

Transcription de la 526^e conférence de l'Université de tous les savoirs donnée le 23 janvier 2004

Yves Agid « L'impact des neurosciences sur les thérapies »

L'Europe comporte 400 millions d'individus, dont 17 % ont plus de 65 ans, et représente la population la plus touchée par les maladies neurodégénératives, telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. Il existe beaucoup d'autres pathologies neurologiques, telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'épilepsie ou la sclérose en plaque. Ces maladies posent des problèmes de santé publique, mais aussi des problèmes socio-économiques. La maladie d'Alzheimer, qui concerne cinq millions de personnes en Europe, entraîne une dépendance totale trois à cinq ans après le début de la maladie et un coût d'environ 80 milliards d'euros par an. Au total, ces maladies neurologiques sont fréquentes, et coûtent plus de 300 milliards d'euros par an à la communauté européenne, ce qui peut paraître énorme, mais qui représente cependant moins que le coût des problèmes psychiatriques. Des dizaines de millions de personnes endurent des dépressions, des angoisses, 4 millions souffrent de psychoses (schizophrénie, délires,...). Les traumatisés de la route représentent quant à eux 1,7 million de nouveaux patients chaque année en Europe. Que peut faire la médecine pour soulager tous ces patients sur le plan neurologique ?

La première chose que le médecin apporte à son patient tient à la relation particulière qu'ils entretiennent ensemble. Tout bon médecin est un psychothérapeute qui s'ignore. Si la psychiatrie, la psychologie ou la neuropsychologie, sont des sciences très importantes dans la vie courante, elles le sont encore plus en médecine. Il y a d'ailleurs une analogie entre la psychothérapie et l'effet *placebo* (du latin je plairai). Cet effet existe dans tout médicament. Le *placebo* est une substance inerte administrée pour son effet psychologique. Il n'a, de manière remarquable, d'effet que lorsque le patient et le médecin ont une confiance parfaite dans son action. On dit que 40 % des médicaments prescrits dans en France sont d'ailleurs des *placebo*. Une expérience très classique illustre cet effet. Des étudiants en médecine reçoivent un comprimé parmi deux, l'un présenté comme sédatif et l'autre comme stimulant, mais ne contenant en réalité qu'une substance inactive. Plus des deux tiers des étudiants ayant reçu le « sédatif » ont déclaré avoir sommeil, et ceux ayant pris deux comprimés avaient plus envie de dormir que ceux qui n'en avaient pris qu'un. Un tiers de l'ensemble du groupe a signalé des effets secondaires, tels des maux de têtes, un picotement des extrémités, ou une démarche titubante. Trois étudiants seulement sur 56 n'ont ressenti aucun effet ! Cela prouve que l'acte médical, le fait de donner un médicament, n'a de sens que dans un contexte médecin/malade,

ce que les médecins, parfois débordés, mais aussi les patients, ont tendance à oublier. Une relation médecin/patient de qualité est une chose absolument fondamentale.

Il y a encore une trentaine d'années, le cerveau était vu comme une boîte noire, dans laquelle personne ne pouvait ni ne voulait regarder. Nous verrons que le cerveau est en effet une structure extraordinairement complexe. On commence cependant aujourd'hui à comprendre ce qui se passe dans un cerveau, normal ou anormal. Cette connaissance pourrait nous permettre d'agir de manière sélective sur les dysfonctionnements du cerveau malade. Le cerveau humain pèse en moyenne 1350 g (celui de Lord Byron pesait 2,3 kg, et celui d'Anatole France, supposément le plus grand QI ayant jamais existé avec Voltaire, 900 g). Le cerveau est formé de deux hémisphères, chacun divisé par convention en quatre lobes, qui tirent leur nom des os du crâne qu'ils recouvrent : les lobes frontal, pariétal, temporal et occipital. Le cerveau humain est constitué de 100 milliards de cellules nerveuses. Chaque neurone présente des branches (des axones et des dendrites) qui ont chacune à leur extrémité des petites spicules sur laquelle sont établis en moyenne 10 000 contacts avec les cellules voisines. Le cerveau est donc un véritable réticulum. Chaque cellule nerveuse émet environ 1000 signaux par seconde. Par conséquent 10^{18} signaux sont véhiculés dans le cerveau chaque seconde, soit un milliard de milliard de signaux ! Vu de l'intérieur, le cerveau se présente comme une couche de cellules périphériques (le cortex cérébral) d'où des faisceaux de cellules nerveuses envoient des prolongements (projetent) vers les structures profondes du cerveau, que l'on appelle les noyaux gris centraux, ou les ganglions de la base. Différentes zones fonctionnelles ont été identifiées dans le cerveau : celle qui permet d'accomplir un acte moteur, la partie associative qui sous tend la fonction intellectuelle et le cortex dit limbique, qui contrôle les émotions. Chaque zone projette de manière spécifique vers la zone correspondante dans les structures profondes. Ces régions ne sont cependant pas cloisonnées : comment expliquer une fonction aussi extraordinaire que l'émotion déclenchée en voyant un tableau de Botticelli ?

