

Antidépresseur d'un troisième type

Il empêche une petite molécule, nommée substance P, d'agir.

Les chefs de file des antidépresseurs les plus couramment prescrits ont près de 50 ans ; depuis leur découverte, seuls des composés d'action un peu plus ciblée ou ayant moins d'effets secondaires ont été synthétisés. Or, certaines personnes sont insensibles à ces substances ou ne les supportent pas. Aussi les pharmacologues cherchent-ils de nouvelles classes de molécules : ils ont découvert une substance qui n'agit pas comme les antidépresseurs classiques, mais qui en a les effets bénéfiques.

Chez les personnes déprimées, le stress et l'angoisse épuisent la production des systèmes de la sérotonine et de la noradrénaline : ces neuromédiateurs, des molécules qui transforment un signal électrique en un signal chimique, assurant la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre, sont en concentration insuffisante. Les antidépresseurs classiques augmentent la concentration en sérotonine et en noradrénaline dans le cerveau en bloquant leur recapture par les neurones ou en inhibant leur dégradation enzymatique.

Les peptides, de petits fragments de protéines, constituent une autre classe de neuromédiateurs. Parmi eux, la substance P qui véhicule les sensations douloureuses de la périphérie, la peau notamment, vers la moelle épinière.

Cette substance P a été découverte en 1931 ; en 1975, les biologistes ont mis en évidence son rôle de neuromédiateur et détecté sa présence dans le cerveau, puis, en 1982, montré qu'elle agit sur plusieurs types de récepteurs. Le récepteur NK1, pour lequel la substance P a le plus d'affinité, a été cloné en 1989 et, en 1991, on a synthétisé le premier antagoniste de ce récepteur (l'antagoniste de la substance P empêche ce neuromédiateur d'agir, car il prend sa place, sur le récepteur NK1, par exemple).

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont synthétisé de tels antagonistes, dont certains atteignent le cerveau, même quand ils sont administrés par voie orale (on pouvait craindre qu'il ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau). Comme la substance P a des récepteurs dans tout l'organisme, on a espéré que les antagonistes des récepteurs NK1 lutteraient contre la douleur, l'inflammation, l'asthme ou encore la migraine, mais, jusqu'à présent, aucune de ces substances n'avait révélé de vertus pharmacologiques.

La production de substance P est activée en réaction à des stimulations désagréables, à des stress. Chez le cobaye, l'administration de substance P dans le système nerveux central déclenche un stress, caractérisé par des mouvements désordonnés et par des vocalises. Ces vocalises sont également émises par les jeunes cobayes séparés de leur mère. Les substances antidépresseuses déjà connues suppriment ces vocalises déclenchées par le stress. Le nouvel antagoniste de la substance P aussi.

L'antagoniste de la substance P synthétisé par les Laboratoires Merck a été testé chez 200 personnes atteintes de dépressions plus ou moins graves : il a des effets comparables à un antidépresseur classique d'efficacité moyenne, sans en avoir les effets secondaires (troubles de l'activité sexuelle et nausées). L'antagoniste n'agit pas sur la concentration en sérotonine ou en noradrénaline (ce qui expliquerait qu'elle n'a pas les effets secondaires des antidépresseurs classiques), mais bloquerait certains circuits du système de la dopamine. Où agit précisément l'antagoniste de la substance P ? Les noyaux amygdaliens, des aires cérébrales qui participent au contrôle des émotions, sont particulièrement riches en substance P, et seraient parmi les sites potentiels d'action de l'antagoniste.

Les diamants du manteau

Tous les diamants sont formés à partir de carbone du manteau terrestre.

