d'antiépileptiques, d'analgésiques (médicaments actifs contre la douleur), d'anesthésiques, ou encore d'un certain nombre de médicaments utilisés dans les maladies psychiatriques.

Les canaux ioniques sont aussi la cible d'une des grandes classes d'antidiabétiques (et l'une des complications majeures du diabète est l'atteinte du système nerveux). Les antihypertenseurs ciblent les canaux ioniques, et le problème majeur de l'hypertension, c'est l'accident vasculaire cérébral.

Pourtant, aucun de ces médicaments des canaux ioniques ne résulte de ces extraordinaires et récents progrès de la science sur les canaux ioniques ! ...Et s'ils n'étaient pas là, nous ne saurions probablement pas les découvrir.

L'exemple de l'épilepsie

Prenons l'exemple de l'épilepsie. L'épilepsie est une maladie très invalidante, et il y a des dizaines de formes d'épilepsies. L'épilepsie correspond à une activité électrique anormale du système nerveux.

Que peut-on faire contre l'épilepsie ? La **Figure 7** montre de façon extrêmement schématique la différence entre le signal nerveux d'une cellule normale et le signal nerveux d'une cellule épileptique. Cette activité anormale peut

être éliminée avec un médicament pour canaux ioniques. Mais la difficulté est d'éliminer cette activité anormale sans neutraliser l'activité normale, sinon le médicament rend la vie impossible aux personnes souffrant d'épilepsie. Et il faut bien garder en mémoire cette difficulté qui est récurrente pour la conception de tous les médicaments du système nerveux.

3 La conception des médicaments

3.1. Le développement d'un médicament : un parcours du combattant

Un médicament est d'abord développé dans la **phase pré-clinique**, où se situe toute la recherche en chimie et en biologie moléculaire et cellulaire. Il faut choisir à la fois la cible et la molécule à envoyer sur la cible, et évidemment mesurer et maîtriser ensuite la toxicité potentielle de ces molécules sur un certain nombre de systèmes cellulaires animaux.

Si les résultats de ces études précliniques sont satisfaisants, on lance la **phase des essais cliniques** :

- la **phase I**, très importante, est réalisée sur des volontaires sains pour s'assurer d'un minimum d'effets secondaires et adapter la dose ;
- la **phase II** est réalisée sur un groupe relativement réduit de malades (dizaine à quelques dizaines) ;
- la **phase III** est réalisée, selon les pathologies, sur des milliers ou des dizaines de milliers de patients.

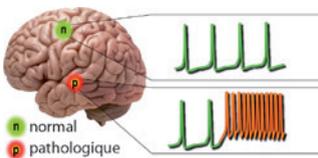


Figure 7

Signal nerveux caractéristique de l'épilepsie par rapport à l'état normal.

La phase préclinique dans laquelle interviennent les chercheurs, chimistes et biologistes, ne représente au mieux que 10 % du coût final du développement. **C'est la phase des essais cliniques qui représente l'essentiel du coût d'un médicament.**

Et quand il s'agit de médicaments qui touchent la psychiatrie ou la neurologie, le développement clinique d'un médicament représente 500 millions à deux milliard d'euros : 500 millions d'euros, ce n'est pas cher, un milliard d'euros, c'est la norme.

Plusieurs centaines d'essais cliniques ont échoué dans la recherche de médicaments du système nerveux central dans les deux dernières décennies. Par ailleurs, le temps mis pour réaliser ces essais cliniques a considérablement augmenté du fait des nouvelles contraintes imposées. Pour parcourir une phase entière de développement entre 1985 et 1995, il fallait deux fois moins de temps qu'il n'en faut aujourd'hui.

Nous sommes face à une science du cerveau en pleine expansion mais en même temps à une « machine » presque à l'arrêt pour la création de nouveaux médicaments.

Illustrons brièvement les difficultés sur quelques exemples.

3.2. L'exemple des antidouleurs

La douleur est le premier marché de médicaments au monde avec le plus gros chiffre d'affaires. La douleur est également la première

Tableau

Les médicaments de la douleur.

