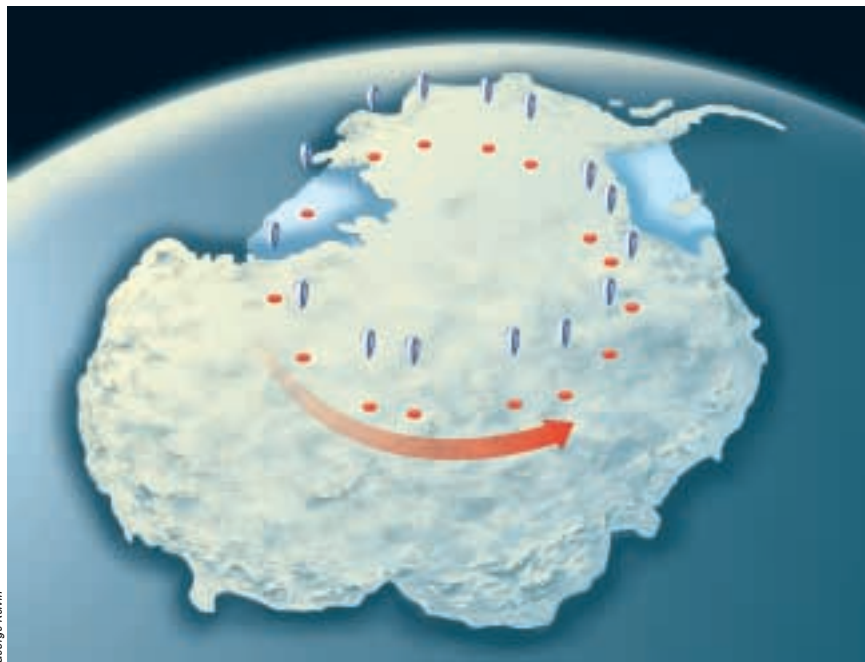




polaire, les vents qui soufflent en cercle autour du pôle ont ramené le ballon près de son point de départ après une dizaine de jours. Les détecteurs embarqués sur des ballons sont moins sensibles que ceux dont on équipe les satellites, mais ils sont plus grands et moins onéreux.

solaires ou plus, qui attirent la matière dans les noyaux actifs de galaxies, émettent des jets dans l'espace intergalactique, à des vitesses approchant celle de la lumière ; de tels jets ont été observés à l'aide de radiotélescopes. Peter Biermann et ses collègues de l'Institut de radioastronomie de Bonn supposent que les points chauds observés dans les lobes radios sont des ondes de choc qui accélèrent des rayons cosmiques ; or des rayons cosmiques de très haute énergie semblent provenir des radiogalaxies.

D'autre part, les sursauts gamma demeurent des phénomènes mystérieux qui seraient créés par des explosions résultant de la collision et de la fusion d'étoiles à neutrons. Mario Vietri, de l'Observatoire astronomique de Rome, et Eli Waxman, de l'Université Princeton, ont remarqué un accord approximatif entre l'énergie libérée par de tels événements et celle qui serait nécessaire pour alimenter le flux observé des rayons cosmiques de haute énergie. Ils supposent que les chocs très violents dus à ces explosions agissent comme des accélérateurs cosmiques.

Enfin quelques astrophysiciens envisagent que les rayons cosmiques très énergétiques proviennent de la désintégration de monopôles, de cordes cosmiques, de murs cosmiques ou d'autres défauts topologiques qui seraient apparus au début de l'Uni-

vers. Ces objets sont de formidables réservoirs d'énergie, des vestiges de l'Univers primordial, lorsque la force de gravité, la force électromagnétique et les forces nucléaires faible et forte étaient encore unifiées.

Lors d'un effondrement de ces réservoirs et d'une «brisure de symétrie» (c'est-à-dire une différenciation des divers types de forces à partir de la force unifiée), l'énergie emmagasinée s'échapperait sous la forme de particules très massives, qui se désintégreraient immédiatement en jets de particules dont l'énergie serait 100 000 fois supérieure à celle des rayons cosmiques les plus énergétiques connus. Dans cette hypothèse, les rayons cosmiques de très haute énergie que nous observons seraient les produits léthargiques de cascades cosmologiques de particules.

On cherche aujourd'hui à observer assez de ces rayons cosmiques pour identifier les objets extragalactiques dont ils proviennent. Le réseau AGASA, au Japon, surveille ainsi 200 kilomètres carrés à la surface du Globe, et la nouvelle expérience à haute résolution *Fly's Eye*, dans l'Utah, couvrira environ 1 000 kilomètres carrés. Chaque détecteur, cependant, ne détectera que quelques noyaux énergétiques par an.

Ces dernières années, J. Cronin et Alan Watson, de l'Université de Leeds,

ont proposé un projet international afin d'accumuler les données. Dans ce projet de l'«Observatoire Auger» (du nom de Pierre Auger, le physicien français qui, le premier, étudia les gerbes de particules issues de rayons cosmiques), deux réseaux de détecteurs (un par hémisphère) couvriraient une surface équivalant à 9 000 kilomètres carrés et enregistreraient alors des centaines d'événements de très haute énergie par an. Chaque réseau se composerait de 1 600 stations réparties tous les 1,5 kilomètre ; une seule gerbe pourrait être détectée par plusieurs dizaines de stations.

Au cours d'un colloque qui s'est tenu au Laboratoire Fermi, en 1995, les astrophysiciens ont envisagé la réalisation d'un tel observatoire à l'aide de systèmes déjà commercialisés : panneaux solaires, téléphones cellulaires, récepteurs GPS... Chaque réseau, aussi grand qu'un département français, pourrait être construit pour environ 200 millions de francs.

Alors que les astrophysiciens envisagent la construction et la gestion de réseaux de détecteurs aussi gigantesques, la question fondamentale demeure : existe-t-il des rayons cosmiques à des énergies encore supérieures, ou avons-nous commencé à détecter les particules les plus énergétiques que l'Univers puisse engendrer ?

James CRONIN, professeur de physique à l'Université de Chicago, a reçu le prix Nobel de physique en 1980 pour son travail sur les violations de symétrie lors de la désintégration des mésons. Thomas GAISSER est professeur de physique à l'Université du Delaware. Simon SWORDY est professeur à l'Université de Chicago.

Jean-Noël CAPDEVIELLE, *Les rayons cosmiques*, collection Que sais-je?, éditions des Presses universitaires de France, 1984.

Pierre SOKOLSKY, *Introduction to Ultra-high Energy Cosmic Ray Physics*, Addison-Wesley, 1988.

Thomas K. GAISSER, *Cosmic Rays and Particle Physics*, Cambridge University Press, 1992.

Simon SWORDY, *Cosmic Ray Observations below 10^{14} eV*, in *Proceedings of the XXIII International Cosmic Ray Conference*, sous la direction de D.A. Leahy, R.B. Hicks et D. Venkatesan, World Scientific, 1994.

La maladie de Parkinson

MOUSSA YOUDIM • PETER RIEDERER

Les radicaux libres, des molécules extrêmement réactives, participeraient à la dégénérescence des neurones responsable de cette maladie fréquente.

