

Menaces sur les merveilles marines

Les habitats marins sont menacés. Dans de nombreuses régions tempérées, les animaux benthiques (qui vivent sur le fond) les plus gros et les plantes dont ils se nourrissent et où ils s'abritent sont détruits par les chalutiers dont les engins ratissent les fonds côtiers.

Dans la région indo-pacifique tropicale, on attrape souvent le poisson en les paralyisant avec du cyanure, mais ce poison détruit également le corail, où nichent les poissons. Certains pêcheurs attirent, en outre, leurs proies dans les filets en broyant du corail avec des pierres ; un bateau peut ainsi détruire près de un kilomètre carré de récif par jour.

Les habitats marins pâtissent également de l'aquaculture, de l'agriculture et de la déforestation. Dans le Pacifique, au Nord-Ouest des États-Unis et du Canada, la déforestation intensive, les barrages hydroélectriques et les détournements de cours d'eau ont détruit des milliers de kilomètres d'habitat de saumons. La plupart des espèces d'esturgeons sont menacées de la même façon dans tout

l'hémisphère Nord. L'abondante sédimentation qui suit une déforestation dégrade également les habitats dans les régions tropicales, car les sédiments comblent les récifs coralliens, empêchent la lumière du soleil de pénétrer et les larves de se fixer.

En 1989, une toute petite île du Palau, dans le Pacifique, a été classée parmi les merveilles sous-marines pour ses récifs coralliens spectaculaires et quasi intacts. Pourtant, en 1995, j'ai constaté que des coulées de sédiment rouge se déversaient, après chaque grande pluie, dans les lagons coralliens : le sédiment résultait du lessivage par la pluie de routes mal construites. Au contraire, l'eau d'écoulement qui provenait de la jungle était aussi claire que la pluie elle-même. Près du port de la capitale, des effluents non traités étaient rejetés à la mer, vers les récifs. Riches en éléments nutritifs, ces effluents favorisent la prolifération des algues, qui tuent les coraux en modifiant l'équilibre fragile entretenu avec leurs algues symbiotiques.

pêcheurs attrapent accidentellement 500 dauphins, 52 espadons, 10 tortues de mer et aucun requin. En revanche, pour un même nombre de coups de sennes autour d'épaves flottantes, la prise accessoire n'est plus que de deux dauphins, mais on dénombre 654 espadons, 102 tortues de mer et 13 958 requins, et la proportion de thons juvéniles est généralement supérieure.

Afin d'éviter de pêcher ces animaux non recherchés, on pourrait recommencer à pêcher le thon avec des perches et des lignes, comme dans les années 1950. Il faudrait alors recruter des équipages plus importants, comme ceux qui embarquaient avant l'ère de la pêche mécanisée. La réduction récente des prises involontaires de dauphins et de tortues nous rappelle que, même si la situation de la pêche mondiale est précaire, il est quelques raisons d'être optimiste. L'analyse scientifique de la gestion des pêches s'améliore et l'on sait désormais quelles options privilégier. L'une des mesures les plus efficaces pour limiter la surpêche consisterait à supprimer les subventions accordées aux flottes de pêche qui ne sont pas rentables dans les conditions actuelles de production des océans, mais qui contribuent à l'épuisement des ressources marines.

Partout où les stocks de poissons ont été protégés, ils se sont rétablis et

les activités sociales et économiques liées ont redémarré. Le bar, qui est réapparu le long de la côte Est des États-Unis, est probablement le meilleur exemple d'une espèce dont les stocks se sont reconstitués grâce à une gestion rigoureuse et à un plan de réhabilitation bien mené.

En 1994, l'Organisation des Nations unies a accepté de nouveaux accords de conservation des espèces marines pêchées en haute mer. Ces mesures, renforcées par des accords régionaux de protection de l'environnement marin, aideront l'homme à conserver des océans sains et pleins de vie.

Carl SAFINA appartient au Réseau de préservation des espèces marines et dirige le Programme Océans de la Société américaine Audubon.

Global Marine Biological Diversity : A Strategy for Building Conservation into Decision Making, sous la direction de E. Norse, Island Press, 1993.

Understanding Marine Biodiversity, Report of the National Research Council's Committee on Biological Diversity in Marine Systems, National Academy Press, 1995.

Patrick GEISTDOERFER, *La vie dans les abysses*, Pour la Science, collection Sciences d'avenir, 1995.

Le système immunitaire du cerveau

WOLFGANG STREIT • CAROL KINCAID-COLTON

Il est formé de cellules microgliales. Normalement protectrices, ces cellules peuvent détruire le tissu cérébral et contribuer au développement de certaines maladies neurodégénératives et à la démence associée au SIDA.

Le tissu cérébral et la moelle épinière sains ne contiennent généralement pas de globules blancs, les sentinelles du système immunitaire. Bien que les globules blancs défendent l'organisme contre les infections et contre le cancer, ils sécrètent aussi des substances capables de tuer nos irremplaçables cellules nerveuses, les neurones. L'organisme minimise cette destruction en empêchant les cellules immunitaires de quitter les vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau et de pénétrer dans ce dernier ; seuls les traumatismes ou les maladies provoquent une telle migration.

