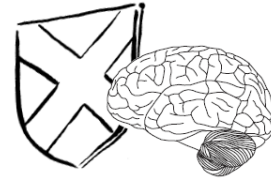


# Le Système Immunitaire



Jusqu'à tout récemment, on pensait que le cerveau était un organe ayant une immunité privilégiée, car il n'était pas affecté par les réponses immunitaires ou par l'inflammation. Il est certainement protégé des événements extérieurs jusqu'à un certain point, par la barrière hémato-encéphalique. Cette dernière n'est pas réellement une barrière, mais elle consiste plutôt en des cellules endothéliales spécialisées dans les vaisseaux sanguins du cerveau, qui sont relativement résistantes au passage de larges molécules ou de cellules immunitaires du sang vers le cerveau. Cependant, cette vue du cerveau comme étant privilégié a changé drastiquement dans la dernière décennie suite aux recherches sur les interactions entre le système immunitaire et le cerveau. La neuroimmunologie est ainsi devenue une discipline active de recherche.

## Défenses du corps

Le système immunitaire est notre première ligne de défense contre des envahisseurs malicieux. Ces envahisseurs, virus, bactéries et levures, varient d'un niveau commun et bénin, comme le rhume - si familier, à un niveau sévère, pouvant mettre la vie en danger, e.g. VIH, méningite ou tuberculose.

Notre défense fonctionne de plusieurs manières. La première est une défense locale dans le tissu qui est infecté, blessé ou enflammé, causant œdème, douleur,

changement dans le débit sanguin et libération de molécules inflammatoires locales. Plus généralement, l'activation du système immunitaire active des cellules appelées leucocytes et macrophages, ainsi que d'autres protéines de phase aiguë qui voyagent vers le site attaqué, pour identifier, détruire et enlever les pathogènes envahisseurs. De plus, la réponse de phase aiguë génère des symptômes que nous avons tous déjà ressentis (fièvre, maux et douleurs, somnolence, perte d'appétit et désintérêt). Chacune de ces réponses aide à combattre l'infection, conserver l'énergie et aider la réparation. Mais lorsque activées trop souvent ou trop longtemps, elles peuvent être très dommageables. Elles doivent donc être contrôlées attentivement.

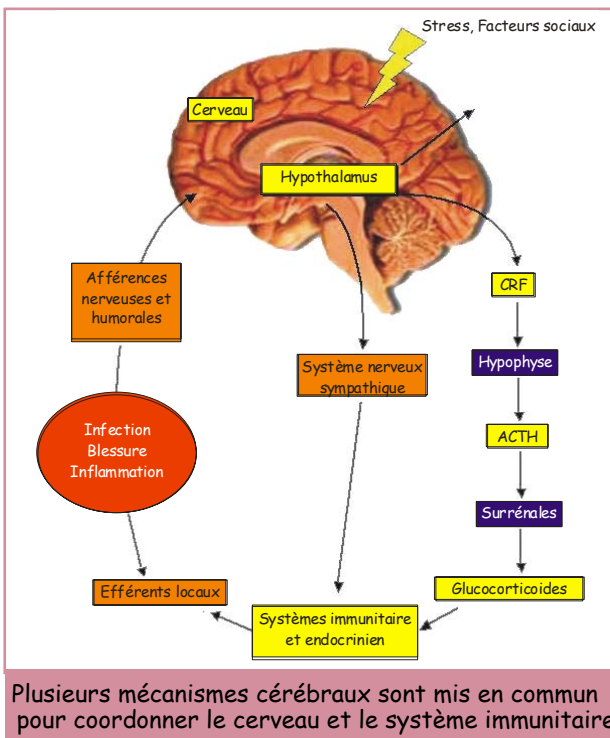
## Le cerveau et les réponses de défense