L'ouverture des Jeux olympiques de 1996, à Atlanta, fut émouvante : Muhammad Ali, ancien champion du monde de boxe, catégorie poids lourds, et médaille d'or aux Jeux olympiques de 1960, prit la torche qu'on lui tendait et alluma d'une main tremblante la flamme olympique. Sa difficulté à exécuter ce geste rappela au monde les ravages que la maladie de Parkinson produit dans le système nerveux humain. M. Ali qui, avant sa maladie, s'enorgueillissait de «voleter comme un papillon et de piquer comme une abeille», luttait pour commander son corps et ne pas tomber.

Bien que l'on ne dispose pas encore de remède efficace contre cette maladie, les progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes ont été considérables. Des substances visant à soulager les symptômes, mais aussi à limiter l'évolution de la maladie sont en cours d'élaboration.

La maladie de Parkinson détruit progressivement une zone cérébrale qui assure la coordination des mouvements. Elle a été décrite par James Parkinson, un médecin britannique qui en rassembla les symptômes dans son *Essai sur la paralysie agitée*, publié en 1817. Au début de la maladie, les malades ont les mains ou les pieds qui tremblent, notamment lorsque les membres sont au repos (le pape Jean-Paul est sans doute atteint de la maladie de Parkinson, car il présente ce type de tremblements). Puis leurs mouvements sont de plus en plus lents, et leurs membres de plus en plus rigides. Ils changent difficilement de position, se lèvent avec peine à partir de la position assise, perdent l'équilibre, coordonnent mal leurs



1. MUHAMMAD ALI, atteint de la maladie de Parkinson, a allumé la flamme olympique au début des Jeux de 1996, à Atlanta. Les gestes mal assurés de cet athlète naguère invincible ont rappelé l'urgente nécessité de trouver des traitements plus efficaces de cette maladie.

mouvements, se figent parfois subitement.

D'autres symptômes apparaissent parfois : une transpiration excessive, des mouvements involontaires, des troubles psychologiques, des dépressions, voire une démence en fin de maladie. La plupart de ces troubles, moteurs ou non, sont d'abord légers, puis s'aggravent avec le temps et sont souvent invalidants au bout de 5 à 15 ans. Les premiers symptômes apparaissent, en général, après 60 ans.

Depuis longtemps, on sait que les troubles moteurs résultent de la destruction de certains neurones du tronc cérébral qui communiquent avec une région sous-corticale : les neurones qui dégénèrent contiennent un pigment brun, la neuromélanine. Ils sont localisés dans la substantia nigra, naguère nommée *locus niger* ou substance noire. Ces neurones ont des prolongements

qui atteignent une région nommée le striatum (en raison de son aspect «strié»).

En 1959, à l'Université de Gothenburg, Arvid Carlsson a montré que les neurones de la substantia nigra participent à la commande des mouvements en libérant dans le striatum un messenger chimique, la dopamine. Les neurones du striatum transmettent alors le message véhiculé par la dopamine jusqu'au cortex, en passant par les centres supérieurs de contrôle du mouvement ; enfin le cortex utilise ces informations pour commander les mouvements musculaires. Lorsque les neurones qui produisent de la dopamine, ou neurones dopaminergiques, meurent, la concentration en dopamine diminue, ce qui perturbe le fonctionnement de l'ensemble du réseau moteur et l'activité

motrice des personnes atteintes. Les symptômes non moteurs résultent de la destruction de neurones localisés dans d'autres régions du cerveau, mais on ignore l'origine de ces lésions.

Les neurologues ont surtout étudié la substantia nigra, responsable de la plupart des symptômes, et ils ont découvert que, tous les dix ans, les adultes perdent inexorablement quatre pour cent de leurs neurones dopaminergiques. Toutefois, la maladie de Parkinson n'est pas une composante normale du vieillissement : c'est un mécanisme pathologique qui accélère la mort neuronale et provoque des symptômes lorsque 70 pour cent des neurones sont détruits. On ignore encore si ce mécanisme est déclenché par un poison présent dans l'environnement ou par une anomalie génétique (une anomalie du chromosome 4 a récemment été mise en cause dans certains cas).

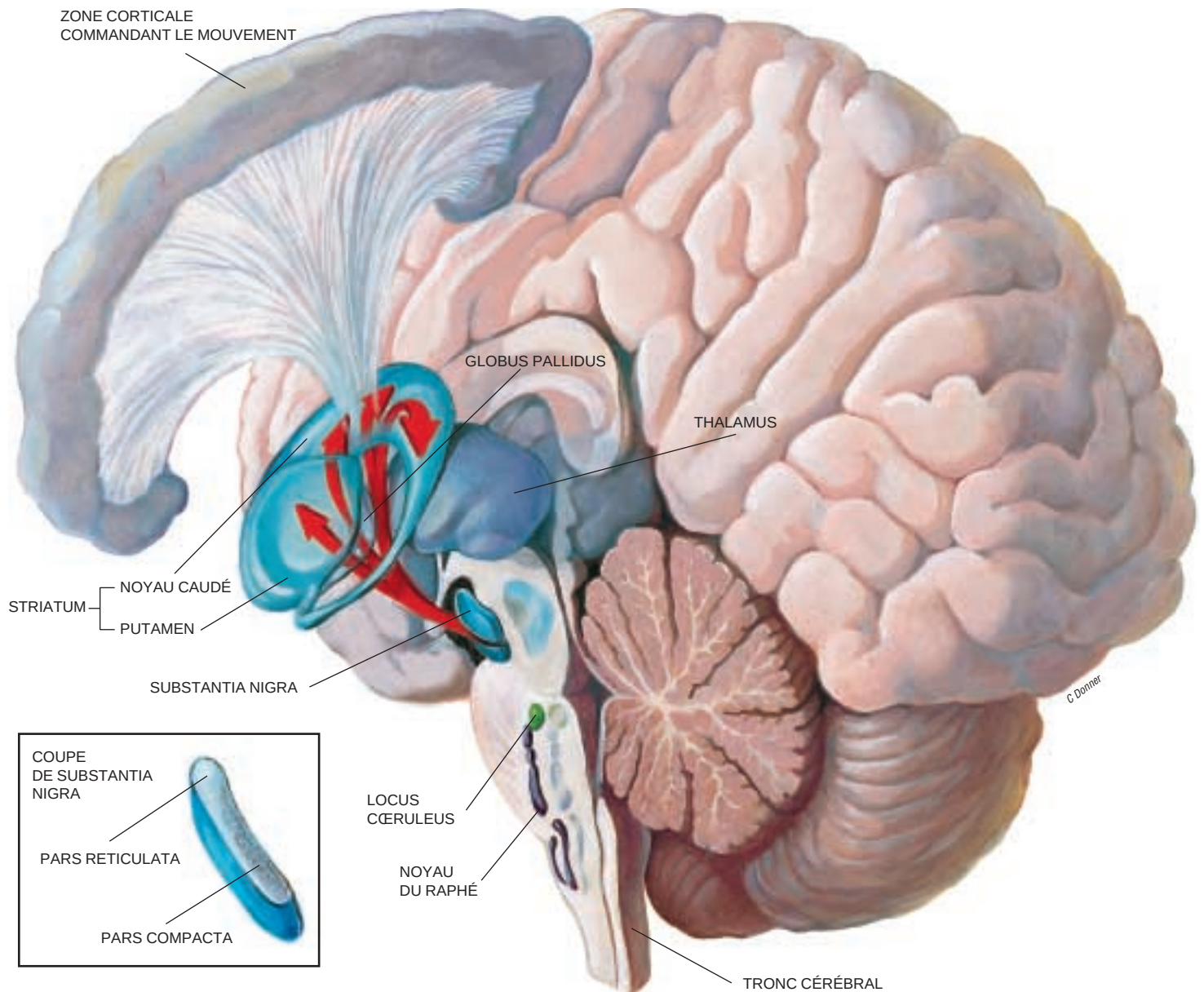
Pas de panacée

Les premiers médicaments contre la maladie de Parkinson ont été découverts par hasard. Au XIX^e siècle, des pharmaciens ont remarqué que des extraits de belladone soulageaient certains symptômes ; les médecins commencèrent à en prescrire. Puis les pharmacologues ont découvert que le médicament agit en inhibant, dans le striatum, l'activité de l'acétylcholine, une des molécules qui transmettent les messages entre les neurones. On en a

