

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.

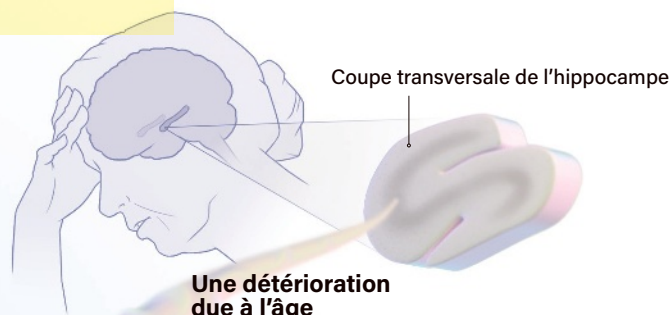
Par ailleurs, quand l'albumine apparaît dans le cerveau, nous avons montré que le TGFβ est alors très actif. Nous avons donc coloré le cerveau des rongeurs afin de mettre en évidence la forme activée du facteur de croissance, ainsi que les astrocytes qui le produisaient. Résultat: l'inflammation liée 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.

LA BARRIÈRE HÉMATOENCÉPHALIQUE VIEILLIT...

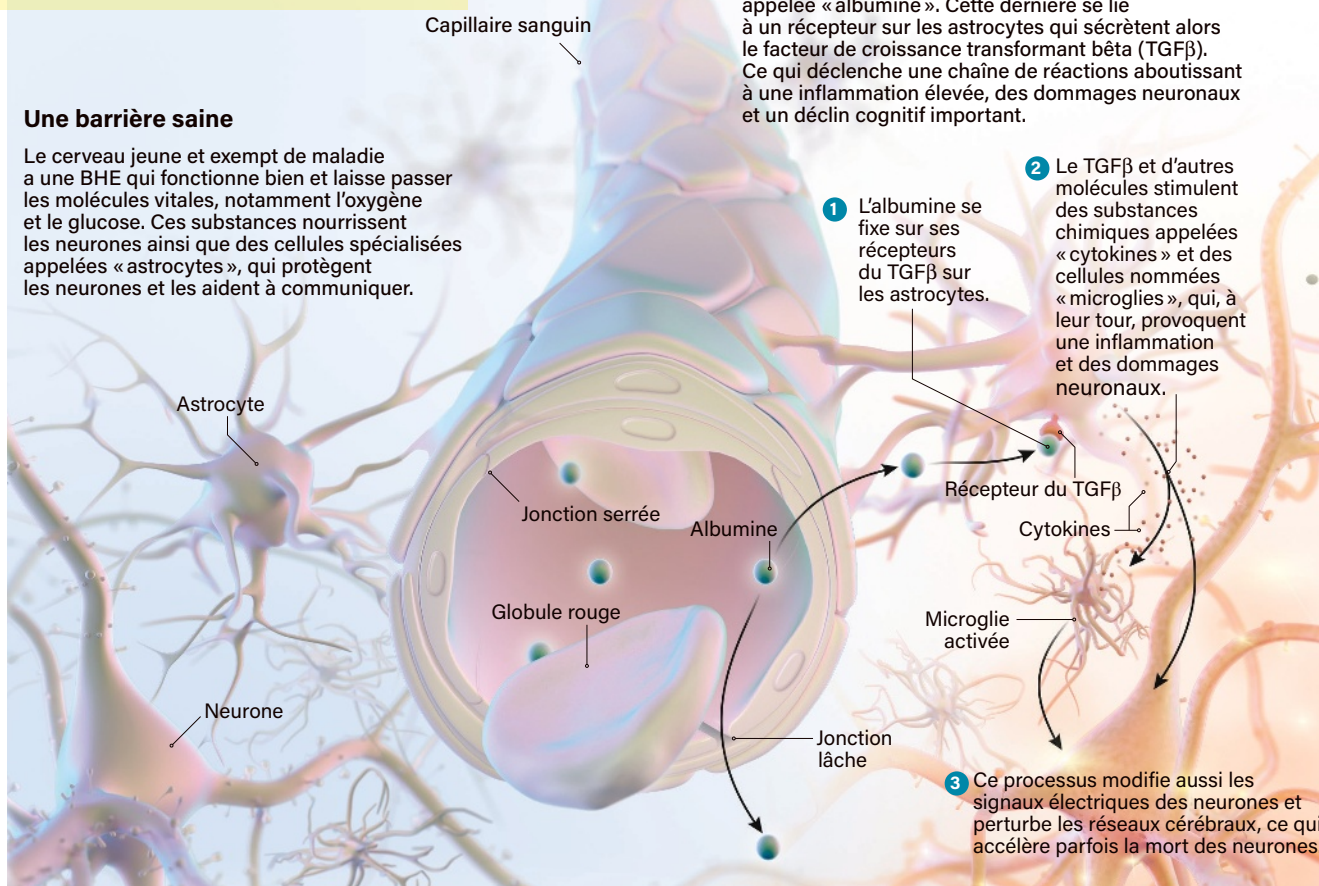
Dans le cerveau, les parois des vaisseaux sanguins sont constituées de cellules très serrées qui forment un filtre protecteur appelé « barrière hématoencéphalique » (BHE). Ce dernier permet aux nutriments essentiels de passer du sang aux cellules cérébrales. Mais il bloque aussi les agents pathogènes et certaines protéines sanguines qui endommageraient nos délicats neurones. Or de récentes recherches révèlent que ce bouclier fuit davantage avec l'âge. Dans certaines régions du cerveau, comme l'hippocampe, qui participe à la mémorisation, ces fuites déclenchent une cascade d'événements cellulaires dommageables conduisant parfois à la maladie d'Alzheimer ou à d'autres démences.



Avec l'âge, les jonctions de la BHE se relâchent et les cellules des vaisseaux sanguins laissent passer davantage de substances qui sont normalement stoppées. L'une de ces molécules est une protéine appelée « albumine ». Cette dernière se lie à un récepteur sur les astrocytes qui sécrètent alors le facteur de croissance transformant bêta (TGFβ). Ce qui déclenche une chaîne de réactions aboutissant à une inflammation élevée, des dommages neuronaux et un déclin cognitif important.

Une barrière saine

Le cerveau jeune et exempt de maladie a une BHE qui fonctionne bien et laisse passer les molécules vitales, notamment l'oxygène et le glucose. Ces substances nourrissent les neurones ainsi que des cellules spécialisées appelées « astrocytes », qui protègent les neurones et les aident à communiquer.



Comment boucher les fuites ?

Parce que l'albumine qui traverse la BHE semble déclencher une réaction en chaîne dommageable pour le cerveau, les scientifiques souhaiteraient arrêter cette cascade. Une approche consisterait à colmater les fissures initiales du bouclier, mais les chercheurs n'ont pas encore trouvé un moyen efficace d'y parvenir (A). Ils ont donc décidé d'interrompre la séquence plus loin, quand l'albumine entre en contact avec les astrocytes. Chez les souris, un médicament expérimental appelé IPW bloque ainsi les récepteurs du TGFβ sur ces cellules, de sorte que l'albumine ne peut plus s'y accrocher (B). Les chercheurs ont aussi modifié génétiquement des rongeurs pour que leurs astrocytes ne produisent pas ces récepteurs. Ces deux techniques ont permis de « rajeunir » des cerveaux endommagés de souris âgées.

