

Le contexte immunologique très particulier du système nerveux central

Les réponses immunitaires qui surviennent au sein du système nerveux central (SNC) sont, en règle générale, d'amplitude moindre qu'en périphérie. Le SNC est ainsi très largement perçu comme un sanctuaire immunologique, ce qui est loin d'être exact. Le tissu nerveux peut en effet être le siège de foyers

inflammatoires et de réponses immunitaires, mais leur survenue est modulée par la conjonction de nombreux facteurs anatomiques et moléculaires. Des travaux récents ont, de plus, fait apparaître que le système immunitaire peut avoir un rôle neuroprotecteur.

Dès le début du xx^e siècle, un ensemble d'études utilisant des tumeurs transplantables a révélé le caractère « immuno-privilegié » du tissu nerveux [1, 2] : les greffes de tumeurs ou de tissus embryonnaires allogéniques*, voire même xénogéniques** persistent plus longtemps dans le parenchyme nerveux qu'en périphérie. Récemment, des résultats cliniques expérimentaux obtenus chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la chorée de Huntington ont aussi montré que l'on peut obtenir le maintien d'allogreffes de tissu nerveux fœtal, résultant en des effets bénéfiques au long cours [3, 4, et *m/s* 2000, n° 12, p. 1463]. En revanche, la vascularisation des greffons résulte généralement en un rejet rapide de ceux-ci [1]. De même, les tissus obtenus de donneurs adultes survivent très rarement dans le système nerveux central (SNC) si le receveur ne reçoit pas de traitement immunosuppresseur. Les tissus adultes les mieux tolérés semblent être ceux de certaines glandes endocrines telles que la thyroïde ou les surrénales. D'un point de vue immunologique, les greffons intra-cérébraux persistent dans le parenchyme nerveux parce que leur présence est ignorée plutôt que du fait d'une tolérance

active. En effet, l'immunisation par voie périphérique avec des cellules de même origine que le greffon, que ce soit avant ou après implantation de celui-ci dans le SNC, provoque systématiquement un rejet rapide de celui-ci [5]. De tels rejets, provoqués par une réponse immunitaire induite en dehors du SNC, provoquent une réponse inflammatoire avec affluence lymphocytaire. En revanche, si le rejet survient spontanément, sans immunisation périphérique, les greffons tendent à disparaître lentement, avec une réaction inflammatoire beaucoup moins marquée. L'ensemble de ces travaux ont contribué à démontrer que le SNC est peu favorable au déclenchement de réponses immunitaires. Les expériences de Medawar [2] sont souvent citées comme démonstration de « l'immuno-privilegié inaliénable » du SNC. Le SNC est très largement perçu comme un sanctuaire immunologique, ce qui est pourtant très loin d'être exact. Les résultats de Medawar avaient seulement démontré que des greffons d'origine cutanée étaient rejetés plus tardivement quand ils étaient placés au sein du SNC que lorsqu'ils étaient implantés dans l'épiderme. Ce statut immunologique très particulier du SNC est dû, d'une part à des caractéristiques anatomiques – la présence d'une barrière hémato-encéphalique et l'absence d'un drainage lymphatique conventionnel – et d'autre part à de nombreux facteurs cellulaires et moléculaires qui freinent les réponses immunitaires.

La barrière hémato-encéphalique

L'existence de cette barrière, qui isole le parenchyme nerveux des facteurs diffusibles portés par la circulation sanguine, a été reconnue très tôt grâce à l'absence de marquage cérébral après injection intraveineuse de colorants comme le bleu Evans. Cette imperméabilité est principalement due aux cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux sanguins qui sont unies par des jonctions serrées. A cette paroi vasculaire s'ajoute la lame basale de l'endothélium, les péricytes d'origine hématopoïétique [6], et de nombreux pseudopodes astrocytaires qui entourent étroitement les vaisseaux sanguins cérébraux. La barrière hémato-encéphalique permet l'accumulation dans le liquide interstitiel et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de médiateurs immuno-suppresseurs produits par les cellules nerveuses, dont un des exemples les mieux caractérisés est le TGF- β (*transforming growth factor β*) [7, 8]. En sens inverse, elle empêche la diffusion de facteurs sanguins tels les divers éléments du complément, les immunoglobulines ou encore les cytokines.