déduit que la dopamine, libérée dans le striatum, est nécessaire pour équilibrer les effets de l'acétylcholine ; en l'absence de dopamine, l'acétylcholine exciterait excessivement les neurones du striatum dont les prolongements commandent l'activité de neurones participant au contrôle de la motricité.

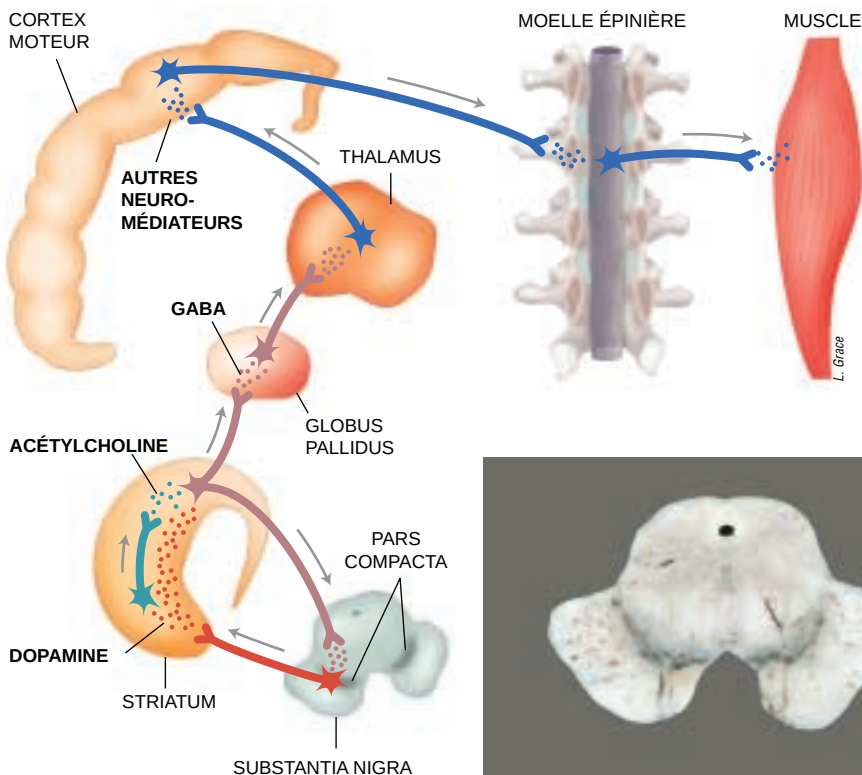
Les inhibiteurs de l'acétylcholine amélioraient l'état de certains malades, mais les symptômes persistaient et ces médicaments avaient des effets secondaires désagréables, notamment des troubles de la vision et de la

mémoire. Aussi les médecins accueillirent-ils avec intérêt la L-dopa, découverte dans les années 1960 : cette molécule, qui reste fréquemment utilisée, compense la baisse de la dopamine dans le cerveau des malades. Les pharmacologues savaient que les neurones dopaminergiques transforment la tyrosine (un acide aminé) en L-dopa, puis la L-dopa en dopamine. On ne peut administrer directement de dopamine, car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, qui empêche cette molécule et beaucoup

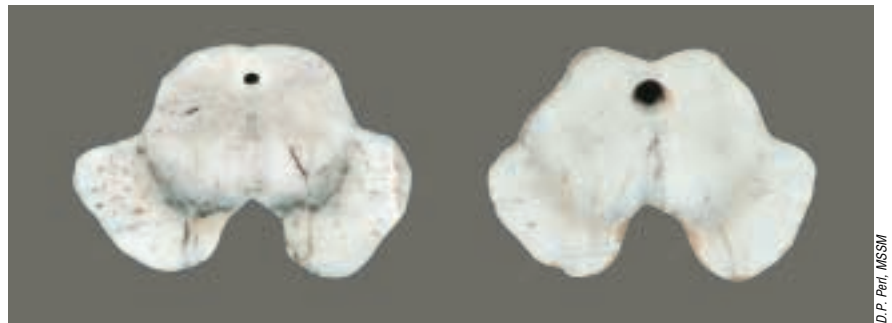


2. LES ZONES DU CERVEAU atteintes dans la maladie de Parkinson : la partie dite « pars compacta » de la substantia nigra (détaillée dans le cartouche) perd des neurones qui, normalement, émettent des signaux de commande des mouvements (flèches rouges) vers le striatum ; les molécules de dopamine synthétisées par le cerveau sont la manifestation matérielle de ces signaux. Les neurones du striatum activent alors des centres moteurs supérieurs (en gris). Quand les neu-

rones de la substantia nigra meurent, la concentration en dopamine devient insuffisante, le circuit est interrompu et le malade ne commande plus ses mouvements. Des neurones localisés en dehors de la substantia nigra continuent d'émettre de la dopamine, mais d'autres types de neurones disparaissent dans des régions comme les noyaux du raphé et le locus cœruleus : cette perte neuronale déclenche des symptômes dépressifs et d'autres symptômes, non moteurs, de la maladie.



3. LE CIRCUIT NEURONAL de la commande motrice est interrompu dans la maladie de Parkinson. Quand les neurones émetteurs de dopamine meurent, la concentration en dopamine diminue dans le striatum. Les neurones qui produisent l'acétylcholine, un neuromédiateur excitateur, activent alors excessivement leurs cellules cibles, les neurones qui produisent le GABA (un neuromédiateur inhibiteur). Les neurones du cortex moteur cérébral sont hypoactivés. La zone dite «pars compacta» de la substantia nigra, dans un cerveau normal, apparaît en sombre (la photographie de gauche), car les neurones dopaminergiques sont très pigmentés; à mesure que les neurones meurent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la coloration disparaît (photographie de droite).



d'autres substances de pénétrer dans le cerveau. En revanche, la L-dopa traverse facilement cette barrière. Elle est ensuite transformée en dopamine par les neurones dopaminergiques qui subsistent dans la substantia nigra.

Toutefois, les médecins ont déchanté: après quatre années d'utilisation de la L-dopa, l'efficacité du composé diminue progressivement, et la fréquence des effets secondaires augmente. De nombreux malades souffrent notamment de troubles psychologiques, alternant entre des périodes où ils sont paralysés et des périodes où leurs mouvements sont normaux ou involontaires. Les préparations plus récentes agissent plus longtemps, reproduisent plus fidèlement la libération de la dopamine par les neurones et minimisent certains de ces effets secondaires, mais elles restent imparfaites. Aussi les pharmaciens ont-ils cherché d'autres médicaments. En 1974, ils ont essayé des médicaments, nommés agonistes de la dopamine, qui agissent comme la dopamine. Ces substances évitent les fluctuations de la commande motrice associée à l'usage intensif de la L-dopa, mais elles sont plus coûteuses et produisent des effets indésirables, tels que confusion, vertiges en position debout et mouvements involontaires.

