

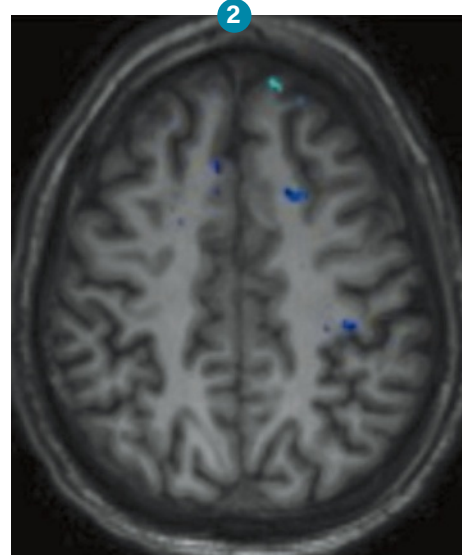
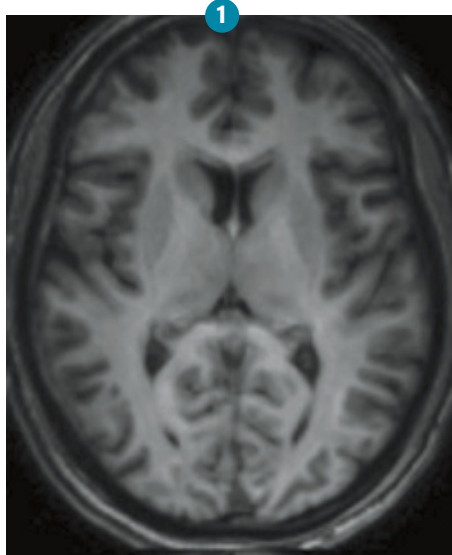
souffraient de fatigue chronique, de douleurs musculaires, de troubles du sommeil et cognitifs, et se retrouvaient en général davantage hospitalisés que les anciens combattants non déployés sur le terrain. Certains médecins pensaient que la pyridostigmine, un médicament administré aux militaires pour 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.

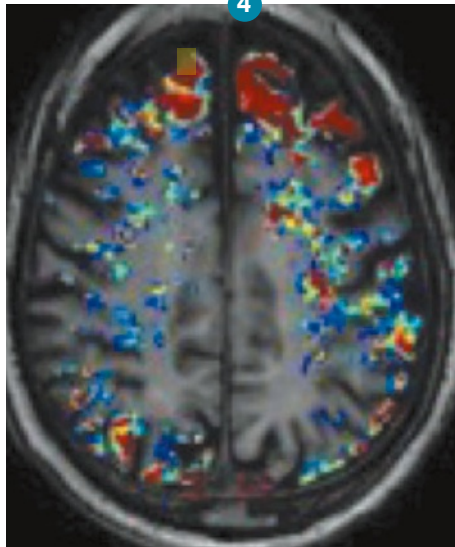
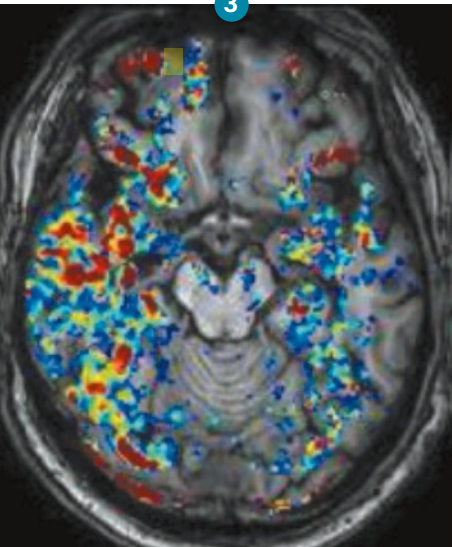
Un quart de siècle plus tard, cette observation des cerveaux bleus s'est révélée être un moment déterminant pour nos deux carrières et pour la connaissance scientifique dans son ensemble. Au fil des années, nous avons étudié plus précisément comment des fuites de la BHE, qui protège normalement le cerveau,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

3

4



liens entre des lésions de la BHE – causées par le stress, mais aussi le vieillissement ou certaines blessures – et plusieurs pathologies cérébrales bien connues comme la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées, les épilepsies et les lésions cérébrales dues à des traumatismes. Dans deux articles publiés en 2019, nous avons mis en évidence qu'avec l'âge, le bouclier protecteur du cerveau perd de son intégrité et commence à fuir, laissant entrer dans le tissu cérébral des protéines du sang qui ne s'y trouvent pas normalement. Ces protéines activent ensuite, à leur tour, une cascade de voies de signalisation dans les cellules cérébrales qui provoquent parfois certains des troubles les plus fréquents associés au vieillissement et à certaines maladies, dont la maladie d'Alzheimer: inflammation, activité anormale des neurones et troubles cognitifs.