Cette barrière empêche également l'intrusion dans le SNC des cellules circulantes du système immunitaire. En revanche, il a été clairement démontré que les lymphocytes T, une fois activés, peuvent pénétrer efficacement dans le parenchyme nerveux (*figure 1*) [9]. S'ils y rencontrent l'antigène dont ils sont spécifiques, ils produiront alors des cytokines pro-

* *Allogéniques* : issues d'individus d'une même espèce, mais génétiquement différents, et donc non histocompatibles.

** *Xénogéniques* : entre espèces différentes, par exemple dans une des études en question, il s'agissait de sarcomes de souris transplantés chez des rats, des cochons et des pigeons.

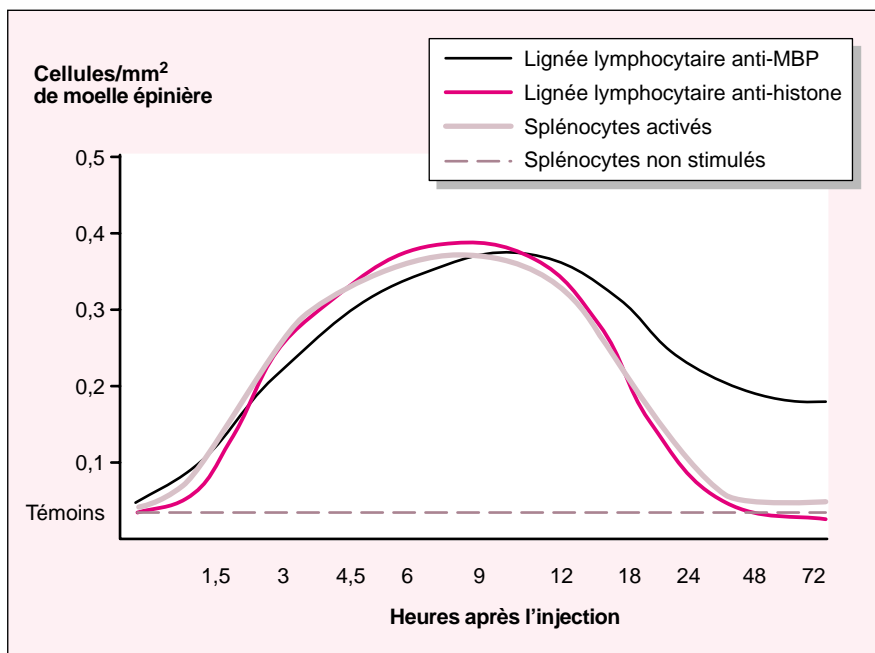


Figure 1. **Pénétration des lymphocytes T dans le système nerveux central.** Les lymphocytes T activés (par la concanavaleine A) peuvent pénétrer efficacement dans le SNC, quelle que soit leur spécificité antigénique, mais ils n'y demeurent au long cours (plus de 24 heures) que s'ils y rencontrent l'antigène dont ils sont spécifiques. Ce n'est le cas, dans ce diagramme montrant le nombre de lymphocytes T présents dans la moelle épinière après injection intra-veineuse chez des rats Lewis, que pour les cellules reconnaissant la protéine basique de la myéline (MBP) (adapté d'après [9]). Après injection de splénocytes non stimulés, la fréquence des lymphocytes est comparable à celle des témoins négatifs non injectés.

inflammatoires. Celles-ci stimulent l'expression par les cellules endothéliales vasculaires de plusieurs molécules d'adhérence : VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) et PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule-1*) [10]. Les récepteurs majeurs de ces molécules, présents sur les cellules immunitaires circulantes, sont respectivement les intégrines VLA-4 (*very late antigen-4*), LFA-1 (*lymphocyte function-associated molecule-1*) et le récepteur de la vitronectine. L'activation des métalloprotéases de la matrice extra-cellulaire, déclenchée par l'engagement de VCAM-1 avec VLA-4, aboutit à une modification de sa composition et de sa structure, déterminant le début de l'invasion du SNC par les leucocytes effecteurs de l'inflammation. Ainsi, le développement d'un foyer inflammatoire, amplifié par la production locale de chimiokines, essentielle-

ment par les cellules endothéliales, peut ainsi aboutir à une rupture de la barrière hémato-encéphalique, et au recrutement massif de leucocytes circulants (figure 2).