Le système nerveux est-il dépourvu de protection immunitaire ? Non : on a récemment découvert que des cellules microgliales forment un vaste réseau de défense du tissu nerveux. Généralement, ces cellules agissent sans endommager les neurones, mais elles semblent parfois perdre leur caractère bénin : elles provoqueraient ou potentialiseraient diverses pathologies, tels les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et d'autres maladies neurodégénératives.

Les cellules microgliales appartiennent à la glie (du mot grec signifiant « glu »), identifiée au début du XIX^e siècle. Les biologistes pensèrent d'abord que la glie n'était qu'une sorte de mastic entre les neurones du cerveau et entre ceux de la moelle épinière. Puis dans les années 1920, les biologistes réussirent à différencier, au microscope, trois types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales.

microgliales. Dès les années 1970, on avait compris que les deux premiers types de ces cellules avaient des fonctions essentielles.

Par exemple, on avait découvert que les astrocytes, qui ont une forme d'étoile et un grand corps cellulaire, absorbent le surplus de molécules de neuromédiateurs présents autour des neurones, les protégeant ainsi de stimulations excessives. En outre, on avait observé que les oligodendrocytes, des cellules gliales de taille moyenne, produisent la gaine de myéline qui entoure les axones (les longs prolongements, issus du corps cellulaire des neurones, qui conduisent les signaux électriques). Certains neurobiologistes soupçonnaient que les cellules les plus petites, les cellules microgliales, jouaient également un rôle, probablement immunitaire, mais, jusque dans les années 1980, on ne disposait pas des outils nécessaires pour valider cette hypothèse.

Cette idée était née des recherches réalisées au début du XX^e siècle par Pio del Río-Hortega, un élève du neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal. En 1919, del Río-Hortega mit au point une technique de coloration, à base de carbonate d'argent, par laquelle il distinguait, sur de minces coupes de cerveau de mammifères, les cellules

microgliales des autres types cellulaires (les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes). Ensuite, pendant plus de dix ans, il chercha à comprendre le fonctionnement de ces cellules étranges.

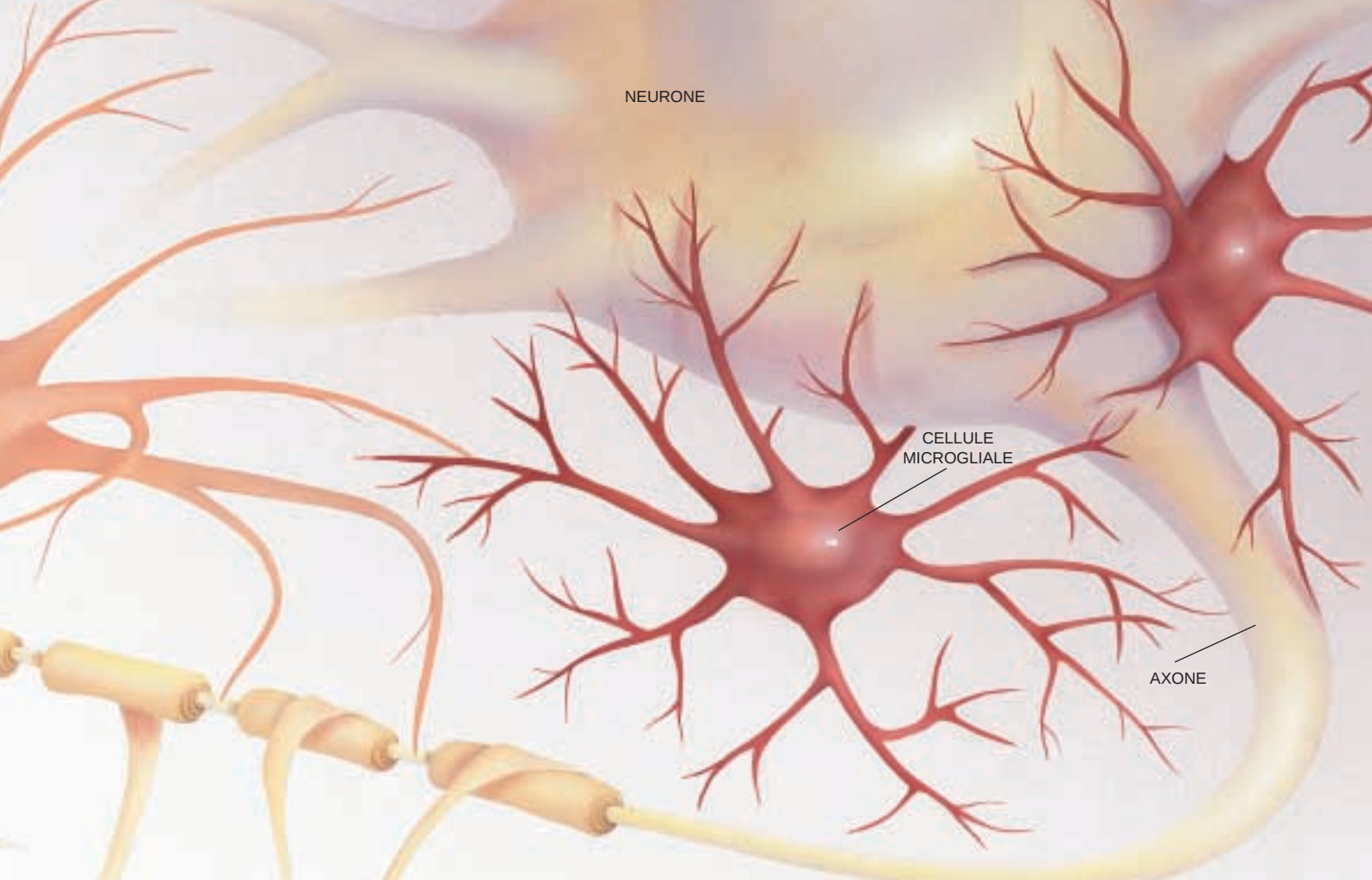
Il montra que les cellules microgliales ressemblent à des corps amorphes dans le cerveau en développement, puis qu'elles se différencient en cellules ramifiées qui se prolongent dans toutes les régions du cerveau et sont en contact avec les neurones et avec les astrocytes (il n'y a pas de contact entre cellules microgliales). Il constata également que ces cellules réagissent lorsque le cerveau est gravement lésé : lors d'une blessure profonde, les ramifications se rétractent, et les cellules microgliales reprennent leur forme ronde, immature.

