

Neuro-diététique : la neurotoxicité du glutamate

La hache de guerre vient d'être une nouvelle fois déterrée aux États-Unis entre les fabricants de soupe et les neurobiologistes à propos de l'utilisation du monosodium glutamate dans de nombreuses préparations pour enfants. Le « syndrome du restaurant chinois » est connu du grand public, mais la neurotoxicité du glutamate est restée, pour l'essentiel, une affaire de spécialistes. Il se pourrait que cela change, si la FDA (*Food and Drug Administration*) rouvrait ce dossier vieux, déjà, d'une vingtaine d'années [1]. Outre l'aspect de santé publique que cela présenterait, une telle décision aurait le mérite de souligner la possibilité d'atteintes neurodégénératives liées à l'environnement et à la nutrition, dont les exemples se font de plus en plus nombreux au fil des ans ([2] et *m/s* n° 8, vol. 3, p. 496). Le cas du glutamate a cela de particulier que, bien plus que sa neurotoxicité, c'est son rôle de neurotransmetteur exciteur quasi ubiquitaire dans le système nerveux central qui retient l'attention. Cette neurotoxicité a pourtant été mise en évidence avant même son rôle dans la neurotransmission [3]. Et le travail qui a déclenché la guerre date déjà, d'une vingtaine d'années [4]. John Olney y démontrait qu'une administration systémique d'une forte dose de monosodium glutamate à des souris nouveau-nées provoquait une dégénérescence massive de neurones situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Des analogues structuraux du glutamate comme l'acide kaïnique, l'acide quinolinique ou l'acide N-méthyl-D-aspartique (*figure 1*) sont également neurotoxiques et beaucoup plus puissants. Olney a démontré qu'il existait une corrélation étroite entre le pouvoir exciteur, dépolarisant, et les effets neurotoxiques de ces substances et il en a tiré la con-

clusion que la toxicité résulterait de la fixation des substances en question sur les récepteurs post-synaptiques au glutamate. La mort neuronale serait consécutive à la dépolarisation membranaire excessive qui provoquerait une pénétration d'eau et de sodium trop importante. Il leur a de ce fait attribué le nom « d'excitotoxines » [5]. Si l'on sait à présent que la réalité est plus complexe et que l'action neurotoxique nécessite, en particulier, la présence additionnelle de terminaisons pré-synaptiques contenant du glutamate, l'essentiel du phénomène semble correspondre à ce schéma.

Il semble donc possible, effectivement, de craindre la neurotoxicité de fortes doses de glutamate ingérées. John Olney avait, sur cette base expérimentale, poussé les industriels américains à retirer le glutamate des produits pour bébé. Restaient les soupes... pour lesquelles la résistance s'est faite plus dure, avec l'appui d'un certain nombre de scientifiques pas entièrement convaincus par les arguments d'Olney. Car, lors de l'administration systémique, l'action des excitotoxines est limitée aux régions du SNC non protégées par la barrière hémato-encéphalique (*m/s* n° 9, vol. 5, p. 687), et ce malgré les

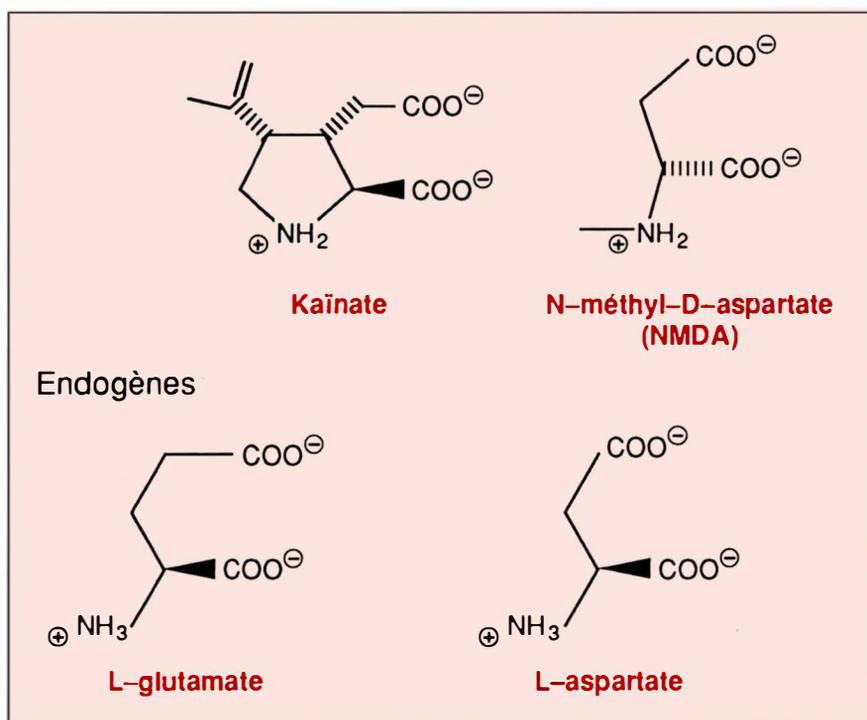


Figure 1. **Formules chimiques de quelques neurotoxines exogènes (acide kaïnique et N-méthyl-D-aspartate en haut) et endogènes (L-glutamate et L-aspartate en bas).**

doses considérables — sans aucun rapport avec les quantités ingérées normalement — utilisées dans les expériences. Par ailleurs, les tests d'intoxication continue par ingestion chez des rongeurs et des primates n'ont pas donné les résultats attendus. On en était là depuis bientôt 20 ans, quand les hypothèses excitotoxiques sont arrivées sur le devant de la scène dans plusieurs maladies neurodégénératives.

