

## La neuropharmacologie au présent et au futur

L'évolution de la neuropharmacologie est illustrée par l'exemple de deux composés antagonistes dopaminergiques. Le premier, la clozapine, est un neuroleptique déjà ancien, initialement sélectionné sur des effets comportementaux ; son utilisation clinique a révélé des propriétés antipsychotiques intéressantes mais aussi sa toxicité. La mise au point d'un composé mieux toléré nécessiterait que fût compris son mécanisme d'action original. Celui-ci n'apparaît pas clairement, cependant, car on découvre que la molécule interagit avec une multitude de récepteurs aminergiques. A l'inverse, le second composé, le nafadotride, a été récemment sélectionné sur la base de son interaction préférentielle avec le récepteur D<sub>3</sub> humain recombinant et pourrait constituer le prototype d'une nouvelle classe d'agents antipsychotiques. Cette comparaison fait ressortir l'influence que la biologie moléculaire commence à exercer dans la mise au point de nouveaux agents psychotropes, fondée sur l'utilisation de protéines recombinantes comme cibles pour des médicaments originaux.

Jean-Charles Schwartz

Il n'est pas exagéré d'affirmer que les médicaments psychotropes dont la naissance dans les années 1950 a largement été le fruit du hasard, ont été à l'origine non seulement de la révolution psychiatrique commencée à cette époque mais aussi, en grande partie, de l'essor des neurosciences. C'est, en effet, en analysant le mécanisme d'action des neuroleptiques, des antidépresseurs ou encore des tranquillisants qu'on a pu progressivement dégager une large partie de nos connaissances actuelles sur la transmission synaptique que ces divers agents modifient à différents niveaux. C'est généralement l'observation de manifestations comportementales assez frappantes

chez l'animal ou, même encore plus souvent, l'observation clinique, effectuée de manière fortuite, qui a été à l'origine des grandes classes d'agents psychotropes. Le paradoxe réside dans le fait qu'après bientôt près d'un demi-siècle, la thérapeutique psychiatrique repose toujours sur les mêmes classes de produits, voire sur les mêmes médicaments ou des analogues de ces derniers, améliorés de manière souvent marginale. Pourtant, que de progrès réalisés au cours de cette période dans la connaissance de plus en plus fine du fonctionnement cérébral ! Rapidement, aujourd'hui, ce décalage entre recherche fondamentale en neurosciences et applications thérapeutiques en psychiatrie

### ADRESSE

J.C. Schwartz : professeur à l'université René-Descartes (Paris V) et directeur de l'unité de neurobiologie et de pharmacologie, Inserm U. 109, Centre Paul-Broca, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

## RÉFÉRENCES

- Meltzer HY. The mechanism of action of clozapine in relation to its clinical advantages. In : Meltzer HY, ed. *Novel antipsychotic drugs*. New York : Raven Press, 1992 : 1-14.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effects of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963 ; 20 : 140-4.
- Farde L, Wiesel FA, Nordström AL, Sedvall G. D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacol* 1989 ; 99 : S28-31.
- Ruat M, Traiffort E, Leurs R, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Arrang JM, Schwartz JC. Molecular cloning characterization and localization of a high affinity serotonin receptor (5-HT<sub>7</sub>) activating cAMP formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 8547-51.
- Rodrigues A, Goldfarb S, Prell GD. Clozapine-sensitive binding to histamine H<sub>3</sub> receptor in rat frontal cortex. *Abstract Soc Neurosci* 1994 ; n° 636.16.
- Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 12-20.
- Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P. Identification, characterization and localization of the dopamine D<sub>3</sub> receptor in rat brain using <sup>3</sup>H-7-hydroxy-dipropylaminotetralin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 8155-9.
- Pilon C, Lévesque D, Dimitriadou V, Griffon N, Martres MP, Schwartz JC, Sokoloff P. Functional coupling of the human dopamine D<sub>3</sub> receptor in a transfected NG 108-15 neuroblastoma-glioma hybrid cell line. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol Sect* 1994 ; 268 : 129-39.
- Diaz J, Lévesque D, Griffon N, Lamers CH, Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC. Opposing roles for dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptors on neurotensin mRNA expression in nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1994 ; 6 : 1384-7.
- Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Polard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 1991 ; 71 : 1-51.
- Hamon M, Gozlan H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 21-30.
- Hibert MF, Hoflack J, Trumppkallmeyer S, Bruinvels A. 3-dimensional models of G-protein-coupled receptors. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 31-40.
- Clore GMM, Gronenborn AM. Structures of larger proteins in solution : three- and four-dimensional heteronuclear NMR spectroscopy. *Science* 1992 ; 292 : 1390-9.