Une cellule nerveuse peut mesurer un mètre de long : c'est le cas de cellules dont le noyau se trouvent dans la moelle, et l'extrémité de l'axone dans un orteil par exemple. Dans le cerveau, un neurone se trouvant dans une structure et projetant dans une autre émet aussi au cours de son trajet d'autres prolongements vers d'autres structures. Ce n'est pas un vecteur qui transmet une seule information à une cible unique : il reçoit des milliers d'afférences, et distribue son information électrique à une multitude d'endroits différents. L'arborescence des prolongements des neurones est d'une grande complexité, et les lois qui régissent l'établissement de ces réseaux ne sont pas encore parfaitement comprises. Les extrémités des

prolongements des neurones contactent d'autres cellules nerveuses et présentent un métabolisme cellulaire extrêmement compliqué : des milliers ou dizaines de milliers de voies de transduction de signaux différentes, des récepteurs par milliers modulé par des neuromédiateurs. La vision que nous avons de ces mécanismes n'est encore que fragmentaire. Il réside donc un *hiatus* entre la connaissance que nous avons du cerveau dans son ensemble et au niveau cellulaire alors que tout est relié physiologiquement. Si on veut imaginer des traitements futurs pour le malade, il faut comprendre comment il fonctionne, c'est à dire quelles sont les lois physiologiques qui vont permettre à l'information d'être émise et reçue. Comment des paroles, lorsqu'elles arrivent au cerveau, sont-elles intégrées, mémorisées, et provoquent-elles une réponse, que nous en ayons conscience ou non ? Les bases cellulaires de la mémoire, du langage et du subconscient commencent à être décortiquées et nous allons notamment voir des exemples illustrant notre compréhension de mécanismes contrôlant des phénomènes d'une part moteurs et d'autre part psychologiques.

Que se passe-t-il dans notre cerveau lorsque l'on bouge le pouce ? Il faut avoir l'idée de le faire, sélectionner le programme moteur (qui implique en fait tous les muscles de l'organisme car lorsque le bras est levé, le corps entier est mobilisé, ce qui est fait de manière subconsciente), le préparer à partir et exécuter le mouvement. C'est donc un problème sensori-moteur très cognitif. La neuro-imagerie, notamment l'IRM, permet de commencer à élucider ces étapes, en repérant les zones activées par une action. Les ganglions de la base s'allument ainsi lors de la préparation du mouvement. Lors de l'exécution, d'autres zones sont activées, et les ganglions de la base s'éteignent. Tout se passe très rapidement : 30 ms sont nécessaires pour qu'un signal aille de la moelle au pouce. Même si les échelles de temps sont beaucoup plus grandes que dans le domaine informatique (0,0003 ms pour la transmission d'un signal), l'homme parle et pense très vite.

