

semblent plus qu'il n'y paraît *a priori*. Ils reconnaissent tous deux des signaux provenant de l'extérieur et ils agissent un peu de la même façon. Ils disposent tous deux de «capteurs» qui reçoivent les informations de l'environnement et de l'organisme lui-même, et des éléments «moteurs» qui transmettent les réactions appropriées.

Les deux systèmes communiquent aussi par l'intermédiaire de médiateurs chimiques. D'une part, les signaux électriques qui se propagent dans les nerfs déclenchent la libération de signaux chimiques aux synapses, les zones de contact entre les neurones. D'autre part, les messagers chimiques produits par les cellules immunitaires ne communiquent pas seulement avec les autres éléments du système immunitaire, mais aussi avec le cerveau et avec les nerfs, et les substances chimiques libérées par les neurones sont aussi des si-

gnaux pour les cellules immunitaires. Les hormones sont véhiculées par le sang jusqu'au cerveau qui, lui-même, en fabrique. Le cerveau est peut-être l'organe producteur d'hormones le plus actif de l'organisme ; les hormones sont destinées autant au cerveau qu'au reste de l'organisme.

Ainsi l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) agit aussi bien sur le système nerveux central que sur le système immunitaire ; produite par l'hypothalamus et par d'autres régions du cerveau, elle assure le lien entre les réactions de stress et les réactions immunes. Ainsi, transportée jusqu'à l'hypophyse, la CRH lui fait libérer l'hormone adrénocorticotropine (ACTH), qui stimule la production de cortisol par les glandes surrénales.

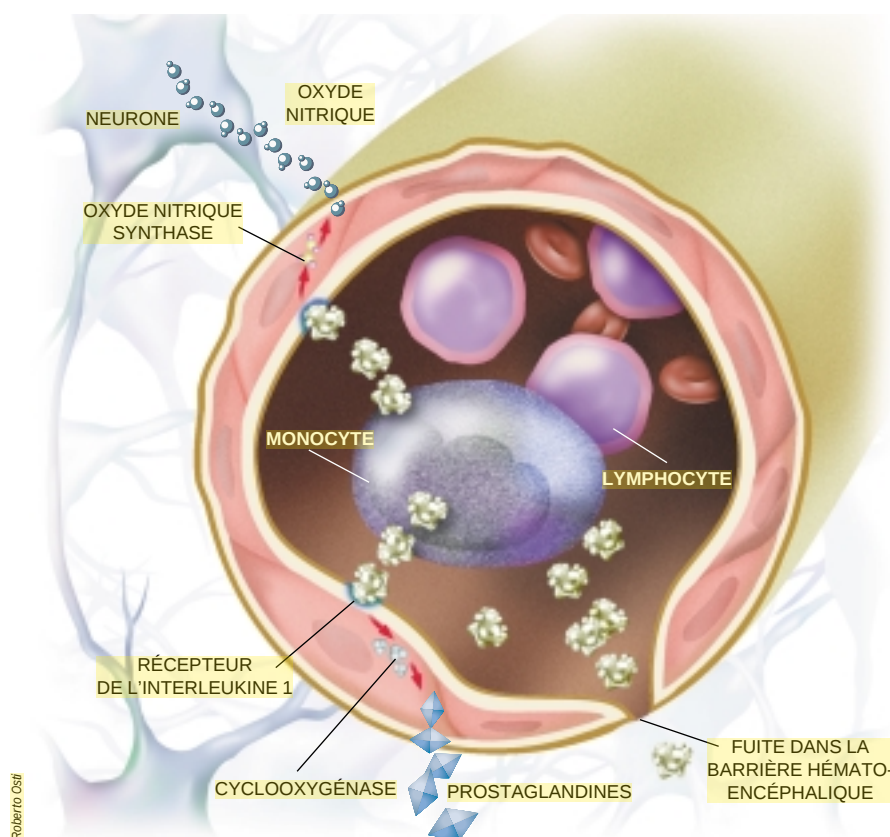
Le cortisol est une hormone stéroïde qui augmente la fréquence et la puissance des contractions du cœur, ainsi que la sensibilité des vaisseaux