ou neurologie est en train de se combler. Cette évolution peut être illustrée sur deux exemples d'antagonistes dopaminergiques que nous proposons de décrire. L'un, la clozapine, est un neuroleptique particulier, atypique, aux propriétés mal expliquées mais d'usage courant, et l'autre, le nafadotride, n'est encore qu'un médicament de l'avenir mais sa naissance découle de l'identification d'une nouvelle cible moléculaire, après clonage de son gène.

### De mystérieux neuroleptiques atypiques

La découverte par Jean Delay et Pierre Deniker, il y a quatre décennies, des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine n'a pas été seulement l'une des grandes étapes de la psychiatrie : elle a aussi ouvert la voie à une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux et a donné naissance à une nouvelle discipline, la psychopharmacologie. C'est, en effet, l'analyse chez l'animal des propriétés de cette substance et des substances approchées, présentant le même spectre d'activité, qui a conduit un grand nombre d'investigateurs à décrire avec de plus en plus de détails les divers systèmes dopaminergiques cérébraux impliqués dans leurs actions bénéfiques ou indésirables. Comme ces systèmes de neurones dopaminergiques ne sont évidemment pas isolés dans le cerveau,

ces investigations ont été poussées en direction de systèmes neuronaux aminergiques, aminoacidergiques ou peptidergiques dont nombre de propriétés ont été établies en retombée ou en comparaison des données progressivement recueillies sur les systèmes dopaminergiques. Nombre de techniques d'investigation, de concepts appliqués par la suite en neurobiologie ont, en fait, été développés sur les systèmes dopaminergiques qui demeurent certainement les mieux étudiés en dépit du fait qu'ils ne comportent que quelques milliers de neurones parmi les milliards que comportent nos cerveaux.

Si la chlorpromazine reste toujours utilisée, des dizaines d'autres neuroleptiques ont été développés, qui ont trouvé des applications cliniques voisines de celles de la chlorpromazine dans le traitement des schizophrénies. Peu ou prou, ces neuroleptiques présentent les mêmes avantages et inconvénients. Il existe cependant un composé échappant à cette règle, la clozapine, une dibenzodiazépine synthétisée pour la première fois il y a plus de vingt-cinq ans, abandonnée un temps en raison de sa toxicité hématologique, mais récemment « redécouverte » comme un « neuroleptique atypique » et maintenant assez largement utilisée (quoique avec les précautions qu'exige sa toxicité) en raison de propriétés intéressantes. En effet, il paraît établi que l'usage de la clozapine est

Tableau I

LA CLOZAPINE, UN NEUROLEPTIQUE « ATYPIQUE », SE RÉVÈLE COMME UN ANTAGONISTE NON SÉLECTIF D'UNE GRANDE VARIÉTÉ DE RÉCEPTEURS AMINERGQUES

Récepteur	Ki (nM)	Récepteur	Ki (nM)
Dopaminergique D <sub>1</sub>	140	Muscarinique m <sub>1</sub>	3
D <sub>2</sub>	70	m <sub>2</sub>	48
D <sub>3</sub>	100	m <sub>3</sub>	20
D <sub>4</sub>	23	m <sub>4</sub>	11
		m <sub>5</sub>	11
Sérotoninergique 5-HT <sub>1C</sub>	5	Adrénérique <sub>1</sub>	8
5-HT <sub>2</sub>	4		
5-HT <sub>6</sub>	4	Histaminergique H <sub>1</sub>	3
5-HT <sub>7</sub>	61	H <sub>3</sub>	30

