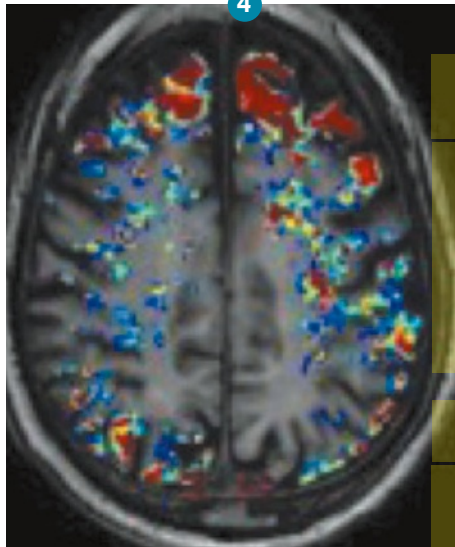
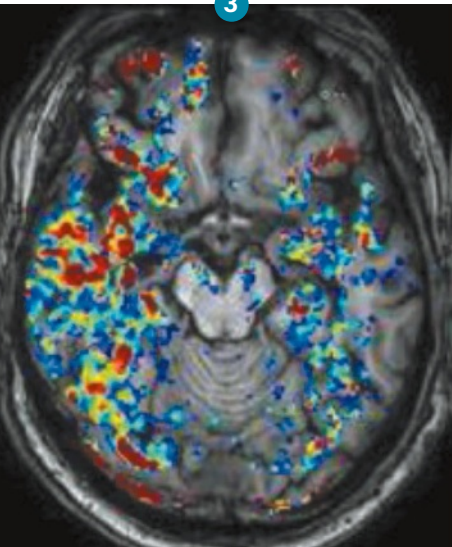


3

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

cérébrales ont en effet besoin d'un environnement soigneusement contrôlé pour bien fonctionner. Ce filtre laisse donc passer des substances comme l'oxygène et le glucose (qui fournissent l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules), mais bloque les protéines sanguines, certains ions, les cellules du système immunitaire et les agents pathogènes.

Ce bouclier protecteur s'étend à la plupart des régions du cerveau, des couches externes du cortex, où se déroulent les fonctions cognitives les plus complexes, jusqu'aux profondeurs du cerveau, comme l'hippocampe, impliqué dans la mémoire. Des anomalies de ce filtre sont donc susceptibles de provoquer toutes sortes de troubles neurologiques.

Dans les années 1990, quand nous terminions nos premiers travaux sur le syndrome de la guerre du Golfe, nous savions que d'autres chercheurs avaient constaté des lésions de la BHE dans certains troubles cérébraux, dont la maladie d'Alzheimer. Après avoir travaillé à Jérusalem, l'une de nous (Daniela Kaufer) est alors allée à l'université Stanford pour son stage postdoctoral et apprendre davantage sur la façon dont le stress affecte le cerveau des souris, et l'autre (Alon Friedman) a poursuivi sa formation médicale en Israël, se spécialisant en neurochirurgie et, dans son propre cabinet, a confirmé les premières observations d'autres chercheurs qui avaient constaté des BHE défectueuses chez de nombreux patients souffrant de troubles neurologiques très différents. Mais que se passait-il, au juste, avec un bouclier endommagé?

DES « CULTURES » DE CERVEAUX

Pour le savoir, au milieu des années 2000, nous avons eu la chance de travailler à Berlin avec le regretté neuroscientifique Uwe Heinemann, de l'Institut de neurophysiologie, au sein du centre de médecine fondamentale de la Charité. Nous voulions évaluer les fonctions cérébrales juste après le début du dysfonctionnement de la BHE. Nous avons donc administré à des rats une substance chimique qui provoque des «trous» dans la barrière, puis nous avons disséqué leur cerveau et l'avons coupé en tranches, que nous avons gardées «vivantes» en les cultivant dans un liquide nourricier. Tout cela pour planter des électrodes dans les neurones des tranches de cerveau afin d'enregistrer leurs signaux électriques et leur mode de communication.

Les premiers jours ont été ennuyeux... Les neurones émettaient des signaux les uns après les autres, en *staccato*, de façon irrégulière, «parlant» comme si rien d'anormal ne s'était produit. Mais le cinquième jour, le «bavardage» des neurones a changé. De plus en plus de neurones se sont mis à émettre des signaux

ensemble, de façon synchronisée. Après une semaine, nous les avons alors stimulés avec un petit signal électrique, imitant un bref message provenant du cortex cérébral. Ce stimulus a alors provoqué une «tempête» électrique: tous les neurones se sont activés ensemble, à l'instar de ce que l'on observe dans le cerveau des personnes et des animaux souffrant d'épilepsie.

C'est un peu comme une «tempête Twitter»... Imaginez que vous créiez un compte Twitter aujourd'hui et que vous tweetiez quelque chose de sensationnel. Vous aurez probablement très peu de réactions, car vous n'avez pas encore beaucoup de followers. Mais si, dans les jours qui suivent, vous vous constituez un réseau plus important de followers et



Quand l'albumine traverse la barrière de protection cérébrale, une réaction en chaîne provoque la destruction des cellules cérébrales



que vous tweetez à nouveau la même déclaration, celle-ci aura alors de grandes chances d'être retweetée, ce qui recrutera d'autres followers, qui la retweeteront à leur tour, provoquant finalement une tempête de tweets sur la plateforme du média social.

DES TEMPÊTES ÉLECTRIQUES AU SEIN DES NEURONES!

De même, dans l'expérience où nous avons abîmé la BHE des rats, les neurones de leur cerveau ne se sont pas tout de suite désorganisés; mais après qu'ils ont passé une semaine à construire un nouveau réseau de connexions, une simple secousse a provoqué une tempête électrique. Ces décharges électriques, que nous appelons des «événements paroxystiques à ondes lentes», sont semblables à l'activité observée par d'autres scientifiques dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'épilepsie.

Cette tempête s'est produite seulement lorsque nous avions au préalable provoqué des fuites de la BHE; sans cela, les tranches de