

LES TRANSVERSALES SANTÉ de Paris Technopole

Synthèse du Mardi 14 mars 2006

Les maladies sous le regard de la « nouvelle chimie »

A partir d'exposés de trois chercheurs, Christian Amatore, Frédéric Dardel et Emmanuel Canet, et des questions et commentaires de Pierre Corvol, directeur de l'unité 36 de l'Inserm (Pathologie vasculaire et endocrinologie rénale, Collège de France), ce débat visait à illustrer comment la chimie, la physique, la biologie et la médecine s'interpénètrent dans les recherches à visée thérapeutique et comment mieux structurer ces relations, pas toujours bien établies.

→ **L'électrochimie, un outil de cartographie des messagers de la cellule**

Membre de l'Académie des sciences, directeur du Département de chimie de l'École normale supérieure (ENS), et directeur du laboratoire « Activation moléculaire et réactivités électrochimiques » (ENS/CNRS/Université Paris 6), **Christian Amatore** est l'inventeur, avec **Mark Wightman** (université de Caroline du Nord), des « ultramicroélectrodes », outils d'électrochimie capables de mesurer de très faibles concentrations de molécules dans et hors de la cellule. Ces électrodes, d'environ un micron de diamètre – un cheveu humain en contiendrait jusqu'à une cinquantaine –, ont permis de mettre au point la méthode dite de la « synapse artificielle », qui est utilisée pour quantifier les petites molécules libérées par exemple au niveau d'une jonction, ou synapse, entre deux neurones du système nerveux. *« Les biophysiciens et les biologistes savent parfaitement étudier les grosses molécules dans les cellules, les protéines notamment, a expliqué Christian Amatore. En revanche, ils sont mal outillés pour détecter les toutes petites molécules, les messagers chimiques. Nous, nous sommes capables de le faire. »*

C. Amatore et ses collaborateurs travaillent sur un modèle de libération des neurotransmetteurs, les cellules chromaffines, cellules de la médullo-surrénale qui libèrent l'adrénaline en cas de stress. L'adrénaline est contenue dans des vésicules qui doivent fusionner avec la membrane cellulaire pour libérer leur chargement à l'extérieur de la cellule sous forme de quelques milliers de molécules par milliseconde. Quand on stimule électriquement la cellule, une ou plusieurs vésicules fusionnent avec la membrane. Grâce aux ultramicroélectrodes, les chercheurs du groupe peuvent suivre avec précision la dynamique de libération du neurotransmetteur au cours du temps. Les électrodes sont tellement fines que le volume qu'elles inspectent près de la membrane cytoplasmique est très petit, d'où une concentration en molécules très grande à proximité. Le rapport signal sur bruit est donc très grand et permet un suivi très précis du phénomène ainsi que les principaux facteurs physico-chimiques qui influencent la libération du neurotransmetteur.

Autre exemple d'application de la « synapse artificielle » : l'étude des mécanismes de régulation du débit sanguin cérébral qui permettent aux régions du cerveau les plus actives de consommer davantage à débit global égal, phénomène que l'on peut visualiser par imagerie cérébrale. Avec **Jean Rossier** (Ecole supérieure de physique et de chimie industrielles, ESPCI), l'équipe de Christian Amatore a couplé imagerie et électrochimie afin d'analyser le rôle du monoxyde d'azote (oxyde nitrique, NO) dans cette régulation. L'hypothèse classique est que le NO, au niveau d'un vaisseau sanguin, entraîne une cascade biochimique qui enjoint aux cellules musculaires de la paroi vasculaire de dilater le vaisseau et donc d'accroître le débit. En utilisant, sur des tranches de cervelet, des ultramicroélectrodes de carbone enrobées de noir de platine, qui permet de détecter NO, les chercheurs parisiens ont pu suivre la conjonction entre libération du NO et dilatation du vaisseau proche, confirmant que le NO joue bien un rôle régulateur dans l'adaptation du débit sanguin cérébral.

→ Du modèle à la molécule

Frédéric Dardel s'intéresse à une chimie plus directement liée à la thérapeutique, puisqu'il apporte sa pierre au développement de nouveaux antibactériens. Professeur à l'École polytechnique et directeur scientifique adjoint au département « Vivant » du CNRS, c'est un spécialiste de l'étude structurale et fonctionnelle des molécules d'intérêt thérapeutique. Il dirige l'équipe de RMN du laboratoire « Cristallographie et RMN biologiques » (UMR 8015 CNRS - Université Paris 5), au sein de l'Institut des sciences du médicament (IFR 71 Inserm / CNRS / Paris 5) de la faculté de pharmacie de Paris.

