

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.

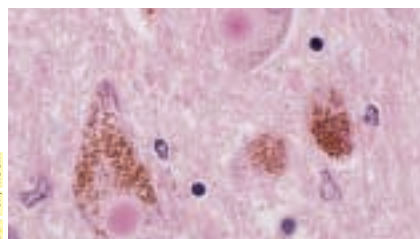
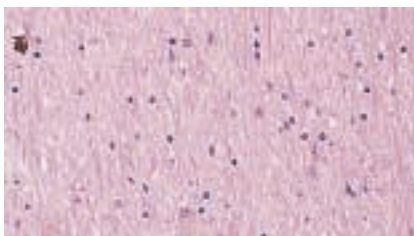
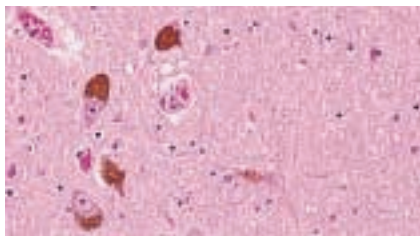
la maladie de Parkinson? Plusieurs hypothèses ont été avancées. En 1982, William Langston, neurologue à l'Université de Stanford, s'étonna de voir plusieurs héroïnomanes subitement rigides après avoir consommé de la drogue. C'était comme s'ils avaient été frappés d'une forme aiguë de mala-

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. Petit, INSERM

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

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.

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.

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,

Les neurologues qui ont étudié les neurones dopaminergiques entrevoient 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.

Une substance inconnue rend les cellules microgliales hyperactives



NEURONE
DOPAMINERGIQUE

Une substance inconnue
libère du fer
des molécules de stockage

Une substance inconnue déclenche la libération excessive de glutamate

centration de la
calcium

NEURONE
GLUTAMATERGIQUE
HYPERACTIF

La cellule meurt quand elle ne peut plus subvenir à ses besoins ni réparer correctement les dommages encourus

A.T. Kamajian et L. Grace

Action d'une toxine inconnue
sur une protéine
mitochondriale essentielle