

Table ronde N° 4 : Médicaments neuroprotecteurs, neurogenèse, définitions, évaluations pré-cliniques, cliniques, guidelines...

Modérateur « académique » : Brigitte ONTENIENTE

Modérateur « industriel » : Pierre LESTAGE

Coordinateur : Régis BORDET

1. Introduction

Le concept de neuroprotection a principalement émergé avec l'idée qu'il était possible de protéger le cerveau lors d'une agression ischémique par des moyens pharmacologiques. Le développement de cette stratégie, qui repose sur l'identification de quelques voies physiopathologiques à moduler par des agents sélectifs, a conduit à l'évaluation pré-clinique de plusieurs centaines de molécules, avec des résultats très positifs sur les différents modèles animaux d'ischémie cérébrale. Près d'une centaine de molécules à visée neuroprotectrice ont été évaluées cliniquement, sans qu'aucune ne voie son développement aboutir à un enregistrement. Les raisons de ces échecs répétés ont été maintes fois analysées ; elles impliquent tous les acteurs de l'enchaînement recherche expérimentale-industrie-clinique. Des propositions de recommandations ont été faites par différents comités pour harmoniser le développement pré-clinique et clinique dans le souci d'aboutir à la démonstration d'une efficacité. En dépit de ces efforts, ces échecs ont conduit à une remise en question de cette stratégie thérapeutique pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et à un désengagement de l'industrie pharmaceutique, suivi de celui du monde académique.

Paradoxalement, le concept de neuroprotection s'est développé dans d'autres champs de la pathologie neurologique (maladies neurodégénératives, sclérose en plaques, épilepsie), comme de la pathologie psychiatrique (schizophrénie, dépression). Ce développement s'est fait soit à partir de la recherche de propriétés neuroprotectrices additionnelles pour les médicaments existants, soit par la caractérisation d'agents pharmacologiques capables de moduler les mécanismes étiopathogéniques ou physiopathologiques caractérisés dans ces pathologies. Pourtant, tout comme pour les AVC, cette démarche se heurte à une difficulté à aboutir à l'objectif. Les échecs des essais cliniques effectués avec les facteurs neurotrophiques, molécules neuroprotectrices par excellence, restent dans toutes les mémoires.

Ce constat nous a conduit à poser la question de la pertinence du concept de neuroprotection au niveau clinique : faut-il privilégier la recherche et le développement d'agents neuroprotecteurs identifiés pour s'opposer aux mécanismes physiopathologiques des maladies neurologiques et psychiatriques en améliorant la translation vers leur application thérapeutique, ou faut-il privilégier l'amélioration et le développement de traitements symptomatiques ? Cette question mérite d'autant plus d'être posée qu'émergent de nouvelles stratégies (neurogenèse, neuroréparation) qui sont étroitement liées au précédent. Cette réflexion a été conduite selon plusieurs axes :

(i) Le concept de neuroprotection a-t-il encore une pertinence au niveau clinique ? Quelle est sa place au sein des autres stratégies thérapeutiques ? Quels en sont les champs pathologiques d'application ?

(ii) Comment la démarche pré-clinique doit-elle s'organiser pour aboutir à des molécules ayant des chances en clinique ?

(iii) Comment doit être menées l'évaluation clinique pour concilier les chances de démontrer un effet et la pertinence thérapeutique de cet effet ?

(iv) Quelles propositions peuvent être faites pour que la recherche publique et privée dans ce domaine reste visible à l'échelon européen ?

2. Définition de la neuroprotection, validation du concept

Sur le plan pré-clinique, la neuroprotection n'est plus un concept. Il s'agit d'une évidence quantifiée et dont les mécanismes sont identifiés. La définition donnée par le Larousse indique qu'elle concerne la protection du neurone, que l'on peut étendre à l'ensemble du tissu nerveux.

Selon cette définition, la neuroprotection est difficilement identifiable au niveau clinique par les techniques d'investigation actuelles. Dans le cas de la maladie de Parkinson, par exemple, il est recommandé, pour prétendre à un effet neuroprotecteur, de démontrer que l'agent médicamenteux

exerce cet effet thérapeutique en utilisant des échelles cliniques qui n'évaluent pas un effet symptomatique (EMA, 1998). L'objectif clinique consiste principalement à montrer qu'un médicament est capable de modifier favorablement le cours évolutif de la maladie, sans préjuger du mécanisme d'action. En ce sens, la neuroprotection reste effectivement un concept, qui n'a pas encore été objectivé et dont l'importance est secondaire par rapport au gain symptomatique.