Puis, en 1975, nous avons proposé la sélégiline (ou L-déprényl), une

substance synthétisée par un scientifique hongrois, qui avait été testée sans résultat dans le traitement de la dépression, puis était tombée dans l'oubli. Elle inhibe la dégradation de la dopamine qui reste disponible dans le striatum. Normalement la dopamine est dégradée par les neurones qui la fabriquent, par les cellules microgliales et par les astrocytes présents au voisinage des sites de libération. La sélégiline inhibe la monoamine oxydase B, l'enzyme qui dégrade la dopamine dans les astrocytes et dans les cellules microgliales.

La sélégiline n'est pas le médicament idéal, mais elle a des propriétés intéressantes. Ainsi, elle potentialise les effets de la L-dopa, de sorte que l'on peut réduire les doses de ce médicament. D'autre part, elle ne présente pas les inconvénients d'autres médicaments qui bloquent la dégradation de la dopamine.

Nos premiers résultats avaient montré que la sélégiline épargnait, chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, les neurones qui produisaient encore de la dopamine, mais ces résultats n'ont pas été confirmés. Que la sélégiline exerce ou non une action protectrice, son étude a eu deux conséquences intéressantes: d'une part, elle a conduit à la mise au point de nouveaux inhibiteurs enzymatiques, qui seront peut-être utilisables chez les

patients atteints de la maladie de Parkinson, mais aussi de la maladie d'Alzheimer et de dépression; d'autre part, plusieurs neurologues ont pensé qu'il ne leur suffisait pas d'augmenter la concentration ou l'activité de la dopamine dans le striatum et, plutôt que de soulager les symptômes, ils ont voulu s'attaquer aux causes de la maladie, la dégénérescence des neurones.

Le rôle clé des radicaux libres

Pour préserver les neurones, on doit bloquer un ou plusieurs des événements qui aboutissent à leur destruction. Dans la maladie de Parkinson, la mort des neurones serait due, en grande partie, à l'accumulation de radicaux libres oxygénés, des molécules très réactives. Manquant d'un électron, les radicaux libres en prennent un aux molécules qu'ils rencontrent, par le même type de réaction d'oxydation que dans la formation de la rouille ou le rancissement du beurre. Dans l'organisme, les radicaux libres endommagent tout ce qu'ils touchent, que ce soit les membranes lipidiques des cellules, le matériel génétique ou des protéines vitales. De surcroît, en arrachant des électrons à leurs proies, les radicaux libres engendrent souvent d'autres radicaux libres, ce qui amplifie les mécanismes de destruction.

Au début des années 1970, à New York, Gerald Cohen et Richard Heikkilä furent les premiers à penser que les radicaux libres pouvaient provoquer la maladie de Parkinson. D'autres équipes avaient montré qu'une toxine utilisée lors de certaines expérimentations animales déclenche des symptômes parkinsoniens, parce qu'elle détruit les neurones dopaminergiques dans la substantia nigra ; G. Cohen et R. Heikkilä montrèrent que la toxine empoisonne les neurones en provoquant la formation d'au moins deux types de radicaux libres.

L'autopsie de patients décédés de la maladie a validé leur hypothèse. Connaissant les modifications chimiques causées par les radicaux libres aux composants cellulaires, nous avons recherché des « preuves » de l'activité de tels radicaux libres dans la substantia nigra. Plusieurs indicateurs chimiques sont anormaux dans le cerveau des parkinsoniens : ainsi, les composés formés lors de l'oxydation de certains lipides des membranes cellulaires y sont anormalement concentrés.

D'autres observateurs corroborent cette indication. Ainsi la zone de la substantia nigra lésée chez les patients parkinsoniens contient des concentrations anormalement élevées en substances (le fer, par exemple) qui favorisent la formation de radicaux libres. Simultanément, le tissu cérébral contient très peu d'antioxydants, des molécules qui neutralisent les radicaux libres ou empêchent leur formation.

Des biochimistes ont également observé une diminution de l'activité de l'enzyme nommée complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale des neurones lésés. Les mitochondries sont les centrales énergétiques des cellules, et le complexe I de la chaîne respiratoire participe à la production de l'énergie nécessaire aux cellules (celles-ci dépensent de l'énergie notamment pour excréter du calcium et d'autres ions qui facilitent les réactions oxydatives). Lorsque le complexe I est défectueux, la production d'énergie décroît, les concentrations en radicaux libres augmentent, et les concentrations en antioxydants diminuent ; tous ces mécanismes se conjuguent pour augmenter l'oxydation et aggraver les dysfonctionnements cellulaires dus à un manque d'énergie.

Quels mécanismes déclenchent les réactions oxydatives et les lésions dans le cerveau des personnes atteintes de

Un tremblement régulier de la main apparaît d'abord ; il ressemble au mouvement qui consiste à faire rouler une bille entre le pouce et l'index.



Une inclinaison vers l'avant ou vers l'arrière s'observe en cas de trouble de l'équilibre et de la coordination.

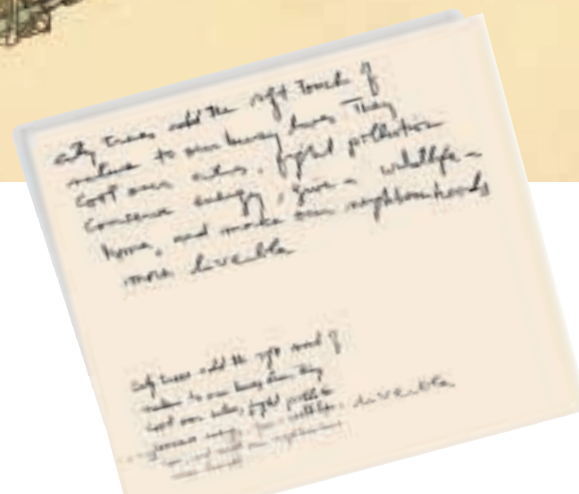


La difficulté à se lever à partir de la position assise indique une anomalie de la commande des mouvements. Certains malades se sentent très faibles et ont la sensation d'être attachés par des cordes ou retenus par une force externe.



La rigidité musculaire se traduit par le phénomène de la « roue dentée » : les mouvements du bras sont saccadés au lieu d'être continus.

Une diminution de la taille des lettres est un signe chez certains malades. Les exemples ci-dessous montrent l'écriture de deux personnes : le traitement était efficace chez l'une (*en haut*), mais pas chez l'autre (*en bas*).



4. LES SYMPTÔMES de la maladie de Parkinson sont des tremblements, une rigidité musculaire et une bradykinésie, c'est-à-dire un ralentissement des fonctions motrices, puis une perte des mouvements volontaires. On observe souvent des troubles de l'équilibre et une modification de l'écriture.

