

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.

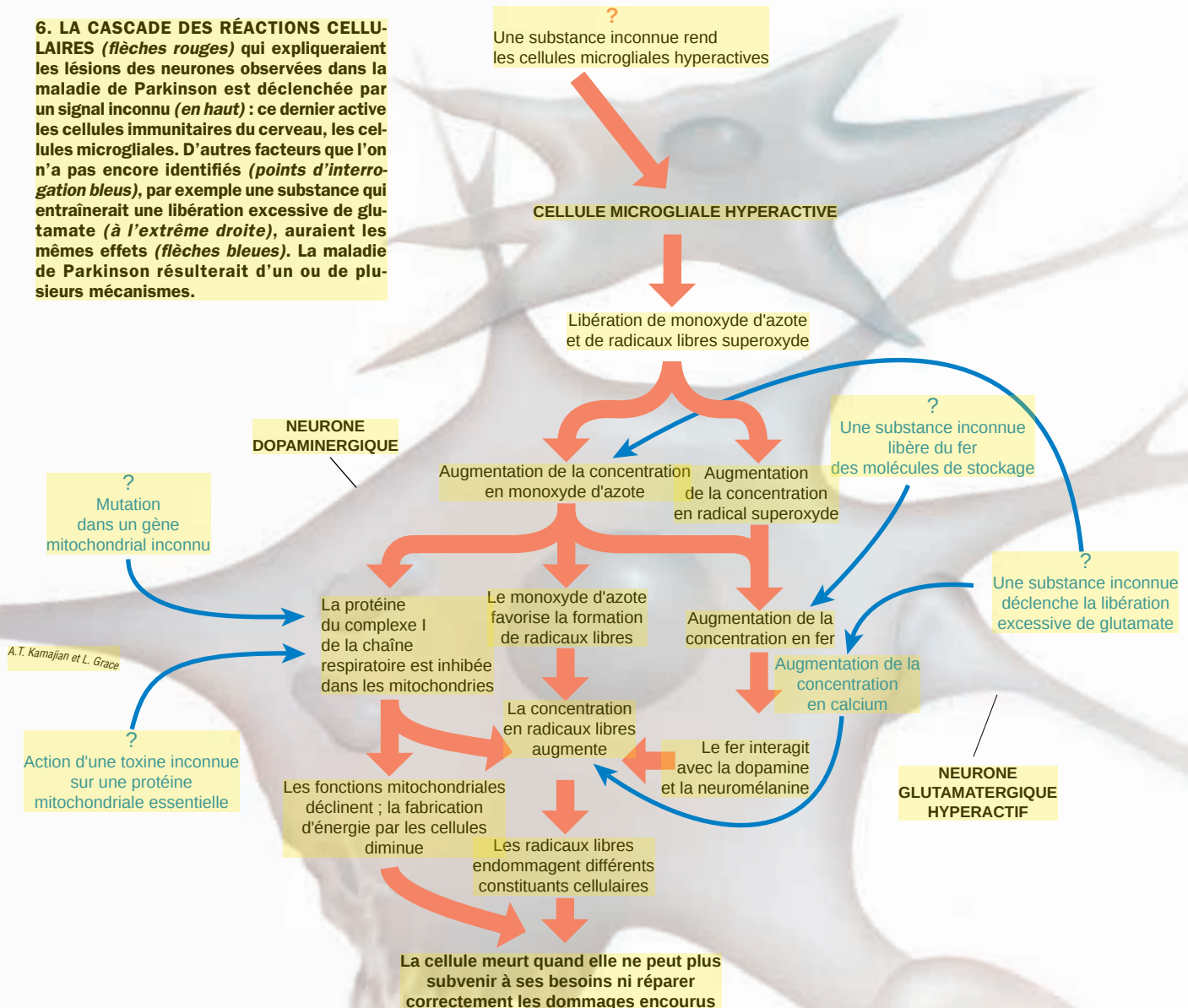
Hyperactivité des cellules immunitaires?

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.

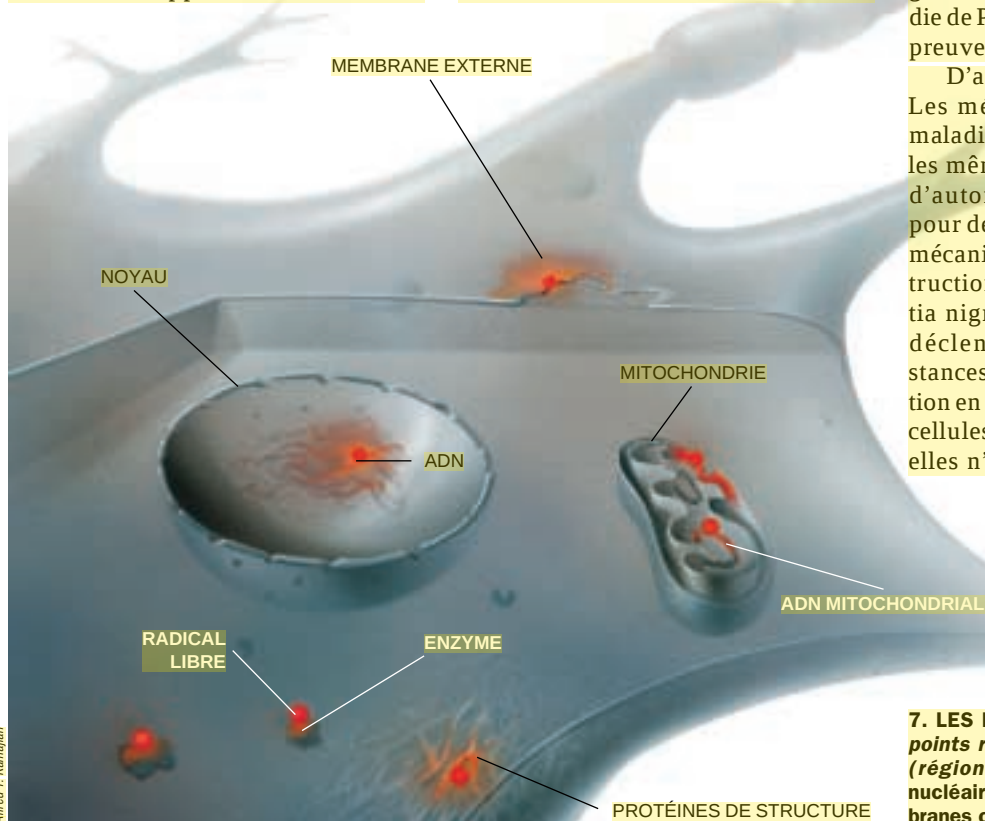
D'autre part, le fer bloque la dégradation de la dopamine en composés inertes. Normalement les neurones et les cellules microgliales transforment la dopamine en une substance inactive et en peroxyde d'hydrogène, lui-même transformé en eau. En présence de fortes concentrations en fer, le peroxyde d'hydrogène 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 exciteur) 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 orangée), 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.