Dans cet état, les cellules microgliales ressemblent à des macrophages, des globules blancs présents en dehors du système nerveux central. Or del Río-Hortega savait que, lorsque les macrophages détectent une lésion ou une infection, ils migrent vers les tissus endommagés, prolifèrent et phagocytent les cellules lésées, c'est-à-dire qu'ils collectent les déchets, ingèrent et dégradent les microbes, les cellules mortes et divers débris. Selon lui, les changements de morphologie des cellules microgliales matures correspondent

MYÉLINE

OLIGODENDROCYTE

ASTROCYTE



1. LES CELLULES MICROGLIALES (*en rouge*) au repos sont en contact avec les cellules qui les entourent ; elles les surveillent, prêtes à réagir rapidement en cas de lésion ou de maladie. Dans le sys-

tème nerveux central, les cellules microgliales sont aussi nombreuses que les neurones et uniformément réparties entre ces derniers.

à une métamorphose macrophagique. En 1932, il postula que les cellules microgliales sont les macrophages du système nerveux central.

Les macrophages du cerveau

Bien que les hypothèses de del Río-Hortega fussent plausibles, peu de neurobiologistes le suivirent durant les 50 années qui suivirent, surtout parce que sa méthode de coloration n'était pas fiable. Sans technique pour différencier les cellules microgliales des autres types de cellules, personne ne pouvait étudier leur fonction. Les études n'ont repris que dans les années 1980, lorsque Hugh Perry et ses collègues de l'Université d'Oxford trouvèrent des anticorps monoclonaux capables de se lier aux cellules microgliales. Chaque anticorps monoclonal se lie à un seul type de protéine, son antigène spécifique. Si l'on montrait que de tels anticorps reconnaissent leur cible uniquement sur les cellules microgliales – et non sur d'autres cellules du système nerveux central –, on disposerait là d'une nouvelle

«méthode de coloration» : en liant ces anticorps à un marqueur repérable, par exemple à un composé fluorescent, on pourrait différencier les cellules microgliales des autres cellules.

En 1985, l'équipe de H. Perry montra que divers anticorps monoclonaux permettent effectivement de localiser les cellules microgliales dans le tissu nerveux. Simultanément, la panoplie des anticorps s'élargit, et des méthodes de culture de cellules microgliales pures apparurent, de sorte que l'on commença à analyser en détail l'activité de ces cellules.

En utilisant les anticorps, on mit en évidence quelques éléments en faveur du rôle immunitaire des cellules microgliales dans le cerveau et dans la moelle épinière. Ainsi, plusieurs anticorps reconnaissant des protéines spécifiques des cellules immunitaires retrouvaient leur cible sur les cellules microgliales. D'autres anticorps ont révélé que ces cellules ont diverses propriétés des macrophages.

Les macrophages et certaines cellules apparentées sont des cellules présentatrices d'antigènes, qui découpent

les protéines fabriquées par les microbes envahisseurs et qui présentent les fragments sur des molécules à leur surface, en les associant à des molécules nommées antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Cette présentation alerte diverses cellules du système immunitaire et déclenche une attaque puissante contre l'envahisseur dont les fragments sont présentés. Entre 1985 et 1989, plusieurs équipes ont montré que les anticorps monoclonaux se liant à des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II reconnaissent aussi les cellules microgliales. Ainsi, contrairement à ce que l'on pensait auparavant, les cellules microgliales produisent des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; par conséquent, elles sont vraisemblablement, elles aussi, des cellules présentatrices d'antigènes.

Simultanément, Georg Kreutzberg et ses collègues de l'Institut Max Planck de psychiatrie de Martinsried étudiaient, chez le rongeur, la capacité des cellules microgliales de se comporter comme des macrophages en présence de neu-

rones gravement endommagés. Certains neurobiologistes avaient prétendu que les cellules microgliales n'appartenaient pas au système nerveux central et qu'elles n'étaient que des monocytes envahissant le cerveau ou la moelle épinière lorsque des vaisseaux sanguins du tissu nerveux étaient lésés. Cette affirmation a été difficile à réfuter parce que les anticorps et les colorants qui reconnaissent les cellules microgliales reconnaissent aussi les macrophages dérivés des monocytes sanguins.

