

Raphaël Rodriguez, un chimiste de choc contre le cancer

PORTRAIT - Le chercheur de l'Institut Curie décortique le rôle du fer et du cuivre dans le développement des métastases afin de concevoir des médicaments ciblant ces métaux

Iron Man». Le surnom semble forgé pour lui – et pas seulement pour sa motivation de fer. D'abord parce que Raphaël Rodriguez, chimiste et biologiste à l'Institut Curie (Paris), fouille sans faillir, dans le creuset de nos cellules, le rôle du fer et du cuivre. Comment ces deux métaux participent-ils au développement des cancers ou des maladies inflammatoires? Telle est la question qu'il cisèle avec ferveur. Ensuite parce qu'en juin 2009, sous un soleil de plomb, il a terminé l'Ironman de Nice « en 13 heures et 30 minutes », précise-t-il. Un défi de folie, qui associe 3,8 kilomètres de natation, 180,2 kilomètres de cyclisme et un marathon (42,2 kilomètres), et réunit chaque année 3000 des meilleurs athlètes mondiaux. « Je voulais participer à cette compétition en soutien à Amnesty International, raconte-t-il d'une voix où pointe encore un reste d'accent ensoleillé. Et puis, la recherche, c'est énormément d'échecs, parfois liés à des circonstances indépendantes de nous. En participant à cette épreuve, j'avais le sentiment de retrouver un peu de contrôle sur ma destinée. »

Raphaël Rodriguez s'y est préparé seul, en un hiver, à Cambridge (Royaume-Uni), où il terminait son postdoc. Soit de dix à vingt heures d'entraînement par semaine. « J'ai beaucoup appris sur moi-même, sur la discipline et la rigueur, sur le management de l'effort. » Avec pour tout viatique le livre de conseils d'un entraîneur, Joe Friel, *Going Long* (VeloPress, 2009, non traduit). « Aller loin » : tout un programme, qu'il suivra avec bonheur.

Le 15 février, le CNRS a annoncé que le chercheur, déjà lauréat du prix Liliane Bettencourt 2023 pour les sciences du vivant, recevra cette année, à 45 ans, sa fameuse médaille d'argent. Le temps d'une cérémonie, il devra donc délaissier ses deux métaux de prédilection, le fer et le cuivre. En 2019 déjà, il avait reçu le prix Tetrahedron du jeune chercheur en chimie bio-organique.



Raphaël Rodriguez, médaillé d'argent 2024 du CNRS, le 21 novembre 2023. WILLIAM BEAUCADET/FONDATION BETTENCOURT

L'esthétique de la molécule

Comment certaines de nos cellules deviennent-elles inflammatoires? Pourquoi certaines cellules cancéreuses font-elles des métastases? A ces deux questions il a répondu dans la revue *Nature*, en mai 2023, en révélant le rôle de « coupables » moléculaires. C'est la surabondance d'une protéine (CD44), à la surface des cellules, qui fera jaillir une cascade d'effets funestes. Des ions fer et cuivre pénètrent alors en masse dans la cellule. Les ions cuivre, en particulier, sont canalisés vers les mitochondries, ces mini-usines qui produisent le carburant cellulaire. Ils y déclenchent une réaction en chaîne qui finit par activer, dans le noyau, les gènes responsables d'une tempête inflammatoire ou d'une métamorphose des cellules cancéreuses... qui métastasent alors.

Une anecdote en dit long sur l'aptitude de cet athlète à surfer sur les épreuves. Début 2020, un tueur en série, le SARS-CoV-2, fige la planète dans les confinements. Le chercheur réoriente alors son équipe vers l'étude de l'orage inflammatoire qui tue de nombreux patients. Ce détour le mettra sur la voie des processus communs aux pathologies inflammatoires et cancéreuses. Conscient de son « immense responsabilité de chercheur », il veut « aller au bout de [sa] mission » : développer, à partir de ses travaux académiques, des médicaments innovants. « Il y a un côté esthétique dans les molécules, certaines formes nous plaisent ou non », confie aussi cet artiste de la chimie.

« C'est un hyperactif, hypercréatif, en ébullition intellectuelle permanente, mais qui reste toujours très posé », témoigne Sarah Watson, oncologue et biologiste à l'Institut Curie, qui développe avec lui des projets d'étude de cancers gravissimes (pancréas, sarcomes rares...). Une force tranquille, dit-elle, « qui a cette énergie folle, ce désir que ses recherches aient des retombées médicales ».