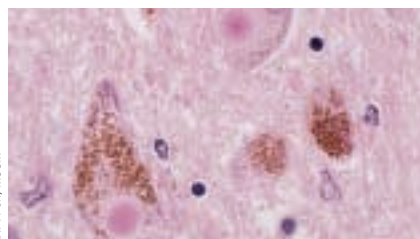
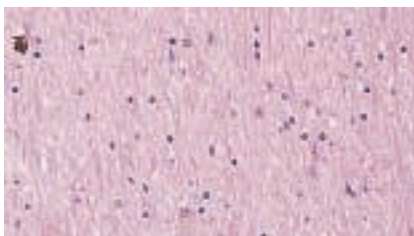
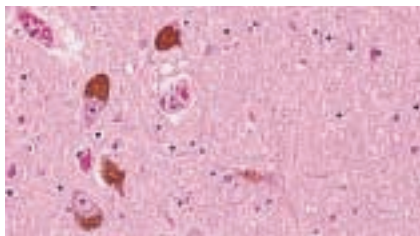
la maladie de Parkinson? Plusieurs hypothèses ont été avancées. En 1982, William Langston, neurologue à l'Université de Stanford, s'étonna de voir plusieurs héroïnomanes subitement rigides après avoir consommé de la drogue. C'était comme s'ils avaient été frappés d'une forme aiguë de mala-

die de Parkinson, survenue en une seule nuit. Alors que W. Langston cherchait comment l'héroïne avait produit cet effet, un toxicologue lui signala un cas similaire : un étudiant en médecine, toxicomane, s'était retrouvé paralysé après injection d'une préparation de mépéridine de fabrication artisanale,

contenant une impureté nommée MPTP ; cette dernière avait détruit les neurones dopaminergiques de la substantia nigra. Après avoir montré que la drogue consommée par son patient contenait aussi du MPTP, W. Langston conclut que cette impureté déclenche les symptômes parkinsoniens des toxicomanes.

Cette déduction ayant été confirmée, on a voulu savoir si une substance apparentée au MPTP déclencherait également la maladie de Parkinson. La piste était bonne : en étudiant les mécanismes de destruction des neurones dopaminergiques par le MPTP, les pharmacologues ont découvert l'un des modes d'action de la toxine.

Le MPTP est toxique, parce qu'il est modifié dans l'organisme : après son passage dans le cerveau et après avoir été capturé par les cellules microgliales, il atteint les mitochondries, où la monoamine oxydase B le transforme en une molécule plus réactive qui, lorsqu'elle est libérée, endommage les neurones dopaminergiques de la substantia nigra.



5. LES LÉSIONS CÉRÉBRALES sont nettes chez les personnes décédées de la maladie de Parkinson. Les neurones dopaminergiques (les ovales foncés), visibles dans la substance noire d'un cerveau sain (en haut à gauche), disparaissent chez les parkinsoniens (ci-dessus). Les neurones qui survivent ont souvent un aspect anormal : elles contiennent notamment des structures anormales nommées les corps de Lewy (ci-contre, les ronds roses).

D.P. Perl, MSSM

Accumulation de fer et stress oxydatif

Il y aurait, en France, environ 80 000 malades parkinsoniens, soit un peu plus d'une personne sur 1 000. Chez les personnes âgées, cette maladie est la deuxième cause de handicap moteur, après les accidents vasculaires cérébraux. C'est la destruction des neurones de la substantia nigra utilisant la dopamine comme messager chimique qui est responsable des signes cliniques de la maladie.

Selon une des hypothèses proposées pour expliquer les mécanismes de la destruction neuronale, le stress oxydatif augmente parce que la production de radicaux libres croît et/ou que les défenses contre les mécanismes oxydants diminuent. Le stress oxydatif serait impliqué dans de nombreuses maladies neurodégénératives, mais la production excessive de radicaux libres n'est pas l'unique cause de ces maladies. De plus, on ignore encore si les radicaux libres déclenchent la mort des neurones de la substantia nigra ou si leur production surabondante résulte de cette mort neuronale ; si le stress oxydatif délétère se produit au début ou à la fin du mécanisme de neurodégénérescence.

De nombreuses études ont montré que le fer est anormalement concentré dans la substantia nigra des patients atteints de la maladie de Parkinson et dans le cerveau des animaux qui servent de modèle pour la maladie de Parkinson. Or, cet élément, indispensable à la vie et au bon fonctionnement du cerveau, peut jouer un rôle nocif en stimulant la production de radicaux libres s'il est présent en excès. On pensait que le fer pénètre dans les neurones dopaminergiques par les récepteurs de la transferrine, mais nous avons montré que la densité de ces récepteurs est plus faible sur les neurones qui subsistent chez les malades que sur les neurones des sujets

témoins. Or, on sait qu'un mécanisme de rétroaction abaisse, dans les cellules de mammifères, le nombre des récepteurs de la transferrine quand la concentration en fer intracellulaire est élevée.

Au contraire, nous avons montré qu'une autre protéine qui lie le fer, la lactoferrine, et ses récepteurs sont très abondants dans la substantia nigra. Chez les malades parkinsoniens, la perte neuronale est d'autant plus importante que le nombre de récepteurs de la lactoferrine portés par les neurones épargnés est élevé. On s'interroge : l'abondance de ces récepteurs est-elle la cause de la mort des neurones disparus, détruits par un stress oxydatif excessif ou, au contraire, permet-elle aux neurones épargnés de survivre ? Il semble que des quantités excessives de fer pénètrent, par l'intermédiaire des récepteurs de la lactoferrine, dans des neurones vulnérables, où la concentration en fer serait déjà trop élevée.

Dans d'autres maladies neurodégénératives, telles la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique, des augmentations du contenu en fer et en lactoferrine ont également été détectées dans les régions où se produisent les pertes neuronales. Le rôle du fer dans la neurodégénérescence ne semble pas spécifique à la maladie de Parkinson : toute accumulation de fer accélérerait la mort neuronale. Des recherches combinant l'étude du cerveau humain, *post-mortem* et *in vivo*, et l'étude de modèles expérimentaux devraient éclairer les relations entre les phénomènes de stress oxydatif et les autres mécanismes responsables de la mort neuronale.

Baptiste FAUCHEUX et Étienne HIRSCH – INSERM U 289

Chez le singe, on a montré que la sélégiline protège les animaux contre le parkinsonisme, parce qu'elle empêche la transformation du MPTP en inhibant la monoamine oxydase B.

En l'absence d'un tel inhibiteur, le MPTP modifié inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale des neurones de la substantia nigra. Alors, les neurones manquent d'énergie, la production de radicaux libres augmente, l'activité antioxydante diminue et, finalement, les neurones sont détruits.

Tout analogue chimique du MPTP naturel ou artificiel risquerait de déclencher une maladie de Parkinson par un mécanisme identique. Aussi plusieurs équipes ont-elles cherché de tels composés... en vain. D'autre part, on a récemment pensé que les carbolines

bêta seraient des neurotoxines potentielles, mais leur concentration dans le cerveau de patients parkinsoniens est trop faible pour déclencher la maladie. Après plusieurs années de recherche, personne n'a trouvé de lien entre l'une des toxines connues et la maladie de Parkinson, de sorte que l'on a cherché d'autres explications de l'accumulation de radicaux libres chez les parkinsoniens.