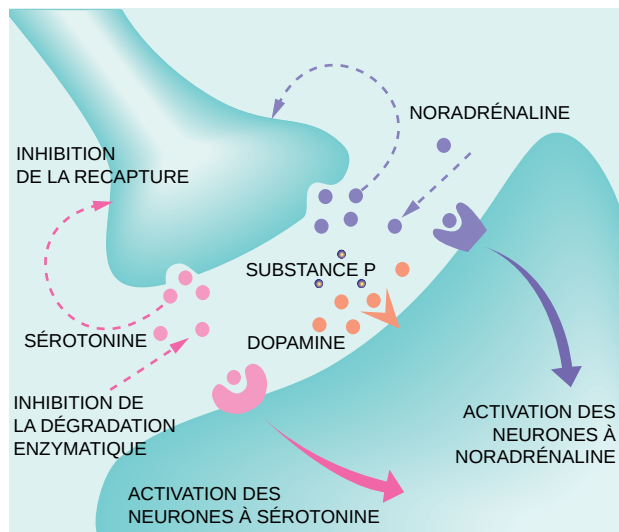
Les diamants sont éternels : leur résistance et leur inaltérabilité sont précieuses aux géologues. Les diamants, peu transformés entre leur formation en profondeur et leur découverte à la surface du Globe, préservent des informations précieuses sur les phénomènes qui se déroulent dans les profondeurs du manteau terrestre. Des doutes subsistaient toutefois sur l'origine du carbone contenu dans les diamants : nous venons de montrer qu'il provient, dans tous les cas, du manteau terrestre.

Les diamants, cristaux de carbone, proviennent d'une plus grande profondeur que tous les autres minéraux de la surface de la Terre : certains diamants proviennent du manteau inférieur, à plus de 700 kilomètres sous nos pieds. En comparaison, les fragments de roches des magmas mantéliques, parviennent rarement de plus de 200 kilomètres, et le forage artificiel le plus profond n'atteint que 15 kilomètres.

On distingue deux sortes de diamants, selon les inclusions qu'ils contiennent : les diamants péridotitiques (une péridotite est une roche à grains verts noirâtres) et les diamants éclogitiques (une éclogite est une roche massive et dure, à cristaux rouge-orangé et verts). Les diamants péridotitiques sont, sans ambiguïté, formés à partir du carbone contenu dans les roches du manteau : leurs rapports d'abondance des isotopes stables carbone 13 et carbone 12 (les noyaux des isotopes d'un élément chimique contiennent des nombres différents de neutrons) varient dans le même intervalle que pour ces roches.

En revanche, les diamants éclogitiques sont généralement plus pauvres en carbone 13. D'où vient le carbone qui les compose ? Des géochimistes ont proposé que les sédiments marins, enrichis en carbone 12 par l'activité biologique, participent en partie ou en totalité à leur formation. De tels sédiments sont, en effet, injectés dans le manteau dans les zones de subduction, où une plaque tectonique océanique passe, avec les sédiments qui s'y sont déposés, sous une autre plaque tectonique.

Comment vérifier la valeur de cette hypothèse ? Parmi les impuretés conte-



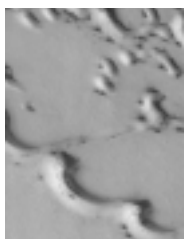
Les antidépresseurs classiques augmentent la concentration en sérotonine et en noradrénaline dans le cerveau, en bloquant leur recapture par les neurones ou en inhibant leur dégradation. L'antagoniste de la substance P agirait directement sur le système de la dopamine.

Les doigts de Saint-Antoine

Le chef-d'œuvre de Matthias Grünewald est le Retable d'Issenheim, achevé vers 1515. Selon Marcel-Francis Kahn, de l'Hôpital Bichat, Matthias Grünewald y a peint la première représentation d'une maladie vasculaire des extrémités : les doigts de Saint-Antoine y sont bleutés et atrophiés, signe d'une maladie liée à l'ergotisme (l'ergotisme est dû à la consommation d'un champignon parasite du seigle, qui est un puissant vasoconstricteur). Les doigts, gangrenés, devaient être amputés (certains personnages de la toile ont des doigts amputés). L'artiste aurait peint ces détails par reconnaissance envers la confrérie des Antonins qui l'a hébergé quelque temps et qui avait le privilège de traiter les personnes atteintes du «feu de Saint-Antoine», ultérieurement nommé ergotisme.

