

Une molécule prometteuse contre la dépression sévère

Les travaux d'une chercheuse française ont reçu le prix Marcel-Dassault pour l'innovation en psychiatrie.

SOLINE ROY @iso_sroy

NEUROLOGIE Guérir la dépression par la simple prise d'un médicament, et épargner aux patients les profondes répercussions de la maladie sur leur vie psychique, leurs capacités cognitives et leur vie sociale ? Un rêve que l'on imagine mal devenir réalité, tant cette pathologie psychiatrique est complexe et multifactorielle. Mais il y a urgence à améliorer la prise en charge : 30 % des personnes souffrant de dépression majeure ne répondent pas aux traitements disponibles. Or la maladie est tout sauf rare : plus de 2 millions de personnes en souffrent en France, et elle est en passe de devenir, selon l'Organisation mondiale de la santé, la première cause d'invalidité d'ici à 2030.

Et si la réponse se cachait au cœur même de nos neurones ? C'est la piste qu'a choisi de suivre une équipe de chercheurs français et canadiens. Ils ont développé un nouveau composé qui vaut ce mardi à Jocelyne Caboche, directrice de recherche au CNRS, le prix Marcel-Dassault* 2023 pour l'innovation en psychiatrie. Le lauréat est choisi par un jury international indépendant et le prix, doté de 90 000 euros, est remis chaque année par la Fondation FondaMental.

fonctionnement même du neurone. De façon schématique, pour véhiculer l'information, le neurone utilise des signaux électriques qui cheminent à travers un gigantesque réseau au sein de notre cerveau. Arrivé au « bout » du neurone (au niveau de la synapse), ce signal va libérer des messagers chimiques appelés neurotransmetteurs. Transmis au neurone suivant, ces molécules vont l'exciter, ou l'inhiber, puis être retransformées en signal électrique, et ainsi de suite.

Dans la dépression, on observe un dérèglement de l'émission ou de la réception de ces neurotransmetteurs, principalement la sérotonine (chargée d'équilibrer le sommeil, l'appétit et l'humeur), la dopamine (en jeu dans la régulation de l'humeur et de la motivation) et la noradrénaline (impliquée dans l'attention et le sommeil). Les antidépresseurs classiques ciblent les récepteurs de ces molécules. Problème : ils ont un long délai d'action (au moins quatre semaines pour les principaux d'entre eux) et présentent de nombreux effets secondaires. Plus récente, la kétamine agit plus rapidement mais c'est un dérivé psychédélique qui doit être administré sous étroite surveillance médicale et qui entraîne des risques d'addiction. « On a besoin d'innovation pour les mala-



Jocelyne Caboche, directrice de recherche au CNRS. Avec une équipe franco-canadienne, elle a mis au point un peptide qui, administré à des souris, a amélioré leur réponse au stress. Le prix Marcel-Dassault permettra de commencer les essais chez l'homme.

résiste aux traitements », plaide la Pr Marion Leboyer, psychiatre (université Paris-Est Créteil) et directrice générale de la Fondation FondaMental.

Effet immédiat

En 2018, une équipe franco-canadienne a proposé dans *Nature Medicine* une nouvelle cible thérapeutique : la protéine Elk-1, qui commande l'expression de gènes impliqués dans la régulation de l'humeur. Les chercheurs ont montré que cette protéine est surexprimée en cas de dépression (plus exactement sont surexprimés les ARN messagers qui portent le code génétique permettant de la fabriquer). Ils ont d'abord mené leurs travaux avec des cerveaux de patients dépressifs décédés par suicide en les comparant à ceux de personnes ne présentant pas de maladies mentales, puis sur des souris de laboratoire. Des prélèvements sanguins chez des patients ont montré que les ARN messagers impliqués sont diminués chez les personnes qui répondent au traitement antidépresseur. Outre un possible biomarqueur pour identifier plus vite les patients ne

surtout une nouvelle cible thérapeutique jusque-là inexplorée.

Les auteurs ont mis au point un peptide (une petite chaîne d'acides aminés, semblable à la protéine Elk-1 mais plus courte) nommé Peplk. Greffé à un « cheval de Troie » qui lui permet de pénétrer dans le cerveau et les neurones, il empêche l'activation de la protéine Elk-1. L'administration à des souris adultes a amélioré leur réponse au stress et empêché les altérations comportementales qui lui sont liées, mais sans modifier « les niveaux de base de locomotion ou de mémoire », préservant donc ces fonctions essentielles.

Reste à montrer son efficacité chez l'homme, et c'est tout l'intérêt du prix Dassault : « La somme allouée est loin du total nécessaire, mais cela va nous permettre de commencer les premiers travaux, et c'est un levier très important pour trouver des investisseurs prêts à nous accompagner », insiste Jocelyne Caboche. Elle a cofondé en 2016 la société biopharmaceutique Melkin Pharmaceuticals pour développer le peptide, et espère commencer à tester le produit chez

« à partir de 2027, pour un médicament disponible en 2029 si tout se passe bien ». « Le prix Dassault veut mettre la lumière sur les sociétés qui travaillent dans ce domaine, plaide Marion Leboyer. Il y en a peu, car l'industrie s'est retirée de ce champ. Or on est à un tournant dans la prise en charge et la compréhension de ces maladies avec toute une série de découvertes depuis une dizaine d'années, qui font que l'innovation est possible ! »

Avant cela, il faudra transformer le composé expérimental en véritable médicament, et mener des études de toxicité *in vitro* (sur des cellules hépatiques notamment) puis sur l'animal. « A priori, le peptide est trop fragile pour passer par l'estomac sous forme de comprimé », explique la chercheuse. Il pourrait en revanche être administré par voie intranasale. Les travaux déjà menés semblent indiquer que le produit a un effet immédiat, contrairement aux antidépresseurs classiques. Il faudra en revanche définir combien de temps son efficacité perdure, donc à quel rythme l'administration devra être répétée. ■

* Le prix Marcel-Dassault est reconqué