A partir d'un cursus de polytechnicien axé sur les mathématiques et la physique, l'envie de « *faire de la science avec les mains* » l'a amené à étudier d'abord la microbiologie, la biologie moléculaire puis la biologie structurale. Son arrivée en 2000 à la faculté de pharmacie a changé ses perspectives, a-t-il expliqué : le voisinage des hospitalo-universitaires l'a conduit à appliquer les méthodes de la biologie structurale à la médecine et en particulier aux maladies infectieuses, notamment pour « *répondre à une demande sociale : depuis quarante ans, seules deux nouvelles familles d'antibiotiques sont apparues sur le marché alors que les résistances bactériennes augmentent et que l'industrie pharmaceutique s'est désengagée de ce secteur. Il faut donc que le secteur académique fasse l'effort de découverte de nouveaux antibactériens.* »

« *Voir pour comprendre* ». Telle est, selon Frédéric Dardel, la philosophie de la biologie structurale, dont l'exemple le plus spectaculaire est le modèle de la double hélice de Watson et Crick (1953). Traduite en langage médical, elle signifie qu'il faut se représenter un médicament comme la combinaison dans l'espace d'une petite molécule chimique et d'une macromolécule (protéine ou acide nucléique), qui représente sa cible. Par exemple, l'ARN peut adopter des repliements tridimensionnels complexes, dans lesquels peuvent se nicher de petites molécules.

Une façon de découvrir ces petites molécules passe par une sorte de jeu de « Lego moléculaire », a-t-il raconté. La nature fait elle-même du Lego puisque des molécules telles que les aminoglycosides (ex. : la streptomycine utilisée pour soigner la tuberculose) sont fabriquées par assemblage d'éléments de base. L'idée consiste donc à prendre des pièces de Lego dont on sait qu'elles se fixent sur l'ARN et à les redisposer une à une sur la cible. Pour cela, on utilise la résonance magnétique nucléaire (RMN) : on mélange dans un tube placé dans un champ magnétique très intense la cible moléculaire (l'ARN) et de petites molécules issues d'une banque de composés. On obtient des spectres de RMN qui permettent de déterminer la position approximative de fixation d'une molécule. En procédant pièce par pièce, on peut reconstituer une molécule que les chimistes de l'équipe essaieront ensuite de synthétiser. Par ce jeu de construction, il est possible de créer de nouvelles

molécules et de les améliorer progressivement pour augmenter leur affinité pour la cible thérapeutique.

→ Intégrer pour produire de nouvelles entités chimiques

Concevoir de nouvelles classes pharmacologiques exige de mettre en commun des savoir-faire très différents relevant de la biologie moléculaire, de la pharmacologie, de la physiologie, de la chimie médicinale, de la clinique ou encore de l'informatique.

Emmanuel Canet, pneumopédiatre de formation, vice-président de la recherche et du développement du groupe Servier, a décrit sa conception d'une telle intégration. Notant que le premier défi dans l'industrie du médicament consiste à savoir intégrer la dimension humaine, c'est-à-dire la démarche « artisanale » fondée sur la matière grise et la capacité à maîtriser des domaines scientifiques et techniques, et la dimension industrielle et réglementaire, il a insisté sur la nécessité d'une démarche qui entreprenne constamment des allers-retours entre connaissances sur les processus en jeu dans la maladie, la conception des hypothèses et des modèles physiopathologiques, l'expérimentation préclinique qui permet de les confronter à la réalité, d'identifier des cibles thérapeutiques, et les études réalisées chez l'homme grâce à l'alliance de la pharmacologie et de la chimie.

Revenant sur l'approche « par fragments » décrite par Frédéric Dardel, Emmanuel Canet a souligné ses avantages : relativement rapide et économe en termes de molécules à synthétiser, très utile pour trouver de petites molécules qui cibleront par exemple des interactions entre protéines. Mais elle n'est pas sans inconvénient : ainsi, elle ne s'applique pas aux grosses molécules de type canaux ioniques ou récepteurs couplés aux protéines G (GPCR).