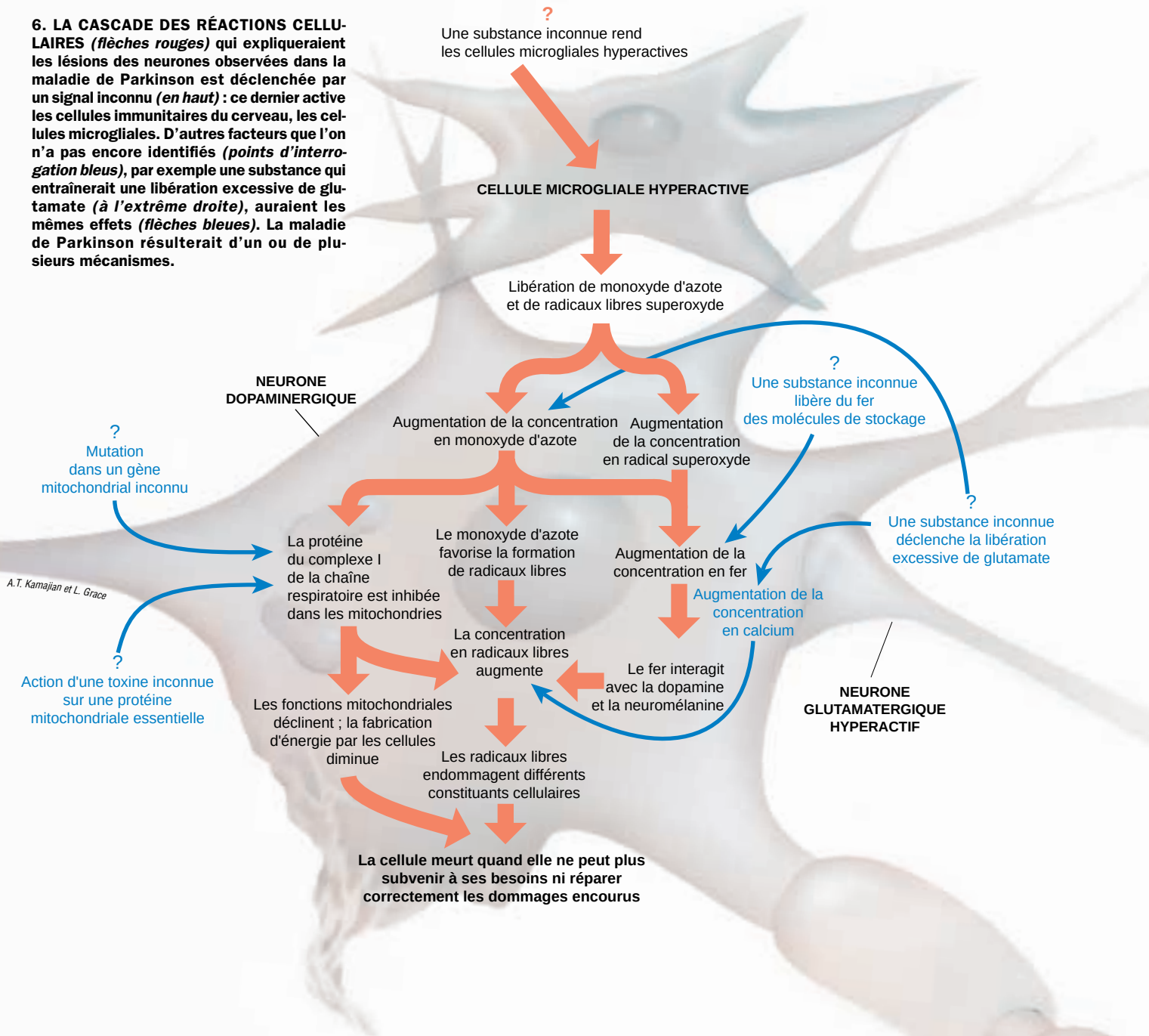
Hyperactivité des cellules immunitaires?

Une autre hypothèse est fondée sur l'observation de cellules microgliales (les cellules immunitaires du cerveau), anormalement actives dans la substantia nigra des parkinsoniens. En général,

le cerveau empêche les cellules microgliales de devenir trop actives, sinon elles produisent des radicaux libres et risquent d'endommager les neurones. Toutefois, les neurones peuvent être endommagés quand les inhibitions sont insuffisantes dans la substantia nigra, en raison, par exemple, d'une augmentation excessive de certaines cytokines (des messagers chimiques du système immunitaire).

Les neurologues qui ont étudié les neurones dopaminergiques entendent aujourd'hui comment les cellules microgliales activées participeraient à la destruction oxydative des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. La plupart des mécanismes envisagés reposent sur la production de radicaux libres de monoxyde d'azote.

6. LA CASCADE DES RÉACTIONS CELLULAIRES (flèches rouges) qui expliqueraient les lésions des neurones observées dans la maladie de Parkinson est déclenchée par un signal inconnu (en haut) : ce dernier active les cellules immunitaires du cerveau, les cellules microgliales. D'autres facteurs que l'on n'a pas encore identifiés (points d'interrogation bleus), par exemple une substance qui entraînerait une libération excessive de glutamate (à l'extrême droite), auraient les mêmes effets (flèches bleues). La maladie de Parkinson résulterait d'un ou de plusieurs mécanismes.



Ainsi, quand les cellules microgliales sont hyperactives, elles produisent du monoxyde d'azote qui s'échappe des cellules, pénètre dans les neurones voisins et participe aux réactions qui engendrent d'autres radicaux libres destructeurs. En outre, le monoxyde d'azote inhibe directement l'enzyme du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et cause les mêmes lésions oxydatives que le MPTP ou les toxines apparentées.

De surcroît, nous avons montré que le monoxyde d'azote et un autre radical libre, le radical superoxyde, produit par les cellules microgliales suractivées, libèrent du fer de ses sites de stockage dans le cerveau, ce qui déclenche de nouvelles cascades de réactions oxydatives : le fer réagit avec la dopamine et ses dérivés d'au moins deux façons différentes, ce qui participe à l'augmentation des concentrations en radicaux libres dans les neurones dopaminergiques.

Le fer favorise l'auto-oxydation de la dopamine qui donne de la neuromélanine. Lorsque les concentrations en fer sont faibles, la neuromélanine sert d'antioxydant, mais elle devient elle-même oxydante et favorise la formation de radicaux libres quand elle se lie au fer ou à d'autres métaux de transition.

Le fer qui agit sur la neuromélanine favorise-t-il l'apparition de la maladie

de Parkinson? Apparemment, car, dans le cerveau de patients décédés de la maladie de Parkinson, le pigment porte beaucoup d'atomes de fer, alors qu'il en est dépourvu dans le cerveau des personnes décédées d'une autre maladie.

