

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

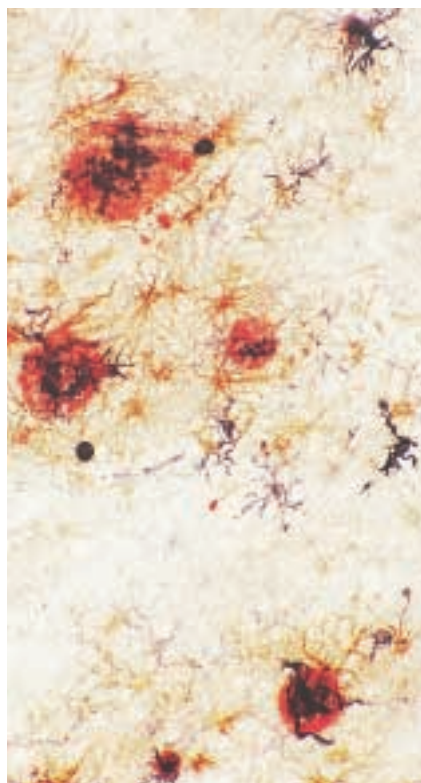


Pio del Río-Hortega

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 migreraient 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.