LES FUITES DE LA BARRIÈRE PERTURBENT LES NEURONES

Ce lien de cause à effet est si puissant que si l'on bloque les réactions cellulaires provoquées par ces fuites, il est possible de faire régresser les signes de la maladie d'Alzheimer, du moins chez les rongeurs. C'est ce que nous avons fait: dans une de nos expériences, nous avons supprimé la réaction inflammatoire due à l'infiltration de protéines sanguines chez des souris âgées, grâce à un médicament qui protège les cellules du cerveau ou à des modifications génétiques qui empêchent certaines cellules de libérer des molécules inflammatoires. Quelques jours après ces traitements, les cerveaux âgés de ces souris ont commencé à fonctionner davantage comme des cerveaux plus jeunes: l'activité électrique anormale des neurones a diminué et les marqueurs de l'inflammation ont presque disparu. De plus, placées dans un

Après injection d'un traceur dans le sang, on est capable de visualiser les fuites de la barrière hématoencéphalique grâce à des scanners cérébraux: les infiltrations sont de plus en plus importantes à mesure qu'on vieillit. On ne voit en effet rien pour une personne âgée de 30 ans (1); à 42 ans, des taches bleues indiquent de petites fuites (2); à 65 ans, les taches rouges et jaunes signalent des flux plus importants (3); et à 76 ans, les fissures se répandent de plus en plus, laissant entrer dans le cerveau davantage de traceurs (4).

labyrinthe, les souris âgées se frayaient des chemins aussi rapidement et précisément que les jeunes rongeurs.

Il n'est pas envisageable de réaliser des expériences similaires chez l'humain, pour des raisons éthiques. Mais grâce aux techniques d'imagerie cérébrale, nous avons pu comparer le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à celui de personnes saines: nous avons constaté que les malades d'Alzheimer ont une BHE qui fuit.

EN CAUSE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER?

Les dégâts de la BHE sont-ils la vraie cause de la maladie d'Alzheimer ou d'autres pathologies cérébrales? Ils jouent certainement un rôle. Mais les choses sont rarement si simples. D'autres facteurs peuvent intervenir, notamment génétiques, ou des anomalies liées au vieillissement. Ou encore, les lésions de la BHE pourraient être un dommage collatéral de la maladie... Les expériences avec les souris ne permettent pas toujours de déterminer ce qui se passe réellement chez l'humain...

En tout cas, la théorie dominante sur la maladie d'Alzheimer (selon laquelle cette pathologie serait provoquée par l'accumulation d'une protéine anormale appelée «bêta-amyloïde» dans le cerveau) a été contestée ces dernières années. Ainsi, dans diverses expériences, les chercheurs ont réussi à diminuer les quantités de cette protéine dans le cerveau sans pour autant que la maladie ou ses troubles cognitifs ne disparaissent. Et les médicaments qui ciblent la protéine bêta-amyloïde ne se sont pas encore vraiment imposés comme traitement contre cette maladie.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, 50 millions de personnes souffrent de démence dans le monde et 10 millions supplémentaires sont diagnostiquées chaque année, de sorte que de nombreux scientifiques affirment qu'il est grand temps d'envisager d'autres explications. Si des fissures dans le bouclier protecteur du cerveau déclenchent une chaîne de réactions conduisant à la maladie – une chaîne que, selon nos expériences, nous pourrions bloquer pour protéger le cerveau –, il s'agit d'une voie de recherche qui mérite d'être poursuivie.

Le terme même de «barrière» hématoencéphalique laisse entendre qu'il s'agirait d'une muraille entourant le cerveau. Mais en réalité, c'est plutôt un filtre. Notre cerveau reçoit 15 à 20% du sang enrichi en oxygène et pompé par le cœur, grâce à un réseau complexe de vaisseaux sanguins. Ces vaisseaux diffèrent de ceux du reste du corps, car ils possèdent des parois constituées de cellules très serrées et dotées de systèmes spécifiques de transport des molécules, ce qui forme un filtre semi-perméable. Les réseaux de cellules