

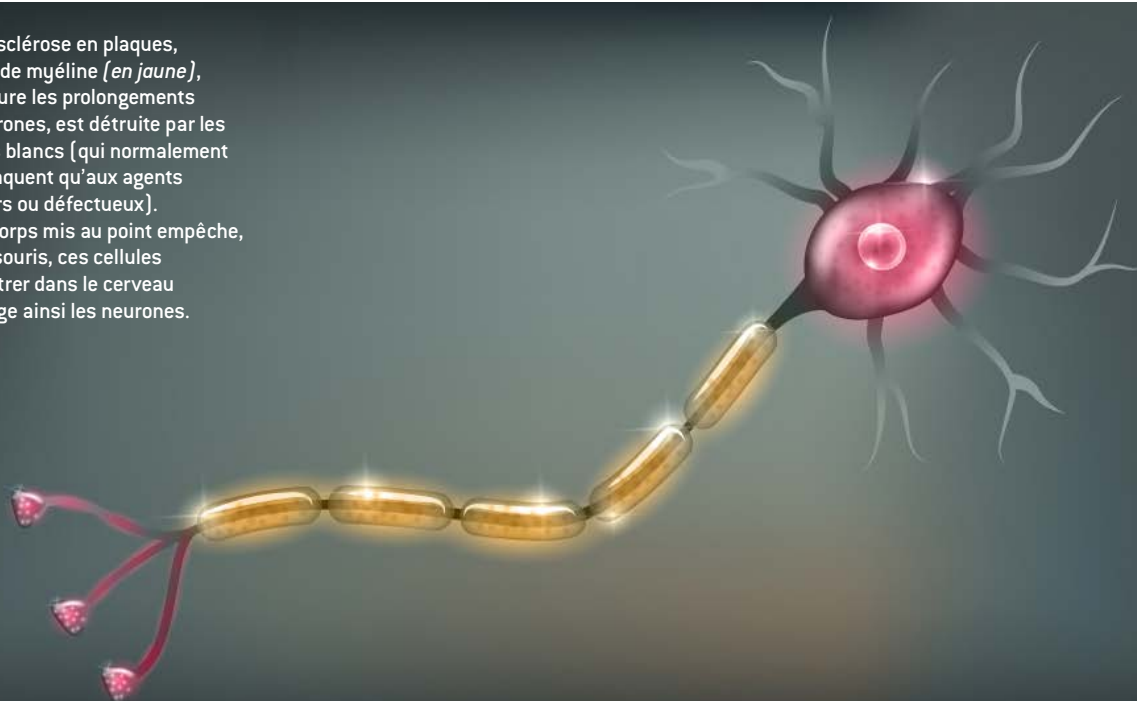
Actualités

Médecine

Sclérose en plaques : un traitement en vue

Une nouvelle cible thérapeutique de la sclérose en plaques vient d'être identifiée : la barrière hématoencéphalique qui isole le cerveau. Une molécule nommée Glunomab, qui rétablit son imperméabilité, stoppe l'évolution de la maladie chez les souris.

Dans la sclérose en plaques, la gaine de myéline (en jaune), qui entoure les prolongements des neurones, est détruite par les globules blancs (qui normalement ne s'attaquent qu'aux agents étrangers ou défectueux). Un anticorps mis au point empêche, chez la souris, ces cellules de pénétrer dans le cerveau et protège ainsi les neurones.



© Shutterstock.com/Tefi

Il y a six ans, Claire, alors âgée de 31 ans, se réveille avec une douleur à l'œil. Elle voit flou. Puis le trouble s'estompe. Mais quelques mois après, elle ressent des picotements dans les jambes et finit par consulter un médecin. Après quelques « crises » séparées de périodes d'accalmie, le diagnostic est clair : elle est atteinte de sclérose en plaques, plus précisément de la forme la plus fréquente où les symptômes apparaissent, puis disparaissent, avant de réapparaître ailleurs. Plus de 80 000 personnes sont concernées en France. C'est la première cause d'invalidité neurologique chez l'adulte jeune, la maladie se déclenchant entre 15 et 50 ans. Des traitements améliorent la vie des

patients, mais n'empêchent pas toujours l'évolution de la maladie. Le médicament qui sera peut-être développé suite aux résultats de Fabian Docagne, du centre Cyceyron à Caen, de Diego Clemente, de l'hôpital de Tolède, en Espagne, et de leurs collègues est prometteur : il bloque la progression de la maladie chez les souris.

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune : le système de défense de l'organisme attaque des protéines dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) comme s'il s'agissait de corps étrangers ou d'agents infectieux. Or ces protéines constituent la gaine de myéline qui entoure les prolongements des neurones et facilite normalement

la transmission des messages nerveux. Dans la maladie, les soldats immunitaires, les globules blancs, détruisent la myéline dans une zone du système nerveux, se retirent, puis réapparaissent des semaines, des mois, voire des années plus tard dans une autre. Les symptômes sont nombreux : engourdissements, douleurs, fourmillements, tremblements, maladresse, troubles de la vision... selon la région nerveuse ou cérébrale attaquée.

Mais pour s'en prendre à la gaine de myéline, les globules blancs doivent traverser un mur normalement quasi infranchissable séparant le sang du tissu nerveux : la « barrière hématoencéphalique », un réseau très

dense de cellules dites endothéliales, qui entoure les vaisseaux sanguins dans le système nerveux central. Sans que l'on sache pourquoi, dans la sclérose en plaques, sous l'effet de la réaction immunitaire, cette barrière devient perméable, ouvrant la voie aux globules blancs.

La plupart des médicaments actuels ciblent la réaction immunitaire en dehors du système nerveux. Mais les effets secondaires, notamment une diminution de la capacité à se défendre contre les virus, obligent souvent à l'arrêt des traitements.

