

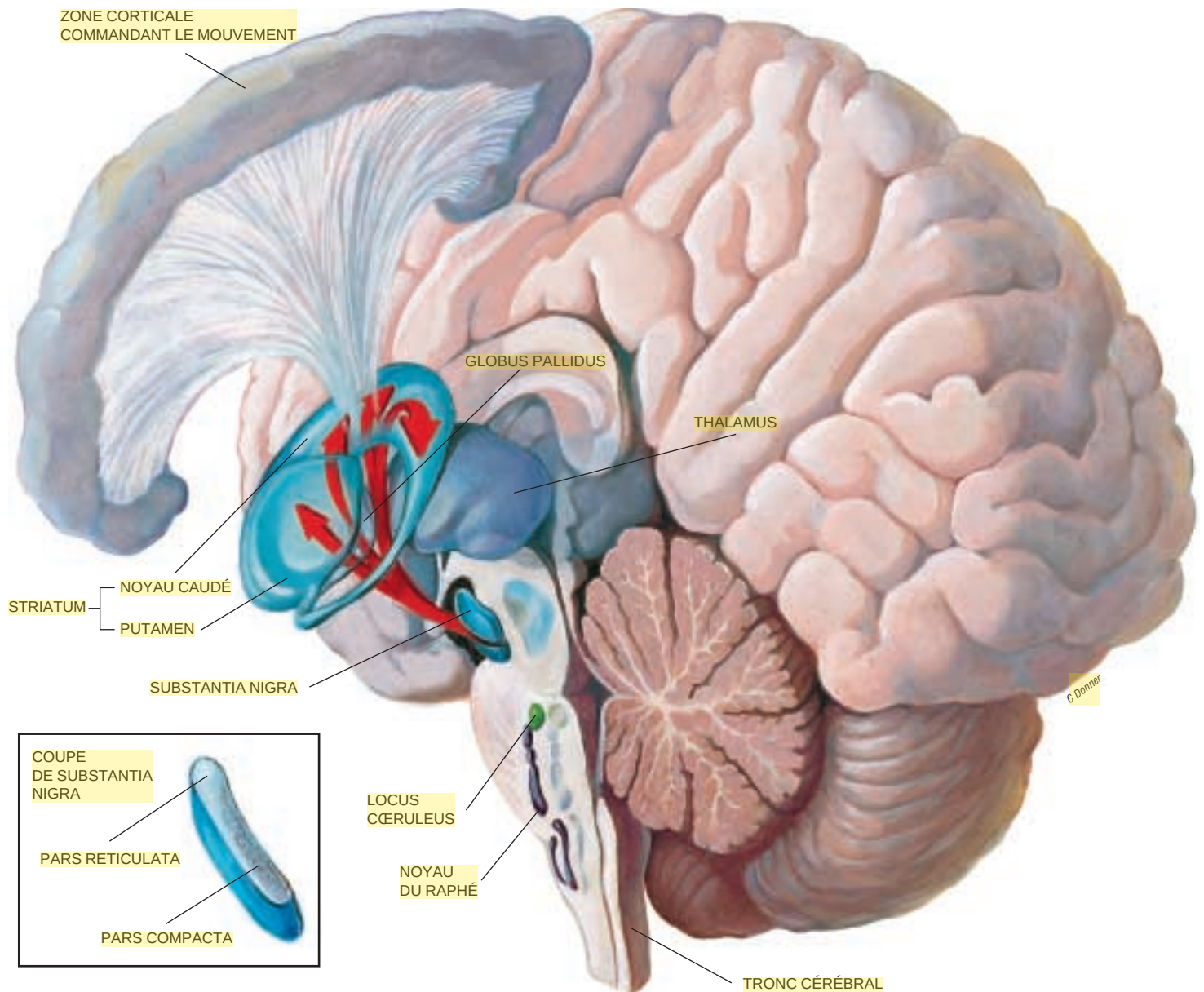
Pas de panacée

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.