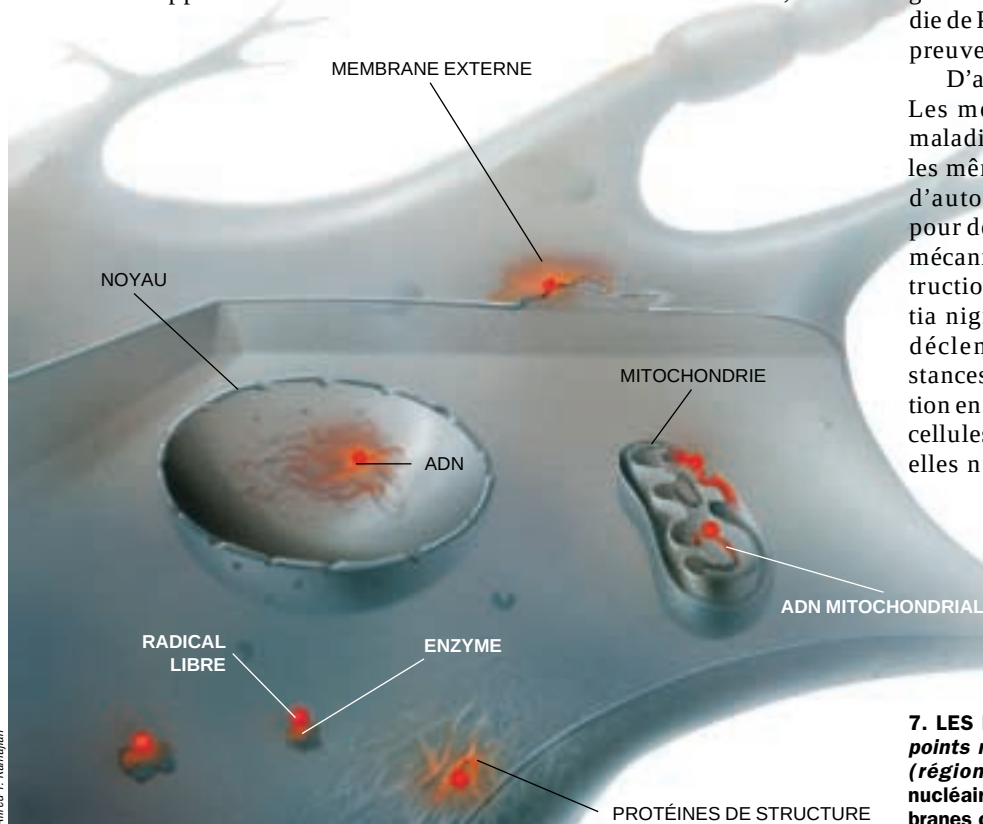
D'autre part, le fer bloque la dégradation de la dopamine en composés inertes. Normalement les neurones et les cellules microgliales transforment la dopamine en une substance inactive et en peroxyde d'hydrogène, lui-même transformé en eau. En présence de fortes concentrations en fer, le peroxyde d'hydrogène se dissocie en oxygène et en un radical libre. C'est peut-être parce que la dopamine favorise la synthèse de radicaux libres que les neurones dopaminergiques sont particulièrement sensibles aux mécanismes oxydatifs. On a même parfois craint que la L-dopa, qui augmente les concentrations en dopamine, n'endommage – paradoxalement – les neurones de la substantia nigra. La question reste ouverte, mais nous pensons que les débats passionnés auxquels elle donne lieu sont exagérés.

En résumé, les cellules microgliales de la substantia nigra détruiraient les neurones dopaminergiques par des cascades de réactions oxydatives déclenchées par le monoxyde d'azote. Le fer libéré par le monoxyde d'azote ou par d'autres radicaux libres accélérerait la destruction. Nous l'avons vu, les cel-

lules cérébrales contiennent des molécules qui neutralisent les radicaux libres et des enzymes qui réparent les lésions oxydatives. Toutefois les dispositifs de protection sont moins performants qu'ailleurs dans l'organisme et ils sont insuffisants pour résister à une attaque trop brutale de substances oxydantes. Ainsi, les neurones de la substantia nigra seraient progressivement détruits jusqu'à l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson.

Dans cette hypothèse, tout facteur qui augmenterait la production de monoxyde d'azote, qui libérerait le fer stocké ou qui réduirait l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale dans la substantia nigra, déclencherait une maladie de Parkinson. On pourrait également attribuer la maladie à une libération excessive de glutamate (un neuromédiateur excitateur) par des neurones qui se projettent dans le striatum et dans la substantia nigra. En stimulant la production de monoxyde d'azote et la libération de fer, un excès de glutamate déclencherait la même cascade de réactions destructives que celle envisagée dans l'hypothèse de l'hyperactivité microgliale. Un excès de glutamate est aussi incriminé dans les accidents vasculaires cérébraux notamment. Personne n'a prouvé que les neurones produisant le glutamate sont hyperactifs dans la maladie de Parkinson, mais on en a quelques preuves indirectes.

D'autres questions restent ouvertes. Les mécanismes d'apparition de la maladie de Parkinson sont-ils toujours les mêmes? Aussi bien qu'un moteur d'automobile peut tomber en panne pour de nombreuses raisons, plusieurs mécanismes peuvent aboutir à la destruction des neurones de la substantia nigra. Quels sont les facteurs qui déclenchent la maladie? Des substances qui augmentent la concentration en cytokines ou l'hyperactivité des cellules produisant du glutamate? Si elles n'ont pas encore répondu à ces



7. LES RADICAUX LIBRES OXYGÈNE (les points rouges) endommagent les cellules (région orange), et notamment l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial, les membranes cellulaires et les protéines.

questions, les recherches ont ouvert des voies thérapeutiques qui visent à bloquer les mécanismes d'oxydation et à protéger les neurones.

Les nouveaux traitements

Si les hypothèses envisagées ont un fondement, les agents qui inhibent les cellules microgliales ou qui bloquent la libération de glutamate dans la substantia nigra ou dans le striatum devraient protéger les neurones de certains patients. On recherche donc des composés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'agir sans perturber le fonctionnement des autres neurones ni déclencher d'effets indésirables. Avec Johannes Kornhuber, de l'Université de Würzburg, l'un d'entre nous (P. Riederer) a récemment montré que l'amantadine, un très ancien médicament antiparkinsonien dont on ignorait le mécanisme d'action, bloque les effets du glutamate. Ce médicament a-t-il des vertus protectrices ? Un autre inhibiteur du glutamate, le dextrométhorphan, est actuellement en phase d'essai clinique.

De surcroît, chez l'animal, les chélateurs du fer (qui piègent le fer et bloquent ainsi de nombreuses réactions oxydatives), les inhibiteurs de la formation du monoxyde d'azote et les antioxydants protègent les neurones dopaminergiques de la substantia nigra contre le stress oxydatif. Chez l'homme, un essai thérapeutique a montré que la vitamine E, un antioxydant, est inefficace ; toutefois, elle traverse très mal la barrière hémato-encéphalique et, dans l'essai réalisé, les doses testées étaient trop faibles. Un autre antioxydant capable d'atteindre le cerveau est en cours d'essai clinique.

Quelle que soit la cause de la destruction des neurones, des médicaments qui limiteraient la dégénérescence des neurones devraient être utiles. Les médecins de plusieurs laboratoires pharmaceutiques tentent ainsi d'administrer directement dans le cerveau des malades une molécule nommée le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales, ou GDNF. On recherche aussi des molécules plus petites qui activeraient les facteurs de croissance des neurones et la régénérescence neuronale. L'une de ces substances, la rasagiline, est en cours d'évaluation chez l'homme, après des études qui ont démontré son action chez des animaux. D'autre part, la nicotine semble avoir



8. DES TOXICOMANES akinétiques et rigides ont été photographiés en 1991 après avoir été traités. Neuf ans auparavant, ils s'étaient tous subitement figés, comme s'ils avaient été atteints d'une maladie de Parkinson foudroyante, après s'être injecté une préparation impure de stupéfiant. En étudiant comment l'impureté contenue dans la drogue avait agi, les neurologues ont précisé certains mécanismes de la maladie de Parkinson.

un effet protecteur, de sorte que l'on étudie en laboratoire l'action thérapeutique potentielle d'analogues de la nicotine. Toutefois il serait absurde de se mettre à fumer pour retarder la progression du parkinsonisme : personne n'a encore prouvé que la nicotine ralentit réellement la perte des neurones dopaminergiques, et les risques du tabagisme sont bien supérieurs à ses éventuels effets bénéfiques.