Niveau 1	Aspirine, paracétamol, antiinflammatoires non stéroïdiens
Niveau 2	Codéine, tramadol seuls ou associés à l'aspirine
Niveau 3	Morphine, dérivés opiacés et... antidépresseurs, antiépileptiques, anesthésiques locaux, kétamine...

cause d'arrêts de travail. Elle peut être ressentie à différents niveaux d'intensité. Le **Tableau** donne la liste des principaux médicaments antidouleur, selon le niveau d'intensité de la douleur.

3.2.1. Les antidouleurs de niveau 1

La douleur de niveau 1, celle dont l'intensité n'est pas insupportable, est traitée par l'aspirine et le paracétamol, bien connus et utilisés par tous. Pourtant aujourd'hui, on ne pourrait plus développer ni avoir l'autorisation de mettre sur le marché des médicaments comme l'aspirine et le paracétamol.

L'aspirine a été découverte il y a plus de deux mille ans, à partir d'écorce de saule qui fournit le précurseur de l'aspirine. Mais si aujourd'hui on découvrait l'aspirine et que l'on veuille la développer comme médicament antidouleur, on verrait tout de suite qu'elle peut provoquer des hémorragies, ainsi que des chocs. Par conséquent, dès la phase I des essais cliniques, on observerait des accidents, et cette aspirine ne serait pas acceptée comme médicament contre la douleur.

Heureusement l'aspirine a été créée en d'autres temps, et elle est prescrite contre la douleur. Elle est d'ailleurs aussi prescrite à faibles doses pour ses effets anticoagulants, « antiplaquettaires » qui gardent le sang « fluide » en prévention des risques d'accidents vasculaires cérébraux.

Le paracétamol représente le plus gros tonnage de médicament produit au monde. L'histoire du développement du paracétamol est extraordinaire, elle a commencé avec un produit qui s'appelle l'acétanilide (**Figure 8**). Tous les chimistes connaissent l'acétanilide parce que cette molécule entre dans la synthèse de nombreux produits aussi divers que la pénicilline et la fabrication du caoutchouc. Le paracétamol est tout simplement un dérivé hydroxylé de l'acétanilide que synthétise notre organisme.

Le paracétamol ne pourrait bien entendu pas être développé aujourd'hui comme il l'a été dans le passé, d'abord parce que l'on n'aurait probablement pas découvert le paracétamol s'il n'y avait pas eu auparavant l'acétanilide,

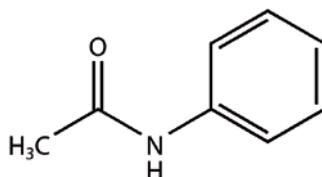


Figure 8

L'acétanilide est le premier dérivé de l'aniline pour lequel on a découvert des propriétés analgésiques (traitement de la douleur) et antipyrétiques (baisse de la fièvre). Le paracétamol est un dérivé hydroxylé de l'acétanilide.

et aussi parce que ce dernier produit donnait des désordres gravissimes de toxicité du foie qui auraient dès le début des recherches cliniques disqualifié le médicament.

3.2.2. Les antidouleurs de niveau 3

Le niveau 3 correspond à un niveau de douleur très élevé. La morphine, ou plutôt les dérivés de l'opium, sont de puissants antidouleurs connus depuis plus de deux mille ans. Pourtant aujourd'hui, si on devait développer la morphine contre les douleurs, cela serait probablement impossible, alors que malgré ses effets secondaires considérables, c'est la molécule antidouleur par excellence que rien ne peut remplacer.

C'est un médicament qui bloque le tractus intestinal, qui peut aussi bloquer la respiration (overdoses) ; surtout, c'est un médicament qui a une tolérance (voir le **Chapitre de B. Kieffer dans Chimie et cerveau**), ce qui signifie que lorsque ce médicament est pris pendant des jours ou des semaines, le seuil douloureux s'abaisse, et par conséquent, il faut augmenter les doses de morphine, donc augmenter les risques d'effets secondaires, et naturellement aussi s'exposer aux autres risques que présente la morphine (l'addiction). La morphine, avec les essais cliniques d'aujourd'hui, ne serait probablement pas qualifiée.

