

■■■■ **Comment éviter l'apoptose des transplants neuronaux ?** Les transplantations intracérébrales de neurones fœtaux ont démontré leur efficacité thérapeutique chez des patients atteints de maladie de Parkinson (*m/s* 1992, n° 5, p. 508). L'étude de plusieurs cas d'autopsies [1], confirmant les données expérimentales obtenues chez le rat [2], a toutefois souligné le faible rendement de ces transplantations, en termes de proportion de cellules survivantes après greffe, donnant le chiffre effectivement limité de 5 % à 10 %. La mort de 90 % à 95 % de neurones fœtaux peut-elle être empêchée ? C'est en tout cas à cette tâche que s'est attelé Patrik Brundin avec son équipe, qui est l'une des forces impliquées dans le groupe collaboratif de l'Université de Lund (Suède), pionnier des greffes intracérébrales sous la direction d'Olle Lindvall et d'Anders Björklund [3]. Patrik Brundin a pris pour cible l'apoptose, dont on pense qu'elle est responsable de 30 % à 40 % des morts cellulaires, et essaye depuis des années de traiter la suspension cellulaire avant greffe avec des substances capables d'interférer avec les cascades apoptotiques, en travaillant sur des modèles expérimentaux de maladie de Parkinson chez le rat. Après les lazaroïdes, dont on pense qu'ils agissent par chélation de radicaux libres oxygénés [4], et d'autres substances apparemment moins efficaces, Patrik Brundin s'est aujourd'hui intéressé à l'inhibition des caspases (notamment de CPP-32) en traitant la suspension cellulaire avec un peptide modifié, l'ac-YVAD-cmk (acétyl-tyrosinyl-valyl-alanyl-aspartyl-chloro-méthylkétone) [5]. Le résultat de ce prétraitement s'est révélé impressionnant puisque le nombre de cellules transplantées apoptotiques (marquées par la technique TUNEL) a diminué de 94 % à 4 jours et que celui des neurones dopaminergiques survivants a été multiplié par 400. Cette meilleure survie s'est accompagnée d'une amélioration comportementale rapide et persistante supérieure à

celle enregistrée chez les animaux implantés avec des cellules non traitées. Ces données sont très intéressantes pour la thérapeutique humaine car elles montrent que les résultats, partiels, obtenus chez les patients pourraient être améliorés par des raffinements techniques simples et peu onéreux. Avant de s'engager dans l'application clinique, il faut toutefois vérifier que les neurones fœtaux humains réagissent à YVAD de la même façon que leurs homologues murins, ce qui n'est pas aussi trivial qu'il y paraît en raison de la différence majeure de rythme de développement qui existe entre les deux espèces. C'est sans doute à cela que Patrik Brundin et son équipe s'emploient activement aujourd'hui.

- [1. Kordower JH, *et al. N Engl J Med* 1995; 332: 1118-24.]
- [2. Barker RA, *et al. Exp Neurol* 1996; 141: 79-93.]
- [3. Peschanski M. *Med Sci* 1993; 9: 76-8.]
- [4. Nakao N, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12408-12.]
- [5. Schierle GS, *et al. Nat Med* 1999; 5: 97-100.]

■■■■ **Pour que l'ion chlorure hyperpolarise un neurone, il faut qu'il en sorte.** Le GABA (acide gamma-amino-butérique) est un neurotransmetteur inhibiteur quasi ubiquitaire dans le système nerveux central. Il exerce son activité hyperpolarisante rapide au niveau des régions postsynaptiques des synapses GABAergiques grâce à un récepteur-canal (GABA<sub>A</sub>), qui laisse pénétrer les ions chlorure (Cl<sup>-</sup>) dans les neurones. Paradoxalement, l'équipe de Y. BenAri (Inserm U. 29, Paris, France) avait montré, il y a plus de 10 ans, que l'activation du récepteur GABA<sub>A</sub> dans des neurones de l'hippocampe de rats nouveau-nés dans la première semaine postnatale était non pas hyper- mais dépolarisante [1]. Cette « anomalie » était transitoire et la maturation du système

intervenant sans que l'on sache quel mécanisme incriminer puisque les acteurs moléculaires ne semblaient pas évoluer au cours de la période. Kai Kaila et une équipe finno-américaine (Université d'Helsinki et Université de Californie à Davis) apportent à cette énigme une réponse originale puisqu'ils mettent en cause non pas le système de réception, mais le co-transporteur K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> KCC2, qui intervient dans l'efflux des ions Cl<sup>-</sup> des neurones. Les auteurs ont tout d'abord démontré que le décours temporel de la maturation de KCC2 était compatible avec le changement d'effet du neurotransmetteur à la fin de la première semaine postnatale puis, par analyse électrophysiologique, qu'il existait une corrélation entre la présence du co-transporteur et la réponse hyperpolarisante. Ils ont ensuite – et il s'agit clairement de l'expérience déterminante – réussi à annuler l'effet hyperpolarisant du GABA, dans des neurones enregistrés dans des tranches de cerveau de plus de deux semaines, grâce à un traitement par des antisens bloquant la synthèse de la protéine KCC2. Une polarisation membranaire – quelle qu'elle soit – implique un gradient électrochimique des ions impliqués, et ce gradient doit être reconstitué activement après un événement de polarisation aiguë. C'est ce que réalise KCC2 pour les ions chlorure introduits dans les neurones par le récepteur canal GABA<sub>A</sub>. Le mécanisme proposé par les auteurs est donc parfaitement en accord avec leurs résultats qui montrent qu'une absence de KCC2 abolit l'effet hyperpolarisant du GABA. Il reste toutefois à expliquer pourquoi l'absence de correction d'un gradient électrochimique d'ions chlorure aboutit non pas à une absence d'effet du GABA chez le nouveau-né, mais à une dépolarisation.