associé à (1) un risque moindre d'effets secondaires extrapyramidaux, particulièrement les dyskinésies tardives, (2) une efficacité égale sinon supérieure à celle de la chlorpromazine ou de ses congénères sur le cœur de la symptomatologie schizophrénique productive, comprenant par exemple les hallucinations, (3) une efficacité accrue ou même renouvelée sur des composantes associées telles que l'anxiété et la tension, (4) une certaine efficacité sur la symptomatologie négative, comprenant le retrait émotionnel et l'effacement de l'affectivité, sur laquelle la plupart des autres neuroleptiques ne paraissent pas avoir d'effet [1]. Toutes ces propriétés « atypiques » qui différencient la clozapine de la plupart des autres neuroleptiques sont, en fait, recherchées par les cliniciens car elles augmentent l'acceptabilité du traitement par les patients et diminuent le risque de voir survenir, comme lors des traitements au long cours par les autres agents, ces dyskinésies tardives qui en sont le prix chez un pourcentage notable de patients.

Il devenait, dès lors, important de comprendre à quoi tenait l'originalité de la clozapine et de nombreux travaux ont tenté de résoudre ce problème. Les travaux de Carlsson et Lindqvist [2] ont établi depuis longtemps que la seule propriété qu'ont en commun tous les neuroleptiques est leur capacité de bloquer certains

effets de la dopamine. Plus précisément, à la suite de la définition de deux classes de récepteurs de la dopamine (D1 et D2), on a compris que c'est le blocage du récepteur D2 qui est responsable de l'effet antipsychotique. De ce point de vue, la clozapine ne faillit pas à la règle et son affinité pour les récepteurs D2 a été confirmée sur des récepteurs humains recombinants. Toutefois, la mesure par tomographie à positrons de l'occupation du récepteur D2 dans le cerveau (caudé putamen) de schizophrènes soumis à un traitement efficace par clozapine [3] indique que cette occupation (~50%) est inférieure à celle qu'induisent les autres traitements neuroleptiques (~80%). A elle seule, cette différence rend compte de la moindre incidence d'effets secondaires extrapyramidaux (attribués au blocage des récepteurs D2 striataux), mais comment expliquer dans ces conditions l'effet antipsychotique maintenu et même amélioré? Clairement, la clozapine atteint une (ou plusieurs) cible(s) autre(s) que le récepteur D2 du striatum et il est important d'identifier cette (ou ces) cible(s) pour tenter de retrouver les propriétés intéressantes de la clozapine dans de nouvelles molécules qui ne présenteraient pas les risques d'agranulocytose accompagnant l'usage de cette dernière. A cet égard, il ressort progressivement d'études menées sur des membranes cérébrales ou sur des

récepteurs recombinants que la clozapine est susceptible de bloquer une grande variété de récepteurs aminergiques (Tableau I). Parmi les derniers identifiés, citons les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>7</sub> [4] ou histaminergiques H<sub>3</sub> [5]. Pour ces divers récepteurs, la clozapine a une affinité au moins égale à celle vis-à-vis du récepteur D2, ce qui indique que, comme ce dernier, ils sont vraisemblablement occupés à 50% ou plus dans le cerveau des schizophrènes traités avec succès. Au(x)quel(s) d'entre eux attribuer les propriétés « atypiques » de la clozapine? La thèse a longtemps prévalu que l'incidence réduite d'effets extrapyramidaux observée avec ce neuroleptique est due à son affinité élevée pour la plupart des récepteurs muscariniques, tandis que le profil antipsychotique particulier, obtenu avec occupation partielle du récepteur D2, pouvait être attribué à l'affinité élevée du composé pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ou 5-HT<sub>1C</sub> [1]. Cela a conduit à la mise au point d'antagonistes mixtes des récepteurs D2 et 5-HT<sub>2</sub>, mais les essais cliniques n'ont cependant pas clairement établi leur avantage. Notons également que le premier neuroleptique, la chlorpromazine, possède déjà une affinité relativement élevée pour ces récepteurs sérotoninergiques.