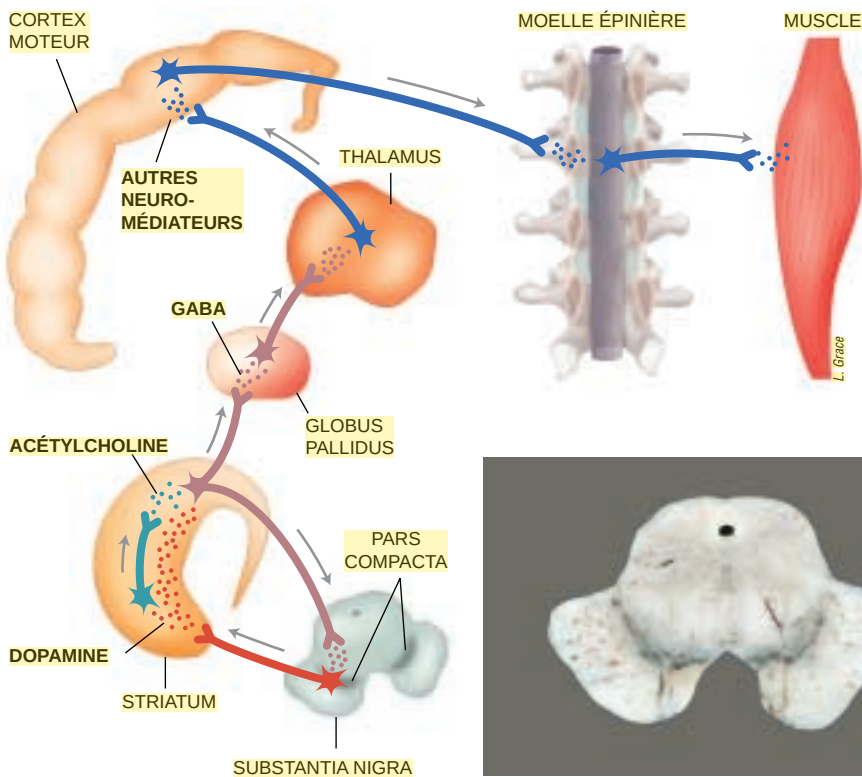
Les inhibiteurs de l'acétylcholine amélioraient l'état de certains malades, mais les symptômes persistaient et ces médicaments avaient des effets secondaires désagréables, notamment des troubles de la vision et de la

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

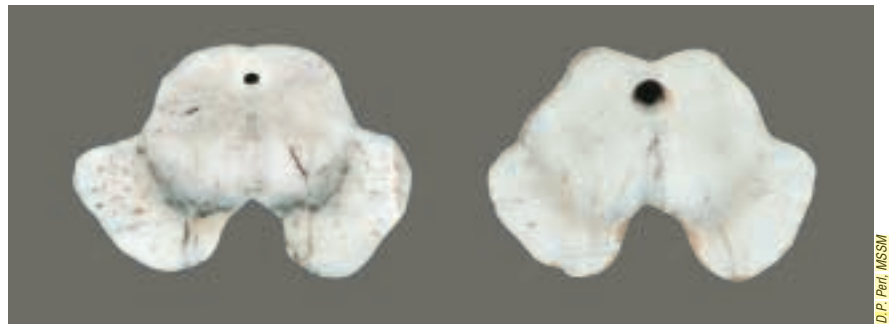


2. LES ZONES DU CERVEAU atteintes dans la maladie de Parkinson : la partie dite « pars compacta » de la substantia nigra (détaillée dans la cartouche) perd des neurones qui, normalement, émettent des signaux de commande des mouvements (flèches rouges) vers le striatum ; les molécules de dopamine synthétisées 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 cœruléus : 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 pharmacologues 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 oxygène, 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 Heikkila 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. Heikkila 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.

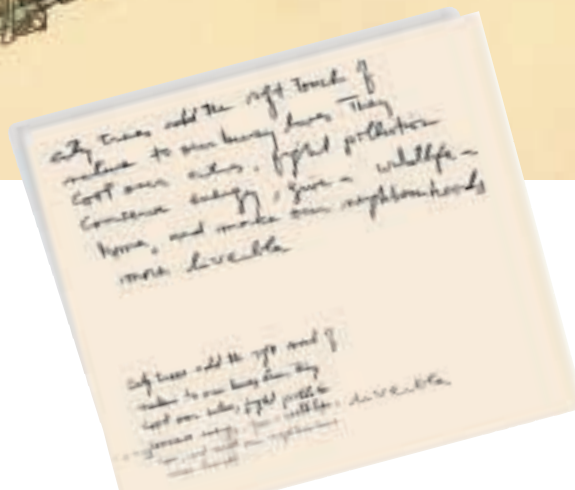


La difficulté à se lever à partir de la position assise indique une anomalie de la commande des mouvements. Certains malades se sentent très faibles et ont la sensation d'être attachés par des cordes ou retenus par une force externe.



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.