

PARKINSON

Une protéine serial killer

Des chercheurs français viennent de résoudre l'un des mystères de la maladie de Parkinson. Entretien avec Benjamin Dehay, coauteur de cette découverte qui offre un espoir à 10 millions de malades dans le monde. **Par Caroline Guignot**

CARACTÉRISÉE par des troubles moteurs liés à la diminution progressive de dopamine cérébrale, la maladie de Parkinson reste mal comprise. En conséquence, les patients disposent seulement de traitements corrigeant les effets de leur maladie : la majorité d'entre eux reçoit ainsi de la L-dopa, un composé qui pallie le manque de dopamine. Mais après quelques années dites de « lune de miel », la L-dopa finit par être mal tolérée et provoque d'autres manifestations motrices.

La pose d'électrodes au niveau cérébral permet, quant à elle, de stimuler la production continue de dopamine mais c'est une opération chirurgicale délicate, loin d'être généralisable à tous les patients.

Début janvier, un nouvel espoir a été apporté par une équipe franco-britannique qui a démontré que la production de dopamine pouvait être reprogrammée localement en y injectant des gènes spécifiques. En dépit de ces progrès, les attentes en matière de nouveaux traitements restent fortes. Décrypter

le mécanisme biologique conduisant à la maladie pourrait mettre en lumière d'autres voies par lesquelles traiter la maladie.

Les travaux de l'équipe bordelaise de l'Institut des maladies neurodégénératives, en décrivant le mécanisme initiateur de la maladie, devrait grandement y contribuer.

La Revue : Le grand public connaît les pathologies à prion comme la maladie de la vache folle ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Quel est leur point commun avec la maladie de Parkinson ?

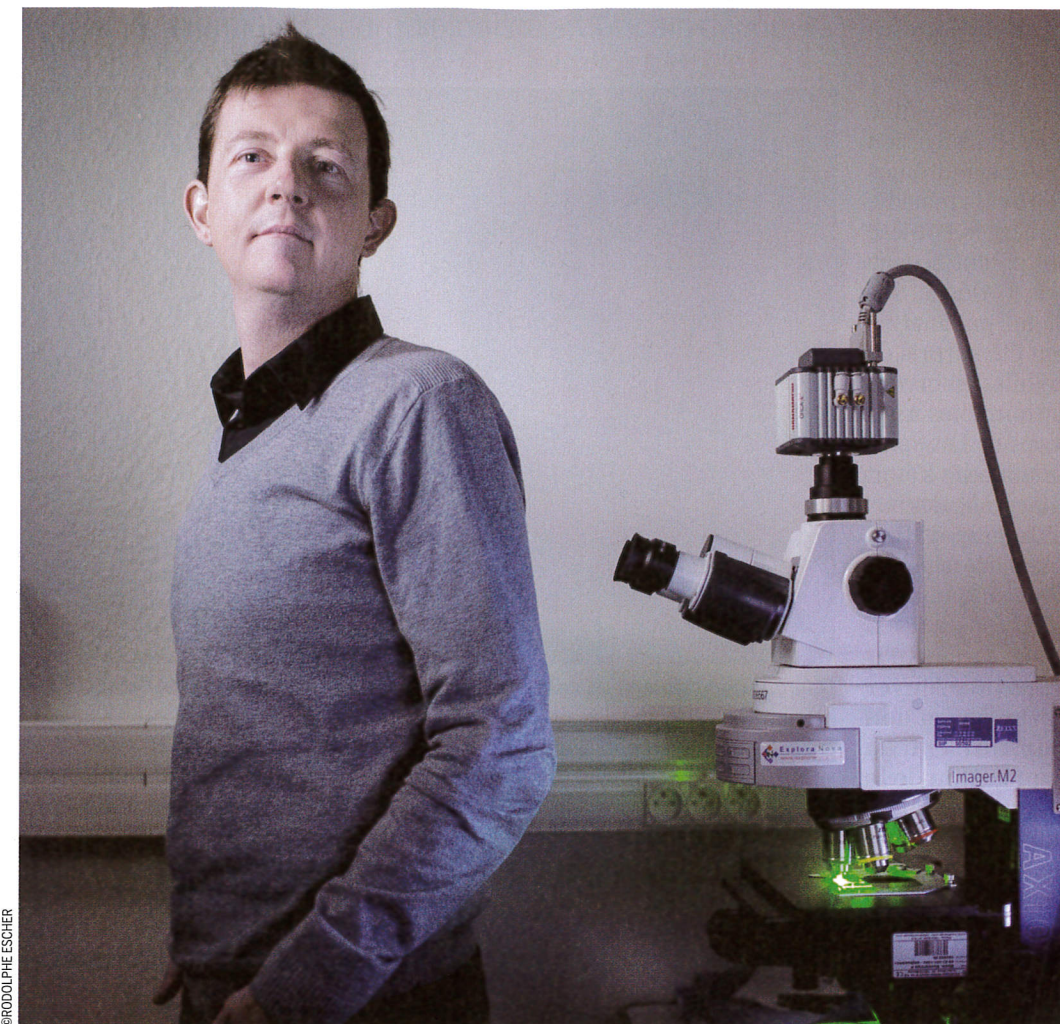
Benjamin Dehay : Leur déclencheur, c'est-à-dire le prion ! Les prions, ce sont ces protéines habituellement présentes dans le cerveau et qui ont trois propriétés : tout d'abord, celle de changer de conformation, c'est-à-dire de forme ; la protéine, devenue anormale et non fonctionnelle, enclenche le début de la maladie.

