

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 dériveraient 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

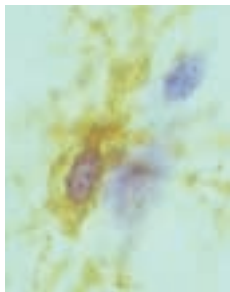
vaisseaux sanguins. Ainsi tout macrophage réagissant à la lésion serait originaire du tissu nerveux et non du sang. Ils ont alors observé les régions cérébrales contenant les restes des neurones endommagés et confirmé que les cellules microgliales migrent effectivement vers les neurones détruits, prolifèrent 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).

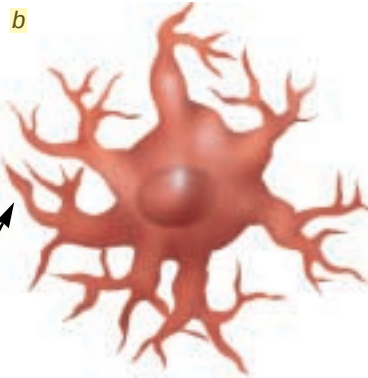


CELLULE MICROGLIALE RAMIFIÉE

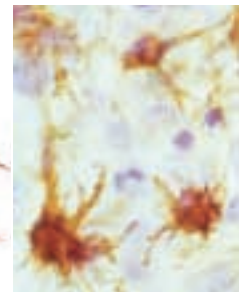


Stade 1: Repos

La cellule microgliale ramifiée surveille constamment les cellules avoisinantes.



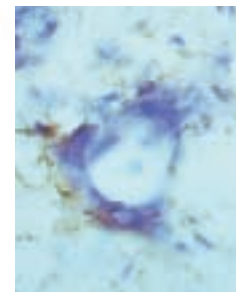
CELLULE MICROGLIALE BUISSONNANTE



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.

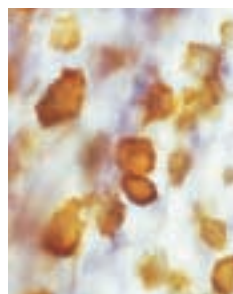
Les cellules microgliales suractivées produisent également d'autres composés destructeurs, telles des protéases, des enzymes qui découpent les protéines et percent des trous dans les membranes cellulaires, et des cytokines, des molécules qui entretiennent les phénomènes inflammatoires. Ces cytokines, 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.

e



CELLULE MICROGLIALE PHAGOCYTAIRE



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.