A cet égard, une piste prometteuse se dessine. Le chercheur a conçu – et breveté – un dimère (deux copies liées) d'une petite molécule bien connue des diabétologues, la metformine. Résultat : un composé puissant, capable d'inactiver les ions cuivre nocifs et d'étouffer l'inflammation chez l'animal. Reste à confirmer son intérêt chez l'homme, contre les chocs septiques liés à des infections ou contre les cancers.

Regard bleu azur où semblent encore voquer des traces d'enfance, Raphaël Rodriguez remonte à la source de sa vocation. Elle est née en Avignon au sein d'une famille « atypique, parfois frappée d'interdit bancaire, mais où l'accès à la culture était important ». Une mère enseignante de français, un père infirmier psychiatrique devenu sur le tard programmeur.

En parallèle à ses années de lycée, il suit une formation à l'École des cadets pompiers, qui esquisse les contours d'un futur possible. « J'y passais tous mes week-ends et plusieurs soirs en semaine. » A 17 ans, il côtoiera un drame : le 10 juillet 1995, sur l'A9, un accident de car fera vingt-trois morts à Rochemaure. « J'y ai passé la nuit. Une scène de guerre qui m'a rendu bien plus sensible à l'injustice et plus exigeant vis-à-vis de moi-même. »

« Il faut échouer pour apprendre »

Il s'oriente vers des études de médecine, mais bute sur la première année. « Je n'ai pas voulu repiquer. » Ce revers illustre un de ses mantras : « Il faut échouer pour apprendre. L'échec est une pierre essentielle dans la construction d'un édifice. » C'est un des secrets du succès en science, selon lui, à condition « d'échouer assez tôt dans sa carrière ». Et de savoir rebondir. Dans son cas, il bifurquera vers un cursus de chimie-biologie à l'université d'Avignon. Après un doctorat à Marseille et Oxford (Royaume-Uni), il fera un postdoc à Cambridge. Avec, insiste-t-il, les mentors respectifs de deux stars de la chimie de synthèse et de la chimie supramoléculaire, Jack Baldwin, à Oxford, et Shankar Balasubramanian, à Cambridge.

« Ils m'ont montré mon potentiel. J'ai énormément appris d'eux, notamment la capacité à se remettre en question. » Alors qu'il est devenu si rare de manifester sa gratitude, Raphaël Rodriguez trouve visiblement du « réconfort » à rendre hommage à ses maîtres. « L'admiration, c'est ce qui tire vers le haut. » Il retiendra aussi cette devise : « The sky is the limit. »

En 2012, il installe son laboratoire à l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS, à Gif-sur-Yvette (Essonne), puis rejoint en 2015 l'Institut Curie, à Paris, pour monter une équipe d'une dizaine de personnes, « riche d'une diversité de cultures, de pays d'origine, de

disciplines », dit-il. Jean-Marie Lehn, Prix Nobel de chimie en 1987, est aussi l'un de ses mentors. « J'estime beaucoup Raphaël Rodriguez, dit-il. Il ne suit pas des chemins tout tracés, c'est une force motrice dans le domaine de la chimie et de la biologie des cancers. »

« Très motivé, très énergique, c'est une véritable force de la nature », renchérit Stephen Jackson, de l'université Cambridge, qui l'a côtoyé à la fin de son postdoc. « Raphaël est un athlète de haut niveau qui apporte à ses recherches la même discipline et la même détermination que dans le sport, témoigne à son tour Shankar Balasubramanian. Une fois qu'il s'est fixé un objectif, rien ne peut l'arrêter! » Tous saluent ses qualités humaines. « Il se soucie profondément de l'humanité, de la justice et de l'équité dans le monde », relève encore le mentor de Cambridge. « C'est un être sensible, très généreux, qui n'a pas le melon... au risque, parfois, de se mettre en danger », souffle Sarah Watson. Il ne se préserve pas assez, juge-t-elle, comme s'il courait toujours un marathon à la vitesse du sprint.

De fait, une polémique l'a beaucoup affecté, fin 2023. Depuis cinq ans, l'Institut Curie projette d'édifier un bâtiment de cinq étages, sur 2500 mètres carrés, destiné à accueillir des laboratoires d'excellence – dont le sien – autour de la chimie et de la biologie des cancers. Cela, en lieu et place d'un des trois pavillons de l'Institut du radium, lié aux travaux de Marie Curie... dont la démolition a été vivement contestée par des collectifs de défense du patrimoine et des associations féministes, qui s'en sont pris notamment au chercheur. « Le meilleur moyen de représenter la mémoire de Marie Curie, c'est de maintenir l'excellence scientifique de l'Institut », leur répond-il. Aux dernières nouvelles, le petit pavillon des Sources serait reconstruit brique à brique, un peu plus loin.

