

> contre les agents pathogènes, constituée de barrières physiques et chimiques et de cellules tueuses. L'immunité innée déclenche la réaction inflammatoire, dans laquelle les globules blancs envahissent le site d'infection et produisent des protéines qui induisent chaleur et gonflement, ce qui confine et détruit les agents pathogènes.

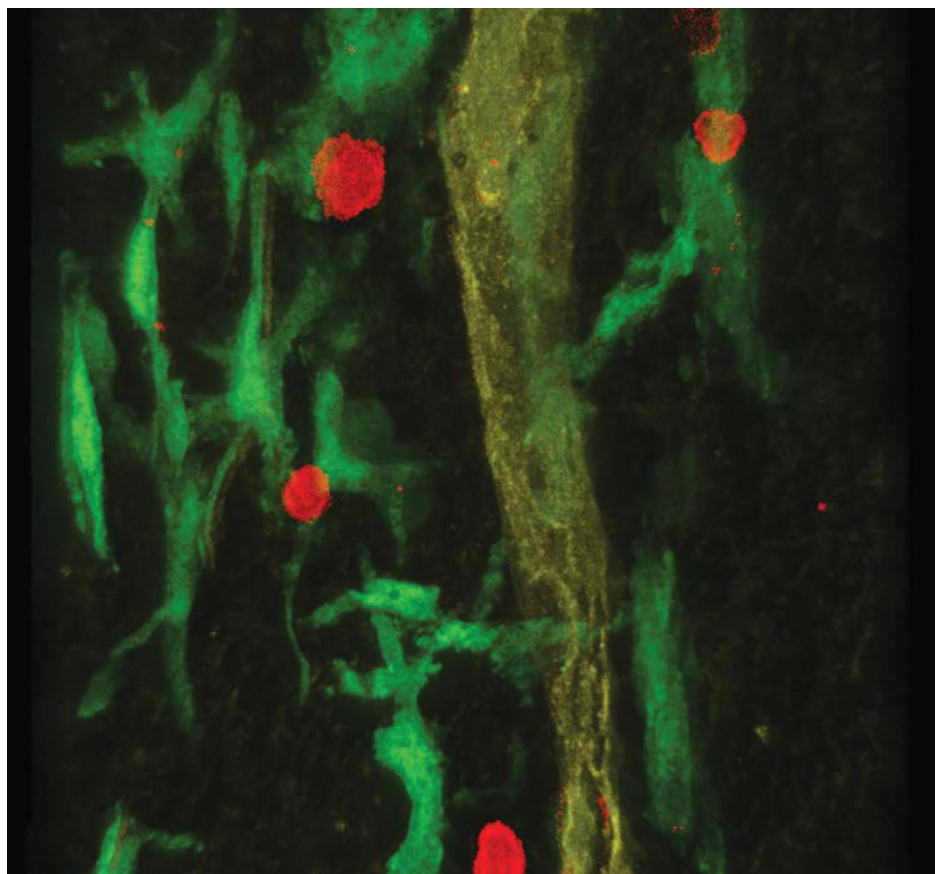
L'immunité acquise, apparue après la composante innée, englobe principalement des cellules, les lymphocytes T et B, capables de reconnaître un pathogène spécifique et de déclencher une attaque ciblée contre celui-ci. Dans un monde parfait, toutes les cellules de l'immunité acquise viseraient uniquement les agents pathogènes externes et ne toucheraient pas aux protéines ou cellules de l'organisme. Mais chez environ 1% de la population, l'immunité acquise s'emballe et attaque les cellules de l'individu, causant des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, l'arthrite et certaines formes de diabète.

UN CERVEAU IMPERMÉABLE AU SYSTÈME IMMUNITAIRE ?