Si un mouvement comme celui-ci est contrôlé, il peut aussi arriver que des pathologies entraînent des mouvements involontaires : les dyskinésies. Si tous les circuits qui permettent de réaliser ce mouvement sont connus, il doit être possible d'agir sur l'étape qui fonctionne mal. Dans certains cas les médicaments peuvent supprimer des symptômes, mais un médicament prescrit pour une petite défaillance à un endroit donné du cerveau diffuse dans tout le cerveau, ce qui provoque des effets secondaires. Un patient atteint de la maladie de Parkinson est gêné dans ses déplacements, il est très lent. Lorsqu'il est traité par de la dopamine, l'absence de mouvement fait place à la frénésie, l'hyperkinésie. Pour éviter ces complications, il est aussi possible d'aller directement à l'endroit défectueux. Pour ce faire,

des électrodes stimulantes reliées à une pile, un pacemaker placé sous la clavicule, sont implantées dans une structure très profonde du cerveau, large de quelques millimètres (le noyau subthalamique). Le traitement de malades de Parkinson par cette technique pointue leur a permis de retrouver des mouvements normaux. Malheureusement cette technique ne permet de soulager que 5 % des cas de maladie de Parkinson, mais elle représente un énorme progrès scientifique : grâce à la connaissance parfaite de la physiopathologie, c'est-à-dire des bases neuronales des circuits altérés, et de ce pourquoi ils sont non fonctionnels, la vie de patients a été transformée.

La connaissance avance aussi dans le domaine du traitement par le cerveau des mécanismes émotionnels, notamment grâce à l'étude de patients présentant des pathologies atypiques. Prenons l'exemple d'un homme de 45 ans, opéré à deux reprises pour une grosse tumeur du cerveau. Quelques temps après l'opération, ce patient a commencé à collectionner les télévisions dans sa cave, sa chambre, sa salle de bain et jusque dans les tuyaux d'aération de son appartement. Cet homme était pourtant normal, malgré une légère apathie : son QI était tout à fait usuel et il vivait en famille. L'IRM a en fait montré une lésion très limitée des deux cotés du cortex limbique, dans une zone jouxtant l'ancienne place de la tumeur, expliquant ainsi ses troubles psychiques. Il existe des malades psychiatriques qui ont des lésions organiques du cerveau.

Ces cinq dernières années de nombreuses études non pathologiques ont été menées. Des patients sains sont placés dans des situations provoquant une émotion simple, et une IRM est réalisée pour observer les zones du cerveau qui s'activent. Lors d'une expérience, les témoins sont confrontés à deux photos d'une personne attrayante, la seule différence entre les deux images étant le fait que le sujet de l'image semble regarder le témoin ou non. Cela provoque donc une émotion élémentaire. Les régions du cerveau allumées dans le premier et le second cas sont soustraites. La seule zone activée uniquement dans le second cas est une petite structure se trouvant avec d'autres à la base du cerveau, l'ensemble contrôlant les émotions : le striatum ventral. Ces structures existent aussi chez les reptiles, et jouent un rôle dans les activités automatiques motrices, psychiques, et intellectuelles. De la même manière qu'il existe des structures nous permettant d'avoir une activité motrice inconsciente (on peut parler tout en conduisant), nous avons un inconscient psychique. Il est intéressant de noter que ces structures très anciennes s'activent pour une émotion aussi subtile.

De la même façon, des expériences ont été menées sur des singes avec une électrode implantée dans une unique cellule du cortex préfrontal. Ces singes apprennent à réaliser une action pour recevoir une récompense. L'enregistrement du neurone permet d'évaluer si ce

neurone est actif ou non. Si la tâche est complexifiée et oblige le singe à effectuer un raisonnement abstrait, cette cellule nerveuse s'active de manière spécifique. Ce neurone encode donc des règles abstraites. La compréhension du cerveau dans ses grandes fonctions commence aussi à se faire à l'échelle cellulaire.

Une cartographie assez précise des circuits de cellules nerveuses activés et des fonctions aussi complexes que ce que l'on vient de décrire peut ainsi être réalisée. C'est très simplificateur dans la mesure où l'allumage de ces structures ne signifie pas forcément qu'elles sont un centre intégrateur.

