

Dépression : "40 % des patients ne répondent pas aux antidépresseurs"

Comment améliorer la prise en charge médicale des dépressions sévères ? Entretien avec Jocelyne Caboche, directrice de recherche au CNRS.

C'est une des figures les plus reconnues de la neurobiologie française. Mardi 21 novembre, Jocelyne Caboche, directrice de recherche au CNRS, récipiendaire de la légion d'honneur, médaillée du CNRS, a reçu le prix Marcel Dassault - Fondation fondamentale pour ses travaux prometteurs sur de nouvelles molécules permettant de lutter contre la dépression sévère, alors que les traitements actuels subissent un important taux d'échec. Entretien.

L'Express : La dépression reste encore peu prise en charge dans nos sociétés. Pourtant, on va à la pharmacie dès le moindre rhume. Comment expliquez-vous ce paradoxe ?

Jocelyne Caboche : C'est une maladie difficile à diagnostiquer, y compris par le patient. Quelle est la différence entre la baisse d'humeur, la déprime, la dépression ? Souvent, on considère que c'est le signe d'une faiblesse, on a donc tendance à ne pas en parler. D'autant plus qu'il y a une large méconnaissance des traitements, des modes d'actions, des délais avant efficacité. Tout ceci nuit à la prise en charge.

Le médecin peut aussi avoir des difficultés à reconnaître la dépression. Les symptômes, tels qu'ils sont définis, décrits, dans le DSM, l'ouvrage de référence, sont complexes et divers : il peut s'agir d'une perte de plaisir, d'anxiété, de troubles métaboliques, d'une perte de poids, de libido. Il faut détecter au moins deux de ces symptômes, et qu'ils soient constants, tous les jours pendant une semaine, pour détecter une dépression. Difficile de s'y retrouver.

A quel point ces dépressions sont-elles répandues ?

Les troubles majeurs dépressifs affectent les fonctions psychologiques et diminuent la qualité de la vie. Environ 350 millions de personnes sont affectées dans le monde. Le nombre de cas a bondi de 25 % depuis la crise sanitaire. Ce sera la première cause d'invalidité socio-économique et médicale à l'horizon 2030. C'est une affection particulièrement diagnostiquée dans les pays développés, mais cela s'explique surtout par l'accès aux dépistages, qui est bien plus simple et courant dans ces zones du monde.

Quels sont les traitements disponibles actuellement ?

Les antidépresseurs agissent systématiquement sur les taux de mono-amine, ces substances naturelles, comme la sérotonine, la dopamine ou la noradrénaline que le cerveau envoie dans la synapse entre deux neurones pour réguler leur activité. Pour se réguler et jauger quelle quantité de ces neurotransmetteurs est nécessaire, le cerveau en recapture une partie.

Les antidépresseurs de première génération empêchent ce mécanisme de recapture. Ainsi, le cerveau se met à produire plus de mono-amines. Ceux de deuxième génération suppriment les mono-amines oxydase, des enzymes chargées de faire le ménage, de dégrader la sérotonine ou la noradrénaline. Là encore le but est d'augmenter les taux. La troisième génération mélange les deux actions.

Mais ces molécules ne sont pas idéales. Leurs délais d'action sont très longs. Il faut au moins quatre semaines avant que les antidépresseurs fassent effet. Environ 40 % des patients ne répondent pas à ces molécules. Et il existe des effets secondaires importants, qui entraînent des arrêts de soins prématurés. En réalité, peu de gens voient leur qualité de vie s'améliorer à la suite de ces prescriptions.

De nouvelles molécules apparaissent, comme la S-Kétamine . Elle agit en une injection intranasale, et a un effet antidépresseur immédiat. Mais c'est un agent dissociatif hallucinogène. Il faut donc être sous surveillance médicale pour être pris en charge. Restent également les électrochocs, toujours utilisés pour stimuler l'activité cérébrale dans les zones atteintes par la dépression. Mais là encore, c'est un processus très contraignant car invasif : un acte chirurgical est nécessaire.

Que proposez-vous ?