3.2.3. Les limites des médicaments antidouleur

Pourtant la douleur reste une affection extrêmement mal traitée. C'est surtout le cas des douleurs neuropathiques,

c'est-à-dire les douleurs qui atteignent directement le système nerveux. Elles peuvent être liées à des virus ou à des complications du diabète. Elles sont souvent liées à des traumatismes d'écrasement des nerfs (mal de dos). Elles peuvent aussi être liées à des conséquences d'accident vasculaire cérébral ou des traumatismes provoquant des sections nerveuses comme des amputations. Des douleurs chroniques peuvent aussi être générées par certains types d'opérations (les douleurs post-chirurgicales).

On ne sait pas, ou au mieux pas très bien, traiter ces différents types de douleurs. Certaines personnes vivent avec des douleurs physiques absolument insupportables, et il n'existe pas pour eux de médicament.

Il n'y a pas aujourd'hui de grande industrie pharmaceutique qui travaille intensément sur les médicaments de la douleur. Tous ceux qui s'y intéressaient, ou presque, ont abandonné. Et pourtant, la douleur, naturellement, ne va pas diminuer avec le vieillissement de la population.

3.3. Les anesthésiques généraux

Parmi les deux ou trois types de médicaments les plus importants au monde figurent les anesthésiques généraux, car sans eux la chirurgie moderne n'existerait pas. Rappelons-nous la chirurgie telle qu'elle était faite durant les guerres napoléoniennes, où les gens étaient amputés sur le champ de bataille,

sans anesthésie (et en plus sans antibiotiques) et où les plaies étaient cautérisées au fer rouge !

Les anesthésiques généraux sont des molécules absolument extraordinaires qui, inhalées sous forme gazeuse ou injectées sous forme liquide, font perdre la conscience et la mémoire de l'événement et contribuent ainsi à la diminution de la douleur. Ce phénomène est extrêmement réversible, ce qui est très important, et sa durée est facilement contrôlée.

3.3.1. La découverte des anesthésiques généraux

Les anesthésiques gazeux, inhalés, ne pourraient très probablement plus être découverts aujourd'hui avec les essais cliniques actuels.

Prenons le cas de l'éther, utilisé pour la première fois dans une anesthésie en 1846 (*Figure 9*). Tous les chimistes, à cette époque, avaient certainement noté que l'éther et le chloroforme avaient un effet anesthésique, car ce sont des molécules de solvants, largement utilisées en chimie. Mais c'est une chose de savoir que c'est anesthésiant et une autre chose que de l'essayer sur des patients, ce qui a été fait en 1846 par des dentistes « courageux » qui, les premiers, ont utilisé les anes-



Figure 9

La première anesthésie à l'éther en 1846 par le chirurgien-dentiste W.T.G. Morton.

thésies avec de l'éther pour la chirurgie dentaire.

Ce sont aussi les dentistes qui ont utilisé le chloroforme pour la première fois, et les médecins ont suivi, et dès 1847, la Reine Victoria accouchait sous chloroforme. Ce cheminement initial au début de l'anesthésie ne pourrait plus être réalisé aujourd'hui parce qu'il y a eu ensuite énormément d'accidents d'anesthésie avec l'éther et le chloroforme. L'éther et le chloroforme conduisaient soit à des syncopes blanches, soit à des syncopes bleues. La syncope blanche était due à un arrêt cardiaque, la syncope bleue était due à un arrêt respiratoire. Il y a eu énormément de morts.

Par ailleurs, pour développer un médicament, il faut aujourd'hui comprendre le mécanisme d'action, mission impossible à l'époque. Ce n'est que maintenant qu'on comprend leurs mécanismes d'action et du coup leurs effets secondaires sur le cœur et la respiration.

Mais quand l'éther et le chloroforme sont venus en prescription, il faut bien comprendre qu'il n'existait rien d'autre, et que le choix était d'être opéré avec de l'éther ou du chloroforme, avec les risques que cela comporte, ou ne pas être anesthésié du tout.