Les malades présentant des désordres psychologiques dramatiques sont pour le moment traités avec des médicaments (anti-dépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques) mais cela représente une véritable camisole chimique. Chez des patients présentant un dysfonctionnement de l'attraction ou de la récompense (comme chez les toxicomanes, les pédophiles), on peut imaginer repérer les circuits de cellules participant à ces grandes fonctions intellectuelles et ici émotionnelles, affectives, pour trouver un médicament avec une action très sélective sur le circuit cérébral défectueux. Sans revenir au désastre de la psychochirurgie, on pourrait transposer ce qui a été fait sur les malades de Parkinson, c'est-à-dire l'utilisation d'une technique réversible, qui ne donne pas d'effet secondaire et qui est adaptable. Le développement d'une neurochirurgie du comportement, qui est actuellement du domaine de la recherche, peut se concevoir, dans des cas d'extrêmes sévérités et dans des conditions éthiques et juridiques réglementées. Il pourrait être possible par exemple de modifier de manière sélective des circuits de neurones pour soulager les patients.

Quelles disciplines sont mises en œuvre pour soulager les patients ? La neurophysiologie permet de comprendre le fonctionnement ou le dysfonctionnement des réseaux nerveux. Des préparations *in vitro*, des tranches de cerveau contenant quelques millions de neurones constituent des modèles simplificateurs. Des techniques très performantes sont mises en œuvre pour comprendre, par exemple, le phénomène épileptique et trouver des médicaments. Il faut cependant tenir compte du fait que les réseaux de neurones ne sont pas rigides comme un câblage informatique, mais peuvent se reconfigurer. Ce sont des assemblages plastiques, où les cellules repoussent et établissent de nouveaux contacts, contrairement à ce que l'on croyait dans le temps. Chaque cellule a de plus une mémoire personnelle. Il faut tirer profit de toutes ces propriétés pour essayer de soulager les malades avec des thérapeutiques adaptées pour chacune des cellules. D'autres disciplines telles que les neurosciences cognitives, la robotisation, l'informatique, la modélisation, la psychologie,

l'anthropologie, la sociologie, la neuropsychologie et bien d'autres ont énormément à apporter au patient, et c'est un drame qu'existe un tel hiatus entre la faculté des lettres et celle des sciences. Des programmes de recherche en commun sont nécessaires. Les neurosciences cognitives tirent profit de l'avantage de l'homme par rapport aux modèles cellulaires ou animaux, du fait qu'il peut s'exprimer, ce qui procure des informations précieuses sur le vécu des individus et leur souffrance. La neuro-imagerie permet en outre de mesurer le volume du cerveau de certaines structures, leur fonction, d'étudier leur anatomie, voire leur chimie par spectro-IRM. La sémiologie (l'étude des signes cliniques de la maladie) est une science moins connue, mais apporte énormément, et permet de faire des diagnostics et de trouver des thérapeutiques originales.

Nous venons de montrer comment progresse notre compréhension du fonctionnement du cerveau à l'échelle des comportements, de son organisation et de son anatomie. Dans quelle mesure cela permet-il de trouver des médicaments ou des thérapies pour soulager les symptômes des malades, guérir, prévenir ou réparer ?

A l'heure actuelle, des vaccins, préviennent certaines maladies mais pas celles du cerveau.

Les seuls outils disponibles pour guérir les maladies sont les antibiotiques. En outre, la chirurgie permet de réparer les fractures, et de retirer les tumeurs. Néanmoins, la médecine actuelle ne sait arrêter l'évolution ni du diabète, ni de l'athérosclérose, ni d'aucune maladie neurodégénérative, même s'il est possible de soulager certains symptômes.