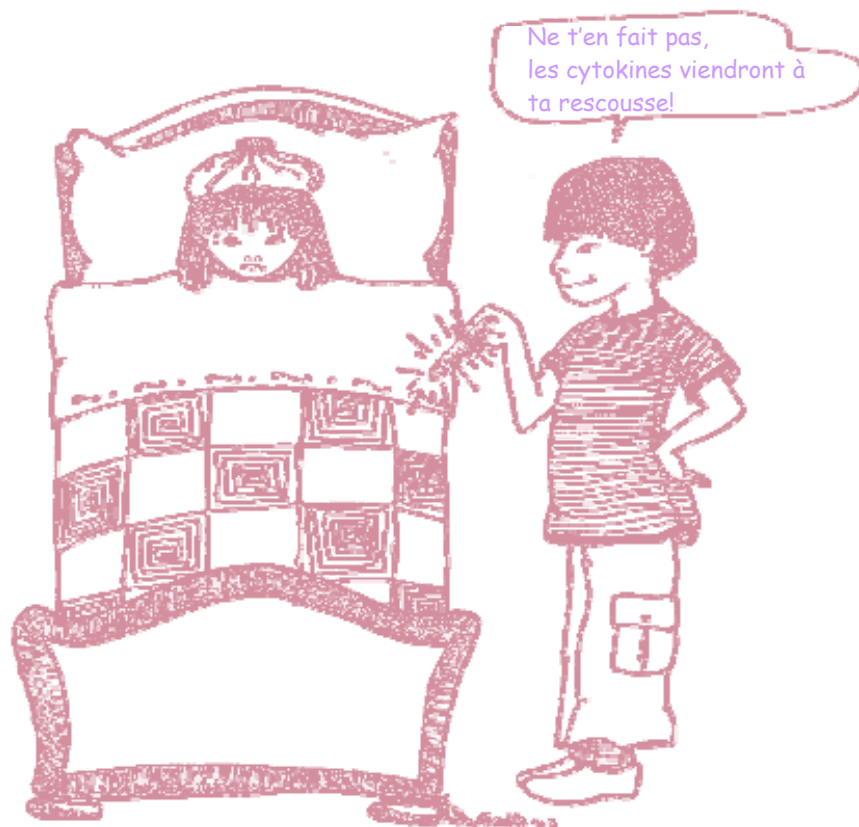
La vision du cerveau comme un organe immunologiquement privilégié a maintenant laissé sa place à une conception bien différente de sa relation avec le système immunitaire. Ce changement s'est opéré car il est maintenant connu que le cerveau répond aux signaux du système immunitaire et des tissus endommagés. Ainsi, ce vieux précepte a été discrédité. Les expériences ont révélé que le cerveau démontre une panoplie de réponses locales immunitaires et inflammatoires, et est un contrôleur important du système immunitaire et de la réponse dans la phase aiguë. Plusieurs réponses à la maladie, comme la fièvre (température corporelle), le sommeil et l'appétit sont régulés principalement par l'hypothalamus.

Le cerveau reçoit les signaux des tissus infectés ou blessés qui peuvent être soit d'origine nerveuse (via les nerfs sensoriels), soit humoral (via les molécules circulatoires). Les signaux neuronaux semblent se propager via les fibres C (qui transmettent aussi la douleur - voir Chapitre 5) et via le nerf vague venant du foie - un site clé pour la production des protéines de phase aiguë. La nature des principaux signaux circulant vers le cerveau n'est pas totalement comprise, mais semble inclure les prostaglandines (qui sont inhibées par l'aspirine), et des protéines complémentaires (une cascade de protéines importantes pour détruire les envahisseurs). Mais peut-être que les plus importants signaux proviennent d'un groupe de protéines qui a été mis en évidence au cours des 20 dernières années et qui est connu sous le nom de cytokines.

## Cytokines comme molécules de défense

Les cytokines sont les molécules de représailles du corps. Plus de 100 d'entre elles sont maintenant connues et de nouvelles sont constamment identifiées. Ces protéines sont normalement produites dans le corps à de très bas niveaux, mais sont activées rapidement en réponse à une maladie ou une blessure. Elles incluent les interférons, les interleukines, les facteurs nécrosant des tumeurs et les chimiokines. Plusieurs sont produites localement dans le tissu endommagé et agissent sur les cellules avoisinantes, mais certaines passent dans la circulation sanguine où elles envoient des signaux à des organes distants, incluant le cerveau. Ce sont les cytokines qui produisent la majeure partie des réponses à la maladie et à l'infection.