G. Kreutzberg et ses collègues trouvèrent une méthode simple pour savoir si les cellules microgliales ayant un comportement de macrophages dérivait ou non des monocytes du sang. Dans leur modèle expérimental, ils ont sélectionné des neurones dont le corps cellulaire est dans le cerveau, mais dont les axones se terminent dans les muscles. Ils ont injecté une toxine dans les terminaisons axonales et ont laissé le poison diffuser dans les neurones et les détruire sans endommager les

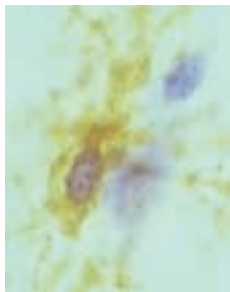
vaisseaux sanguins. Ainsi tout macrophage réagissant à la lésion serait originaire du tissu nerveux et non du sang. Ils ont alors observé les régions cérébrales contenant les restes des neurones endommagés et confirmé que les cellules microgliales migrent effectivement vers les neurones détruits, prolifèrent et éliminent ces neurones. Autrement dit, les cellules microgliales sont effectivement les macrophages spécifiques du cerveau ; elles ne proviennent pas du sang.

Les avatars des cellules microgliales

Les cellules microgliales (*en brun doré sur les microphotographies*) sont ramifiées quand elles sont au repos (a). Dès qu'elles détectent une anomalie, leurs ramifications se rétractent, elles migrent vers le site menacé et elles changent de forme. Quand elles ont assez de place, elles buissonnent (b). Quand elles doivent s'insérer entre les longs prolongements neuronaux, elles s'allongent (c). Parfois encore, elles adaptent leur forme à celle des neurones lésés (d).

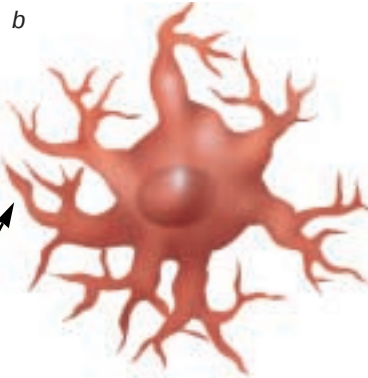


CELLULE MICROGLIALE RAMIFIÉE

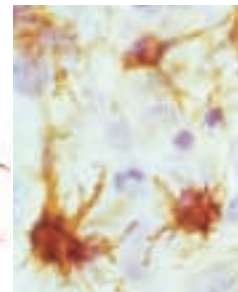


Stade 1: Repos

La cellule microgliale ramifiée surveille constamment les cellules avoisinantes.



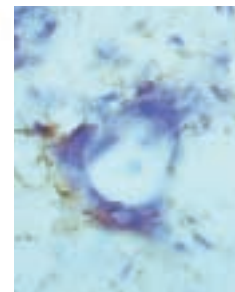
CELLULE MICROGLIALE BUISSONNANTE



CELLULE MICROGLIALE EN FORME DE BÂTON



CELLULE MICROGLIALE EN FORME DE NEURONE



Stade 2 : Activation

La cellule microgliale se déforme dès qu'elle détecte une perturbation de son environnement, par exemple une lésion neuronale.

D'autres expériences réalisées sur des cultures de cellules microgliales pures ont convaincu les derniers sceptiques que les cellules microgliales représentent bien la défense immunitaire du système nerveux, comme le soupçonnait del Río-Hortega. Ces cellules sont très mobiles, ce qui leur permet de se déplacer facilement dans le tissu nerveux jusqu'aux régions lésées. Enfin, lorsqu'elles sont stimulées, les cellules microgliales produisent les mêmes molécules que les

macrophages dans d'autres tissus. Si ces études ont confirmé les convictions de del Río-Hortega, elles nous ont aussi permis de comprendre le fonctionnement des cellules microgliales dans le système nerveux central, sain ou pathologique.

Des caméléons cellulaires

Ces cellules sont indispensables au bon développement de l'embryon. Elles semblent sécréter des facteurs de croissance importants pour la formation du système nerveux central et assurent une fonction de nettoyage indispensable. En effet, le fœtus fabrique beaucoup plus de neurones et de cellules gliales que la quantité nécessaire ; les cellules inutiles, qui meurent, sont éliminées par les cellules microgliales immatures, qui n'ont pas encore leur forme ramifiée.

Lorsque le système nerveux central est achevé, les cellules microgliales, qui n'ont plus à dégrader de cellules excédentaires, se mettent au repos et adoptent leur forme ramifiée. Cette conformation leur permet de contrôler l'état de nombreuses cellules avoisinantes. On ignore encore les autres fonctions des cellules microgliales au repos, mais elles semblent libérer de faibles quantités de facteurs de croissance qui participeraient à la survie des neurones matures et de la glie : le facteur de croissance des fibroblastes et le facteur de croissance des nerfs (ces deux protéines sont sécrétées par les cellules microgliales en culture).

Les cellules microgliales au repos réagissent en quelques minutes aux perturbations de leur environnement, se préparant à entourer les neurones ou autres cellules endommagés. Cette activation se manifeste par une rétraction des ramifications, diverses déformations, la production de protéines absentes à l'état de repos et l'augmentation de la synthèse de protéines normalement peu abondantes. Ainsi, l'expression des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité augmente notablement. Nous ignorons encore si les cellules libèrent plus de facteurs de croissance qu'au repos, mais, si tel est le cas, ce serait pour réparer les neurones endommagés.