3.3.2. Le développement des nouvelles générations d'anesthésiques

Les chimistes ont continué à travailler. Comme la molécule de chloroforme contenait un halogène, les chimistes ont eu l'idée de tester d'autres

gaz contenant des halogènes, et cela a abouti à la découverte de l'halothane, ainsi qu'à d'autres composés halogénés anesthésiants dont il est question dans d'autres chapitres de l'ouvrage *Chimie et cerveau*, le desflurane, le sevoflurane, etc., mais dont, à nouveau, on ne connaissait absolument pas le mécanisme d'action à cette époque.

3.4. La psychopharmacologie

La psychopharmacologie a pour origine une molécule synthétisée par les laboratoires français Rhône-Poulenc, le Largactil®, une molécule qui est toujours utilisée aujourd'hui. Racontons son histoire...

3.4.1. L'histoire extraordinaire des neuroleptiques

L'histoire a commencé avec des molécules cycliques qui s'appellent les phénothiazines (*Figure 10*). Elles sont utilisées dans d'autres applications de la chimie.

Au début du XX^e siècle, on découvre les allergies, et, très peu de temps après, le fait que dans les allergies intervient un composé organique appelé histamine⁶. Par conséquent, l'industrie pharmaceutique de l'époque a naturellement cherché à créer des antihistaminiques, et a fabriqué toute une série de molécules de la famille des phénothiazines, parmi lesquelles certaines qui ont été proposées non pas tant pour l'allergie mais comme « calmant ».

6. Histamine : composé organique engagé dans des réponses immunitaires locales et des réponses inflammatoires.

De fait, les antihistaminiques sont aussi des « calmants ». En 1950, un dérivé chloré appelé chlorpromazine (**Figure 11**) est synthétisé par Rhône-Poulenc, et, en 1951, le médecin et neurobiologiste Henri Laborit, un médecin militaire, décide de prescrire cette molécule qui donne une indifférence à l'environnement et une tendance au sommeil. Il décide de l'utiliser en chirurgie dans un cocktail anesthésique. Il observe que ses patients réagissent positivement, l'environnement de la salle de chirurgie ne leur fait plus peur, et tout se passe beaucoup mieux.

Un an après, Jean Delay et Pierre Deniker⁷ à Paris commencent à tester la chlorpromazine chez des patients psychotiques, et ils observent une amélioration des confusions mentales, des hallucinations, des délires et des psychoses. Fin 1952, cette molécule est appelée Largactil® (ce qui signifie un large spectre) est commercialisée. C'est le début de la psychopharmacologie. On traite avec le Largactil® des patients qui, sans ce traitement, seraient probablement restés toute leur vie dans ce qu'on appelait des asiles d'aliénés. C'est une révolution dans le domaine de la psychiatrie. En 1955, soit simplement cinq ans après la synthèse de la molécule, cinq millions de patients sont traités dans le monde, ce qui est un succès d'une rapidité extraordinaire. En effet, actuellement, entre 2015 et

2020, on aurait tout juste le temps de remplir les papiers pour commencer l'étude clinique et la mener jusqu'à la fin d'une phase I. Ce médicament est toujours utilisé.

Ce médicament, ainsi que ses successeurs modifiés chimiquement pour éliminer des effets secondaires ou pour les rendre plus spécifiques vis-à-vis de certains symptômes, ont beaucoup servi pour l'exploration du cerveau, en particulier pour l'exploration de ses systèmes dopaminergiques.

Ce médicament n'aurait très probablement pas pu être développé aujourd'hui parce l'un des effets secondaires est le syndrome malin, une hyperthermie mortelle qui a créé dès l'année 1952 un grand nombre de décès, en particulier aux États-Unis. Par ailleurs, ces médicaments ont aussi des effets nocifs sur les cellules sanguines, et ils donnent des arythmies cardiaques qui peuvent être mortelles.

Comment traiter les maladies mentales les plus graves ? Sans prendre aucun risque ou en prenant des risques ? Aujourd'hui, on n'accepterait plus de prendre ces risques, et ces molécules ne seraient pas développées

3.4.2. Le traitement de la mania-co-dépression

La schizophrénie touche environ 1 % de la population, et la mania-co-dépression entre 1 et 3 %. Les personnes qui souffrent de mania-co-dépression passent par des phases d'euphorie maniaque et par des phases de dépression profonde.

