

Portrait de Brigitte Kieffer

Pour une science connective



Image : B. Kieffer

Brigitte Kieffer est directrice de recherche à l'Inserm (l'Institut national de la santé et de la recherche médicale) au Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg (CRBS). Ses travaux sur les récepteurs des opiacés

ont ouvert la voie à la compréhension des effets antalgiques et addictifs de substances comme la morphine. Elle aspire aujourd'hui à comprendre les effets à long terme d'une exposition aux opiacés sur les circuits neuronaux et œuvre à améliorer le dialogue entre biologie et psychiatrie.

Elle accède, pour la période 2022-2024, à la Chaire Paul Ehrlich de sciences de la vie au sein de l'Institut d'études avancées de l'université de Strasbourg (USIAS).

Neurobiologiste depuis plus de trente ans, Brigitte Kieffer s'intéresse aux mécanismes de la douleur et de la récompense dans le cerveau. C'est parce que la nature fait des choses extraordinaires que, durant ses études, elle embrasse la voie de la biologie. « *Je me suis émerveillée pour la première fois quand on m'a expliqué le fonctionnement du code génétique,* raconte-t-elle. » Très vite, le cerveau et le système nerveux la fascinent et la poussent à plonger dans les neurosciences. Durant sa thèse, elle identifie le site de liaison de l'acétylcholine sur une enzyme, l'acétylcholinestérase, impliquée dans la transmission entre les nerfs et les muscles. Elle embraye ensuite sur un post-doctorat à l'Institut Friedrich Miescher, à Bâle (Suisse), où elle travaille sur un tout autre sujet. Entre 1986 et 1987, en plein « boom » de la biologie moléculaire, elle est très intriguée par l'essor des méthodes de clonage de gènes et en profite pour acquérir un maximum de savoir sur ces approches.

Forte de ces expériences, elle devient maîtresse de conférences à Strasbourg et tourne son regard vers les opiacés et leurs récepteurs qui, dans le système nerveux, permettent à des substances comme la morphine ou l'héroïne d'exercer un effet anti-douleur, tout en créant une dépendance. À cette

époque, personne n'est encore parvenu à isoler ces récepteurs, alors que de nombreux laboratoires à travers le monde s'y essayaient depuis une dizaine d'années. Le vide appelant à être comblé, elle se lance. En 1992, s'inspirant de méthodes de clonage largement utilisées en immunologie, invoquant ses compétences de biochimiste et sa connaissance des techniques de clonage, elle parvient, avec ses collègues Claire Gavériaux-Ruff et Katia Befort, à isoler et à cloner le gène du récepteur delta. « *Je n'y croyais pas,* se remémore-t-elle, *c'était tellement extraordinaire que j'ai répété l'opération plusieurs fois avant de comprendre que nous avons réussi.* »

Le succès est retentissant dans le domaine. En effet, une fois qu'un gène est isolé et séquencé, il devient possible de chercher ses cousins. Ainsi, après *delta*, les récepteurs *mu* et *kappa* livrent leurs secrets, et les biologistes peuvent dès lors étudier et comprendre les voies de signalisation associées à ces molécules ; aujourd'hui, leur structure est connue à l'échelle atomique. Cette découverte sera donc la pierre angulaire de nombreux travaux sur les opiacés et la façon dont ils fonctionnent pour éliminer la douleur et créer des addictions.



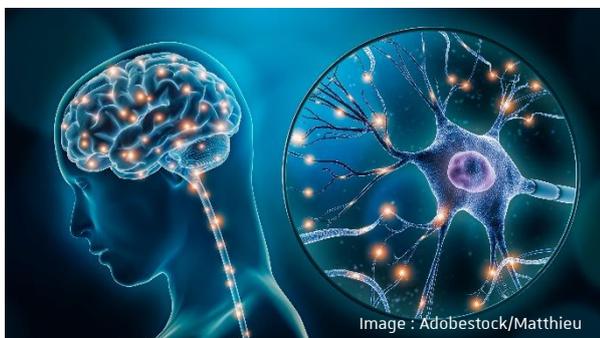
Image : George Chernilevsky, Creative Commons