La conformation des cellules microgliales activées semble dépendre de l'architecture de leur environnement cellulaire. Si elles sont entourées d'axones, les cellules s'allongent et s'éti-

rent pour s'insérer entre ces filaments. Quand elles en ont la place, comme c'est souvent le cas dans le cerveau, les cellules buissonnent.

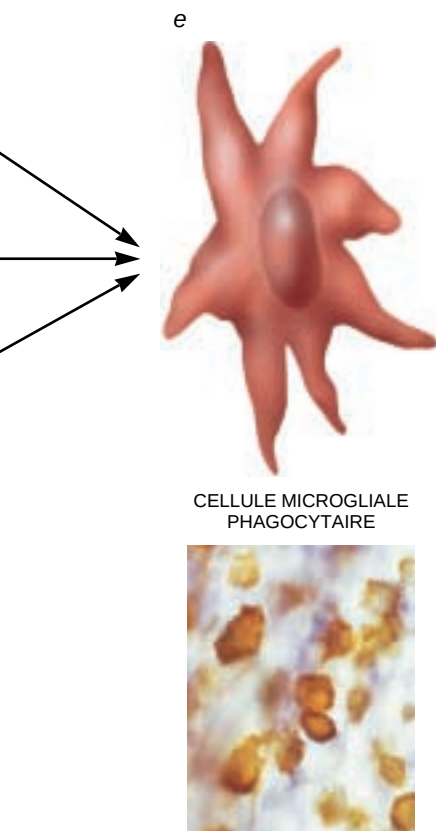
Les cellules activées n'acquièrent pas nécessairement la capacité de phagocyter d'autres cellules : quand la lésion détectée est légère ou réversible, elles retournent à l'état de repos. Au contraire, quand la lésion est grave et détruit des neurones, les cellules microgliales agissent comme des macrophages. On ignore encore ce que deviennent les cellules phagocytées, mais, d'après les recherches faites sur des cultures de cellules microgliales et sur des cerveaux malades, ces cellules semblent parfois endommager les neurones qu'elles auraient dû protéger.

On soupçonne les cellules microgliales de participer à diverses maladies neurologiques depuis que l'on a découvert qu'elles peuvent libérer les mêmes substances que celles que produisent les macrophages en dehors du système nerveux central. Certaines sont dangereuses pour les cellules et, fabriquées en excès, elles pourraient détruire les neurones.

Par exemple, nous avons découvert que des cellules microgliales activées et exposées à certains composés bactériens produisent, comme d'autres macrophages, des radicaux oxygénés réactifs : l'anion superoxyde, le radical hydroxyle (l'un des plus toxiques pour l'organisme) et le peroxyde d'hydrogène. Ces radicaux détruisent les microbes, mais ils risquent aussi d'endommager les membranes, les protéines et l'ADN des neurones ou d'autres cellules.

Les cellules microgliales suractivées produisent également d'autres composés destructeurs, telles des protéases, des enzymes qui découpent les protéines et percent des trous dans les membranes cellulaires, et des cytokines, des molécules qui entretiennent les phénomènes inflammatoires. Ces cytokines, notamment l'interleukine-1 et le facteur nécrosant des tumeurs, attirent divers composants du système immunitaire vers le site de lésion. Les phénomènes inflammatoires favorisent l'élimination des micro-organismes infectieux et des cellules cancéreuses, mais risquent aussi d'endommager des cellules saines. Dans certaines circonstances, les cytokines peuvent léser les neurones, et le facteur nécrosant des tumeurs peut détruire les oligodendrocytes.

Quand les lésions sont réparées, les cellules microgliales peuvent reprendre leur forme de repos (*les flèches grises*). Au contraire, quand les neurones sont détruits, les cellules microgliales évoluent vers un état encore plus actif, où elles engloutissent les cellules mortes (*e*), comme les macrophages.



Stade 3: Stade phagocytaire

À ce stade, la cellule réagit à la mort d'autres cellules et tente de dégrader la matière morte.

Toutefois ces effets ont seulement été observés *in vitro*, et rien ne prouve que les cellules microgliales libèrent les mêmes substances *in vivo* : le système nerveux central semble surveiller étroitement les cellules microgliales, minimisant la quantité de molécules actives libérées lors des blessures ou des maladies ; sinon, personne ne survivrait. Toutefois, d'après les recherches menées sur diverses maladies neurologiques, cette surveillance serait relâchée chez certains patients, soit parce que les cellules microgliales sont anormales, soit parce que la régulation normalement exercée sur ces cellules est perturbée.

Un potentiel destructeur

Une activité microgliale excessive participe à la démence associée au SIDA : le virus de l'immunodéficience humaine, responsable de la maladie, n'attaque pas les neurones, mais infecte les cellules microgliales. Dès qu'elles sont envahies, ces cellules produisent

des quantités notables de cytokines inflammatoires et de diverses molécules toxiques pour les neurones.