sanguins à la noradrénaline (une hormone proche de l'adrénaline), et qui modifie diverses fonctions métaboliques, ce qui aide l'organisme à affronter le stress. De plus, le cortisol est un agent immunorégulateur et anti-inflammatoire puissant. Il évite que le système immunitaire ne réagisse trop violemment en cas de blessure, et qu'il n'endommage les tissus ; il inhibe la libération de la CRH par l'hypothalamus. Ainsi, la CRH et le cortisol relient directement les réactions de stress commandées par le cerveau aux réactions immunes.

Les hormones du cerveau

Les neurones de l'hypothalamus qui libèrent la CRH sont reliés à des régions du tronc cérébral qui commandent le système nerveux sympathique et à une autre région du tronc cérébral, le locus ceruleus. Le système nerveux sympathique, qui assure la mobilisation de l'organisme au cours du stress, innerve aussi les organes immunitaires, tels le thymus, les ganglions lymphatiques et la rate, et il participe à la régulation des réactions inflammatoires dans l'organisme. La stimulation du locus ceruleus augmente l'éveil comportemental, la peur et la vigilance.

Le noyau amygdalien est une structure peut-être encore plus importante pour le déclenchement des réactions de stress : c'est elle qui reconnaît si un signal issu des régions sensorielles du cerveau est un signal de stress ou non. Les neurones amygdaliens qui libèrent la CRH (dits neurones à CRH) ont des prolongements qui atteignent l'hypothalamus, le locus ceruleus et d'autres régions du tronc cérébral. En activant ces neurones, les messagers libérés au cours des réactions immunes déclenchent la régulation de la réaction immune assurée par le cortisol, et des comportements qui favorisent la guérison. Les neurones qui sécrètent la CRH sont également connectés avec les régions hypothalamiques qui contrôlent les comportements alimentaires et sexuels. Enfin, la thyroïde, l'hormone de croissance et les hormones sexuelles féminines, ou encore les circuits sympathiques et médullo-surrénaux, influent sur les interactions du système nerveux et du système immunitaire.



1. LES SIGNAUX IMMUNITAIRES qui atteignent le cerveau, véhiculés par le sang, sont directs ou indirects. Ainsi, certains globules blancs, les monocytes, produisent un messager chimique nommé interleukine 1, qui, normalement, ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, certains vaisseaux sanguins cérébraux ne sont pas parfaitement étanches et laissent pénétrer des molécules d'interleukine 1 dans le cerveau. Ces dernières activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et d'autres systèmes neuronaux. L'interleukine 1 se lie aussi à des récepteurs présents sur les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins cérébraux. Des enzymes cellulaires produisent alors de l'oxyde nitrique ou des seconds messagers, les prostaglandines, qui diffusent dans le cerveau et agissent sur les neurones.