Un drainage lymphatique particulier

Dans les organes périphériques, une partie importante des substances libérées dans l'espace inter-cellulaire est drainée par la lymphe vers les ganglions lymphatiques. Dans le SNC, le liquide interstitiel se draine le long des espaces péri-vasculaires, appelés espaces de Virchow-Robin, vers le LCR qui est, lui, résorbé au niveau des sinus veineux arachnoïdiens. L'administration d'antigènes solubles au sein du SNC provoque généralement une réponse humorale au moins comparable aux réponses obtenues par administration périphérique localisée [8]. Ceci peut s'expli-

quer par le fait qu'une proportion non négligeable (10-40%) du LCR aboutit quand même dans les ganglions lymphatiques cervicaux en suivant les racines des nerfs crâniens. Les concentrations élevées d'anticorps qui sont observées dans le LCR après une telle immunisation intraparenchymateuse suggèrent de plus leur sécrétion intra-thécale. Les lymphocytes B seraient donc capables de franchir la barrière hémato-encéphalique et de se différencier en plasmocytes au sein du parenchyme nerveux. Ces anticorps ne déclenchent cependant pas de cascade inflammatoire : l'absence de cellules T empêche en effet une coopération entre cellules B et T, et les différents composants du complément – qui peuvent être synthétisés par la microglie, les astrocytes, les oligodendrocytes et les neurones – ne sont présents qu'à de faibles concentrations au sein du SNC, et sous forme inactive [11]. De plus, l'utilisation de plusieurs lignées de neuroblastome a permis de montrer *in vitro* une expression des inhibiteurs du complément que sont les molécules CD59, le co-facteur membranaire de protéolyse (MCP), l'inhibiteur de C1 (C1-inh) et le facteur H [12].

L'absence de cellules présentatrices d'antigène dans le parenchyme

L'orchestration des réponses immunitaires est régie par les lymphocytes T auxiliaires CD4. Ces lymphocytes T reconnaissent des peptides associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH) par l'intermédiaire de leur récepteur clonotypique (TCR). Les molécules de classe II, qui sont exprimées à la surface de cellules dites « présentatrices d'antigène » (CPA), présentent des peptides dérivés de protéines issues du milieu extra-cellulaire. Les cellules dendritiques sont les CPA les plus efficaces pour l'enclenchement d'une réponse immunitaire, mais ce type cellulaire est absent du parenchyme nerveux. En l'absence d'inflammation, seules de très rares cellules microgliales expriment des molécules de classe II au sein du parenchyme nerveux [13]. En revanche, ces molécules sont exprimées par les macro-

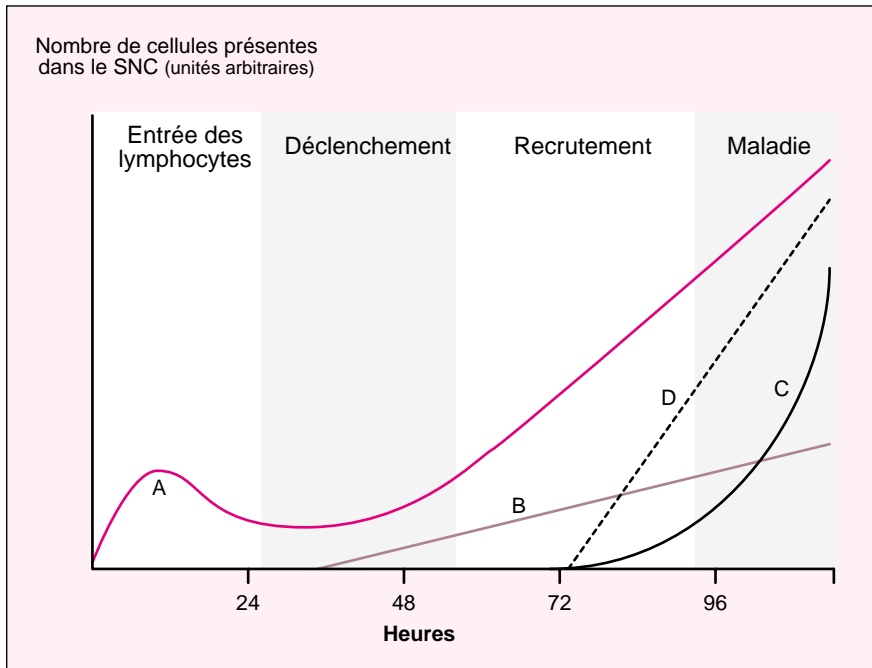


Figure 2. *Cinétique d'apparition dans le parenchyme nerveux (en quatre phases successives) de populations cellulaires inflammatoires à la suite d'un recrutement de lymphocytes T. A. Accumulation de lymphocytes T dans le parenchyme nerveux. B. Recrutement de cellules NK, dont le nombre augmente progressivement tout au long du processus inflammatoire. C. Activation des cellules endothéliales qui aboutit à une rupture de la barrière hémato-encéphalique. D. Recrutement des macrophages. L'arrivée de ces cellules à activité phagocytaire, qui débute sous forme d'agrégats au niveau des espaces péri-vasculaires, marque le début des dommages tissulaires, et donc du processus pathologique (adapté d'après [37]).*