L'identification du récepteur dopaminergique D4, la découverte de son affinité élevée pour la clozapine, certaines données expérimentales (à confirmer) selon lesquelles le taux de ce récepteur était élevé dans le cerveau des schizophrènes par H. Van Tol, P. Seeman *et al.* (Toronto, Canada) (*m/s n° 4, vol. 3, p. 240*) ont contribué à établir la thèse selon laquelle nombre d'effets atypiques de la clozapine étaient dus au blocage du récepteur D4 [6]. C'est donc naturellement que de nombreux laboratoires pharmaceutiques se sont consacrés à la mise au point d'antagonistes D4 purs dans l'espoir de produire une nouvelle classe d'agents antipsychotiques. Il est clair, cependant, que le récepteur D4 ne saurait être considéré comme la cible commune de tous les neuroleptiques, certains de ces médicaments, comme les benzamides substitués, pourtant très actifs, le reconnaissant mal (Tableau II).

L'exemple de la clozapine reste ty-

AFFINITÉ RELATIVE DES NEUROLEPTIQUES UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE ET DU NAFADOTRIDE POUR LES DIVERS RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES APPARTENANT A LA SOUS-FAMILLE DES RÉCEPTEURS DE TYPE D <sub>2</sub>		
	K <sub>i(D3)</sub> /K <sub>i(D2)</sub>	K <sub>i(D4)</sub> /K <sub>i(D2)</sub>
Halopéridol	4,8	8,5
Chlorpromazine	2,6	6,3
Thiopropérazine	2,4	44
Sulpiride	2,0	100
Raclopride	1,9	1 000
Thioridazine	1,6	2,4
Clozapine	1,4	0,33
Pimozide	1,1	4,4
Nafadotride	0,1	600

pique des succès et des avatars de la pharmacologie traditionnelle. Ce médicament présente un intérêt thérapeutique indéniable, mais aussi des inconvénients qui en limitent considérablement l'emploi. Éliminer ces derniers demanderait que soient mieux compris les mécanismes du premier mais la multitude de cibles, découvertes ou à découvrir, avec lesquelles la clozapine interagit rend cette entreprise quelque peu illusoire.

### Les antagonistes préférentiels du récepteur D3 comme nouveaux antipsychotiques

Cinq gènes de récepteurs de la dopamine ont été clonés à ce jour. Le premier a été celui du récepteur D2 suivi par celui du récepteur D1, tout aussi abondant dans le cerveau. Vintrent ensuite les gènes de récepteurs beaucoup plus inattendus et rares, les récepteurs D3, D4 et D5 [6]. Les séquences en acides aminés de ces récepteurs, déduites de leurs séquences en nucléotides, révèlent qu'ils appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G, servant d'intermédiaire dans la signalisation intracellulaire. Les gènes des différents récepteurs dopaminergiques peuvent être classés en deux sous-familles selon leur organisation. La première comporte les récepteurs D1 et D5, codés par des gènes dépourvus d'introns, tandis que la seconde sous-famille comporte les récepteurs D2, D3 et D4 provenant de gènes dont les séquences codantes sont interrompues par plusieurs introns.

Les techniques de *Northern blot* et d'hybridation *in situ* de coupes de cerveau de rat avec des sondes nucléotidiques spécifiques montrent que les ARNm des récepteurs D1 et D2 sont les plus abondants et distribués dans toutes les aires cérébrales recevant des afférences dopaminergiques, notamment le caudé putamen, le noyau accumbique et le tubercule olfactif. Cette distribution correspond en général assez bien à la localisation de ces récepteurs révélée par autoradiographie avec des ligands radiomarqués sélectifs. Les autres sous-types de récepteurs ont des localisations plus restreintes. On peut s'en rendre compte en compa-