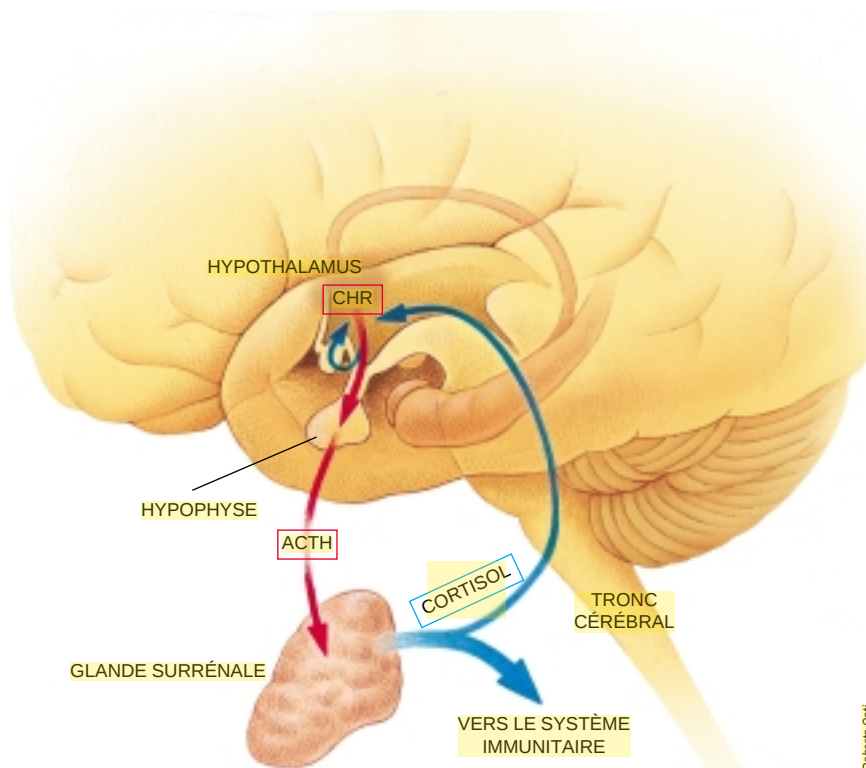
Une réaction immunitaire est une cascade parfaitement réglée d'événements cellulaires visant à débarrasser l'organisme de toute substance étrangère.

Les globules blancs, notamment, produisent de petites protéines qui coordonnent les réactions d'autres constituants du système immunitaire. Par exemple, des globules blancs nommés monocytes, ou macrophages, sécrètent l'interleukine 1, qui stimule d'autres globules blancs, les lymphocytes ; ces derniers produisent de l'interleukine 2, qui déclenche la différenciation des lymphocytes en cellules immunitaires matures. Certains lymphocytes, les lymphocytes B, fabriquent des anticorps qui luttent contre l'infection, tandis que d'autres, les lymphocytes cytotoxiques, tuent les virus. D'autres interleukines participent à l'activation des cellules immunitaires qui interviennent dans les réactions allergiques.

Lorsque les biologistes ont découvert les interleukines, ils ont cru que ces molécules assuraient la communication (inter-) entre les globules blancs (leukines). Aujourd'hui, on sait que les interleukines ne sont pas confinées aux globules blancs : comme les cellules immunitaires, d'autres types de cellules et divers organes communiquent grâce aux interleukines ; on les a alors nommées cytokines. Chaque cytokine est spécifique d'une cible cellulaire. Certaines stimulent les réactions immunes, d'autres les inhibent, selon les autres cytokines ou stimulus présents et selon l'activité métabolique des cellules en cause.

Les signaux du système immunitaire

Les cytokines du système immunitaire envoient des signaux variés au cerveau. Normalement, la barrière hémato-encéphalique protège le système nerveux central des molécules potentiellement dangereuses qui circulent dans le sang. Toutefois, au cours des inflammations ou des maladies, cette barrière cesse d'être totalement imperméable et laisse des cytokines atteindre le cerveau (voir la figure 1). La barrière hémato-encéphalique est d'ailleurs naturellement perméable à certaines cytokines. En outre, les cytokines peuvent même agir sans traverser cette barrière. Certaines cytokines, synthé-



2. LES RÉACTIONS DE STRESS neuro-endocriniennes sont essentiellement régulées par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Quand l'hypothalamus est stimulé, l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) est libérée dans le système porte hypophysaire, qui irrigue l'hypophyse antérieure. La CRH fait sécréter à l'hypophyse l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (les flèches rouges indiquent les circuits de stimulation). Sous l'action de l'ACTH, les glandes surrénales libèrent du cortisol, une hormone de stress qui prépare l'organisme à affronter les difficultés. En retour, le cortisol contrôle les réactions de stress en inhibant la libération de CRH par l'hypothalamus (les flèches bleues indiquent les circuits inhibiteurs). Le cortisol, qui est aussi un puissant régulateur du système immunitaire, agit sur ce système pour prévenir toute hyperactivation qui finirait par léser les cellules et les tissus sains.

tisées dans l'endothélium des vaisseaux sanguins cérébraux, stimulent la libération de signaux chimiques secondaires dans le tissu cérébral qui entoure les vaisseaux.