phages/cellules microgliales présents dans les espaces péri-vasculaires des sinus veineux arachnoïdiens, des plexus choroïdes et des micro-vasseaux cérébraux. *In vitro*, les astrocytes peuvent également exprimer des molécules de classe II après traitement avec l'interféron- γ (IFN- γ). En revanche, ils n'expriment pratiquement jamais de molécules de classe II *in vivo* et ils pourraient même avoir un rôle immuno-suppresseur [14]. En résumé, seule la microglie localisée dans les espaces péri-vasculaires peut se comporter en CPA dans le SNC. Si un foyer inflammatoire s'y développe, les cellules microgliales, qui représentent environ 10% de la population cellulaire du tissu nerveux, adoptent alors un phénotype activé, avec une capacité de phagocytose et une expression accrue des molécules de classe II et d'autres molécules co-stimulatrices telles que CD45, B7-1, B7-2, LFA-1, CD40, ICAM-1, VCAM-1. Cette activa-

tion de la microglie en CPA fonctionnelles ne peut cependant survenir que dans un contexte inflammatoire, et après la levée des multiples freins imposés par les différentes cellules du parenchyme nerveux qui synthétisent de nombreuses molécules immuno-suppressives.

Les facteurs moléculaires de l'immuno-suppression

Au sein du tissu nerveux, la présentation de l'antigène aux cellules T est réduite par la conjonction de multiples facteurs immuno-suppresseurs : la diminution de l'expression des molécules du CMH de classe II mais aussi de celles de classe I à la surface des différentes cellules du SNC, la production locale de facteurs solubles, en particulier des cytokines anti-inflammatoires, et l'élimination par apoptose des lymphocytes T infiltrants.

Contrairement aux molécules de classe II, qui sont exprimées spécifiquement à la surface des CPA d'origine hématopoïétique, les molécules du CMH de classe I ont une expression quasi ubiquitaire en dehors du SNC. Leur rôle principal est de présenter aux lymphocytes T cytotoxiques (CTL) des peptides dérivés de protéines intra-cellulaires. Ces CTL, qui portent le marqueur CD8, assurent ainsi une surveillance dirigée contre les agents infectieux à tropisme intra-cellulaire. En cas d'infection d'une cellule par un virus ou par une bactérie, les CTL pourront la détruire afin d'enrayer l'expansion de l'infection.

Les neurones sont particulièrement réfractaires à l'induction de l'expression des molécules de classe I par les cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ , et ne peuvent donc pas être détruits par les CTL, ce qui les rend particulièrement susceptibles aux infections virales persistantes [15]. Cette absence d'expression inducible ne concerne cependant que les neurones matures et électriquement actifs. En effet, le blocage de cette activité électrique par la tétrodoxine restaure la possibilité qu'a l'IFN- γ d'induire l'expression des molécules de classe I dans les neurones [16, 17]. Des études menées sur plusieurs lignées neuronales et chez des souris transgéniques suggèrent que plusieurs boîtes de régulation négative, exerçant une répression active sur la transcription, existent au niveau du promoteur des gènes de classe I [18].

Cependant, il a été très récemment démontré que ces molécules de classe I jouent un rôle dans la formation des connexions neuronales au cours du développement [19]. Ces molécules doivent donc être exprimées à des stades spécifiques du développement dans certains types de cellules nerveuses. Plus tard au cours de la vie, leur expression au niveau de l'hippocampe suggère qu'elles participent à des fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémorisation.