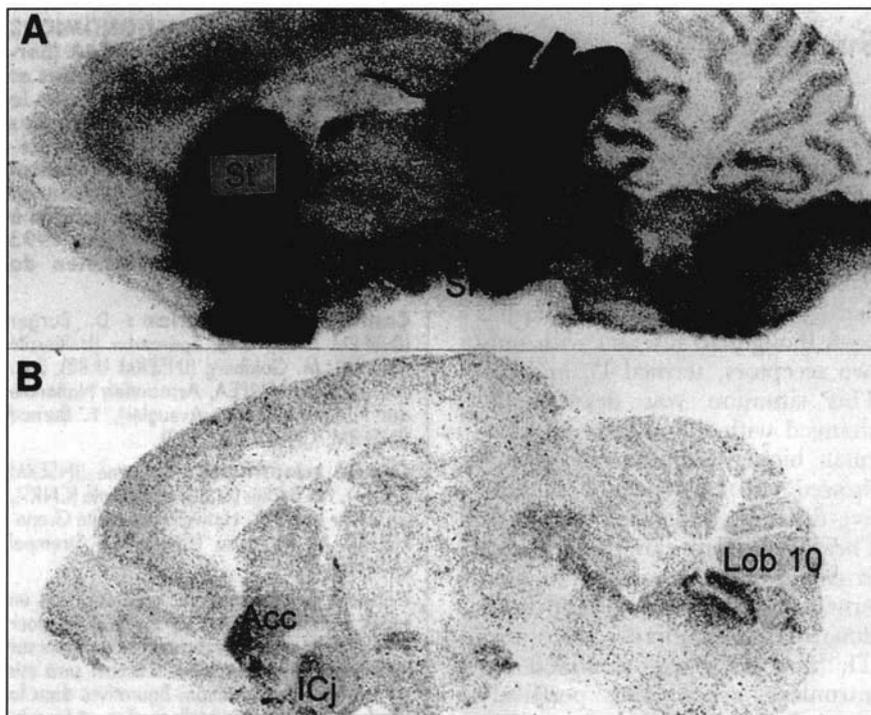


Figure 1. Localisation des sites de liaison de l'iodosulpride<sup>[125I]</sup> et du 7OH-DPAT<sup>[3H]</sup>. Sur ces coupes sagittales de cerveau de rat, le marquage par l'iodosulpride<sup>[125I]</sup> (A), qui se fait essentiellement sur le récepteur D<sub>2</sub>, apparaît en de nombreuses régions où l'on trouve des terminaisons dopaminergiques, notamment le complexe striatal (St), la substance noire (SN), les collicules inférieurs (IC), certains noyaux de la médulla (Md) et le cortex (Cx). En revanche, le marquage par le 7OH-DPAT<sup>[3H]</sup> (B) est restreint à la partie antérieure du noyau accumbique (Acc), aux îlots de Calleja (ICj) et au lobule 10 du cervelet (Lob 10).

rant la distribution des sites de liaison de l'iodosulpride<sup>[125I]</sup>, qui marque essentiellement le récepteur D2, à celle du 7-OH-DPAT<sup>[3H]</sup>. Ce ligand, dérivé de l'aminotétraline, a récemment été identifié comme sélectif du récepteur D3 et son utilisation a permis de montrer la faible abondance de ce récepteur dans le cerveau, environ cent fois moindre que celle des récepteurs D1 ou D2 [7]. La localisation du récepteur D3 est principalement restreinte aux régions cérébrales recevant leurs afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (A10), comme la partie ventromédiale du striatum, la coque de l'accumbens, le septum et les tubercules olfactifs, plus particulièrement les îlots de Calleja (figure 1). Ces régions, appartenant au système limbique, sont connectées à des régions phylogénétiquement anciennes du cerveau, telles que l'allo-cortex. Ces données suggèrent que le

récepteur D3 joue un rôle important au sein du système limbique, dont on connaît depuis longtemps la participation dans le contrôle des émotions, des processus cognitifs et, plus particulièrement pour la coque de l'accumbens, dans la dépendance aux drogues ou à l'alcool. Il faut aussi noter l'absence de récepteur D3 dans l'hypophyse, alors que les récepteurs D2 ou D4 sont présents dans cette structure impliquée dans le contrôle de la sécrétion d'hormones telles que la prolactine. Quand on sait qu'un des effets latéraux des neuroleptiques est lié à leurs effets sur la sphère endocrinienne, on peut prédire que des médicaments sélectifs du récepteur D3 n'auront pas ces effets néfastes.