La neurodégénérescence est le résultat de deux phénomènes : une mort cellulaire d'une part sélective (des neurones dopaminergiques dans le cas de la maladie de Parkinson) et d'autre part lente, mais plus rapide que le vieillissement normal d'une cellule. Une cellule peut mourir de deux manières : quand un tissu est brûlé, ou quand un abcès se forme, les cellules qui le composent meurent par nécrose, mais, dans les cas naturels, la cellule se suicide pour mourir, elle entre en apoptose. La plupart de nos neurones vivent toute notre vie, les cellules nerveuses ne meurent que très peu. Cependant leurs capacités diminuent. Dans la substance noire des patients atteints de Parkinson se trouvent trois types de neurones : des neurones sains vieillissants, quelques neurones en apoptose qui meurent en quelques jours et surtout des neurones malades, en état d'affaiblissement pathologique, qui meurent en quelques mois. En tant que pharmacologue, quel mécanisme analyser pour combattre pour arrêter l'évolution de la maladie ? Le vieillissement normal, l'apoptose, la mort pathologique ? Un grand nombre d'équipes travaillent sur l'apoptose, qui ne concerne pourtant qu'une petite partie de la mort cellulaire dans cette maladie.

La biologie moléculaire à notre disposition permet d'identifier et de comprendre le rôle des gènes qui codent les protéines, à la base de la vie cellulaire, et de leurs mutations.

L'avancement actuel des connaissances montre cependant que le même gène peut être responsable de différentes maladies, et une même pathologie peut être causée par différents gènes. Il existe par exemple une maladie génétique dominante pour laquelle plus de quarante gènes ont été mis en cause. Il a été identifié une protéine (une ligase du protéasome) impliquée dans la nécessaire dégradation des protéines de la cellule qui est absente dans l'une des multiples formes de la maladie Parkinson. Néanmoins cette découverte ne permet pas de prévoir dans quel délai il sera possible de guérir la maladie. La compréhension d'une mutation et l'identification de la protéine anormale permettent d'attaquer la maladie sur un point précis mais chaque protéine a de multiples partenaires, ce qui rend la recherche encore plus difficile. La biologie cellulaire envisage de modifier de manière spécifique le comportement de certaines cellules. Cependant les cellules malades ne représentent qu'une fraction de l'ensemble de l'organisme, et il est difficile de trouver des animaux mimant exactement les pathologies. Dans le cas de la maladie de Parkinson, les patients sont par exemple traités avec de la dopamine, ce qui permet de rétablir la transmission dopaminergique des cellules atteintes. D'autres médicaments comme les anxiolytiques ou les neuroleptiques modifient de manière connue le fonctionnement de certains neurones assez spécifiquement. Des thérapies utilisant des facteurs trophiques sont à l'étude. Ces substances produites naturellement au cours du développement du système nerveux favorisent la repousse neuronale.

La thérapie génique a pour objectif de travailler directement au niveau des gènes. L'idée est de remplacer le gène défectueux, *in* ou *ex vivo*. Dans le premier cas, l'objectif est de greffer le gène normal sur un vecteur particulier introduit dans le cerveau pour que l'échange de gènes se produise. Dans le second cas, il s'agit de modifier des cellules en culture et de les greffer par la suite. La thérapie cellulaire est envisagée de la même manière, dans l'optique de greffer de nouvelles cellules. L'ARN interférent a pour but d'agir sur l'intermédiaire entre le gène et la protéine

Ces concepts sont très intéressants sur le plan théorique, mais le cerveau est contrairement à beaucoup d'autres organes composé de tant de cellules différentes, dont on connaît mal les interactions, qu'il est chimérique de vouloir passer trop vite de la boîte de Petri à l'homme.

La recherche scientifique doit concilier beaucoup d'impératifs à commencer par assurer une synergie entre des recherches cognitives et appliquées. La société a besoin, entre autre, de recherche finalisée, et il faut en même temps assurer la liberté de créer et la

8 12/03/2007 5:07

rentabilité industrielle. C'est le défi de l'interaction entre recherche fondamentale et recherche clinique. La recherche en neurosciences pose en outre des problèmes particuliers. Toutes ces études sont chères, et cela soulève des questions morales à l'échelle mondiale lorsque l'on sait que la tuberculose, le paludisme et le sida tuent par millions dans les pays en voie de développement. Dans les pays développés, les associations contre les maladies rares sont très puissantes, et trouvent beaucoup d'argent sur des sujets très spécifiques. Ainsi le budget de fonctionnement du Téléthon est supérieur à celui de l'INSERM ! Pour finir, la recherche sur le cerveau pose naturellement des problèmes éthiques considérables.