Quant aux trois autres types cellulaires qui constituent le parenchyme nerveux (oligodendrocytes, astrocytes et microglie), ils n'expriment

Tableau I. Liste des principales molécules potentiellement impliquées dans l'immuno-modulation au sein du système nerveux central*.

| Source | | Activité |
|---|--|---|
| Molécules immunomodulatrices | | |
| TGF- β | Astrocytes, microglie | ↓ CMH II sur CPA Inhibe la prolifération et l'activité des cellules B et T |
| IL-10 | Lymphocytes T (Th2), cellules B, monocytes, astrocytes, microglie | Inhibe l'activation des macrophages ↓ CMH II sur CPA |
| IL-1 | Nombreux types cellulaires, y compris microglie, astrocytes et neurones | Stimule l'activation lymphocytaire et l'inflammation ↑ PGE2 et ICAM1 par les cellules endothéliales Avec IL-6, IL-10 et TNF- α : ↑ sécrétion ACTH et CRH par l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien |
| IL-6 | Nombreux types cellulaires, y compris microglie, astrocytes, lymphocytes T (Th2), cellules B | Stimule la différenciation des cellules B et T |
| IFN- β | Majorité des cellules somatiques | ↑ CMH I, ↓ CMH II sur les astrocytes ↓ activité des métalloprotéases de la matrice extra-cellulaire |
| IFN- γ | Lymphocytes, neurones | ↑ CMH I sur toutes les cellules nerveuses, sauf les neurones électriquement actifs, ↑ CMH II sur les astrocytes, la microglie, les péricytes et les cellules endothéliales ↑ molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales |
| TNF- α | Leucocytes et cellules nerveuses | ↑ CMH II sur les astrocytes, ↑ molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales, cytotoxique, pour oligodendrocytes |
| Chimiokines | Cellules endothéliales et gliales | Chimio-attractants leucocytaires |
| GM-CSF, M-CSF | Diverses cellules activées, y compris cellules endothéliales et astrocytes | Maturation et activation microgliale |
| FasL | Surface des neurones, oligodendrocytes, astrocytes | Induit l'apoptose des lymphocytes T activés |
| CD 59, MCP, C1-inh., facteur H | Cellules nerveuses | Inhibiteurs du complément |
| Gangliosides (GT1b) | Surface des neurones, oligodendrocytes, astrocytes | ↓ CMH II et I sur les astrocytes ↓ transcription IL-2 et IFN- γ dans les lymphocytes T et inhibe leur prolifération |
| Neuromédiateurs | | |
| Glutamate | Neurones | ↓ CMH II sur les astrocytes mais pas sur la microglie |
| ACTH, CRH | Axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien | Inhibe l'activité du système sympathique et l'activité des cellules NK |
| Catécholamines | Neurones sympathiques | ↓ CMH II sur les astrocytes, ↑ CMH II sur les cellules endothéliales |
| Somatostatine | Diverses cellules nerveuses et /ou immunitaires | Action anti-inflammatoire |
| α -MSH | | |
| Substance P, β -endorphine, VIP, CGRP | Diverses cellules nerveuses et /ou immunitaires | ↑ IL-1, ↑ IL-6 |
| Neurotrophines | | |
| NGF, NT-3 | Neurones et leucocytes | ↓ CMH II sur la microglie Les neurotrophines protègent les cellules nerveuses contre des substances cytotoxiques comme le TNF- α |
| BDNF | Neurones, lymphocytes T et B activés, monocytes | |

* Les références bibliographiques de ces divers résultats peuvent être obtenues par e-mail auprès d'E. Joly (atn@cict.fr).

↑ : accroissement de l'expression. ↓ : diminution de l'expression; CM-CSF : *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*; M-CSF : *macrophage colony stimulating factor*; MCP : membrane cofactor protein; ACTH : adrenocorticotrop hormone; CRH : corticotropin-releasing hormone; α -MSH : α melanocyte-stimulating hormone; VIP : vasoactive intestinal peptide; CGRP : calcitonin-gene related peptide; NGF : *nerve growth factor*; NT3 : neurotrophin-3; BDNF : *brain-derived neurotrophic factor*; MEC : matrice extracellulaire; PGE2 : prostaglandin E2; ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1; CPA : cellule présentatrice d'antigène.

des molécules de classe I que lorsqu'ils sont placés en culture *in vitro*. L'absence d'expression de ces molécules *in vivo* est donc due à des facteurs présents dans l'environnement du tissu nerveux. Ces facteurs sont potentiellement solubles, ou présents à la surface des cellules, voire de la matrice extra-cellulaire [20]. Ils sont ainsi susceptibles de participer à l'immuno-suppression du SNC (Tableau 1). Il est toutefois bon de souligner que l'effet propre de chacune de ces molécules *in vivo* est extrêmement difficile à appréhender par des études sur des cultures de cellules isolées et donc en dehors du microenvironnement cérébral.