La perturbation de la régulation des cellules microgliales interviendrait aussi dans la maladie d'Alzheimer. Le cerveau des patients atteints de cette maladie est envahi de plaques séniles, des régions anormales où des fragments de la protéine bêta-amyloïde se mêlent à des cellules microgliales, à des astrocytes et à des terminaisons des neurones lésés. Ces plaques semblent contribuer à la mort neuronale, responsable de la détérioration des facultés mentales. On ignore encore comment elles endommagent les cellules nerveuses, mais, pour beaucoup, la protéine bêta-amyloïde serait en cause ; nous pensons qu'elle agit en détériorant les cellules microgliales. Nous savons déjà que les concentrations en interleukine-1 et en cytokines produites par les cellules microgliales sont élevées dans les plaques séniles : un signal, peut-être la protéine bêta-amyloïde, active les cel-

lules microgliales localisées dans des plaques, leur faisant libérer des radicaux oxygénés et des enzymes protéolytiques qui endommagent les neurones.

Les cellules microgliales pourraient même participer à la formation des plaques : lorsque le système nerveux central est lésé, elles produisent le précurseur de la protéine amyloïde, une protéine qui, une fois dégradée, forme la protéine bêta-amyloïde. De surcroît, on a montré sur des cultures cellulaires que l'interleukine-1 déclenche la production de la protéine précurseur de la protéine amyloïde par diverses autres cellules, peut-être par les neurones eux-mêmes. Enfin, les radicaux oxygénés fabriqués par les cellules microgliales activées favorisent l'agrégation des fragments de protéine bêta-amyloïde.

Dès que les cellules microgliales sont activées, un cercle vicieux risque de s'installer : si elles produisent le précurseur de la protéine bêta-amyloïde, leurs protéases pourraient découper cette molécule et produire la protéine bêta-amyloïde ; simultanément, l'interleukine-1 déclencherait la production de la protéine bêta-amyloïde par d'autres cellules. Les radicaux oxygénés provoqueraient l'agglutination des protéines bêta-amyloïde libérées par toutes ces cellules, ce qui activerait de nouvelles cellules microgliales, augmenterait la production de la protéine bêta-amyloïde, favoriserait la formation des plaques, et ainsi de suite.

Le cerveau des individus atteints de trisomie 21 contient également beaucoup de plaques séniles, mais ces dernières apparaissent plus tôt que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Comme les anomalies du cerveau se ressemblent dans ces deux maladies, nous avons cherché à savoir si les cellules microgliales sont responsables des lésions du tissu cérébral chez les individus trisomiques. En étudiant des fœtus de souris qui ont une anomalie génétique analogue à la trisomie 21 humaine, nous avons montré que leurs cellules microgliales sont plus réactives et plus abondantes que celles des fœtus de souris saines ; de plus, elles libèrent des quantités supérieures de radicaux oxygénés, d'interleukine-1 et d'autres cytokines qui peuvent endommager le tissu nerveux.

Les victimes d'accidents vasculaires cérébraux, également, semblent perdre des neurones à cause de cellules microgliales trop actives : lorsque la circulation sanguine est interrompue dans

L'origine controversée des cellules microgliales

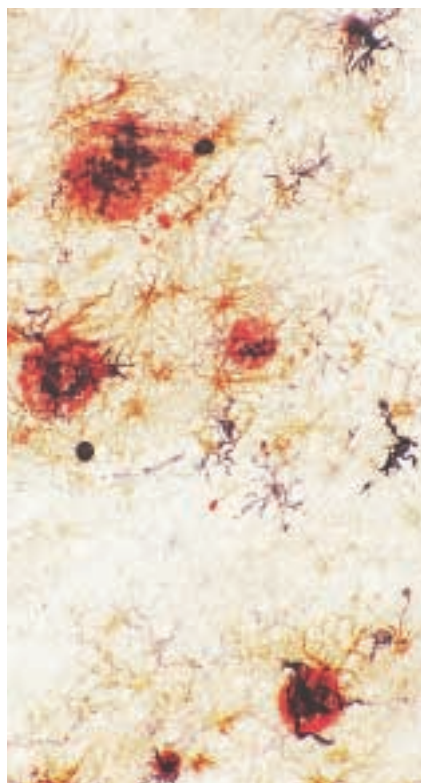


Pio del Río-Hortega

En 1932, Pio del Río-Hortega, le pionnier de la recherche sur les cellules microgliales, déclencha une controverse qui dura plus de 50 ans. Dans l'article où il supposait que les cellules microgliales sont le système de défense et de voirie du système nerveux central, il prétendit que ces cellules n'avaient pas la même origine embryonnaire – l'ectoderme – que les neurones. Selon lui, les cellules microgliales provenaient plutôt du mésoderme, la couche de cellules embryonnaires qui forme la moelle osseuse, le sang, les vaisseaux sanguins et les organes lymphatiques. Toutefois, il ne précisait pas de quelle lignée mésodermique il s'agissait : les cellules microgliales étaient-elles issues des globules blancs nommés monocytes, quittant la circulation sanguine du fœtus pour pénétrer dans le cerveau et dans la moelle épi-

nière ? Ou bien descendaient-elles de cellules «cousines» des monocytes, qui migraient dans le système nerveux central sans passer par le sang ?