C'est dans cette optique que nous avons mis au point et étudié, en collaboration avec les laboratoires de Camille Wermuth (Strasbourg) et Jean Costentin (Rouen), un antago-

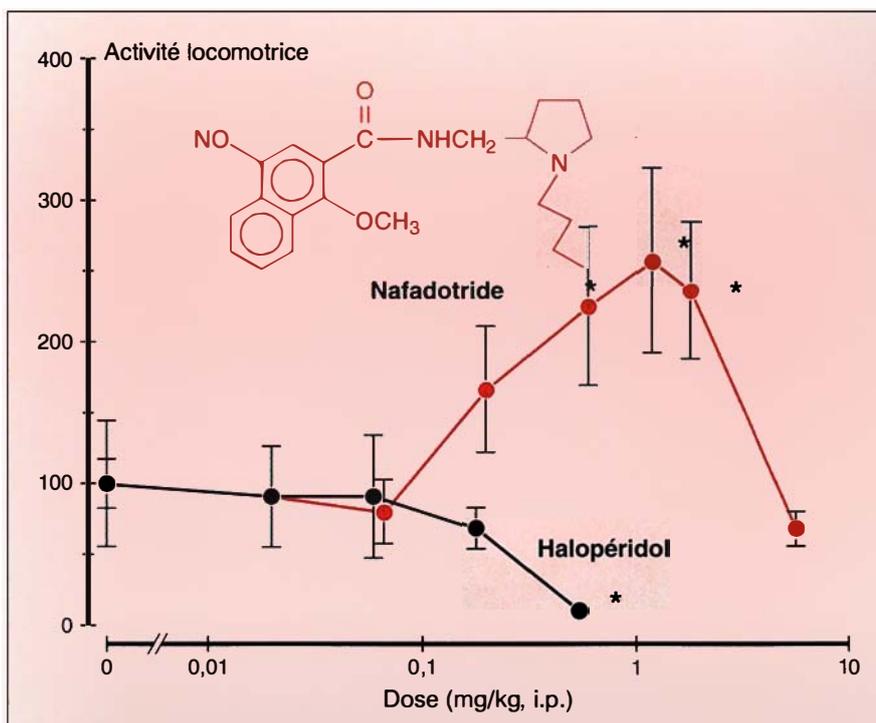


Figure 2. **Effets de l'halopéridol, un neuroleptique typique, et du nafadotride, un antagoniste dopaminergique préférentiel de D<sub>3</sub>, sur l'activité locomotrice du rat.** L'effet biphasique du nafadotride (cercles rouges) est expliqué par un blocage préférentiel du récepteur D<sub>3</sub> à faible dose, propriété que ne présente pas le halopéridol (cercles noirs). (Données communiquées par P. Simon et J. Costantin).

niste puissant de la dopamine présentant une préférence nette pour le récepteur D<sub>3</sub>. La sélection du composé a été facilitée par l'utilisation de cellules exprimant le récepteur D<sub>3</sub> humain recombinant, en particulier la cellule NG108-15; elle provient d'un neuroblastome-gliome sur lequel la stimulation du récepteur D<sub>3</sub> induit une réponse mitogène aisément quantifiable [8]. Le composé sélectionné, le nafadotride, appartient à une nouvelle famille chimique, celle des méthoxynaphtamides, et présente une affinité élevée (K<sub>i</sub> = 0,3 nM) pour le récepteur D<sub>3</sub> sur lequel il bloque, de manière compétitive, la réponse mitogène des agonistes dopaminergiques, sans manifester lui-même d'effet mitogène propre. Son affinité pour le récepteur D<sub>2</sub> est environ dix fois moins élevée et il présente des affinités négligeables pour d'autres récepteurs aminergiques, notamment les autres sous-types de récepteurs dopaminergiques. Ce profil est *a priori* intéres-

sant car aucun des neuroleptiques actuellement utilisés en thérapeutique ne présente de préférence pour le récepteur D<sub>3</sub> (voir *Tableau II*). Tout au plus, certains d'entre eux présentent une affinité à peu près égale pour les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, comme c'est le cas du pimozide ou de la carpipramine. Ces derniers composés paraissent caractérisés en clinique par un profil désinhibiteur, c'est-à-dire une certaine activité sur la symptomatologie négative de la schizophrénie, profil que ne présentent pas des neuroleptiques comme le halopéridol ou la chlorpromazine qui bloquent plus aisément le récepteur D<sub>2</sub> que le récepteur D<sub>3</sub>. Dès lors, on peut supposer qu'un blocage préférentiel du récepteur D<sub>3</sub> pourrait déboucher sur un profil antipsychotique intéressant. Il est vraisemblable, en effet, qu'une proportion élevée des récepteurs D<sub>3</sub> soit bloquée lors d'un traitement antipsychotique et que cette proportion soit voisine de celle des récepteurs D<sub>2</sub> mesurée par tomographie à posi-