Un autre facteur important dans le contrôle des réponses inflammatoires est l'élimination par apoptose de nombreux lymphocytes T activés ayant pénétré dans le tissu nerveux. En effet, ceux-ci expriment le récepteur Fas/Apo 1 (CD95), qui reconnaît le ligand FasL (CD95L) situé à la surface de la plupart des cellules du parenchyme nerveux [21, 22]. La mort par apoptose des lymphocytes T entraîne la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β dans le milieu extra-cellulaire [23, 24]. L'action conjuguée de ces deux cytokines renforce l'immuno-suppression en inhibant la fonction cytotoxique des lymphocytes T. Les résultats expérimentaux montrent donc une relation étroite entre apoptose et tolérance immunitaire [25]. Le TGF- β et l'IL-10 ne sont cependant pas les seuls facteurs capables de supprimer l'activité des lymphocytes T, et d'autres effecteurs comme les neuropeptides ou les protéoglycanes contribuent aussi au statut « immunologiquement privilégié » du SNC. Leurs natures moléculaires précises et leurs modes d'action restent cependant à caractériser [7, 20, 26].

Perspectives cliniques

Le statut immunitaire très particulier du SNC est donc la conséquence de mécanismes régulateurs multiples (figure 3). Leur nombre et leur complexité renforcent l'idée d'une sélection naturelle ayant abouti à limiter la survenue de phénomènes inflammatoires au sein du parenchyme ner-

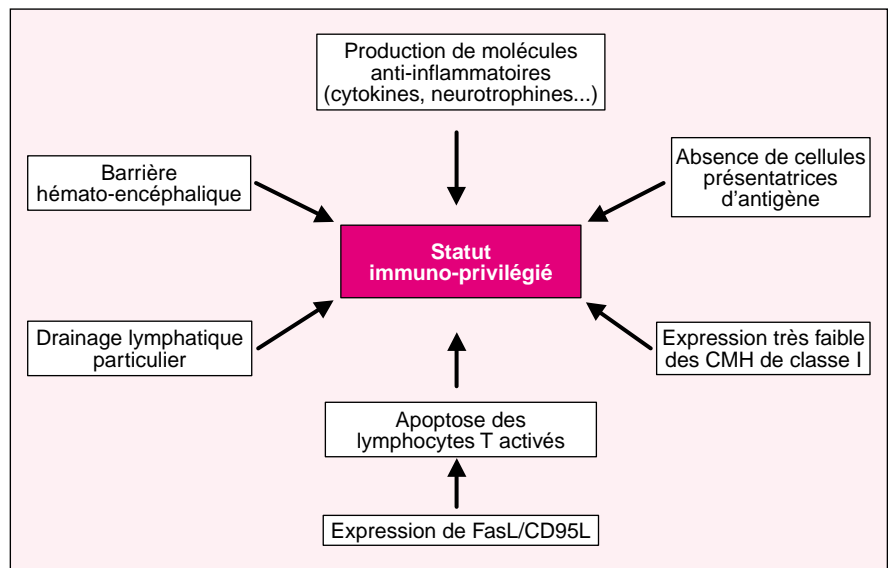


Figure 3. Mécanismes potentiellement impliqués dans le statut « immuno-privilégié » du système nerveux central.

veux. Le contre-coup de cet isolement immunologique relatif du SNC est de faciliter la survenue de pathologies auto-immunes. Les lymphocytes réagissant contre des auto-antigènes propres au tissu nerveux peuvent en effet échapper à la sélection négative qui intervient au niveau du thymus et dans les tissus périphériques. L'apparition de foyers inflammatoires dans le tissu nerveux est ainsi susceptible de déclencher une activation de ces lymphocytes auto-réactifs. Dans le contexte d'une prédisposition génétique, l'émergence de ces lymphocytes activés qui réagissent contre des antigènes du tissu nerveux pourra aboutir à une pathologie auto-immune, dont la sclérose en plaques (SEP) est l'exemple le plus marquant. L'identification des molécules du CMH de classe II HLA-DR2 comme un facteur de risque important de cette maladie suggère que les lymphocytes T CD4⁺ jouent un rôle majeur dans cette pathologie. Les études menées chez l'homme et sur un modèle animal de SEP, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, ont permis d'identifier les lymphocytes responsables des foyers inflammatoires aboutissant aux lésions démyélinisantes [27, 28]. Ce sont des lymphocytes T CD4⁺ de phénotype Th1, c'est-à-dire sécrétant une batterie de cytokines qui tendent à favoriser une réponse immunitaire de type cellulaire plutôt qu'humorale.