- [1. Cherubini E, *et al. Trends Neurosci* 1991; 14: 513-9.]
- [2. Rivera C, *et al. Nature* 1999; 397: 251-5.]

■■■■ **Une voie d'apport potentiellement utilisable en clinique humaine pour un facteur neurotrophique.**

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré que des protéines identifiées comme des facteurs capables d'assurer la survie des neurones au cours de la phase de mort neuronale naturelle du développement du système nerveux, étaient également neuroprotectrices lors d'affections d'origines diverses chez l'adulte. Les molécules de la famille du *nerve growth factor* (NGF), les neurotrophines, présentent cette double qualité. Il n'existe pourtant, jusqu'à aujourd'hui, que de très rares essais cliniques fondés sur l'apport de telles molécules dans des affections neurodégénératives. La principale raison de cette réticence est la difficulté rencontrée à administrer ces molécules de telle façon qu'elles atteignent, en concentration suffisante, les neurones menacés. Il s'agit en effet de protéines qui passent difficilement le filtre chimique établi au niveau des capillaires sanguins du cerveau, la « barrière hémato-encéphalique ». Elles présentent, par ailleurs, une demi-vie très courte du fait de leur dégradation intravasculaire et de leur cap-

ture dans divers organes périphériques, en premier lieu dans le foie. L'équipe de A. Granholm (Cambridge, MA, USA), avait apporté il y a 6 ans une réponse astucieuse au premier de ces problèmes en liant le NGF à l'anticorps monoclonal OX26 qui reconnaît, chez le rat, le récepteur de la transférine [1]. La liaison de l'anticorps avec le récepteur porté par les cellules endothéliales entraîne en effet sa transcytose vers le parenchyme cérébral. William Pardridge (UCLA, Los Angeles, USA) apporte aujourd'hui une réponse plus complète, car prenant en compte le problème de la dégradation d'une neurotrophine (dans ce cas, le *brain derived neurotrophic factor*, BDNF) qu'il protège par liaison au polyéthylène glycol [2]. Ce PEG-BDNF/OX26 a été administré quotidiennement pendant 7 jours, par voie intraveineuse, à des rats qui avaient préalablement subi une ischémie cérébrale totale transitoire de 12 minutes. Les rats témoins ont tous présenté une dégénérescence des neurones pyramidaux de la région CA1 de l'hippocampe; les rats traités ont été complètement protégés. Bien des étapes restent à parcourir entre ce résultat expérimental et une appli-

cation clinique potentielle. Il faut souligner, par exemple, que le modèle utilisé ne reproduit que très imparfaitement la situation des patients victimes d'une ischémie cérébrale chez lesquels on observe les séquelles de ce qui s'apparente plus à une ischémie partielle permanente, en général dans une région du néocortex. L'extension aux maladies neurodégénératives chroniques, comme la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique, sera par ailleurs à conforter par des études de la réponse immune à l'introduction répétée d'un complexe protéique étranger. Ce travail reste toutefois important parce qu'il permet de se poser ces problèmes alors que la recherche butait sur l'obstacle primaire de la biodisponibilité des facteurs, que seule la thérapie génique semblait à même de surmonter [3], dans des conditions d'application évidemment beaucoup plus complexes.

[1. Friden PM, *et al. Science* 1993; 259 : 373-7.]

[2. Wu D, Pardridge WM. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 254-9.]

[3. Henderson C. *Med Sci* 1995; 11: 1067-9.]

**7<sup>e</sup> JOURNÉES DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE DE L'HÔPITAL AMÉRICAIN**

*Organisées par les Docteurs Ch. BRAMI et Ch. TIBI, sous la Présidence d'Honneur du Professeur Cl. SUREAU*

**Vendredi 4 et samedi 5 juin 1999**

**A l'Hôpital Américain de Paris, Neuilly-sur-Seine**

**COMPLICATIONS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE : LES RISQUES DE NOTRE SPÉCIALITÉ**

**Programme :**

- Complications obstétricales : prévention, attitude thérapeutique et aspects médico-légaux
- Complications de l'endoscopie
- Complications de la coelioscopie chirurgicale : prévention, gestion et aspects médico-légaux

**Inscriptions et renseignements :** Secrétariat des Drs Brami et Tibi

Mme Anne Pailhas : 8, rue de la Marne, 94360 Bry-sur-Marne, France

Tél. : 06 61 82 02 35 – Fax : 06 62 53 99 77 – e-mail : cbrami.@aol.com