

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.