Deuxième propriété : la capacité de propager la maladie en

incitant ses homologues encore normales à modifier leur conformation, ce qui emballe le mécanisme.

Dernière propriété enfin : la maladie est infectieuse. En clair, si l'on prélève la protéine anormale du cerveau des malades pour l'implanter dans celui d'un sujet sain, ce dernier développe à son tour cette pathologie. Les maladies à prion sont donc infectieuses, mais sans aucun agent de type virus, parasite ou bactérie ; uniquement une protéine qui, pour une raison encore inconnue, devient pathogène et propage le phénomène. En revanche, chacune de ces maladies implique une protéine prion différente.

Les maladies de la vache folle et de Creutzfeldt-Jakob sont nées de scandales sanitaires liés à un non-respect de règles d'hygiène ayant permis à la protéine prion incriminée – et commune à l'humain et à l'animal – d'être transmise à l'homme. La maladie de Parkinson, elle, n'a rien à voir avec de telles affaires.



Benjamin Dehay, coauteur de la découverte de l'alpha-synucléine, dans son bureau du CNRS (UMR 5293) à Bordeaux.

Comment en arrive-t-on à identifier un mécanisme qui n'implique aucun agent infectieux extérieur, comme un virus ou une bactérie ?

C'est un travail compliqué qui avance par étape. Dans un premier temps, il a fallu trouver le facteur clé de ce mécanisme, l'alpha-synucléine. Cela fait quelques décennies que l'on sait que les symptômes de la maladie de Parkinson – rigidité des mouvements, tremblements, pertes d'équilibre – sont dus à la dégénérescence d'une zone du cerveau essentielle à la motricité : la substance noire. Les neurones qui la

composent fonctionnent essentiellement grâce à la dopamine. Mais dans la maladie de Parkinson, ces cellules nerveuses sont progressivement envahies par des amas de protéines que l'on appelle corps de Lewy et qui vont progressivement induire la mort des neurones. La première étape a donc consisté à étudier ces marqueurs de la maladie : il y a quelques années, il a été montré que ces agrégats étaient constitués d'alpha-synucléine mal repliée. À partir de là, les recherches se sont focalisées sur la nature de cette protéine et le mécanisme biologique à l'origine de cette conformation anormale.

Que sait-on aujourd'hui de l'alpha-synucléine ?

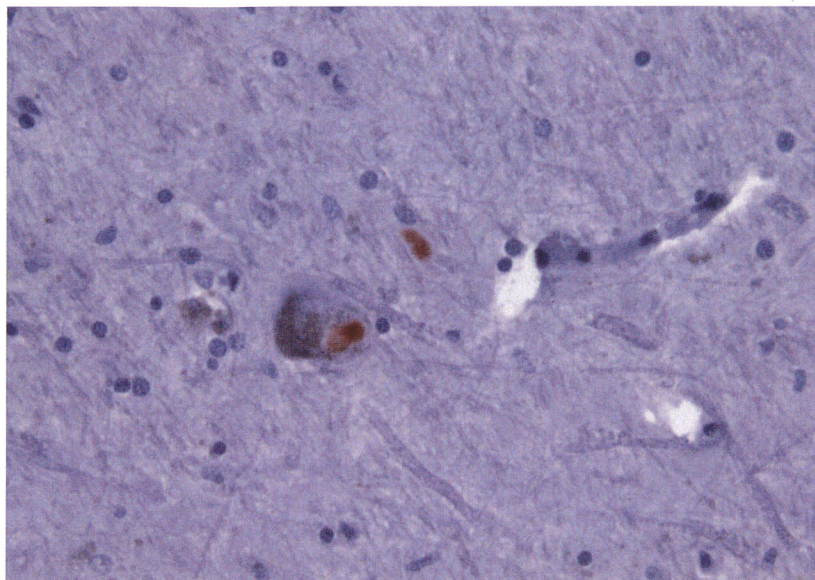
Cette protéine, lorsqu'elle a une forme normale, participe au mécanisme de transmission d'information d'un neurone à l'autre. Dans une conformation mal repliée, elle n'est plus fonctionnelle et s'accumule. Pourquoi et comment ? En 2008, une étude est venue bouleverser la compréhension de ce mécanisme. Plusieurs équipes de chercheurs ont voulu ralentir les symptômes de la maladie chez des sujets parkinsoniens en implantant des cellules embryonnaires dans le cerveau. L'hypothèse était que ces cellules deviennent matures sur place ●●●