Tout d'abord, on s'est aperçu que des lésions du striatum induites par injection intra-cérébrale directe d'excitotoxines pouvaient être utilisées comme modèles de la chorée de Huntington [6], une maladie d'origine génétique (autosomique dominante) caractérisée par l'apparition progressive de mouvements anormaux et d'une démence s'aggravant inexorablement chez des sujets entre 30 et 50 ans [7]. Les recherches conduites à partir de cette observation ont permis d'identifier dans cette région une excitotoxine endogène, l'acide quinolinique [8], dont on tente d'apprécier aujourd'hui le rôle éventuel dans la maladie.

Mais, de plus, on incrimine les excitotoxines, et à travers elles le glutamate, dans de nombreuses autres affections à partir d'arguments certes indirects mais convergents. On a ainsi observé la présence de fortes concentrations d'excitotoxines potentielles dans les lésions ischémiques du cerveau [9], dans les zones neurodégénératives associées à l'hypoglycémie [10] ainsi que dans la moelle épinière de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique [11]. Des études montrent, par ailleurs, que le taux endogène d'acide quinolinique augmente dans le néocortex avec l'âge [12]. Enfin il existait des modifications de la fixation des acides aminés excitateurs sur leurs récepteurs et une perte sélective de neurones dans des régions possédant une forte densité en de tels récepteurs chez des patients atteints de la chorée de Huntington ou de la maladie d'Alzheimer [13].

Le glutamate ingéré peut-il provoquer des maladies neurodégénératives dans l'ensemble de la population ? La réponse des épidémiologistes est non, car il n'existe aucun lien spéci-

fique entre les pays à forte consommation et l'incidence de ces maladies. Le glutamate ingéré pourrait-il être nocif, dans une population susceptible et à long terme, peut-être en combinaison avec d'autres atteintes neuronales, liées à l'âge par exemple ? La réponse à cette question est beaucoup moins évidente et on conçoit l'embarras de la FDA — et à sa suite des autorités sanitaires de tous les pays — devant un risque potentiel dont on ne voit pas comment, à l'heure actuelle, vérifier la réalité.

F.N.
M.P.

1. Barinaga M. Amino acids : how much excitement is too much ? *Science*, 1990 ; 247 : 20-2.
2. Dreyfus JC. Maladies neurodégénératives du Pacific Ouest ; relation avec la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 426.
3. Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch Ophthalmol* 1957 ; 58 ; 193-204.
4. Olney JW. Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. An electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1969 ; 30 : 75-90.
5. Olney JW. Toxic effects of glutamate and related amino acids on the developing central nervous system. In : Nyhan WL, ed. *Heritable disorders of amino acids metabolism*. New York : John Wiley, 1974 : 501-12.
6. Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976 ; 263 : 244-6.
7. Chesselet MF. La chorée de Huntington. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 492-9.
8. Heyes MP, Garnett ES, Brown RR. Normal excretion of quinolinic acid in Huntington's disease. *Life Sci* 1985 ; 37 : 1811-6.
9. Simon RP, Swan JH, Griffiths T, Meldrum BS. Blockade of NMDA receptors may protect against ischaemic damage in the brain. *Science*, 1984 ; 226 : 850-2.
10. Wicloch T. Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by a N-methyl-D-aspartate antagonist. *Science* 1985 ; 230 : 681-3.
11. Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J. The neuroexcitotoxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1988 ; 24 : 446-9.
12. Moroni F, Lombardi G, Moneti G, Aldinò C. The excitotoxin quinolinic acid is present in the brain of several animal species and its cortical content increases during the aging process. *Neurosci Lett* 1984 ; 47 : 51-6.
13. Greenamyre JT, Penny JB, Young AB, D'Amato C, Hicks S, Shoulson I. Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Science* 1985 ; 227 : 1496-9.

■■■ L'antiporteur sodium/proton est un substrat de protéine kinases activées par les facteurs de croissance. L'activation de l'antiporteur Na^+/H^+ est l'un des premiers phénomènes membranaires survenant lorsqu'une cellule est stimulée à proliférer ; elle entraîne, au moins en l'absence de bicarbonate dans le milieu, une alcalinisation intracellulaire qui semble indispensable au déclenchement de la synthèse d'ADN [1]. L'équipe de Jacques Pouyssegur (Nice, France) a cloné l'ADN complémentaire codant pour cette protéine de 815 acides aminés (*m/s n° 5, vol. 5, p. 347*) et, grâce à la préparation d'une protéine hybride recombinante, a obtenu un anticorps spécifique permettant d'immunoprécipiter l'antiporteur. Ce dernier est phosphorylé sur des résidus sérine lorsque des cellules quiescentes sont marquées en présence de [^{32}P] orthophosphate, puis stimulée par divers mitogènes, par exemple des activateurs de la protéine kinase C (esters de phorbol), la thrombine, l'EGF ou le sérum [2]. La thrombine agit *via* une G-protéine. La protéine kinase C phosphoryle des résidus sérine et thréonine et le récepteur de l'EGF a une activité de tyrosine kinase. Le fait que tous ces agents stimulent la phosphorylation de l'antiporteur sur une sérine indique que l'effet est très probablement indirect, comme l'est la phosphorylation sur des sérines de la protéine ribosomale S6 en réponse aux mêmes stimuli (voir aussi *Nouvelle*, p. 392 de ce numéro). Reste maintenant à démontrer que, comme cela est très vraisemblable, la phosphorylation de l'antiporteur module son activité et intervient donc dans son activation lors de la stimulation de la prolifération cellulaire.

- [1. Sardet C, et al. *Cell* 1989 ; 56 : 271-80.]
- [2. Sardet C, et al. *Science* 1990 ; 247 : 723-6.]