Le traitement n°1 de la mania-co-dépression repose

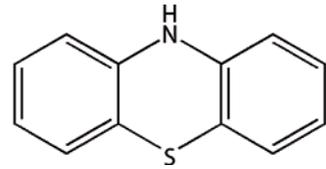


Figure 10

Phénothiazine, structure de base d'antihistaminiques développés dans les années 1940.

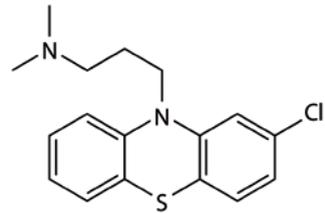


Figure 11

La chlorpromazine (Largactil®), synthétisée en 1950 pour calmer au départ les douleurs pendant la guerre... un succès mondial.

7. J. Delay et P. Deniker sont deux psychiatres ont travaillé sur une classification des médicaments psychotropes.

sur le lithium. Pourtant aujourd'hui, il est probable qu'aucune entreprise pharmacologique ne développerait le lithium, tout simplement parce que ce composé ne peut pas être breveté, et ce ne serait donc pas rentable. Et si ce n'est pas rentable, on ne le développe pas.

L'histoire de la découverte du traitement au lithium est elle aussi une histoire qui ne se reproduirait pas aujourd'hui. Elle commence en 1949 en Australie avec John Cade, psychiatre et fils de psychiatre. Il pense que la maniaque-dépression est une maladie transmissible, et pour le prouver, il décide d'injecter à des cobayes de l'urine de patients maniaque-dépressifs, mais pour des raisons qui seraient un peu longues à expliquer, il décide d'injecter l'acide urique. Mais l'acide urique en présence des ions calcium de notre corps forme des cristaux d'urate de calcium. Pour éviter la formation de ces cristaux d'urate de calcium, il décide de traiter l'urate de calcium par du lithium pour former de l'urate de lithium qui est au contraire soluble. Il l'injecte à ses cobayes et il observe que ceux-ci sont beaucoup moins excités. Il se rend compte ensuite que ce n'est pas dû à l'urate mais au lithium : c'est le début de l'utilisation du lithium dans le traitement de la maniaque-dépression.

Cependant, le lithium est un métal extrêmement toxique, en particulier pour les reins, et pour cette raison, l'utilisation du lithium a marqué un long temps d'arrêt. On peut l'utiliser à nouveau depuis de nombreuses années avec un

minimum de risques car on sait mesurer extrêmement rapidement le lithium contenu dans le sang des malades maniaque-dépressifs, ce qui permet de beaucoup mieux doser son utilisation.

3.5. Quand les traitements atteignent leurs limites

3.5.1. L'accident vasculaire cérébral

Les accidents vasculaires cérébraux touchent environ 130 000 personnes par an en France. Un certain nombre survivent, certains en décèdent, et plus de la moitié des personnes qui ont un accident vasculaire cérébral perdent une partie de leurs fonctions motrices et/ou de leurs fonctions cognitives. Avec l'augmentation de durée de vie, le diabète, l'obésité, l'hypertension, le nombre d'AVC ne peuvent qu'augmenter. L'AVC est la cause n°3 de décès dans les pays développés et la cause n°1 de handicap.

Et il n'existe pas de vrai médicament pour la plupart des patients pour éliminer les conséquences d'un l'AVC.

Certes, on prescrit aux patients à risque identifié des statines contre le cholestérol, et de l'aspirine à faible concentration (le Kardégic®) pour lutter contre des tendances à la coagulation, mais cela n'empêche pas les 130 000 AVC par an. Si un caillot se forme quelque part dans le cerveau, il faut arriver en moins de quatre heures à l'hôpital et faire partie d'une population adéquate pour espérer qu'on puisse déboucher le vaisseau obstrué avec une

molécule, sorte de « débouche tout », qui est une enzyme (le TPA), mais le traitement n'est pas miraculeux. Il ne peut aujourd'hui être administré qu'à une petite fraction de patients, au mieux sur 5 % à 10 %, et les effets de cette administration ne sont pas toujours complètement positifs.

