

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

cerveau émettaient normalement. Nous avons donc supposé qu'une substance présente dans le sang atteignait les neurones pour déclencher cette réaction. Nous avons alors injecté du sang directement dans le cerveau d'un jeune rat en bonne santé, dont la BHE était normale, et avons surveillé son activité électrique. Après plusieurs jours, la même tempête électrique est apparue dans son cerveau et s'est propagée. Mais quel facteur du sang, qui contient de nombreuses cellules et protéines, était en cause? Plusieurs expériences de filtrages et de tests nous ont permis d'identifier le coupable: l'albumine.

L'ALBUMINE : LE DÉBUT DES ENNUIS

Ce n'était pas vraiment une bonne nouvelle... Car l'albumine est présente un peu partout dans l'organisme et remplit de nombreuses fonctions. Que faisait-elle donc dans ce cas précis? Pour déterminer les étapes entre la perturbation du bouclier, la fuite d'albumine et l'apparition de troubles neurologiques, nous avons dû évoluer dans notre travail: l'une de nous (Daniela Kaufer) a déménagé à l'université de Californie, à Berkeley, pour diriger son propre laboratoire, et l'autre (Alon Friedman) a créé le sien, d'abord à l'université Ben-Gourion du Néguev, en Israël, puis à l'université Dalhousie, en Nouvelle-Écosse, et nous avons planifié une série d'expériences conjointes, à distance, sur plusieurs années.

D'abord, nous avons montré que, dans le cerveau, l'albumine stimule les astrocytes, des cellules cérébrales en forme d'étoiles qui soutiennent et protègent les neurones, tout en participant à leurs échanges. Lorsque l'albumine entre en contact avec un astrocyte, elle se lie à des récepteurs qui servent normalement de stations d'accueil pour une autre molécule appelée «facteur de croissance transformant bêta» (TGFβ). Entre autres choses, le TGFβ active les astrocytes et les cellules sentinelles nommées «microglies» pour déclencher une réaction inflammatoire.

Quand tout va bien, en général, une inflammation localisée et modérée permet au cerveau de limiter certains dommages en détruisant les cellules défaillantes ou les agents toxiques. Mais si l'albumine s'infiltre trop, les astrocytes et les microglies sont hyperstimulés et libèrent des quantités excessives de substances chimiques, notamment une surabondance de TGFβ. De sorte que cela détruit de nombreuses cellules cérébrales aux alentours, et les circuits neuronaux sont modifiés ou affaiblis: leurs fonctions s'en trouvent détériorées. Les médecins ont souvent observé cette même cascade inflammatoire destructrice chez des patients atteints de lésions

cérébrales traumatiques; d'ailleurs, cette dernière conduit parfois à des crises d'épilepsie.

Cette séquence se développe également dans le cerveau vieillissant, comme le laissent penser nos expériences avec des souris. Ces animaux vivent en moyenne un peu plus de deux ans. Nous avons donc laissé une colonie de souris vieillir paisiblement et avons examiné l'intérieur de leur cerveau à différentes périodes. Aucune albumine n'était présente dans le cerveau des jeunes souris; en revanche, la protéine commençait à s'amasser dans celui des rongeurs à partir d'un âge moyen. Nous avons alors constaté un net déclin de l'intégrité de la barrière, et la situation s'est aggravée à mesure que les souris vieillissaient. De plus, les animaux vieillissants avaient davantage de difficultés à se souvenir de leur chemin dans un labyrinthe, en comparaison de leurs congénères plus jeunes dont le cerveau ne contenait pas d'albumine.

Par ailleurs, quand l'albumine apparaît dans le cerveau, nous avons montré que le TGFβ est alors très actif. Nous avons donc coloré le cerveau des rongeurs afin de mettre en évidence la forme activée du facteur de croissance, ainsi que les astrocytes qui le produisaient. Résultat: l'inflammation liée au TGFβ commençait toujours après l'apparition de l'albumine dans le cerveau, et elle s'aggravait à mesure que la protéine s'infilttrait. Ce phénomène était même particulièrement important dans l'hippocampe, une région du cerveau qui joue un rôle clé dans la mémorisation.

CHEZ L'HUMAIN AUSSI

Mais qu'en est-il chez l'humain? Depuis cinq ans environ, nous avons prouvé que ce même processus se produit également. Nous avons utilisé des traceurs pour marquer les signes de fuite de la BHE dans le cerveau de personnes âgées de 20 à 70 ans. Et grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), nous avons constaté que les fuites sont d'autant plus massives que les sujets sont âgés (*voir la figure pages 68-69*). D'autres chercheurs, comme Berislav V. Zlokovic de la Keck School of Medicine de l'université de Californie du Sud et ses collègues, ont utilisé des méthodes d'imagerie légèrement différentes pour mettre en évidence la détérioration de la barrière chez des personnes vieillissantes souffrant de troubles cognitifs. Par ailleurs, nous avons pu autopsier le cerveau de certains de nos sujets et avons constaté que des concentrations élevées d'albumine s'accompagnaient toujours de doses importantes de TGFβ au niveau des astrocytes. D'ailleurs, ces concentrations étaient d'autant plus fortes que les personnes étaient âgées ou avaient souffert de la maladie d'Alzheimer avant leur décès.