trons. En supposant que le blocage des récepteurs D<sub>3</sub> suffise à réaliser l'effet antipsychotique (ce que l'on ignore jusqu'à présent), on peut concevoir que le blocage simultané du récepteur D<sub>2</sub> puisse entraîner une série d'effets indésirables dans les sphères extrapyramidale et endocrinienne mais aussi, peut-être, dans la sphère psychiatrique. L'absence de modèles animaux réalistes de la schizophrénie ne permet pas, à l'heure actuelle, de tester ces hypothèses qui ne seront vraiment mises à l'épreuve qu'avec les essais cliniques d'agents D<sub>3</sub> préférentiels.

D'ores et déjà, on peut cependant noter chez le rongeur le profil comportemental particulier d'un composé comme le nafadotride. A faible dose, il exerce, en effet, des actions stimulantes sur la locomotion spontanée mises en évidence sur deux modèles distincts, l'activité locomotrice de rats habitués à leur enceinte et le comportement de verticalisation spontanée chez la souris (*figure 2*). Ces actions comportementales stimulantes sont paradoxales, étant apparentées à celles que réalisent les agonistes dopaminergiques sur le récepteur D<sub>2</sub>. Elles s'expliquent vraisemblablement par des actions opposées de la dopamine agissant sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> au niveau du noyau accumbens, telles qu'elles sont mises en évidence sur l'expression du gène de la neurotensine dans les neurones exprimant, soit l'une, soit l'autre sous-classe de récepteur [9]. En accord avec cette interprétation, les agonistes dopaminergiques D<sub>3</sub> préférentiels diminuent à faible dose la locomotion spontanée chez le rongeur. A dose plus élevée, réalisant vraisemblablement un blocage du récepteur D<sub>2</sub>, le nafadotride diminue la locomotion: seule cette dernière action est observée avec un neuroleptique typique comme le halopéridol présentant une préférence pour le récepteur D<sub>2</sub>. Dans la mesure où ces observations peuvent être extrapolées à la clinique, on peut supposer que les antagonistes D<sub>3</sub> préférentiels comme le nafadotride vont présenter un profil thérapeutique original, vraisemblablement caractérisé par une activité antipsychotique désinhibitrice que ne présentent que peu ou pas du tout les neuroleptiques actuels.

## **La neuropharmacologie du futur : mise au point de nouveaux médicaments à partir de leurs cibles**

Les deux exemples développés précédemment, celui de la clozapine, un antipsychotique du présent, et celui du nafadotride, un antipsychotique potentiel, illustrent assez bien l'évolution actuelle de la neuropharmacologie. En dépit de revendications, très souvent usurpées, de « mise au point rationnelle » de médicaments, le travail du pharmacochimiste est largement resté celui d'un « tireur d'élite visant, dans l'obscurité, une cible mal délimitée ». En effet, c'est encore le plus souvent au prix d'un patient effort de synthèse de nombreux analogues chimiques, dont les effets biologiques sont alors analysés sur des systèmes plus ou moins complexes, que sont sélectionnées, plus que véritablement conçues, les nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Il n'est pas exagéré de dire que la biologie moléculaire est en train de bouleverser ce processus de mise au point d'une manière double : d'une part, en facilitant l'essai biologique des médicaments synthétisés et, d'autre part, en dévoilant enfin la structure moléculaire des cibles que ces médicaments sont destinés à atteindre. En effet, les lignées de cellules aisément cultivables, comme des fibroblastes ou même des bactéries, et exprimant à leur surface une densité élevée d'un sous-type de récepteur, après transfection du gène correspondant sous contrôle d'un promoteur viral, constituent des outils particulièrement performants pour l'essai initial de ligands potentiels. Dans certains cas, celui des récepteurs muscariniques par exemple, ces modèles sont les seuls utilisables car il est souvent difficile d'isoler un tissu exprimant naturellement un seul sous-type de ces récepteurs. Dans tous les cas, le fort niveau d'expression (généralement dix à cent fois supérieur à celui des tissus les plus riches) constitue un avantage déterminant en terme de précision des résultats. La possibilité d'évaluer de manière simple l'action des médicaments sur un récepteur humain que l'on a fait exprimer par une de