D'autre part, dans un autre modèle animal de la SEP, l'encéphalomyélite démyélinisante provoquée par le virus de Theiler, les molécules de classe I et de classe II du CMH jouent toutes deux un rôle dans la réponse antivirale [29], mais le développement de déficits neurologiques dépend principalement de l'expression des molécules de classe I [30]. Un meilleur contrôle des phénomènes immunologiques au sein du SNC pourrait contribuer au développement de thérapies plus efficaces non seulement pour la SEP, mais également pour d'autres pathologies d'origine non auto-immune, mais dont la pathogénie implique des phénomènes inflammatoires, comme la maladie d'Alzheimer [31].

Si le développement de foyers inflammatoires a longtemps été perçu comme forcément néfaste au bon fonctionnement du tissu nerveux, des travaux récents suggèrent que le système immunitaire peut également avoir des effets trophiques importants sur le tissu nerveux. Ainsi, les anticorps peuvent participer à la neutralisation de certaines infections virales sans provoquer de cytotoxicité apparente [32]. Dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer, la vaccination des souris par le peptide amyloïde bêta permet leur protection [33]. La vaccination de rats avec la protéine basique de la myéline provoque une

meilleure récupération après lésion traumatique de la moelle épinière [34]. Les auto-anticorps naturels semblent également avoir un effet bénéfique sur la survie et la prolifération des oligodendrocytes [35]. Enfin, au cœur même des foyers inflammatoires d'origine auto-immune ou infectieuse, les lymphocytes T ont eux-mêmes un important effet neuroprotecteur au travers de la production de certaines neurotrophines [37].

Conclusions

La caractérisation approfondie des mécanismes immuno-modulateurs dans le tissu nerveux permettrait d'envisager différentes applications thérapeutiques. Par exemple, l'identification de molécules effectrices devrait permettre l'utilisation de composés pharmacologiques ayant une activité agoniste ou antagoniste. Dans le cadre d'une lutte contre un processus infectieux, tel une persistance virale (virus de la rougeole, herpès, VIH), une levée temporaire de l'immuno-suppression pourrait être bénéfique. En revanche, l'utilisation d'agonistes serait à envisager dans le cadre du traitement de pathologies auto-immunes comme la SEP, ou dans une perspective de thérapie cellulaire avec un matériel non-histocompatible. A l'heure actuelle, il semble que les expériences de xénotransplantation présentent des risques mal définis, mais que les greffes de cellules d'origine humaine (en dehors des cellules nerveuses fœtales, déjà utilisées) pourraient faire partie de l'arsenal médical dans un futur relativement proche. La récente identification de cellules souches dans le SNC adulte, et la possibilité d'obtenir *in vitro* de larges quantités de ces cellules capables de régénérer les éléments neuronaux et gliaux du parenchyme nerveux, permettent d'envisager leur transplantation dans le cas d'affections neurodégénératives telles les maladies de Parkinson ou de Huntington. Il paraît donc évident que la connaissance approfondie des mécanismes physiologiques et physiopathologiques gouvernant les réponses immunitaires dans le tissu nerveux est nécessaire pour développer à bon escient de nouvelles approches thérapeutiques ■

Pierre Lau
Etienne Joly

Cnrs UPR 2163, IFR 30, CHU Purpan, 31300 Toulouse, France.

RÉFÉRENCES

1. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. *Adv Immunol* 1977; 25: 1-54.
2. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948; 29: 58-69.
3. Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP, Brugieres P, Lefaucheur JP, Bourdet C, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000; 356: 1975-9.
4. Piccini P, Brooks DJ, Bjorklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1137-40.
5. Lund RD, Banerjee R. Immunological considerations in neural transplantation: In S.B. Dunnett and A. Bjorklund, eds. *Neural Transplantation, a practical approach*, S.B. Oxford University Press: Oxford, UK, 1992: 161-76.
6. Thomas WE. Brain macrophages: on the role of pericytes and perivascular cells. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 31: 42-57.
7. Taylor AW, Streilein JW. Inhibition of antigen-stimulated effector T cells by human cerebrospinal fluid. *Neuroimmunomodulation* 1996; 3: 112-8.
8. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today* 1992; 13: 507-12.
9. Hickey WF, Hsu BL, Kimura H. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosci Res* 1991; 28: 254-60.
10. Archelos JJ, Previtali SC, Hartung HP. The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci* 1999; 22: 30-8.
11. Gasque P, Dean YD, McGreal EP, Van-Beek J, Morgan BP. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology* 2000; 49: 171-86.
12. Thomas A, Gasque P, Vaudry D, Gonzalez B, Fontaine M. Expression of a complete and functional complement system by human neuronal cells *in vitro*. *Int Immunol* 2000; 12: 1015-23.