La place de la neuroprotection reste entière dans la recherche d'outils thérapeutiques et constitue un champ d'investigation important en recherche expérimentale. Elle est en particulier indispensable à la compréhension des mécanismes étiologiques des pathologies du système nerveux et, en corollaire, au développement des nouvelles stratégies thérapeutiques qui doivent être relayées par l'industrie. Avec la mise en évidence récente de propriétés neuroprotectrices d'agents psychotropes, les champs d'applications de la neuroprotection englobent aujourd'hui l'ensemble des disciplines neurologiques et psychiatriques. L'amélioration des techniques d'investigation non-invasive chez l'Homme permettra sans doute de combler l'espace entre expérimental et appliqué.

3. Réorganiser la recherche pré-clinique

Les échecs des essais thérapeutiques effectués dans les AVC avec des molécules validées chez l'animal ont très tôt soulevé le problème de la prédictibilité des modèles expérimentaux. Nécessairement imparfaits, les modèles animaux d'ischémie cérébrale sont pourtant, dans les disciplines neurologique et psychiatrique, les seuls qui reflètent totalement l'étiologie de la pathologie. Dans ce contexte, l'effort doit être mis sur la multiplication des sources d'analyse et des méthodes d'investigation, en particulier en termes d'imagerie et d'évaluation comportementale à long terme.

4. Améliorer la démarche clinique

D'autres efforts sont nécessaires afin de mieux combler le fossé existant entre recherche expérimentale et recherche clinique, ou recherche « d'amont » et recherche « d'aval ». Par définition, le modèle animal mime la pathologie. Son amélioration ne peut donc venir que d'indications fournies par les cliniciens, ce qui souligne la nécessité d'identifier des marqueurs d'évolution naturelle de la maladie à tous ses stades, pro-dromal, précoce, tardif. Un investissement particulier est nécessaire en ce sens.

5. Mobiliser les instances

Les pathologies neurologiques et psychiatriques représentent un problème sociétal grave. A l'échelon européen, (je mettrais les chiffres)... La volonté d'une meilleure coordination des forces structurales et humaines pour développer des molécules thérapeutiques pour ces pathologies est clairement apparue lors de cette table ronde. Les chercheurs du domaine public sont prêts à réorganiser leurs forces pour mettre en commun leurs compétences et développer des réseaux d'analyse à but ciblé. La dichotomie séculaire qui existait avec les cliniciens s'estompe, aidée en cela par la transposition des méthodologies d'un secteur à l'autre. Cependant, la recherche dite « académique » est par essence tributaire de financements qui proviennent du secteur industriel, d'organisations caritatives ou de l'Etat. Le désengagement de l'industrie et l'absence d'associations pour certains secteurs, comme celui, paradoxalement par rapport à son importance, des AVC, font reposer tout le poids de la recherche sur les financements récurrents ou contractuels fournis par les structures de tutelle des grands organismes de recherche et, pour une part encore plus réduite, de l'Université. Ainsi, seul un vrai choix politique de financement de partenariat fort entre les trois partenaires impliqués, chercheurs expérimentaux, industriels et cliniciens, sur des axes guidés par les nécessités sociétales, pourra permettre la réalisation de nos objectifs communs.

Enfin, un certain nombre de modifications s'avèrent nécessaires au niveau de la réglementation des essais et de la législation des brevets. Les industriels font face au renforcement d'une double exigence : celle d'une tolérance au risque très abaissée et celle d'une exigence accrue de l'impact de l'efficacité. La vigilance après commercialisation est renforcée. Les demandes réglementaires sont à clarifier et à harmoniser avec d'autres champs thérapeutiques. La durée des brevets doit impérativement être augmentée pour les pathologies dans lesquelles les critères demandent des développements longs. Ceci est le cas pour les pathologies neurodégénératives, qui évoluent sur plusieurs années, voire dizaines d'années et pour lesquelles le suivi longitudinal s'applique sur une durée difficilement compatible avec les 20 années de protection.