Fabian Docagne et ses collègues se sont alors intéressés à la barrière hématoencéphalique. Bien qu'ils ignorent pourquoi cette

barrière s'ouvre et se ferme dans la pathologie, ils ont identifié des récepteurs NMDA à la surface des cellules endothéliales chez l'homme et chez la souris (normalement, ces récepteurs sont surtout présents dans le système nerveux).

Il y a quelques années, ils avaient montré que ces récepteurs sont suractivés quand une enzyme, une protéase nommée tPA, s'y fixe et les coupe. Dans un modèle artificiel, *in vitro*, de barrière hématoencéphalique, ces chercheurs ont établi qu'en se liant aux récepteurs NMDA, cette protéase augmente la perméabilité de la barrière. Les chercheurs ont alors créé un anticorps – ils l'ont nommé Glu-nomab – qui bloque l'interaction du tPA avec le récepteur NMDA.

Dans le modèle *in vitro*, cette nouvelle molécule rétablit l'imperméabilité de la barrière: les globules blancs ne la traversent plus. Et dans un modèle de souris atteintes de sclérose en plaques, les symptômes moteurs des animaux n'évoluent plus. Dans leur cerveau, on ne trouve presque plus de globules blancs et la myéline est moins altérée. Cela prouve que le Glu-nomab ferme la barrière hématoencéphalique et empêche l'infiltration des agents immunitaires.

On peut donc envisager un médicament pour prévenir les poussées inflammatoires chez les patients, en complément des autres traitements ou quand ces derniers sont inefficaces. Un brevet est d'ores et déjà déposé. Reste à trouver les financements pour développer l'anticorps et lancer les essais cliniques. Claire aura peut-être un nouveau médicament pour combattre sa maladie.

Bénédicte Salthun-Lassalle

R. Macrez et al., *Brain*, en ligne le 20 juillet 2016

Paléogénétique

Au moins deux origines à l'agriculture

L'agriculture est née au Moyen-Orient durant le Néolithique. Pour préciser où ce mode de vie sédentaire est né et comment il s'est diffusé, Marjan Mashkour, du CNRS et du Muséum national d'histoire naturelle, et ses collègues ont comparé l'ADN d'individus de la région de cette époque à des populations modernes. La chercheuse nous explique ses résultats.

Où l'agriculture s'est-elle développée en premier ?

Marjan Mashkour:

L'agriculture est apparue il y a environ 10 000 ans, avec la culture des céréales et l'élevage des ongulés (chèvre, mouton, bœuf et porc), parmi des populations néolithiques du Zagros (en Iran), de la région de la Damascène (en Syrie) et d'Anatolie centrale (en Turquie). L'agriculture s'est propagée ensuite en Europe, dans les deux millénaires suivants.

Les premiers agriculteurs européens étaient-ils les descendants de ces populations ?

M. M. : On le pensait, mais le tableau est plus complexe: les agriculteurs du Zagros se révèlent trop lointains génétiquement des Européens. Ce qui reste valable, c'est que les premiers agriculteurs européens sont probablement issus de l'Anatolie et de la région Égéeenne, comme le suggèrent les données génétiques.

Comment avez-vous établi ce résultat ?

M. M. : Nous avons étudié l'ADN préservé dans les os du squelette de quatre individus du Zagros. L'un des individus a été trouvé dans le site de Wezmeh, une grotte qui était un repaire d'hyènes et d'ours. Les os de cet humain figuraient parmi les restes des carnivores. Cet homme était soit mort dans la grotte, soit ses

os y ont été apportés par des charognards. La datation au carbone 14 nous a permis d'estimer que le squelette est vieux d'environ 9 000 ans. Les trois autres individus proviennent de tombes qui ont été fouillées dans un site néolithique iranien, le site de Tepe Abdol Hosein.



Marjan Mashkour, directrice de recherche CNRS/MNHN

Quels éléments vous ont permis de comprendre qu'ils étaient agriculteurs ?

M. M. : Les individus de Tepe Abdol Hosein ont été trouvés sur un site néolithique riche présentant de l'outillage lithique en silex (faucilles), des meules en pierre pour moulinier les grains, des restes végétaux carbonisés de céréales domestiques et des restes d'animaux pour certains domestiqués, telle la chèvre. Ces gens cultivaient donc des végétaux et pratiquaient l'élevage. Par ailleurs, les analyses isotopiques de carbone et d'azote à partir du collagène extrait des os permettent de reconstituer le régime alimentaire des individus. Ces analyses ainsi que l'état des dents

indiquent un régime riche en céréales.

Comment les génomes permettent-ils de retracer la propagation de l'agriculture ?

M. M. : Les résultats paléogénétiques ont été comparés aux génomes de différentes populations et ethnies modernes et anciennes d'Asie et d'Europe. Les hommes préhistoriques du Zagros semblent apparentés aux populations de l'actuelle région Pakistan-Afghanistan-Inde et surtout aux Zoroastriens (le zoroastrisme est une religion iranienne préislamique).

Ils ne sont donc pas connectés aux Européens ?

M. M. : En effet. Nos travaux montrent qu'il y avait au Moyen-Orient au moins deux foyers ou populations génétiquement différentes d'agriculteurs néolithiques. L'une, en Anatolie, semble à l'origine des premiers agriculteurs européens, l'autre, celle du Zagros, est apparentée à des peuples d'Asie du Sud. La distance génétique laisse penser qu'ils n'ont pas eu de contacts et ne se sont pas mélangés. Mais la diffusion de l'agriculture ou son invention simultanée en plusieurs endroits est une question complexe à laquelle il est encore difficile de répondre de façon sûre.

William Rowe-Pirra

F. Broushaki et al., *Science*, en ligne le 14 juillet 2016