Les chercheurs ont longtemps pensé que le système immunitaire fonctionnait simplement en distinguant les constituants de l'organisme, le soi, et ce qui lui est extérieur, le non-soi. Mais des théories plus complexes ont commencé à émerger. Dans les années 1990, Polly Matzinger, de l'Institut américain des allergies et des maladies infectieuses, a émis l'idée que le système immunitaire reconnaîtrait non seulement les agents pathogènes étrangers, mais aussi les tissus endommagés. Cette idée s'est renforcée lorsque l'on a montré que les tissus infectés ou endommagés d'une manière ou d'une autre libèrent des signaux captés par le système immunitaire. Ces molécules alertent les cellules immunitaires, déclenchant une cascade d'événements qui mène à l'activation du système immunitaire, au recrutement de cellules immunitaires sur le site lésé et à l'élimination (ou du moins une tentative d'élimination) de l'envahisseur ou de la lésion.

Par ailleurs, des expériences ont montré qu'en supprimant l'immunité acquise, on accélère le développement et la croissance des tumeurs et on ralentit la guérison des tissus endommagés. Ces études ont révélé que le champ d'action du système immunitaire est bien plus vaste que la simple protection de l'organisme contre les agents pathogènes étrangers: il aide les tissus de l'organisme à maintenir l'équilibre face à toutes sortes d'agressions, extérieures comme intérieures.

Mais jusqu'à récemment, les scientifiques étaient certains que le cerveau se tenait hors de son périmètre. Dès les années 1920, des chercheurs ont observé qu'à part des cellules immunitaires natives du système nerveux – la microglie –, le cerveau n'héberge en général pas



Les méninges, les membranes qui enveloppent le cerveau, ne sont pas juste un réservoir de liquide céphalo-rachidien. Elles contiennent des cellules du système immunitaire (en rouge, des lymphocytes T, en vert des macrophages) et des vaisseaux lymphatiques (en jaune).

de cellules immunitaires provenant d'autres régions de l'organisme (cellules immunitaires dites périphériques). La barrière hématoencéphalique les maintient à l'écart. Dans les années 1940, le biologiste britannique Peter Medawar, qui a reçu un prix Nobel pour ses recherches, a montré que l'organisme est plus lent à rejeter un tissu étranger greffé sur le cerveau que dans d'autres régions. Pour Medawar, le cerveau était «immunoprivilégié», imperméable au système immunitaire.

Pourtant, des cellules immunitaires périphériques apparaissent dans le parenchyme et la moelle épinière de patients présentant des infections ou des lésions cérébrales. Et des études chez la souris montraient que ces cellules causaient la paralysie associée à ces maladies. S'appuyant sur ces résultats, des scientifiques ont suggéré que le cerveau et le système immunitaire n'avaient rien à faire l'un avec l'autre, sauf dans certaines pathologies qui laissent les cellules immunitaires entrer dans le système nerveux central et déclarer la guerre aux neurones.

Aujourd'hui, on ne sait d'ailleurs toujours pas exactement comment les cellules immunitaires franchissent la barrière hématoencéphalique dans de tels cas. Une hypothèse est que pendant ces maladies, la barrière serait activée de telle façon qu'elle autorise le passage des cellules immunitaires. Dans une étude publiée en 1992,

Lawrence Steinman, de l'université Stanford, et ses collègues ont découvert que chez des souris atteintes d'une maladie similaire à la sclérose en plaques, les cellules immunitaires périphériques fabriquent une protéine, l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$, qui leur permet de traverser la barrière hématoencéphalique. Un médicament qui inhibe l'interaction de l'intégrine et des cellules endothéliales, le natalizumab, est l'un des traitements les plus efficaces contre la sclérose en plaques.

Mais revenons à notre histoire. Si la théorie selon laquelle le cerveau et le système immunitaire menaient des vies séparées a prévalu pendant des décennies, certains restaient sceptiques. Ils se demandaient pourquoi, si le système immunitaire est le principal rempart contre les agents pathogènes, le cerveau renoncerait à un accès facile à un tel système de défense. Les partisans de la théorie répondaient que la barrière hématoencéphalique empêche l'entrée de la plupart des agents pathogènes dans le cerveau, de sorte que ce dernier n'a pas besoin de s'accommoder du système immunitaire, surtout si celui-ci est susceptible d'y entraîner des problèmes.