L'accident vasculaire cérébral, c'est naturellement un vaisseau qui se bouche, mais il peut aussi y avoir des vaisseaux qui éclatent. Le vaisseau qui se bouche est situé dans une région désignée dans la **Figure 12** comme étant le cœur de l'accident vasculaire cérébral dans laquelle les cellules meurent presque tout de suite. Autour de cette région, il y a un halo de pénombre où l'irrigation sanguine des cellules est diminuée. Le problème essentiel est de savoir si les cellules de cette zone de pénombre vont survivre ou non. Si elles ne survivent pas, naturellement le handicap sera considérable.

Jusqu'à présent, tous les essais cliniques sur des molécules en vue d'un traitement de l'AVC (plus de cent) ont échoué, et sachant que chaque essai coûte un minimum d'un demi-milliard d'euros, cela représente des pertes considérables pour les entreprises pharmaceutiques.

Au cœur de l'ischémie⁸ (**Figure 12A**), les cellules (en zone rouge) sont mortes, et de ces cellules partent les

médiateurs de la mort cellulaire, qui ont déjà détruit les cellules de la zone rouge (le glutamate, les radicaux libres, le potassium, etc.).

L'objectif majeur de l'industrie pharmaceutique a été jusqu'ici de bloquer ces médiateurs de la mort cellulaire, pour éviter que les cellules de la zone périphérique de pénombre (en violet) ne meurent elles aussi en utilisant des molécules anti-glutamate, anti-radicaux libres...

On a encore peu travaillé sur l'autre aspect qui consiste à trouver des molécules capables d'être des médiateurs de réparation neuro-vasculaire, car il ne faut pas simplement remplacer les cellules neuronales disparues, il faut aussi réparer les vaisseaux sanguins qui les alimentent, ainsi que les cellules gliales⁹ dans cette zone de pénombre.

Par conséquent l'idée à la base du développement de médicaments pour traiter l'AVC est de trouver un cocktail de molécules qui à la fois protègent la zone de pénombre et surtout stimulent la réparation.

9. Les cellules gliales se situent entourent les neurones et participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique en leur fournissant des nutriments et en éliminant leurs déchets. Ces cellules produisent par exemple la myéline, une substance qui sert d'isolation des fibres nerveuses (l'altération de la production de myéline engendre par exemple la sclérose en plaques) et permet une transmission plus rapide du signal électrique. Voir aussi le **Chapitre de Y. Agid**, dans *Chimie et cerveau*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2015.

8. L'ischémie désigne la souffrance d'un organe ou d'un tissu consécutive à l'interruption de tout ou partie de la circulation artérielle à destination de cette partie anatomique.

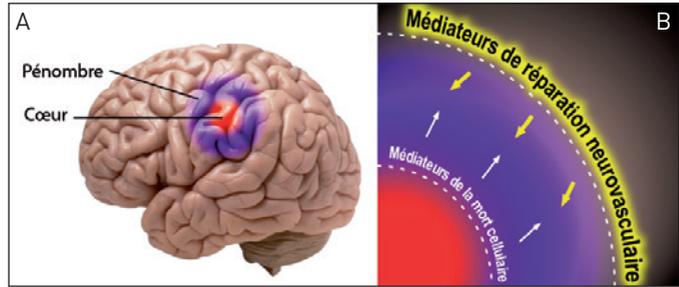


Figure 12

L'accident vasculaire cérébral.

A) Zones des cellules touchées par l'AVC (ischémie) ; B) zoom sur la zone cœur de l'infarctus et sur la zone de pénombre où il faut neutraliser les médiateurs de la mort cellulaire et réparer les vaisseaux sanguins et les cellules de la zone gliale.

