

L'ESSENTIEL

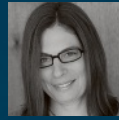
> La barrière hématoencéphalique (BHE), le bouclier cellulaire interne qui protège le cerveau, commence à présenter des fuites à mesure que l'on vieillit. Ce qui laisse pénétrer des molécules potentiellement toxiques, comme l'albumine.

> L'albumine est à l'origine d'une cascade de réactions

dans le cerveau, qui aboutit à des dysfonctionnements des neurones, à des troubles cognitifs, voire à des pathologies comme la maladie d'Alzheimer ou l'épilepsie.

> Bonne nouvelle : neutraliser ces réactions permet de restaurer les capacités cognitives chez des souris atteintes de déclin cognitif.

LES AUTEURS



DANIELA KAUFER
chercheuse à l'institut des neurosciences Helen-Wills et professeure à l'université de Californie à Berkeley, aux États-Unis



ALON FRIEDMAN
professeur de neurosciences à l'université Dalhousie en Nouvelle-Écosse et à l'université Ben-Gourion du Néguev, en Israël

Quand le bouclier du cerveau se fissure

Notre cerveau est entouré d'une fine paroi qui le protège des microbes et de substances potentiellement toxiques. En se dégradant au fil des ans, cette barrière laisse pénétrer des composants étrangers qui favoriseraient les maladies neurodégénératives. En restaurant son intégrité, on espère préserver le cerveau des atteintes de l'âge...

Au milieu de la nuit, à Jérusalem, nous regardions les souris nager. C'était en 1994 et nous étions tous deux accroupis au-dessus d'une piscine d'eau froide dans un laboratoire de l'université hébraïque. Il faisait très frais dans la pièce, nos dos voûtés nous faisaient mal, et nous passions le même genre de nuits depuis plusieurs jours, si bien que nous étions fatigués et mal à l'aise. Nos souris aussi. Ces dernières n'aiment vraiment pas nager, surtout dans l'eau froide. Notre objectif était de les stresser.

Nous faisons partie de l'équipe de nuit, parce que nous avons tous deux d'autres choses à faire en journée (Daniela Kaufer préparait un doctorat en neurobiologie moléculaire et Alon Friedman était médecin des Forces de défense israéliennes, souvent de garde). Pourquoi nous réunissions-nous tous les soirs avec des souris ? Nous tentions de percer un mystère médical : le syndrome de la guerre du Golfe.

En effet, après la fin du conflit en 1991, de plus en plus d'études ont révélé que des soldats de la coalition dirigée par les États-Unis



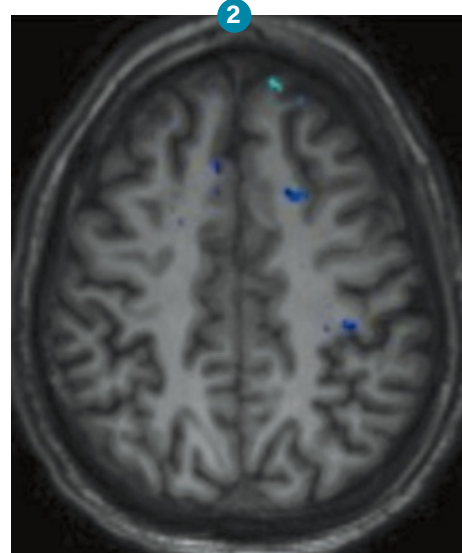
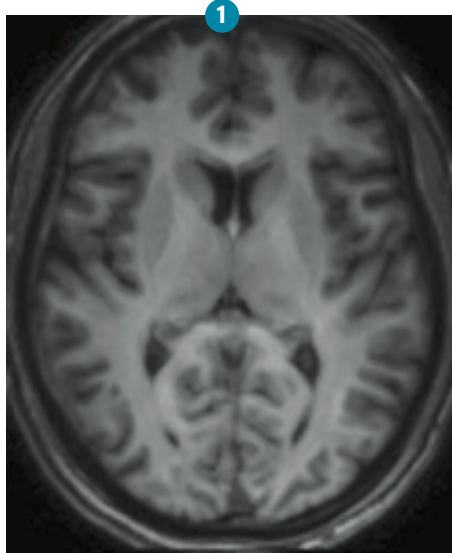
souffraient de fatigue chronique, de douleurs musculaires, de troubles du sommeil et cognitifs, et se retrouvaient en général davantage hospitalisés que les anciens combattants non déployés sur le terrain. Certains médecins pensaient que la pyridostigmine, un médicament administré aux militaires pour les protéger des armes chimiques, provoquait peut-être ces symptômes si elle atteignait leur cerveau.