Les cytokines agissent aussi sur le cerveau par l'intermédiaire des voies nerveuses, par exemple par le nerf vague, qui innerve le cœur, l'estomac, l'intestin grêle et d'autres organes de la cavité abdominale. L'injection d'interleukine 1 dans la cavité abdominale active le noyau du tractus solitaire, la principale structure du tronc cérébral, spécialisée dans la réception des signaux sensoriels viscéraux. La section du nerf vague empêche l'interleukine 1 d'activer ce noyau. La transmission de signaux par l'intermédiaire des nerfs est un moyen très rapide pour les cytokines de communiquer avec le cerveau.

L'activation du cerveau par les cytokines émises par les régions périphériques de l'organisme déclenche des réactions de stress telles qu'anxiété et

somnolence excessive, un ensemble de réactions qui caractérisent le «comportement du malade».

Les neurones et les autres cellules du cerveau produisent aussi des cytokines, qui règlent la croissance et la mort des neurones, et peuvent stimuler la libération de l'hormone CRH. On connaît notamment bien le fonctionnement du système cérébral à interleukine 1 : toutes ses composantes ont été identifiées, notamment les récepteurs de l'interleukine 1 et un antagoniste naturel qui se lie à ces récepteurs sans les activer. Ce circuit a été en partie cartographié et les types de cellules concernées ont été déterminés. Ces nouvelles données permettront aux biologistes de concevoir des substances qui bloqueront ou potentialiseront ces circuits et les fonctions qu'ils contrôlent.

On espère ainsi comprendre pourquoi des quantités excessives de cytokines endommagent le système nerveux. Chez les souris modifiées

génétiqnement, une production excessive de cytokines a des effets neurotoxiques. Chez l'homme, certains des symptômes neurologiques associés au SIDA seraient dus à une surproduction de cytokines dans le cerveau : l'interleukine 1 et d'autres cytokines semblent concentrées autour des macrophages qui envahissent le cerveau des malades.

Plus généralement, toute perturbation des communications entre le cerveau et le système immunitaire augmente la sensibilité aux maladies inflammatoires et, souvent, la gravité des symptômes. Par des expérimentations sur des animaux, on a ainsi observé que, lorsque les communications entre le cerveau et le système immunitaire sont perturbées (par une intervention chirurgicale ou par l'administration de substances chimiques), les maladies inflammatoires ou infectieuses ont souvent des conséquences graves.

Plusieurs espèces animales (le rat, la souris, le poulet) sont très sensibles aux maladies inflammatoires quand leurs réactions de stress sont inadaptées, en raison d'une anomalie génétique (les études sont moins probantes chez l'homme). Par exemple, chez les rats de souche Lewis qui sont naturellement sensibles à diverses maladies inflammatoires, les relations entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales sont anormales : l'hormone CRH est insuffisamment sécrétée en cas de stress. Au contraire, chez les rats de souche Fischer, l'hormone CRH est synthétisée en quantité excessive, et les animaux sont très résistants aux maladies inflammatoires.

Diverses études pharmacologiques ont éclairé les relations entre l'inadaptation des réactions de stress et la sensibilité aux maladies inflammatoires. Ainsi, des traitements par des substances qui bloquent les récepteurs du cor-

tisol aggravent les maladies auto-immunes inflammatoires. Inversement, l'injection de faibles doses de cortisol à des rats prédisposés aux maladies inflammatoires augmente leur résistance, et l'ablation de l'hypophyse ou des glandes surrénales rend des rats normalement résistants très sensibles aux maladies inflammatoires ; des rats prédisposés deviennent plus résistants quand on greffe dans leur cerveau du tissu hypothalamique provenant de rats résistants.

Ces études sur l'animal démontrent qu'une perturbation des systèmes cérébraux de réaction au stress augmente la sensibilité aux maladies inflammatoires, tandis qu'un renforcement de ces réactions diminue la susceptibilité. Ne peut-on alors supposer que les réactions du système immunitaire, au cours des maladies inflammatoires, ne sont pas toujours

les mêmes, parce qu'elles dépendent de l'état des communications entre le cerveau et le système immunitaire (éventuellement perturbées par un agent toxique ou infectieux)?