13. Perry VH, Andersson PB, Gordon S. Macrophages and inflammation in the central nervous system. *Trends Neurosci* 1993; 16: 268-73.
14. Aloisi F, Serafini B, Adorini L. Glia-T cell dialogue. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 111-7.
15. Joly E, Mucke L, Oldstone MB. Viral persistence in neurons explained by lack of major histocompatibility class I expression. *Science* 1991; 253: 1283-5.
16. Neumann H, Schmidt H, Cavalie A, Jenne D, Wekerle H. Major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in single neurons of the central nervous system: differential regulation by interferon (IFN)-gamma and tumor necrosis factor (TNF)-alpha. *J Exp Med* 1997; 185: 305-16.
17. Neumann H, Cavalie A, Jenne DE, Wekerle H. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995; 269: 549-52.
18. Murphy C, Nikodem D, Howcroft K, Weissman JD, Singer DS. Active repression of major histocompatibility complex class I genes in a human neuroblastoma cell line. *J Biol Chem* 1996; 271: 30992-9.
19. Huh GS, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ. Functional Requirement for Class I MHC in CNS Development and Plasticity. *Science* 2000; 290: 2155-9.
20. Lindsey JW. An alkali-soluble factor present in normal brain tissue inhibits antigen-specific lymphocyte proliferation. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 76-83.
21. Flugel A, Schwaiger FW, Neumann H, et al. Neuronal FasL induces cell death of encephalitogenic T lymphocytes. *Brain Pathol* 2000; 10: 353-64.
22. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995; 270: 1189-92.
23. Chen JJ, Sun Y, Nabel GJ. Regulation of the proinflammatory effects of Fas ligand (CD95L). *Science* 1998; 282: 1714-7.
24. Li XC, Wells AD, Strom TB, Turka LA. The role of T cell apoptosis in transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 522-7.
25. Moalem G, Monsonego A, Shani Y, Cohen IR, Schwartz M. Differential T cell response in central and peripheral nerve injury: connection with immune privilege. *FASEB J* 1999; 13: 1207-17.
26. Hirschberg DL, Schwartz M. Macrophage recruitment to acutely injured central nervous system is inhibited by a resident factor: a basis for an immune-brain barrier. *J Neuroimmunol* 1995; 61: 89-96.
27. Becher B, Prat A, Antel JP. Brain-immune connection: immuno-regulatory properties of CNS-resident cells. *Glia* 2000; 29: 293-304.

RÉFÉRENCES

28. Cossette P, Duquette P, Antel JP. Le rôle des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques. *Med Sci* 1998; 14: 37-44.
29. Njenga MK, Murray PD, McGavern D, Lin X, Drescher KM, Rodriguez M. Absence of spontaneous central nervous system remyelination in class II-deficient mice infected with Theiler's virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 78-91.
30. Rivera-Quinones C, McGavern D, Schmelzer JD, Hunter SF, Low PA, Rodriguez M. Absence of neurological deficits following extensive demyelination in a class I-deficient murine model of multiple sclerosis. *Nat Med* 1998; 4: 187-93.
31. Johnstone M, Gearing AJ, Miller KM. A central role for astrocytes in the inflammatory response to beta-amyloid; chemokines, cytokines and reactive oxygen species are produced. *J Neuroimmunol* 1999; 93: 182-93.
32. Levine B, Hardwick JM, Trapp BD, Crawford TO, Bollinger RC, Griffin DE. Antibody-mediated clearance of alphavirus infection from neurons. *Science* 1991; 254: 856-60.
33. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, *et al*. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-7.
34. Hauben E, Butovsky O, Nevo U, Yoels E, Moalem G, Agranov E, *et al*. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci* 2000; 20: 6421-30.
35. Warrington AE, Asakura K, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Kaveri SV, *et al*. Human monoclonal antibodies reactive to oligodendrocytes promote remyelination in a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6820-5.
36. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 161-6.
37. Hickey WF. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin Immunol* 1999; 11: 125-37.

TIRÉS À PART

E. Joly.