Mais cette théorie présentait un gros souci : la pyridostigmine qui se retrouve dans le sang n'est pas censée pénétrer dans le cerveau. Car les vaisseaux sanguins traversant cet organe ont des parois constituées de cellules spécialisées, étroitement resserrées les unes contre les autres, et capables de contrôler tout ce qui est susceptible d'entrer ou de sortir du cerveau. Elles forment un bouclier protecteur qui conserve les toxines, les agents pathogènes – comme les bactéries – et la plupart des médicaments à l'intérieur des vaisseaux sanguins, en toute sécurité, loin du tissu nerveux. On appelle cette structure la « barrière hématoencéphalique », ou BHE, et la pyridostigmine ne devait pas la traverser.

MAIS LA BARRIÈRE N'EST PLUS PERMÉABLE

Sauf si... le bouclier est fissuré. C'est pour quoi nous nous sommes demandé si le stress physique et mental lié au combat était capable, en quelque sorte, de provoquer des fuites dans la barrière protectrice du cerveau. Nos souris nageant en eaux froides nous permettaient donc de tester si le stress cause des dégâts à la BHE. Une fois leur séance de natation terminée, nous sortions chaque animal de la piscine et leur injectons quelques gouttes de colorant bleu en intraveineuse. Puis nous attendions que le colorant diffuse dans leur corps, rendant progressivement les souris bleues... Sauf, bien sûr, l'intérieur de leur cerveau si leur BHE était intacte et empêchait le colorant d'y pénétrer. Nous avons donc euthanasié les rongeurs pour examiner leur cerveau au microscope. Après plusieurs nuits de labeur au cours desquelles nous avons testé différentes durées de nage – et donc de stress –, nous n'avons cependant constaté aucun souci : leur BHE restait imperméable et leur cerveau conservait sa couleur naturelle.

Mais ce soir-là, en 1994, après deux bains dans une eau légèrement plus froide que d'habitude, les choses ont changé : le cerveau des souris était devenu bleu. Notre expérience avait fonctionné : nous avions la preuve que des événements stressants provoquent parfois des fuites dans la BHE. Ensuite, avec notre mentor, la neuroscientifique Hermona Soreq, nous avons montré que de telles modifications permettaient effectivement à la pyridostigmine de



rentrer dans le cerveau des soldats et de modifier l'activité de ses cellules. Nous avons publié ces résultats en 1996 et en 1998.

Un quart de siècle plus tard, cette observation des cerveaux bleus s'est révélée être un moment déterminant pour nos deux carrières et pour la connaissance scientifique dans son ensemble. Au fil des années, nous avons étudié plus précisément comment des fuites de la BHE, qui protège normalement le cerveau, engendrent parfois des maladies ou des troubles cérébraux.

Aujourd'hui, nous savons que la pénétration de la pyridostigmine dans le tissu cérébral participe au syndrome de la guerre du Golfe, bien que d'autres causes entrent également en jeu. Nos études ont aussi montré l'existence de

La barrière hématoencéphalique retient les agents pathogènes à l'intérieur des vaisseaux sanguins, en toute sécurité, loin du tissu nerveux