Le système nerveux est capable, dans une certaine mesure, de s'auto-réparer. Dans le système nerveux, il existe une centaine de milliards de neurones, mais deux régions spécifiques du système nerveux sont capables de produire quelques milliers de cellules par jour qui ont la propriété spécifique d'aller réparer. On sait aujourd'hui que la production de ces cellules réparatrices augmente naturellement dans le cas d'un accident dans le système nerveux : AVC, épilepsie, traumatisme. L'espoir est donc d'augmenter la production et l'efficacité de ces cellules réparatrices, mais cela ne peut bien sûr être réalisé à partir d'une seule molécule. Nous essayons avec un certain succès de développer pour cela les extraits provenant de la médecine chinoise et comprenant un cocktail de molécules actives.

3.5.2. Le traumatisme crânien

Le traumatisme crânien est lui aussi un sujet d'actualité. Il

ya plus de 50 000 personnes par an en France qui entrent à l'hôpital avec un traumatisme crânien. Le traumatisme est la cause n°1 de mortalité pour les personnes de moins de trente-cinq ans, causé par le sport, les chutes pour les enfants, et les accidents des véhicules à deux roues... !

Le traumatisme crânien, c'est par exemple un impact au niveau du front. Sous l'effet du choc, le cerveau se balancera dans la boîte crânienne, ce qui conduira à un nouvel impact à l'arrière du crâne et ainsi de suite. Ces allers-retours successifs entraîneront des ruptures d'axones et des ruptures de vaisseaux.

Actuellement, le traitement d'un traumatisme cérébral se limite à placer la personne dans un coma artificiel, c'est-à-dire à ralentir tout le métabolisme du cerveau, et à attendre en espérant que cela va s'arranger ! Dans ce domaine important, il n'y a plus ou presque de recherche pour développer de nouveaux

médicaments. Un nouveau médicament devra : 1- réparer les axones et les vaisseaux cérébraux ; 2- réparer les fuites de la membrane qui entoure le cerveau ; 3- éliminer les œdèmes ; 4- lutter contre l'inflammation.

Le développement d'un médicament a presque toujours été conçu jusqu'ici comme la recherche d' « une molécule magique pour une cible magique », alors que dans ce cas,

les cibles sont bien évidemment multiples, et c'est généralement le cas dans toute une série de maladies psychiatriques et neurologiques.

Il est impensable aujourd'hui de ne pas avoir recours à des mélanges de molécules, et, le concept de molécule magique pour une cible magique a probablement eu une part importante dans l'échec des développements cliniques de ces dernières décennies.

Les médicaments de demain pour le cerveau : les problèmes à surmonter

Le problème est de savoir si et comment il sera possible de développer dans l'avenir de nouveaux médicaments en psychiatrie et en neurologie, connaissant l'incidence énorme de ces pathologies dans la population générale et sachant qu'elles n'iront pas en décroissant.

Le premier problème se situe dans la structure même de la grande industrie pharmaceutique et dans sa financiarisation. Les essais cliniques, par ailleurs, sont devenus « savants », ils consistent à faire des statistiques. Si quelques pourcents des patients sont gravement affectés par le médicament alors celui-ci est supprimé du marché, cela est facile à déterminer. Par contre, si 5-10 % des patients bénéficient du traitement, l'essai clinique, tel qu'il est conçu aujourd'hui, ne pourra souvent pas les identifier. Le principe de précaution enfin nous concerne tous. Notre société veut avoir des médicaments miracles pour des pathologies très sévères, voire aujourd'hui incurables... mais sans prendre de risques.

Les progrès extraordinaires réalisés dans les dernières décennies dans la compréhension

du système nerveux n'auraient jamais pu être imaginés, même par les meilleurs spécialistes ; par conséquent ma projection relativement pessimiste sur l'avenir proche pour la découverte de nouveaux médicaments est peut-être aussi une projection complètement fautive, et un certain moment viendra, peut-être, où, une rupture issue des progrès de la recherche ou de la conception des essais cliniques changera de façon radicale les coûts impliqués et la méthodologie du développement classique, et permettra de soigner finalement un nombre raisonnable des maladies du système nerveux qui sont aujourd'hui orphelines de traitement.

Remerciements

La plupart des figures présentées dans cet article ont été réalisées avec la collaboration indispensable, experte et artistique de Franck Aguila que je remercie chaleureusement.