Avec les recherches que nous menons à l' Institut de Biologie Paris Seine - Sorbonne , et avec la start-up que nous avons créée, MELkin Pharmaceuticals, nous essayons de comprendre les mécanismes intimes, cellulaires, moléculaires, qui gouvernent les maladies psychiques au sein du cerveau. Au lieu d'influer sur les taux hormonaux, nous voulons agir directement sur les neurones, à l'intérieur de la cellule. Ainsi, nous espérons que l'action sera plus ciblée, et donc plus efficace et durable.

En réalisant des autopsies, nous avons découvert que les personnes dépressives produisent plus de protéines ELK-1*. Nous avons développé un peptide, PELk, capable de bloquer ces fonctions chez la souris, puis testé ces effets chez ces animaux soumis volontairement à un état dépressif, par l'intermédiaire d'un stress chronique. Après plusieurs injections, leur état s'est amélioré. Et en combinaison avec le PELk, les antidépresseurs ont un effet plus rapide.

Agir sur la concentration de cette substance dans le neurone constitue donc une piste prometteuse, et réellement novatrice, qui pourrait réduire les délais d'action des traitements. D'autant plus que durant les tests, aucune toxicité n'est apparue. Nous avons déposé des brevets. Mais il reste encore beaucoup d'étapes avant un potentiel traitement. Il va falloir trouver des molécules stabilisées, au mode d'administration garantissant qu'elles ne soient pas trop dégradées par l'organisme...

Antidepressive effects of targeting ELK-1 signal transduction Nature Medicine



[https://www.lexpress.fr/resizer/4TB1-PZdiH0_hZBAJAJ-7H0uXbw=/1200x630/filters:focal\(1470x1039:1480x1049\)/cloudfront-eu-central-1.images.arcpublishing.com/lexpress/E7H3OWBXZBHUBNEJXVZ3ENYG54.jpg](https://www.lexpress.fr/resizer/4TB1-PZdiH0_hZBAJAJ-7H0uXbw=/1200x630/filters:focal(1470x1039:1480x1049)/cloudfront-eu-central-1.images.arcpublishing.com/lexpress/E7H3OWBXZBHUBNEJXVZ3ENYG54.jpg)

La dépression fait partie des maladies au plus fort impact socio-économique dans le monde (illustration).

par Antoine Beau



Une molécule prometteuse contre la dépression sévère

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

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.

Pour comprendre, il faut revenir au 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.



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. Photo : FRANÇOIS BOUCHON/LE FIGARO

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 malades, en particulier ceux dont la pathologie résiste aux traitements », plaide la P^F 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 répondant pas aux traitements, c'est surtout une nouvelle cible thérapeutique jusqu'à présent inexplorée.

Les auteurs ont mis au point un peptide (une petite chaîne d'acides ami-

nés, semblable à la protéine Elk-1 mais plus courte) nommé PepElk. 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 des malades (essai clinique de phase II) « 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. ■

par Soline Roy@so_sroy

* Le groupe Dassault est propriétaire du « Figaro ».



Une nouvelle molécule ouvre des perspectives contre la dépression sévère

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

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.Fondation FondaMental.

» **LIRE AUSSI** - Le sport, un allié contre la dépression des plus jeunes

Le neurone, des influx nerveux aux neurotransmetteurs

Pour comprendre, il faut revenir au 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 entraîne des risques d'addiction. «*On a besoin d'innovation pour les malades, en particuliers ceux dont la pathologie résiste aux traitements* », plaide le Pr Marion Leboyer, psychiatre (université Paris-Est Créteil) et directrice générale de la fondation FondaMental.

» **LIRE AUSSI** - Des champignons hallucinogènes contre la dépression résis-

tante

Nouvelle cible

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 dans des cerveaux de patients dépressifs décédés par suicide comparés à ceux de personnes ne présentant pas de maladies mentales, puis sur des souris de laboratoire. Puis 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 répondant pas aux traitements, c'est 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 PepElk. 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 altérer «les niveaux de base de locomotion ou de mémoire», préservant donc ses fonctions essentielles.

» **LIRE AUSSI** - Le microbiote, antidépresseur du futur?

Essais cliniques

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 des malades (essai clinique de phase II) «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 groupe Dassault est propriétaire du « Figaro ».*



Dépression : comment en sortir ? Dépression : comment en sortir ?

Dépression : comment en sortir ?

par 2454 Roy Soline sroy@lefigaro.fr

