

## MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

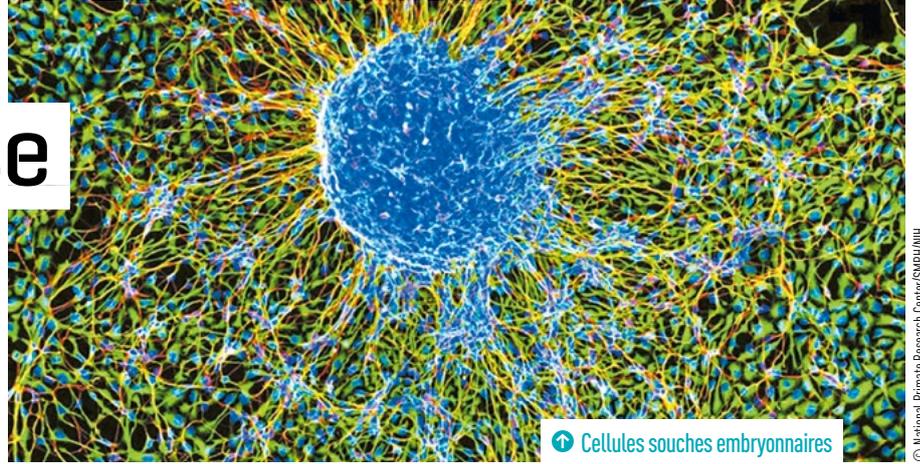
## L'animal à la rescousse

**L'atrophie multisystématisée est une maladie neurodégénérative de la même famille que la maladie de Parkinson, pour laquelle il n'existe aucun traitement. Et pour cause : jusqu'ici, aucun modèle animal ne reproduisait fidèlement son mécanisme et ses symptômes. Mais la donne a changé.**

**Dans les maladies que nous ne savons pas soigner, les médecins tentent d'atténuer les symptômes des patients, tant bien que mal.** Lorsque la progression du mal atteint un stade critique, ils reçoivent alors des soins palliatifs... jusqu'au décès. Cette description funeste correspond au parcours des personnes touchées par l'atrophie multisystématisée (AMS), une maladie neurodégénérative qui se déclare entre 50 et 60 ans. Se manifestant sous la forme de tremblements, rigidité musculaire, déséquilibre, et autres problèmes de régulation de la pression sanguine, elle a raison du patient au bout de 10 ans, en moyenne.

Aucun modèle animal ne permettait jusqu'ici de mimer la maladie, bloquant ainsi l'étude in vivo de molécules au potentiel thérapeutique. Mais les travaux de **Benjamin Dehay**, chercheur Inserm, et de ses collègues à l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux, en collaboration avec des équipes espagnoles, sont en train de combler cette lacune. Les scientifiques ont en effet développé un modèle de primate qui permet de simuler les caractéristiques neuropathologiques de l'atrophie multisystématisée bien mieux que ne le permettent les modèles de rongeurs utilisés jusqu'à présent.

La maladie se présente sous deux aspects : des atteintes centrales (au niveau du cerveau) et périphériques (dans le reste du corps). Elles sont causées par la formation, dans le cerveau et au cœur même des cellules, de petits



↑ Cellules souches embryonnaires de primate formant des neurones

© National Primate Research Center/SMFH/NIH

agrégats composés de nombreuses protéines, dont l'alpha-synucléine – la plus représentée. Or, ces agrégats s'accumulent au sein des oligodendrocytes : ces cellules ont un rôle décisif puisqu'elles synthétisent la gaine de myéline qui est chargée de protéger les neurones et qui permet une diffusion rapide de l'information nerveuse.

« Les modèles de rongeurs de l'atrophie multisystématisée que l'on utilise jusqu'ici sont réalisés en induisant une surexpression de l'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes », explique Benjamin Dehay. Ce n'est de toute évidence pas suffisant, car ils reproduisent très imparfaitement les symptômes de la maladie. Les chercheurs ont donc tenté une autre approche, novatrice : extraire, chez des patients décédés, du tissu cérébral contenant les fameux agrégats... et les injecter directement chez des primates.

« Nous partions à l'aveugle en ce qui concerne la quantité à injecter, et le temps d'attente avant d'observer les premiers signes de la maladie. Nous nous sommes donc inspirés de

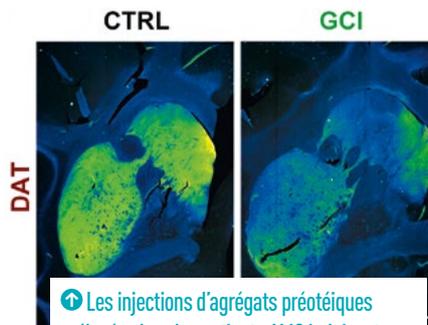
travaux antérieurs sur des modèles primates de la maladie de Parkinson. Puis, nous avons mis en place un suivi étroit du comportement individuel et social des animaux. Au bout de deux ans, nous avons observé chez eux des altérations comportementales subtiles, caractérisées par une diminution de l'activité motrice », explique Benjamin Dehay. Les chercheurs ont ensuite vérifié la présence de marqueurs pathologiques de l'atrophie multisystématisée dans le cerveau. « Nous avons observé une perte de neurones, témoignant d'une neurodégénérescence, une perte d'oligodendrocytes, la disparition de la gaine de myéline, ainsi que des accumulations anormales d'alpha-synucléine, rapporte le chercheur. En bref, tous les ingrédients du processus neuropathologique. »

Cette étude constitue la base d'une façon radicalement nouvelle de modéliser l'atrophie multisystématisée. « Elle pourra servir à l'ensemble de la communauté scientifique, souligne Benjamin Dehay. Bien que d'autres expériences soient nécessaires pour affiner le protocole d'injection, ce nouveau modèle animal pourrait être utilisé pour tester des stratégies thérapeutiques, qui consisteront à ralentir la mort neuronale ou à bloquer le processus d'agrégation de l'alpha-synucléine. » Une source d'espoir pour une maladie rare et invalidante, mais aussi peut-être une source d'inspiration dans le développement de nouveaux modèles animaux.

**Bruno Scala**

**Benjamin Dehay** : UMR 5293 CNRS/Université de Bordeaux, Institut des maladies neurodégénératives

↳ M. Teit *et al.* Brain, sous presse



↑ Les injections d'agrégats préotoxiques prélevés chez des patients AMS induisent une dégénérescence neuronale (à droite).

© Margaux Teit