Pendant quelque temps, on a privilégié l'origine monocyttaire ; les biologistes pensaient que les précurseurs des cellules microgliales étaient des monocytes attirés dans le système nerveux central en développement par les neurones qui meurent au cours de l'élaboration du cerveau et de la moelle épinière. Aujourd'hui, cette hypothèse est controversée, car Jutta Schnitzer, du Centre Max Delbrück de médecine moléculaire, à Berlin, et Ken Ashwell, de l'Université de Sidney, ont montré que la rétine, qui fait partie du système nerveux central, est parsemée de cellules microgliales, très tôt au cours du développement, bien avant que les neurones ne commencent à mourir. Diverses expériences semblent montrer que les cellules microgliales sont plutôt des «cousines» des monocytes.



2. LES PLAQUES SÉNILES (les régions arrondies sur la photographie) semblent provoquer les lésions neuronales responsables des déficits de la mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de trisomie 21. Ces plaques contiennent surtout des fragments de la protéine bêta-amyloïde (en rouge orangé), toxique pour les neurones et pour les cellules microgliales (en violet foncé). Les

plaques contiennent aussi d'autres cellules gliales nommées astrocytes (les "étoiles" brunes), ainsi que des axones endommagés et des dendrites (non visibles). Les cellules microgliales favoriseraient la formation de ces plaques. Une fois activées, elles endommageraient directement les neurones en libérant des substances toxiques, dont certaines sont répertoriées sur le tableau.

Les produits libérés par les cellules microgliales : des armes à double tranchant		
Substance chimique	Effets bénéfiques	Effets toxiques
Protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde	Inconnus	Après dégradation, donne la protéine bêta-amyloïde
Cytokines (messagers immunitaires)	Attirent d'autres cellules vers le site d'infection : certaines favorisent la survie ou la réparation des astrocytes ; d'autres combattent les tumeurs	Risquent d'endommager des cellules saines et de déclencher la sécrétion, par d'autres cellules, de substances toxiques
Facteurs de croissance	Favorisent la survie et la réparation des neurones	Inconnus
Enzymes protéolytiques	Participent à la dégradation des microbes et des cellules endommagées	Peuvent détériorer les membranes des cellules saines ; peuvent contribuer à la formation de la protéine bêta-amyloïde
Radicaux oxygénés	Peuvent endommager les membranes, les protéines et l'ADN des microbes	Peuvent endommager les cellules saines et favoriser l'agrégation des protéines bêta-amyloïde

un gros vaisseau qui alimente le cerveau antérieur, le tissu cérébral irrigué par ce vaisseau dégénère rapidement. Au cours des jours qui suivent, des neurones particulièrement vulnérables localisés dans l'aire CA1 de l'hippocampe dégénèrent également. Or les cellules microgliales sont activées dans les minutes qui suivent l'accident vasculaire, bien avant que les neurones de l'hippocampe ne soient détruits (cette activation est mise en évidence par des modifications de forme et par une réaction colorée plus intense) : les cellules microgliales, détectant le danger, tenteraient de protéger les neurones, déclenchant ou augmentant la sécrétion de facteurs de croissance capables de réparer les lésions. En outre, les modifications chimiques qui ont lieu dans la région finiraient par supprimer les régulations des cellules microgliales, qui deviendraient agressives.

Enfin, les cellules microgliales pourraient également participer à l'apparition de la sclérose en plaques, de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique. Les cellules microgliales évoluent aussi avec l'âge, comme en témoigne l'augmen-

tation du nombre des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité qu'elles portent. Ainsi, les mécanismes normaux d'inhibition de la progression vers un état suractivé dangereux se relâcheraient progressivement, ce qui favoriserait la destruction neuronale, et contribuerait à la sénilité et au déclin de la mémoire.

Lueurs d'espoir

Les cellules microgliales sont au banc des accusés dans bien des maladies du cerveau, mais si elles interviennent effectivement, on pourrait les inhiber spécifiquement ou bloquer l'activité de leurs produits. On teste de tels traitements chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : on étudie sur quelques personnes l'innocuité et l'efficacité d'un agent anti-inflammatoire capable d'inhiber les cellules microgliales activées. Peut-être parviendra-t-on aussi à stimuler la production microgliale de facteurs de croissance protecteurs.

Il y a 10 ans, certains niaient jusqu'à l'existence des cellules microgliales. Il y a cinq ans, la plupart des médecins auraient ri si on leur avait

dit que ces cellules jouent un rôle important dans la maladie d'Alzheimer ou dans d'autres maladies neurodégénératives. Aujourd'hui, le scepticisme s'estompe : de nombreux neurobiologistes sont convaincus que les travaux sur les cellules microgliales déboucheront sur de nouveaux traitements de quelques-unes des maladies les plus dévastatrices qui touchent l'espèce humaine.

Wolfgang STREIT est professeur de neurosciences à l'Institut de recherches sur le cerveau de Floride. Carol KINCAID-COLTON est professeur de physiologie et de biophysique à la Faculté de médecine de Georgetown.

W.J. STREIT, M.B. GRAEBER et G.W. KREUTZBERG, *Functional Plasticity of Microglia : A Review*, in *Glia*, vol. 1, n° 5, pp. 301-307, mai 1988.

Microglia, sous la direction de M.B. Graeber, G.W. Kreutzberg et W.J. Streit, in *Glia* (numéro spécial), vol. 7, n° 1, janvier 1993.