ces cellules constitue aussi un avantage déterminant dans les cas où existent des différences pharmacologiques liées à l'espèce, comme cela a été démontré pour le récepteur H<sub>1</sub> de l'histamine [10] ou certains sous-types des récepteurs de la sérotonine [11]. Ces lignées de cellules ne facilitent pas seulement les essais de candidats médicaments par radio-liaison, mais aussi ceux qui reposent sur la mesure d'une réponse biologique telle que taux d'un second messager ou flux ionique. La grande amplitude de cette réponse, résultant de la forte densité de récepteurs exprimés, permet d'évaluer avec une précision accrue une propriété essentielle des agonistes, leur « activité intrinsèque », c'est-à-dire leur plus ou moins grande capacité d'induire une transconformation productive du récepteur. Ces modèles cellulaires permettent de n'avoir recours que tardivement à l'essai sur animal entier, lequel porte alors sur des molécules déjà présélectionnées *in vitro*. En outre, le recours à des animaux transgéniques devrait être de nature à améliorer des essais *in vivo*, particulièrement dans la mesure où des anomalies qualitatives ou quantitatives de récepteurs viennent à être identifiées. On peut raisonnablement espérer que de telles approches conduiront enfin à la mise au point de modèles animaux réalistes d'affections neuropsychiatriques humaines, modèles dont le défaut a largement compromis l'essor de la psychopharmacologie au cours des dernières décennies.

Mais plus importante encore pour le développement de nouvelles stratégies de mise au point de médicaments est la connaissance de l'anatomie fonctionnelle de leur cible, la molécule de protéine réceptrice. Ainsi, la seule séquence en acides aminés, bientôt complétée par les données de la mutagenèse dirigée et celles du marquage irréversible de la protéine par ses ligands est en train de fournir, avec de plus en plus de détails, une image des sites de reconnaissance des ligands au sein des récepteurs. Cette image, quoique encore largement conjecturale, est affinée par la mise en œuvre de modélisations moléculaires de la protéine, particulièrement celles d'entre elles qui tiennent compte des données de la mutagenèse dirigée [12].

Une étape déterminante sera franchie lorsque l'interaction des ligands avec les groupes fonctionnels du site de reconnaissance pourra être analysée en trois dimensions et, si possible, en temps réel au moyen de méthodes physiques appropriées telles que microscopie électronique, diffraction des électrons ou des rayons X et résonance magnétique nucléaire. C'est cette information qui, convenablement exploitée par la modélisation moléculaire, devrait conduire à la mise au point réellement rationnelle de médicaments. Une des conditions préalables, la disponibilité de quantités suffisantes de protéine, est en principe satisfaite par l'utilisation de récepteurs recombinants, que l'on peut synthétiser en quantité illimitée. En revanche, certains problèmes restent non résolus : ils résident dans la cristallisation de ces protéines transmembranaires et l'analyse de protéines d'une taille encore supérieure aux limites qu'autorise la RMN à ce jour, en dépit de progrès récents spectaculaires [13]. La mise au point d'une nouvelle classe de médicaments était restée un événement rare. On peut prophétiser sans grand risque que, après un certain délai lié aux phases incompressibles d'études toxicologiques et cliniques, les prochaines décennies vont connaître un enrichissement considérable de notre arsenal thérapeutique ■

### **TIRÉS À PART**

J.-C. Schwartz.

## Summary

### Neuropharmacology today and in the future

The current evolution of neuropharmacology is illustrated by the example of two dopamine receptor antagonists. The first one is clozapine, a well-established neuroleptic drug, initially selected some decades ago by behavioral tests in rodents. Clinical testing revealed its interesting antipsychotic properties as well as its important side effects. Design of a better tolerated compound would require a knowledge of its mechanism of action. The aim is difficult to achieve, however, because it appears that clozapine interacts with multiple aminergic receptors. The second compound, in contrast, is nafadotride, a drug designed to interact preferentially with the human recombinant dopamine D<sub>3</sub> receptor. This rather selective compound may constitute the prototype of a new class of antipsychotic agents. This comparison illustrates the influence that molecular biology starts to exert upon the design of novel classes of psychotropic agents using recombinant proteins as targets for drugs.