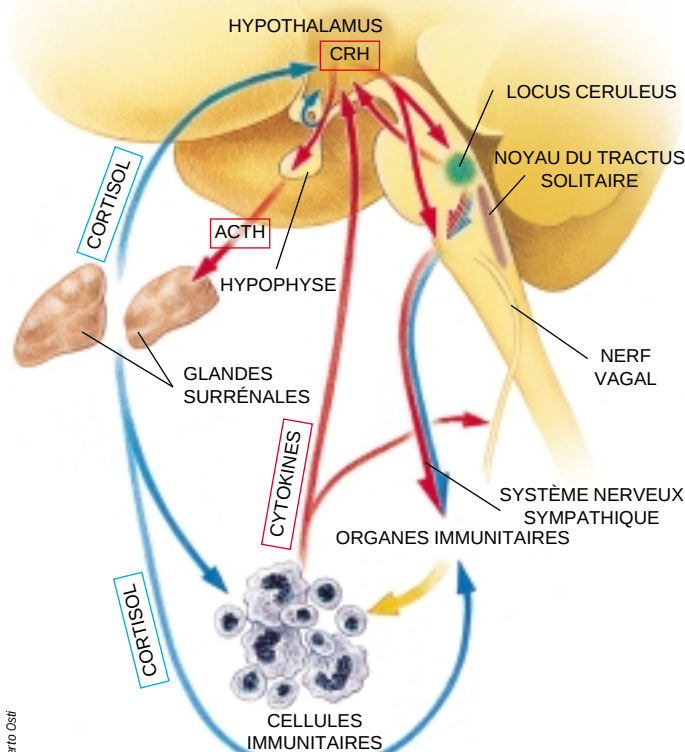
Hormones et dépression

Le rôle des réactions de stress dans les maladies inflammatoires est plus difficile à prouver chez l'homme. Pourtant, on sait aujourd'hui que ces maladies sont souvent associées à des communications anormales le long de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (voir la figure 2) et à une concentration insuffisante de l'hormone CRH (le système immunitaire est alors hyperactif). De plus, certaines personnes souffrant de dépression atypique ont des réactions de stress insuffisantes et ne synthétisent pas assez d'hormone CRH : elles sont

léthargiques, fatiguées, dorment beaucoup et mangent trop, de sorte qu'elles grossissent.

Le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et les troubles saisonniers de l'humeur se caractérisent par une grande fatigue, une dépression et une hyperactivité immunitaire. Le syndrome de fatigue chronique, par exemple, est caractérisé par une léthargie qui dure plusieurs mois, sans raison médicale identifiable, par des accès de fièvre, des douleurs dans les articulations et dans les muscles, par des symptômes allergiques et par des concentrations élevées en divers anticorps (notamment des anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr).

Les personnes atteintes de fibromyalgie, d'autre part, ont des douleurs musculaires et articulaires ainsi que des troubles du sommeil, comme au début des polyarthrites rhumatoïdes. Ces deux maladies sont associées à une grande fatigue, comme dans la dépression atypique. Lors des troubles saisonniers de l'humeur, qui surviennent généralement en hiver, les



Roberto Ossi

3. LE CERVEAU ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE communiquent par des interactions activatrices (flèches rouges) ou inhibitrices (flèches bleues). Les cellules immunitaires produisent des cytokines (des signaux chimiques) véhiculées par le sang ou par les nerfs périphériques. Certaines cytokines stimulent l'hypothalamus. L'hormone CRH, produite lors de cette stimulation, active l'axe hypophyso-cortico-surrénalien. Le cortisol diminue l'activité du système immunitaire. Dans le tronc cérébral, l'hormone CRH stimule le système nerveux sympathique, qui innerve les organes du système immunitaire et règle les réactions inflammatoires. Toute perturbation de ces communications augmente la sensibilité aux maladies.