© RODOLPHE ESCHER

● ● ● et compensent localement le manque de dopamine. Il n'en a rien été : l'amélioration des symptômes n'a été que temporaire et la maladie a ré-évolué. La première hypothèse avancée a été l'échec potentiel de la greffe. Mais après le décès des patients, les chercheurs ont analysé leur cerveau : ils ont été surpris de découvrir que les cellules embryonnaires étaient fonctionnelles mais envahies par des corps de Lewy. En d'autres termes, la maladie s'était transmise des neurones malades aux cellules saines. Cette propagation était très probablement liée à un mécanisme prion. C'est ce que nous venons de démontrer.

Comment avez-vous pu prouver que c'est bien la protéine et non un autre facteur qui est en cause dans la propagation de la maladie ?

Il fallait démontrer que l'alpha-synucléine anormale, prise isolément, suffit à enclencher la maladie. Une confirmation a été apportée ces deux dernières années par des équipes qui ont injecté quelques microgrammes de la protéine malade recréée in vitro dans des cerveaux de souris ce qui a suffi à déclencher la maladie. Mais il fallait s'assurer que



Neurone dopaminergique de la substance noire contenant un corps de Lewy. L'alpha-synucléine y apparaît en rouge.

téine, soit un million de fois moins que les études précédentes. Après quelques mois, l'imagerie médicale a mis en évidence chez les animaux une dégénérescence cérébrale similaire à celle des malades parkinsoniens. Nous avons confirmé par analyse microscopique et biologique qu'il s'agissait bien d'une maladie de Parkinson, avec agrégation d'alpha-synucléine et formation de corps de Lewy. Une quantité infinitésimale

plusieurs facteurs simultanés, qui peuvent être de nature génétique, environnementale...

Mais les prochaines années devraient apporter une partie de la réponse. On pourra dès lors rechercher des traitements qui ne viseront pas, comme ceux actuellement disponibles, à soulager les symptômes, mais bien à ralentir la maladie, l'arrêter, voire la prévenir. Plus largement, l'origine prion de la maladie de Parkinson rejoint une tendance : on a de plus en plus le sentiment que toutes les pathologies neurodégé-

« Nous avons découvert que la maladie de Parkinson était liée à un mécanisme prion. »

la protéine physiologique avait les mêmes capacités. Pour cela, nous avons prélevé des neurones malades dans le cerveau de sujets parkinsoniens décédés et ayant donné leur corps à la science. À partir des corps de Lewy qu'ils contenaient, nous avons extrait et purifié l'alpha-synucléine anormale. Nous avons ensuite injecté dans le cerveau de plusieurs dizaines de souris et de quatre singes quelques picogrammes de la pro-

de la protéine suffit donc à donner naissance à la maladie.

Quels sont les enseignements de cette découverte ?

On connaît maintenant la protéine en cause. Il va maintenant falloir comprendre le mécanisme qui l'entraîne à changer de conformation et à devenir pathogène. Cela ne va pas être évident car il peut s'agir d'un ou de

nératives naissent d'un mécanisme similaire. Cela a été démontré dans la maladie d'Alzheimer, et il y a aussi de fortes présomptions concernant la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Huntington. Seule différerait la protéine incriminée. Dès lors, cette donnée est très encourageante : on peut s'attendre à ce que les progrès réalisés dans l'une de ces pathologies s'avèrent aussi utiles aux autres. ■

La Revue

MENSUEL
N° 39
FÉVRIER
2014
4,90 €

MONDE COMME VOUS NE L'AVEZ JAMAIS LU

FENSE
ES DRONES
RÉDATEURS
U JUSTICIERS?

INVITÉE
URIEL
AYETTE-HOLTZ
ANS LA MAISON
E MOLIÈRE

Président envers et contre tous!

263 - 39 - F: 4,90 € - RD

Algérie 350 DA • Allemagne 5,50 € • Belgique 5,50 € • Canada 6,50 \$ CAN • DOM 5 € • Espagne 4,50 € États-Unis 8,50 \$ US • Finlande 5,50 € • Italie 4,50 €