« Je ne pense pas pouvoir faire un métier plus utile et gratifiant que le mien, il donne un sens à ma vie », conclut ce petit dormeur, qui part souvent courir à son réveil, « vers 3 ou 4 heures du matin ». Comment trouve-t-il le temps, encore, de s'occuper de ses deux enfants, de lire Nietzsche, de jouer de la guitare (« très mal », dit-il) ou de déguster – rarement – de très bons vins, ses autres passions? ■

FLORENCE ROSIER



ZOOLOGIE

Un amphibien qui donne du lait

C'est une créature qui gagne à être connue, tant elle réserve de surprises. Son anatomie, d'abord. Un tuyau de caoutchouc annelé, couleur plomb, long de 40 à 50 centimètres. Encore un de ces – gros – vers segmentés qui peuplent les sols ou les mers, pensez-vous. Eh bien non. L'animal est un vertébré : chacun de ses anneaux correspond à l'une de ses vertèbres. Qui plus est, c'est un amphibien, une classe animale connue pour les grenouilles, crapauds, salamandres et autres tritons qui la peuplent... mais pas pour les gymnophiones, ces étranges bestioles qui, sous l'apparence du ver ou du serpent, arborent des signes qui ne trompent pas le taxonomiste : une peau transparente, des structures anatomiques caractéristiques des amphibiens.

L'espèce qui nous occupe ici est le siphonops annelé (*Siphonops annulatus*). Comme la plupart des gymnophiones, l'animal affectionne les zones tropicales d'Amérique du Sud, notamment au Brésil, et vit exclusivement sous terre. Comme la plupart d'entre eux aussi, « il est devenu quasi aveugle et il a perdu ses pattes, en adaptation à son mode de vie fouisseur », explique Anthony Herrel, du Muséum national d'histoire naturelle à Paris.

Sa locomotion est aussi une curiosité « unique chez les vertébrés », relève le chercheur. Grâce à son corps serpentin et très muqueux, il chemine de façon fluide dans les tunnels qu'il creuse. « On a l'impression qu'il plonge dans le sol. Ses tentacules sensoriels entrent en action, évaluant les caractéristiques physiques et chimiques de son environnement », explique Carlos Jared, biologiste à l'Institut Butantan de Sao Paulo, au Brésil. La bête se meut, en réalité, grâce aux variations de pression interne de ses muscles.

Mais ce sont les soins délivrés par les mères, chez ce drôle d'amphibien, qui stupéfient les chercheurs. Alors que les femelles pondent (c'est une espèce ovipare, comme la plupart des gymnophiones), elles peuvent aussi nourrir leurs petits par le « lait » qu'elles sécrètent... au niveau du cloaque, révèle l'équipe de Carlos Jared dans la revue *Science* du 8 mars. « C'est hallucinant! », s'émerveille Anthony Herrel, pourtant rompu aux bizarreries du vivant.



Un siphonops annelée et ses bébés. CARLOS JARED

De fait, la bestiole a développé deux incroyables adaptations pour nourrir ses petits. La première a alerté les chercheurs quand ils ont observé cette saisissante métamorphose : les mères, qui gardent leurs petits blottis contre elle, changent de couleur durant les soins parentaux. Du bleu plomb (comme les mâles), elles passent à un ton laiteux. C'est que leur peau se remplit de gouttelettes de lipides associées à des protéines. Grâce à leurs dents provisoires, les larves raclent alors cette couche de peau... qu'elles dévorent en sept minutes. Puis elles attendent de trois à sept jours, le temps que la peau maternelle se régénère. Cette source alimentaire inattendue, cependant, ne suffit pas à expliquer leur croissance rapide : la première semaine après l'éclosion, leur poids fait plus que doubler.

C'est que ces nouveau-nés se nourrissent aussi d'une substance très dense et visqueuse, expulsée du cloaque maternel plusieurs fois par jour, révèle l'étude dans *Science*. Voraces, « ils se disputent les places autour du cloaque, y insérant presque entièrement leur tête », raconte Carlos Jared. Ce « lait » contient des sucres et des lipides... tout comme le lait des mammifères. Il est sécrété par des glandes présentes dans l'oviducte, le conduit par lequel l'ovule quitte l'ovaire. Mieux encore, les petits émettent des sons qui, avec leurs stimuli tactiles, stimulent sa libération. Au final, ce lait cloacal les nourrit quatre fois plus que la peau maternelle. Et les chercheurs de s'interroger : les espèces ovipares qui produisent ce lait seraient-elles à l'origine de l'émergence des espèces vivipares, tels les mammifères? ■

FL. R.