Les déclencheurs de la production de cytokine incluent les molécules d'origine bactérienne et virale, les dommages aux cellules ou les menaces à la survie des cellules, comme des toxines ou de bas niveaux d'oxygène. Un autre important régulateur de la production de cytokine est le cerveau qui, à travers les signaux nerveux vers les tissus (principalement via le système nerveux sympathique) ou avec les hormones (comme le cortisol provenant des glandes surrénales) peut activer ou désactiver les cytokines.

Les cytokines sont des molécules protéiniques ayant plusieurs actions, particulièrement sur le système immunitaire. La majorité d'entre elles stimulent le système immunitaire ainsi que les composantes-clés de l'inflammation comme l'œdème, les changements locaux du débit sanguin et la libération d'une seconde vague de molécules inflammatoires. Elles agissent sur presque tous les systèmes physiologiques, incluant le foie où elles stimulent les protéines de la phase aiguë. Cependant, bien que les cytokines partagent plusieurs actions, elles sont très différentes. Certaines sont anti-inflammatoires et inhibent les processus pro-inflammatoires; la plupart agissent localement sur les cellules avoisinantes, alors que d'autres sont relâchées dans la circulation, comme des hormones.

### Stress et système immunitaire

Nous avons tous entendu que le stress et les soucis peuvent diminuer nos défenses et nous rendre malade. Nous commençons maintenant à comprendre non seulement comment le stress peut affecter le cerveau directement en activant l'axe HPA (décrit dans le chapitre précédent), mais aussi comment il peut influencer le système immunitaire sans grande surprise par une route indirecte qui passe aussi par le cerveau. Le stress peut influencer le système immunitaire et sa susceptibilité à la maladie, mais cela dépend du type de stress et comment nous y répondons - certaines personnes profitent du stress et l'utilisent pour mieux performer.

Mais, c'est le type de stress que nous ne pouvons pas gérer qui peut inhiber nos réponses de défense, comme le travail excessif ou des tragédies majeures. Les mécanismes précis liant le stress et le système immunitaire ne sont pas encore bien compris, mais nous savons qu'une caractéristique importante est l'activation de l'**axe hypothalamique-hypophysaire-surrénale** (axe HPA). Une des principales réponses au stress dans le cerveau est l'augmentation de production d'une protéine dans l'hypothalamus appelée **facteur de libération de la corticotropine** ou corticolibérine (en anglais corticotropin-releasing factor; **CRF**). Le CRF parcourt une courte distance de l'hypothalamus à l'hypophyse pour libérer une autre hormone : l'**hormone adrénocorticotrope** (en anglais adrenocorticotrophic hormone; **ACTH**). Cette hormone voyage via la circulation vers les glandes surrénales et stimule la libération des hormones stéroïdiennes (cortisol chez l'humain), qui constituent de puissants suppresseurs de la fonction immunitaire et de l'inflammation. Mais l'histoire semble être plus complexe car il y a d'autres hormones et d'autres éléments nerveux, et nous savons aussi que certaines formes de stress légers peuvent activement améliorer notre fonction immunitaire.

### Réponses inflammatoires et immunitaires dans le cerveau

De récentes recherches ont démontré que plusieurs des molécules de défense comme les cytokines contribuent activement à des maladies du cerveau, par exemple la sclérose en plaque, les accidents cérébraux vasculaires et la maladie d'Alzheimer. Il semble que la surproduction de telles molécules dans le cerveau, particulièrement certaines cytokines, puisse endommager les neurones. De nouvelles stratégies de traitement pour les maladies du cerveau sont en court développement et visent à inhiber les molécules immunitaires et inflammatoires. En somme, la neuroimmunologie - un nouveau venu dans le champ des neurosciences, pourrait fournir certains indices de même que des traitements possibles pour des maladies majeures du cerveau.