Les sceptiques ont souligné que plusieurs virus, de même que certaines bactéries et parasites, sont pourtant capables d'accéder au cerveau. Et alors, loin d'ignorer ces transgressions, le système immunitaire se précipite vers ce dernier, où il tente de contrôler l'agent infectieux. Et si la rareté des agents pathogènes dans le cerveau n'était pas due à l'efficacité de la barrière hématoencéphalique à les filtrer, mais à celle du système immunitaire à les combattre? En effet, des études ont montré que les patients immunodéprimés souffrent de complications qui affectent souvent le système nerveux central.

DES CELLULES IMMUNITAIRES AU SECOURS DU CERVEAU

Finalement, ces arguments et une meilleure compréhension du rôle du système immunitaire dans la réparation des tissus endommagés ont incité des chercheurs à réexaminer sa fonction dans le système nerveux central. Lorsqu'ils ont regardé de plus près le système nerveux central de rats et de souris atteints de lésions de la moelle épinière, ils ont constaté qu'il était envahi de cellules immunitaires infiltrées. Puis, d'autres études ont indiqué que des cellules immunitaires aident les neurones au lieu de seulement les endommager, comme on le pensait auparavant.

Ainsi, dans des expériences menées à la fin des années 1990, Michal Schwartz, de l'institut Weizmann, en Israël, a montré que l'élimination des cellules immunitaires après une lésion du système nerveux central aggrave la perte de neurones et les perturbations fonctionnelles du cerveau. Puis, plus récemment, des études de Stanley Appel, du Houston Methodist

Hospital, et Mathew Blurton-Jones, de l'université de Californie à Irvine, ont révélé que la sclérose latérale amyotrophique et la maladie d'Alzheimer se développent plus sévèrement et plus vite chez des souris privées d'immunité acquise que chez des souris normales. Et qu'en restaurant l'immunité acquise, on ralentit la progression de ces maladies.

À première vue, l'intervention du système immunitaire en cas de lésion du système nerveux central paraît insensée. Certes, lorsque ce dernier subit un traumatisme, le système immunitaire met en place une réaction inflammatoire, libérant des substances toxiques qui détruisent les agents pathogènes et, dans certains cas, éliminent les cellules endommagées, ce qui rétablit l'équilibre. Mais la réaction inflammatoire est un instrument grossier qui supprime de bons éléments avec les mauvais. Dans d'autres tissus, de tels dommages collatéraux sont tolérables, car les tissus se régénèrent facilement. Toutefois, dans le système nerveux central, la capacité du tissu à repousser est limitée, ce qui signifie que les dommages dus à la réaction immunitaire sont en général permanents.

Vu la capacité de l'activité immunitaire à abîmer le cerveau, les coûts de son intervention surpassent probablement souvent ses avantages.

A priori, l'intervention du système immunitaire en cas de lésion du cerveau paraît insensée

Mais peut-être la réaction immunitaire observée après une lésion du système nerveux central est-elle simplement une extension de celle qui, dans des conditions normales, aide juste le cerveau à fonctionner?

Des études récentes soutiennent cette idée, notamment une que j'ai menée avec Hagit Cohen, de l'université Ben Gourion, en Israël, et Michal Schwartz. Dans cette étude, nous avons observé que des souris ayant subi des stimuli stressants, comme l'exposition à l'odeur de leurs prédateurs naturels, développaient une réaction immédiate au stress: elles se cachaient dans un labyrinthe au lieu de l'explorer. Dans 90% des cas, cette réaction disparaissait en quelques heures ou quelques jours. Mais pour >