Pour ce type de molécule, il privilégie le « criblage virtuel à haut débit » (V-HTS, *Virtual High Throughput Screening*), une méthode bioinformatique appliquée depuis quelques années qui permet, à partir de plusieurs millions de molécules dont les propriétés sont décrites dans des bases de données, d'en sélectionner cent fois moins pour aboutir à quelques dizaines de molécules candidates pour une cible thérapeutique donnée. « *Cette méthodologie met précisément en jeu l'interdisciplinarité en intégrant les compétences de biologistes, de chimistes, des mathématiciens, de modélisateurs et d'informaticiens* », a remarqué Emmanuel Canet. Une interdisciplinarité d'autant plus nécessaire que la complexité de la plupart des maladies exigera probablement d'atteindre simultanément plusieurs cibles pour être efficace, en utilisant toute la complémentarité des méthodes et des équipes, qu'elles appartiennent au secteur public ou au secteur privé.

→ Interdisciplinarité : oui mais comment ?

En science, l'interdisciplinarité se conçoit comme la collaboration entre disciplines « dures », mais aussi comme la coopération entre sciences dures et sciences humaines et sociales, et au-delà comme le partage d'informations entre secteur public et secteur privé dans la mesure où les savoir-faire, les outils et les moyens diffèrent et peuvent être complémentaires.

Christian Amatore a esquissé un tableau des différents niveaux de l'interdisciplinarité. Elle repose d'abord sur la motivation de chercheurs qui, de manière pragmatique, en contactent d'autres parce qu'ils pensent que ceux-ci pourront les aider à résoudre un problème scientifique, qu'il soit fondamental ou appliqué. Cette démarche de curiosité, qui s'appuie sur des questions très concrètes et souvent très spécialisées, est un moteur indispensable de la recherche contemporaine mais ne va pas sans difficultés étant donné le cloisonnement des laboratoires et des commissions de spécialistes (au CNRS par exemple) qui caractérise la

France. Pour Christian Amatore, à chaque fois l'effort doit porter avant tout sur la mise en place d'un langage commun, nécessaire pour avancer à plusieurs. A un niveau plus organisé, l'interdisciplinarité passe par des réseaux de collaboration, autour de projets européens par exemple, mais demande des laboratoires d'une taille suffisante et suffisamment financés pour s'engager dans des interactions de long terme.

« *Les structures de recherche sont-elles des obstacles à l'interdisciplinarité ?*, s'est interrogé **Didier Letourneur**, directeur du Laboratoire Bio-ingénierie de Polymères Cardiovasculaires (LBPC) composante de l'unité Inserm 698 à l'hôpital Bichat. *Est-il possible de recruter des chercheurs et enseignants-chercheurs pluridisciplinaires ?* » Pour Christian Amatore, en France, un jeune biologiste fera son post-doctorat dans un laboratoire de biologie pour acquérir des galons supplémentaires en vue d'obtenir un poste ; s'il le fait dans un laboratoire de chimie cela ne lui servira à rien en terme de carrière. Aux Etats-Unis, c'est le contraire et les carrières se jugent aussi par le nombre de cordes que l'on a à son arc.

Néanmoins, pour **Pierre Corvol**, si l'on peut regretter que la France n'ait pas l'équivalent des départements de médecine américains, qui comprennent des non-médecins et des non-biologistes, on peut noter une ouverture depuis quelques années : des non-médecins, des chimistes, des physiciens intègrent aujourd'hui des équipes médicales ou de biologistes. L'interdisciplinarité passe d'abord par la formation des jeunes chercheurs. Il faut que les jeunes lèvent le nez de leur ordinateur, aillent aux séminaires, s'ouvrent aux autres, parlent plusieurs langues, souligne-t-il.

Quant aux collaborations entre secteur public et secteur privé, plusieurs participants les ont entrevues comme une source de progrès possibles. Ainsi **Bruno Villoutreix** (Inserm U. 648, Université Paris 5) a suggéré que des logiciels de bioinformatique accessibles à tous les chercheurs – contrairement aux produits du commerce – soient développés grâce à des partenariats public-privé. **Yves Champey** (Génopole 1^{er} jour) a estimé quant à lui qu'il serait utile, dans le cadre du pôle de compétitivité Ile-de-France Meditech « *de se poser la question d'une collaboration public-privé qui permettrait d'aider à relancer la recherche sur de nouveaux antibiotiques* ». Frédéric Dardel a alors remarqué que l'université Paris 5 a entamé une réflexion pour organiser une recherche structurée reliant recherche amont, recherche clinique et recherche industrielle via les collaborations engagées avec les sociétés Mutabilis et Novaxel...

Prochain débat mardi 11 avril

Informations Pratiques

Bourse de Commerce – 2, Rue de Viarmes
M°: Chatelet ou Louvre Rivoli

Inscription & Renseignement

Tél : 01 40 09 08 07
transversalesante@parisdeveloppement.com
www.parisdeveloppement.com

