



LES BONNES FORTUNES D'UNE MOLÉCULE

L'enfance turbulente de la star des antidépresseurs

Parée par son fabricant de toutes les vertus de la rationalité moléculaire, la petite gélule verte et blanche traiterait la dépression en agissant de façon sélective sur un neurotransmetteur, la sérotonine. Grâce à cette propriété, elle n'aurait guère d'effets secondaires et, à la différence des psychotropes de la génération précédente, n'entraînerait pas de dépendance. Cet argumentaire a fait le succès du Prozac à la fin des années 1980. Avec le recul, quelles étaient les parts respectives de la science et du marketing ?

Ancien secrétaire de l'Association britannique de psychopharmacologie, **David Healy** est depuis 1992 directeur du département de médecine psychologique en Galles du Nord. Il est l'auteur de plus de 120 articles scientifiques et de 12 livres, notamment d'une histoire de référence sur les antidépresseurs. À titre d'expert, il a témoigné dans deux des trois affaires d'ISRS qui ont débouché sur un procès. Ces dernières années, il a reçu un soutien financier à titre de consultant, de responsable d'essai clinique ou de conférencier de la part des firmes suivantes : Astra-Zeneca, Boots/Knoll Pharmaceuticals, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lorex-Synthelabo, Lundbeck, Organon, Pharmacia & Upjohn, Pierre-Fabre, Pfizer, Rhône-Poulenc Rorer, Roche, SmithKline Beecham, Solvay. healy_hergest@compuserve.com

A VANT LE PROZAC, AUCUN MÉDICAMENT n'avait atteint une telle notoriété, aucun n'était devenu une « marque » mondialement connue, un objet de désir pour des millions de patients. Comment cet antidépresseur, apparu sur le marché au milieu des années 1980, a-t-il atteint un tel statut ? Quels sont les ressorts de son succès et de la famille de molécules à laquelle il appartient ?

L'histoire débute dans les années 1960 quand un professeur de psychiatrie bâlois, Paul Kielholz, avance une idée neuve en matière de traitement contre la dépression⁽¹⁾. Selon lui, les médicaments efficaces n'agiraient pas tous de la même façon ; certains, notamment, auraient un effet stimulant. Cette observation entre en contradiction avec la théorie dominante de l'époque qui, sur le plan moléculaire, postule un même mode d'action pour tous les antidépresseurs : ils agiraient au niveau de la fente synaptique entre deux neurones en inhibant, chez l'un des neurones, la recapture d'un seul et unique neurotransmetteur, la catécholamine (LIRE la deuxième partie : « Mécanismes », p. 49). L'un des pionniers des neurosciences, le futur prix Nobel Arvid Carlsson, remarque

ensuite que les antidépresseurs qualifiés de stimulants ont des effets sur le système de la catécholamine alors que d'autres molécules, par exemple la clomipramine (nom commercial français : Anafranil®), agissent préférentiellement sur un autre système, celui de la sérotonine. À l'époque, il existe bien des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la catécholamine, mais on n'en connaît encore aucun analogue pour la sérotonine. Carlsson suggère donc de s'engager dans le développement de ce qu'on appellera bientôt des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).

Avec la société pharmaceutique suédoise Astra, Carlsson crée le premier ISRS, la zimélidine, en partant d'une molécule connue pour avoir un effet antihistaminique*, la chlorphéniramine⁽²⁾. Un brevet est déposé le 28 avril 1971, soit trois ans avant

*L'HISTAMINE est une hormone impliquée dans les réactions allergiques. Dès les années 1930, on soupçonne qu'elle peut jouer un rôle dans les états de stress ou de choc, puis on s'aperçoit que les antihistaminiques ont une action sur le cerveau et les comportements, au minimum une action sédatrice. Dès 1943, des psychiatres français cherchent à exploiter cette propriété dans le traitement de la schizophrénie et de la psychose maniaco-dépressive.

Pour plus de précisions sur le fonctionnement biologique de ces molécules, lire notre cahier central « Mécanismes », p. 53

Article traduit par Gérard Chevalier.



Arvid Carlsson, prix Nobel de médecine 2000

pour ses travaux sur le système dopaminergique, développe, au début des années 1970, la première molécule de la famille des « inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ».

© Corbis/Sygma

celui du composé qui connaîtra le succès sous le nom de Prozac. Sous l'appellation commerciale Zelmid®, la zimélidine arrive sur le marché en 1982 (six ans avant le Prozac). Lancé par une vigoureuse campagne de promotion, le Zelmid est abondamment prescrit pendant un an. Puis il est soudainement retiré de la vente quand, sur la base de plusieurs cas, on s'aperçoit qu'il peut déclencher un trouble neurologique grave, le syndrome de Guillain-Barré.

Chez Astra, on fabrique bientôt un successeur du Zelmid, l'alaproclate, mais, parce qu'il engendre des problèmes hépatiques chez la souris, il est lui aussi abandonné. Peu après, Astra lance sur le marché des neuroleptiques un médicament prometteur,

le remoxipride, qui, quelques mois après son lancement, fait à son tour l'objet de signalements d'effets indésirables (il causerait une forme d'anémie) entraînant un nouveau retrait.

À la fin des années 1980, on estime que, pour développer une molécule à potentiel thérapeutique et l'amener jusqu'au stade commercial, il faut être prêt à déboursier environ 300 millions de dollars. Chez Astra, la succession de ces différents échecs incite à arrêter toute recherche sur des molécules innovantes. Le succès mondial d'un produit destiné à lutter contre l'ulcère lui permet un temps de poursuivre cette activité, mais Astra devra quand même subir une fusion-acquisition au cours des années 1990. L'histoire de la firme suédoise illustre l'importance des enjeux d'un développement thérapeutique : un effet secondaire indésirable apparaissant tôt dans la vie d'un nouveau composé peut entraîner à court terme la disparition de la société qui l'a développé...

Peu d'observateurs ont remarqué que, pour fabriquer le principe actif du Zelmid, Carlsson était parti d'une molécule non brevetée, la chlorphéniramine. Depuis, on sait que cet antihistaminique est aussi un ISRS puissant et qu'il est efficace dans

le traitement de certains troubles nerveux. Si des chercheurs avaient voulu connaître les effets d'une « inhibition sélective de la recapture de la sérotonine » sur le comportement humain, ils n'avaient donc pas besoin de se compliquer la vie en créant des composés nouveaux ! Mais seule une molécule brevetée offre des possibilités de retour sur investissement... Cette simple observation suffit à comprendre que, dès l'apparition du Zelmid, l'histoire des ISRS est davantage motivée par la recherche du profit que par la poursuite de la connaissance.

RETRAITS EN CHAÎNE D'ANTIDÉPRESSEURS. Pendant toute la décennie 1970, de nombreuses firmes fabriquent des ISRS. Pour certaines équipes de chercheurs, il s'agit surtout d'un exercice académique destiné à créer un test de comportement animal. La sérotonine n'est alors nullement le neurotransmetteur à la mode. Ciba-Geigy, par exemple, fabrique une série d'ISRS qui, avec le recul, font partie des plus puissants produits de ce type jamais synthétisés. Pourtant, aucun d'entre eux n'est entré en phase de développement.

Pendant que la zimélidine est mise au point en Suède, Gérard Le Fur, aujourd'hui patron de la recherche chez Sanofi-Synthé-



© J. Susplugas