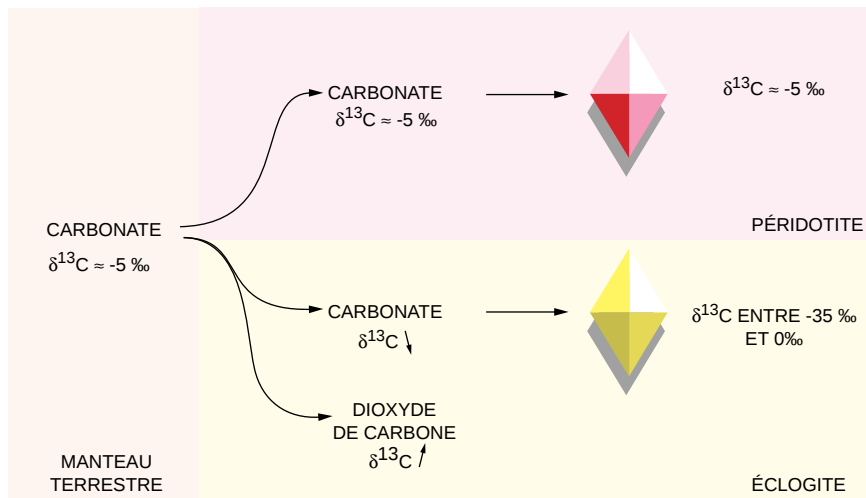
Lave et dune

La sonde *Mars Global Surveyor* a révélé de nouvelles structures géologiques à la surface de Mars : des plaques de laves solidifiées et des dunes. Les dunes martiennes étaient connues depuis la mission *Mariner 9*, en 1972, mais le mouvement du sable qui constitue les dunes a été révélé par des images du pôle Nord de Mars. Dans ces régions froides, le sable noir est recouvert de glace. Des zones de sable noir apparaissent par endroit : la glace qui les recouvrait a disparu, sublimé, ou érodée par le vent. Le vent a alors déplacé une partie de ce sable sur les dunes blanches, où les astronomes ont observé de fins filaments noirs.



Art préhistorique

La grotte Chauvet, découverte il y a quatre ans à Vallon-Pont-d'Arc, en Ardèche, commence à livrer ses secrets aux préhistoriens. Ces derniers ont découvert que des ponctuations rouges de plusieurs centimètres de diamètre ont été réalisées par l'application sur la roche de la paume de la main enduite d'ocre. Deux panneaux ont été décorés chacun par un individu différent : l'un plutôt fluët, et l'autre assez grand, probablement un homme d'environ 1,80 mètre. Par ailleurs, le comptage des animaux représentés confirme aussi la première estimation : les animaux «formidables», rhinocéros, mammoths et félins, sont largement majoritaires.



On distingue deux types de diamants naturels selon l'environnement rocheux où ils se forment à partir de carbonate. Dans les péridotites (*en haut*), le carbonate est stable et la proportion de carbone 13 ($\delta^{13}\text{C}$) dans le diamant est la même que dans les roches du manteau terrestre. Dans l'éclogite (*en bas*), une partie du carbonate se transforme en dioxyde de carbone. Lors de la séparation des deux phases, le carbonate s'appauvrit en carbone 13 et aussi le diamant.

nues dans le diamant, l'azote est la plus abondante : 70 pour cent des diamants en contiennent, et sa concentration moyenne dans le diamant est de 300 atomes pour un million. Or l'azote possède deux isotopes stables, l'azote 14 et l'azote 15, dont le rapport d'abondance est nettement différent dans le manteau et dans les sédiments océaniques. Nous avons mesuré ce rapport pour des diamants éclogitiques extraits de la mine de Jwaneng, au Botswana : il varie dans le même intervalle que pour les roches du manteau, et est incom-

patible avec une origine sédimentaire. La vie sur Terre n'est donc pas responsable de l'étrange composition isotopique en carbone 13 des diamants éclogitiques. Cette dernière résulterait de leur mécanisme de formation : en présence d'éclogites, le carbone contenu dans les roches sous forme de carbonate peut se transformer en dioxyde de carbone, ce qui modifie les rapports isotopiques dans le carbonate et, finalement, dans les diamants.