Les recherches sur la protection des neurones se doublent d'études visant à compenser leur perte. Ainsi, on tente de greffer des neurones dopaminergiques dans le cerveau des malades : l'état de certaines personnes ainsi traitées s'est amélioré, mais les résultats sont inégaux et l'on dispose de peu de neurones à greffer (on utilise des neurones prélevés sur des fœtus issus

d'interruptions volontaires de grossesse). En outre, les mécanismes responsables de la destruction des neurones risquent de détruire aussi les cellules greffées. On détruit parfois chirurgicalement, avec quelque succès, certaines régions du cerveau qui fonctionnent mal quand la dopamine est en concentration insuffisante.

Pour bien traiter le parkinsonisme, il faudrait toutefois que l'on détecte les mécanismes pathologiques dès qu'ils apparaissent, bien avant les premiers symptômes. Personne ne sait quand de nouveaux traitements efficaces seront disponibles, mais les chercheurs devraient progresser, au cours des prochaines années, tant dans le domaine de la détection précoce de la maladie que de la protection des neurones dopaminergiques.

Moussa YODIM est professeur de pharmacologie à l'Institut de technologie de Haïfa, en Israël. Peter RIEDERER est professeur de neurochimie clinique à l'Université de Würzburg, en Allemagne.

A.D. MORRIS, *James Parkinson : His Life and Times*, sous la direction de F. Clifford Rose, Birkhauser, 1989.

Emerging Strategies in Parkinson's Disease, sous la direction de H.L. Klawans, in *Neurology* (numéro spécial), vol. 40, n° 10, supplément 3, octobre 1990.

M.B.H. YODIM, D. Ben SHACHER et P. RIEDERER, *Iron-Melanin Interaction and Parkinson's Disease*, in *News in Phy-*

siological Sciences, vol. 8, pp. 45-49, février 1993.

M.D. YAHR, *Parkinson's Disease : The L-dopa Era*, in *Advances in Neurology*, vol. 60, pp. 11-17, 1993.

M. GERLACH, D. Ben SHACHER, P. RIEDERER et M.B.H. YODIM, *Altered Brain Metabolism of Iron as a Cause of Neurodegenerative Diseases ?*, in *Journal of Neurochemistry*, vol. 63, n° 3, pp. 793-807, septembre 1994.

Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson's Disease, sous la direction de C.W. Olanow et al., Academic Press, 1996.

Des animaux transgéniques produisent des médicaments

WILLIAM VELANDER • HENRYK LUBON • WILLIAM DROHAN

Les femelles de mammifères qui ont été dotées de gènes humains produisent dans leur lait des protéines humaines que l'on peut utiliser comme médicaments.

Un an après sa naissance, notre truie expérimentale, Genie, a allaité sept porcelets : son lait leur donnait toutes les substances nutritives nécessaires, mais il contenait, en supplément, une substance indispensable à la survie de quelques malades, la protéine C humaine. Les laboratoires pharmaceutiques obtiennent aujourd'hui cette protéine en l'extrayant de grandes quantités de sang humain ou en cultivant des micro-organismes dans d'immenses bioréacteurs en acier inoxydable. Genie a été la première truie du monde à produire, dans son lait, de grandes quantités de protéine C humaine.

Cette capacité de fabriquer ainsi une substance à usage thérapeutique résultait de recherches commencées presque dix ans auparavant : avec des biologistes de la Croix-Rouge américaine, nous voulions modifier la composition du lait animal pour y introduire ces substances vitales pour l'homme ; en théorie, la méthode devait permettre de produire n'importe laquelle de ces protéines sanguines dont il y a fréquemment pénurie.

De nombreux malades ont besoin de telles substances : il manque aux hémophiles certaines protéines qui assurent la coagulation du sang, notamment le facteur VIII et le facteur IX ; certaines personnes ne produisent pas assez de protéine C, qui participe aussi à la coagulation du sang ; on administre parfois la protéine C aux opérés à qui l'on remplace une articulation. Après les accidents vasculaires (cérébraux ou cardiaques), les personnes atteintes ont également besoin d'une substance qui

dissout les caillots sanguins : on leur administre aussi rapidement que possible une protéine, l'activateur tissulaire du plasminogène. Enfin des aérosols contenant de l'antitrypsine alpha 1, une autre protéine, permettent à certaines personnes atteintes de formes graves d'emphysème de respirer plus facilement.

Ces protéines sont en si faible concentration dans le sang des donneurs qu'elles sont difficiles à obtenir et que leur coût limite notablement leur utilisation thérapeutique. Par exemple, un traitement par le facteur VIII purifié, strictement réservé aux hémophiles qui ont des hémorragies, coûte plusieurs dizaines de milliers de francs par an. L'idéal serait d'administrer en continu cette protéine sanguine, mais le traitement coûterait plus de 500 000 francs par malade et par an.

Ces sommes traduisent la difficulté de l'extraction de ces protéines sanguines et de la mise au point d'unités de production à partir de cellules en culture. Plus précisément, des unités de production coûtant déjà plus de 120 millions de francs ne produisent pourtant que de faibles quantités des diverses protéines. La mise au point d'animaux transgéniques, c'est-à-dire d'animaux porteurs de gènes d'une autre espèce, coûte notablement moins cher et permet de fabriquer de grandes quantités de protéines sanguines humaines.

En outre, les protéines sanguines ainsi produites ne risquent pas d'être contaminées par des agents infectieux, comme cela est parfois le cas pour les protéines extraites du sang de donneurs. Bien que les protéines sanguines

d'extraction soient aujourd'hui plus sûres, depuis que les donneurs sont soigneusement sélectionnés et que l'on traite les prélèvements pour inactiver les virus qui s'y trouveraient, un agent pathogène risque toujours de subsister. Pour éviter tout risque de contamination accidentelle par le virus du SIDA ou par le virus de l'hépatite C, les biologistes cherchent des substituts aux médicaments extraits du sang humain. De même, certains lots de sang ont été retirés des réserves européennes et américaines, car ils risquaient d'avoir été contaminés par l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La fabrication de protéines sanguines à partir d'animaux transgéniques, dont on est certain qu'ils sont indemnes de ces maladies, supprimerait ces risques.

La chasse à la souris

Les nombreux avantages des animaux transgéniques nous ont incités à persévérer jusqu'à atteindre notre objectif : créer une étable modèle abritant des animaux sains et porteurs de quelques gènes humains importants. Toutefois, quand nous avons commencé ces travaux, nous avons rencontré plusieurs difficultés techniques, qu'il a fallu surmonter pour élever des animaux transgéniques et pour obtenir des quantités suffisantes de protéines dans le lait.

Dès 1980, Jon Gordon et ses collègues de l'Université Yale avaient montré comment on peut introduire des segments d'ADN dans les chromosomes d'embryons de souris. Peu après, Thomas Wagner et ses collègues de l'Université de l'Ohio mon-