Dans les années qui ont suivi, Brigitte Kieffer s'est tournée vers l'étude des récepteurs aux opiacés dans le cerveau chez la souris, un modèle animal qui permet à la fois l'accès au génome *in vivo* et l'étude du comportement. Un de ses objectifs récents : comprendre les modifications qui surviennent chez le sujet abstinent – c'est-à-dire qui a été exposé à un opiacé de manière chronique avant d'en être sevré – et découvrir pourquoi la rechute (reprise de la

consommation) est quasi-inéluctable. Plus que le manque physique, elle se focalise sur le « *negative affect* » de l'abstinence aux opiacés, à savoir les problèmes d'humeur et les émotions négatives, proches de la dépression, qui sont difficiles à combattre. Elle veut notamment découvrir dans quelle région cérébrale ces mécanismes trouvent leur origine, et quels circuits neuronaux sont impliqués. Pour cela, elle collabore avec des scientifiques qui possèdent une expertise différente et complémentaire de la sienne ; une philosophie de travail orientée vers la transversalité des disciplines et la quête perpétuelle de nouvelles compétences.

« Une bonne exploration doit, au-delà de la compréhension du fonctionnement des neurones en tant que cellules, essayer d'appréhender la complexité de leur connectivité avec l'ensemble des réseaux neuronaux du cerveau. »

Elle souligne la nécessité de ne pas travailler en silo. « *En neurobiologie, on peut travailler au niveau moléculaire (génétique, épigénétique), au niveau neuronal (signalisation cellulaire, physiologie), au niveau des systèmes (cerveau entier, comportement), et la plus grande difficulté est d'intégrer toutes ces informations. Cela nécessite la collaboration entre des disciplines très différentes.* »



Dans cette même optique, Brigitte Kieffer aimerait aussi contribuer à améliorer le dialogue et à consolider les ponts entre les neurosciences et la psychiatrie. Il s'agit, pour elle, d'une des grandes étapes à franchir dans son domaine. Beaucoup d'entreprises pharmaceutiques ont graduellement fermé leurs départements de neurosciences suite à des résultats peu concluants et à des échecs répétés. De ce fait, la psychiatrie cumule une vingtaine d'années de retard par rapport aux progrès dans le domaine du cancer, par exemple, car il est très difficile d'analyser la biologie du cerveau. Il sera important de réduire l'écart entre neurosciences (ou biologie du cerveau) et santé mentale – un écart qu'elle a vécu aux premières loges lorsqu'elle était directrice du Centre de recherche en santé

mentale de l'Institut Douglas, à Montréal (Canada). La difficulté, c'est qu'une pathologie psychiatrique est définie par des critères psychologiques complexes, notamment fondés sur l'analyse du comportement et du ressenti du patient. Mais derrière ces critères se cachent des dysfonctionnements cérébraux probablement très différents selon les cas. Il n'y a malheureusement pas de critère biologique à proprement parler pour définir une maladie mentale. Et pourtant, la découverte de marqueurs biologiques aiderait grandement à développer de nouveaux médicaments efficaces, et à personnaliser les approches thérapeutiques. Pour elle, cela ne fait aucun doute, les progrès en matière de santé mentale fleuriront à partir d'une meilleure collaboration entre les disciplines.

« Le dialogue est tout aussi important avec le grand public, même s'il peut s'avérer assez difficile »

ajoute Brigitte Kieffer. *Pour un scientifique, rien n'est jamais vraiment simple, donc expliquer les choses simplement peut amener à dire des choses inexactes ou fausses, voire à emprunter des raccourcis trompeurs.* » Mais la chercheuse, forte de quinze ans d'enseignement à l'université et de centaines de conférences données à travers le monde et à des publics très variés, se prête volontiers à cet exercice qu'elle juge nécessaire.

Depuis 2022 et jusqu'en 2024, Brigitte Kieffer est la première titulaire de la Chaire Paul Ehrlich de sciences de la vie de l'Institut d'études avancées de l'université de Strasbourg (USIAS). Cette chaire est nommée d'après le scientifique allemand éponyme qui effectua ses études à l'université de Strasbourg avant de devenir le récipiendaire du prix Nobel de physiologie en 1908. Elle met en avant des chercheurs en sciences de la vie strasbourgeois qui ont apporté une contribution exceptionnelle à leur domaine. Fière de cette nomination, la neurobiologiste est honorée par la reconnaissance de son université, où elle a fait ses études et a longtemps travaillé. Elle se réjouit notamment de la grande liberté que la chaire lui confère.

« Je veux profiter de cette opportunité pour faire ce que la recherche a de plus intéressant à offrir : rencontrer des collègues et apprendre des choses nouvelles pour enrichir mes propres travaux, et ainsi renforcer les connexions qui sont essentielles pour progresser. »

Propos recueillis par William Rowe-Pirra, journaliste scientifique