Neuroglia, sous la direction de H. Kettenmann et B.R. Ransom, Oxford University Press, 1995.

La crise biologique à la transition Trias-Jurassique

GILLES CUNY

Il y a 220 millions d'années, la faune s'est profondément modifiée. Les grands reptiles du Trias ont cédé la place aux dinosaures, et les lignées modernes, dont les mammifères, se sont mises en place.

Depuis l'apparition de la vie sur Terre, les écosystèmes de notre planète ont été fortement perturbés à plusieurs périodes, où de nombreuses lignées animales ou végétales se sont éteintes en peu de temps. La plus connue de ces périodes est la transition Crétacé-Tertiaire, où ont disparu, entre autres, les dinosaures. On dénombre, depuis 410 millions d'années, au moins huit crises analogues, où de nombreuses familles animales ont disparu. De telles crises se sont probablement aussi produites au début de l'histoire de la vie. Toutefois, plus on étudie des phénomènes anciens, plus les fossiles sont rares et difficiles à trouver : aussi d'éventuels bouleversements, même de grande ampleur, peuvent-ils passer inaperçus.

Les crises les plus importantes, parmi celles que nous connaissons, sont au nombre de trois. Il y a 365 millions d'années, 33 pour cent des familles de poissons ont disparu. Il y a 275 millions d'années, 58 pour cent des familles de tétrapodes (les animaux à quatre pattes) se sont éteintes. Enfin, entre le Permien et le Trias, il y a 245 millions d'années, 49 pour cent des familles de tétrapodes ont disparu. En comparaison, 14 pour cent seulement des familles de tétrapodes ont été touchées par la crise de la fin du Crétacé.

Les paléontologues et les géologues essaient de déterminer les causes de ces extinctions en masse. Ils privilégient aujourd'hui les explications de type catastrophe : un événement unique et hors du commun, telle la chute d'une météorite ou une éruption volcanique, serait, par réaction en chaîne, respon-

sable de l'effondrement d'un écosystème et des extinctions qui en résultent. Toutefois la crise qui s'est produite entre le Trias et le Jurassique, où 22 pour cent des familles de tétrapodes se sont éteintes, montre que les choses ne sont pas toujours si simples. Cette crise s'étend sur près de 15 millions d'années, entre la fin du Carnien (il y a 220 millions d'années) et le début de l'Hettangien (il y a 205 millions d'années). Elle est particulièrement importante dans l'histoire de la vie animale : elle marque le début de la domination des dinosaures, qui a duré près de 150 millions d'années. Elle nous intéresse tout particulièrement : la plupart des lignées animales modernes, dont les mammifères, se sont mises en place à cette période.

Quelles ont été les causes de cette crise ? Alors que les continents actuels étaient rassemblés et formaient la Pangée (l'océan Atlantique n'existait pas), l'évolution de la faune a été différente en Europe et en Amérique du Nord. En Europe, les plus grands bouleversements seraient intervenus entre le Carnien et le Norien, il y a 220 millions d'années ; en Amérique du Nord, la crise aurait culminé à la fin du Trias,

15 millions d'années plus tard. Un mécanisme global est donc peu vraisemblable. Les paléontologues pensent que des variations climatiques régionales, de nature différente et décalées dans le temps, ont modifié assez vite les milieux naturels : les espèces trop spécialisées vis-à-vis d'un biotope, incapables de survivre dans un environnement différent, auraient alors disparu.

Des dinosaures et des mammifères discrets

Les dinosaures, les ptérosaures (leurs cousins volants) et, dans une moindre mesure, les mammifères ont été les principaux bénéficiaires du bouleversement de la faune à la fin du Trias. Au Carnien, il y a entre 230 et 220 millions d'années, les ptérosaures n'existent pourtant pas encore et les dinosaures ne sont représentés que par quelques espèces, dont le rôle au sein des écosystèmes est relativement discret. Les mammifères viennent aussi d'apparaître. On n'en connaît qu'un seul fossile, *Adelobasileus*, dont le crâne dépasse à peine deux centimètres. En revanche, leurs proches cousins, les reptiles mammaliens du

1. PAYSAGES D'EUROPE au Carnien (en haut) et au Norien (en bas). Au Carnien (il y a entre 230 et 220 millions d'années), la faune, reconstituée ici d'après les fossiles découverts à Lossiemouth, en Écosse, est dominée par les «thécodontes». Le carnivore *Ornithosuchus* menace *Stagonolepis*, un végétarien protégé par une cuirasse de plaques osseuses. Un autre reptile végétarien, le rhynchosaure *Paradapedon*, se tient au pied de l'arbre. Au Norien (il y a entre 220 et 210 millions d'années), reconstitué d'après des fossiles découverts en Allemagne, en Belgique, en France et en Italie, de nouvelles formes de reptiles se développent. Les dinosaures sont surtout représentés par le prosauropode *Plateosaurus*, situé à l'arrière-plan, mais aussi par de petits dinosaures carnivores tel *Procompsognatus*, au pied de l'arbre. Les airs se peuplent de ptérosaures, ici *Eudimorphodon* et les premières tortues apparaissent avec, au premier plan *Proganochelys*. Les premiers mammifères, tel *Woutersia* tapi au pied de *Proganochelys*, attendront encore 145 millions d'années leur heure de gloire.