Pierre CARTIGNY et Marc JAVOY,
Institut de physique du Globe, Paris

Leptine multifonction ?

Le rôle de l'hormone anti-graisse dans l'immunité et le système vasculaire.

La leptine est une hormone connue depuis 1995 pour son action sur l'obésité grâce aux travaux de Jeffrey Friedman et de ses collègues de l'Université Rockefeller. Ils ont montré que des injections de leptine provoquaient l'amaigrissement des souris rendues obèses par suppression du gène codant la synthèse de cette hormone. Les biologistes pensent que la leptine informe le cerveau de la quantité de graisse présente dans le corps et indique si l'organisme doit continuer de se nourrir ou non. Son action se limite-t-elle à la régulation du poids ?

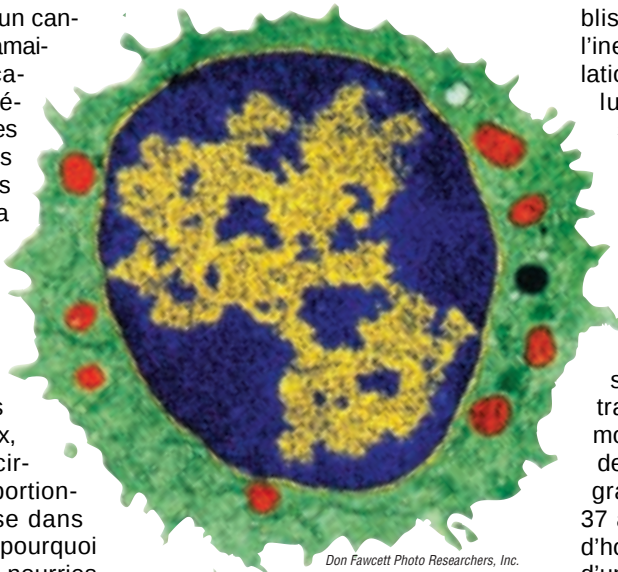
Récemment, des chercheurs ont identifié des récepteurs spécifiques

de la leptine sur la paroi des capillaires en développement et sur les lymphocytes T, une catégorie de globules blancs du sang. Ces résultats indiquent que la leptine pourrait intervenir dans des cas de cancer ou d'immunodépression.

En septembre 1998, Rocio Sierra-Honigmann et ses collègues de l'Université Yale ont découvert ces récepteurs sur des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins humains. Afin d'étudier la fonction de la leptine dans le système vasculaire, les chercheurs ont injecté des vésicules contenant l'hormone dans les cornées (le blanc de l'œil) de rats où la croissance de vaisseaux sanguins est facilement observable. Ils ont constaté la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins, alors que les cornées de rats témoins qui avaient reçu des injections de solution saline sont restées intactes.

Les personnes souffrant d'un cancer sont souvent victimes d'un amaigrissement grave, nommé cachexie. Or, les cellules cancéreuses sécrètent des substances qui favorisent la croissance des vaisseaux sanguins. Des études sont en cours pour identifier la leptine parmi ces substances. Si tel est le cas, l'amaigrissement serait un effet secondaire du cancer.

