

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 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.

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.

