

PHARMACOLOGIE

Éviter les effets secondaires

Limitier les effets indésirables des médicaments par un ciblage plus précis de leur action, c'est ce que laisse entrevoir le concept d'agoniste biaisé. Mais sa réalité n'a été démontrée que de manière indirecte chez l'animal. Une équipe Inserm de Lyon vient de prouver son existence grâce à l'imagerie fonctionnelle.



© Delphifotolia

Des traitements sans effets secondaires ? Voilà ce dont rêvent tous les pharmacologues... et les patients. Or, certains médicaments agissent par fixation sur des récepteurs situés au niveau des membranes de leurs cellules cibles, ce qui entraîne différents types de réactions biochimiques dans celles-ci. Ces réactions sont parfois celles recherchées : c'est l'effet pharmacologique. D'autres, en revanche, provoquent des effets indésirables. Utiliser des molécules qui ne déclenchent que le type de réaction cellulaire voulue pourrait donc ouvrir la voie à des médicaments plus efficaces et mieux tolérés.

Une équipe du Centre de recherche en neurosciences de Lyon, dirigée par **Luc Zimmer**, s'est ainsi intéressée à un concept particulier : celui des agonistes biaisés. Les agonistes sont des molécules qui, en se fixant sur des récepteurs particuliers

dans les membranes cellulaires, ceux couplés aux protéines G (cibles de 30 à 40 % des médicaments actuels), entraînent une cascade de réactions dans nos cellules via l'activation de plusieurs de ces protéines. Les agonistes biaisés, en revanche, activent un autre type de récepteurs, couplé à un seul type de protéine G, ce qui déclenche une réponse pharmacologique très précise. Mais leur existence n'a été démontrée, jusqu'à présent, que de façon indirecte sur des modèles animaux. « Il a ainsi été proposé que les agonistes biaisés pouvaient se fixer sur certains récepteurs dont les localisations dans le cerveau dépendent de la nature de la protéines G qui leur est associée,

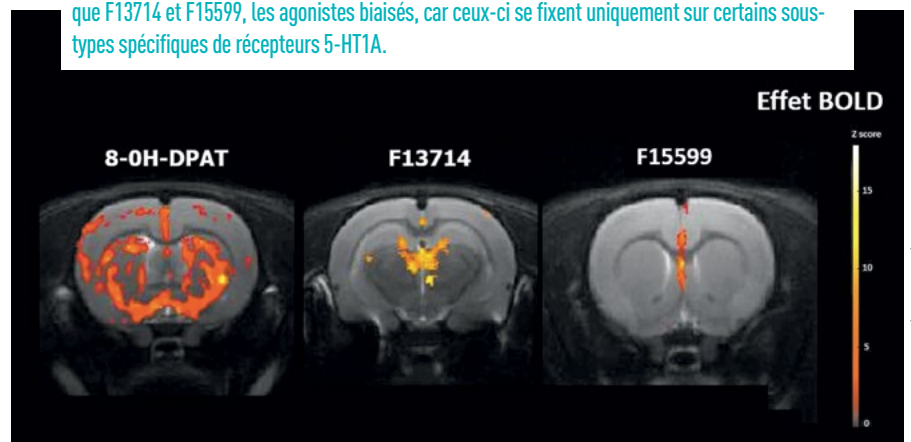
souligne Luc Zimmer. Mais il n'avait pas été démontré, jusqu'à notre étude, que des régions du cerveau pouvaient ainsi être spécifiquement activées. »

Les chercheurs lyonnais ont donc étudié, chez le rat, les effets de la fixation de deux agonistes biaisés (F13714 et F15599), d'un agoniste classique (8-OH-DPAT) et d'un antagoniste – une molécule qui se lie à un récepteur et le bloque – sur une famille de récepteurs à sérotonine : les récepteurs 5-HT_{1A}. Situés au niveau du cerveau, ils sont largement étudiés dans le traitement de l'anxiété et de la dépression. L'équipe de Luc Zimmer est ainsi parvenue à déterminer, par IRM fonctionnelle, quelles zones cérébrales sont stimulées par ces agonistes biaisés : F15599 active des aires corticales bien délimitées, totalement distinctes de celles de F13714 ; l'agoniste classique, 8-OH-DPAT, active, quant à lui, un grand nombre d'aires cérébrales mais de façon indistincte alors que l'antagoniste, logiquement, ne stimule aucune région.

« Outre que c'est la première fois que l'on démontre de façon directe les effets focalisés des agonistes biaisés, précise Luc Zimmer, nous espérons contribuer, par l'imagerie, au développement de médicaments qui auront une action beaucoup plus ciblée au niveau du cerveau. » Et le chercheur de préciser : « Nous pourrions ainsi imaginer utiliser des agonistes biaisés pour activer plutôt une région liée à la cognition, pour le traitement de la maladie d'Alzheimer par exemple, ou plutôt une région motrice pour le traitement de la maladie de Parkinson. »

Stéphany Mocquery

IRM fonctionnelle (effet BOLD) de cerveaux de rats, en présence de différents agonistes des récepteurs cellulaires 5-HT_{1A}. L'agoniste classique, 8-OH-DPAT, active des régions plus étendues que F13714 et F15599, les agonistes biaisés, car ceux-ci se fixent uniquement sur certains sous-types spécifiques de récepteurs 5-HT_{1A}.



© G. Becker, L. Zimmer (CRNL, CERMEP)

❖ **Protéines G.** Elles permettent le transfert d'information à l'intérieur de la cellule, en y déclenchant ou inhibant certaines réactions biochimiques.

❖ **IRM fonctionnelle.** Technique d'imagerie médicale (2D ou 3D) utilisée pour étudier le fonctionnement du cerveau

❖ **Cognition.** Ensemble des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance tels que la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, etc., par opposition aux domaines de l'affectivité.

Luc Zimmer : unité 1028 Inserm – Université Claude-Bernard-Lyon-1

G. Becker et al. *Scientific Reports*, 23 mai 2016
doi : 10.1038/srep26633