Par ailleurs, l'équipe de Graham Lord, de Londres, a rapporté d'autres découvertes concernant la leptine. Selon eux, la concentration en leptine circulant dans le sang est proportionnelle à la quantité de graisse dans les cellules. En recherchant pourquoi les personnes maigres et mal nourries sont plus vulnérables aux maladies infectieuses, les biologistes ont découvert des récepteurs de la leptine dans les membranes de certains globules blancs, les lymphocytes T. Dans ces cellules, l'hormone activerait la sécrétion de cytokines, des molécules qui favorisent la réaction immunitaire en stimulant la sécrétion d'anticorps par d'autres lymphocytes et en accélérant la spécialisation de certaines cellules



Un lymphocyte T sur lequel on a découvert des récepteurs spécifiques de la leptine.

en cellules tueuses d'agents infectieux (par exemple, des bactéries).

La réaction immunitaire d'une souris qui jeûne pendant 48 heures à l'injection d'une substance irritante est trois fois moins importante que celle d'une souris bien nourrie. Cependant, l'injection de leptine compense cet affai-

blissement. Ces résultats expliquent l'inefficacité des vaccins sur des populations victimes de famine : leurs cellules contenant peu de graisses sécrètent peu de leptine, et le système immunitaire est moins activé et donc moins efficace.

Parallèlement à ces nouveaux résultats, l'étude des effets de la leptine sur le poids est toujours en cours. En juin, la Société Amgen, en Californie, a rapporté les résultats de tests cliniques sur l'utilisation de la leptine dans le traitement de l'obésité : huit obèses modérés qui ont absorbé une forte dose de leptine ont perdu plus de sept kilogrammes en six mois. En revanche, 37 autres, qui ont absorbé des doses d'hormone inférieures, ont perdu moins d'un kilogramme, alors qu'ils suivaient un régime hypocalorique.

La leptine est sans doute une hormone à fonctions multiples, son rôle dans la régulation pondérale n'étant vraisemblablement que la «partie émergée de l'iceberg». La réaction immunitaire étant une grande consommatrice d'énergie, son affaiblissement réduit les dépenses caloriques, mais cette réaction adaptative semble plutôt avoir des conséquences néfastes.

Des moteurs protéiques

Trois protéines pour étudier le squelette des cellules.

Pour qu'une cellule réussisse sa division, elle doit dupliquer l'ensemble de ses chromosomes, puis le diviser en deux lots similaires. Lorsque cette opération réussit, chacune des cellules filles hérite d'un lot identique à celui de la cellule mère, et le cycle peut continuer. Cette «chorégraphie» de la reproduction est la même pour toutes les cellules. Tout d'abord les chromosomes, accolés en paires, se rassemblent dans le plan équatorial de la cellule (voir la figure) pendant qu'aux extrémités de la cellule apparaissent deux structures en forme d'étoile, les asters. Ces derniers sont composés de filaments (les microtubules) dont une extrémité est fixée à un chromosome. Puis les microtubules, en rétrécissant, entraînent les chromosomes qui se répartissent équitablement dans la cellule avant qu'elle ne se scinde en deux par le milieu. Qui est responsable de la bonne organisation des microtubules ? Comment se forment les asters ?

Dans les cellules animales, des petits éléments nommés centrosomes engendrent des asters. Cependant, certaines cellules, notamment les cellules végétales, sont dépourvues de centrosome. Dans ces cellules, la formation des asters semble être la conséquence d'un phénomène d'auto-organisation.

En 1998, à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles de Paris, François Nédélec a étudié un mécanisme de formation d'aster. Il a construit un modèle expérimental de la cellule, où trois protéines seulement sont mélangées : la tubuline qui, en se polymérisant, forme les microtubules, la kinésine et la streptavidine.

Dans une cellule qui se divise (ci-contre, en haut), les chromosomes se rassemblent dans le plan équatorial (cercle en pointillé) pendant que des asters de microtubules se forment aux extrémités de la cellule. Ces microtubules, formés de tubuline, entraînent les chromosomes vers les pôles de la cellule. Les microtubules se déplacent les uns par rapport aux autres grâce à des complexes moteurs constitués de streptavidine et de kinésine (ci-contre, au milieu). Les deux «pieds» de la kinésine se meuvent le long du microtubule par une succession de petits pas (ci-contre, en bas).

