



HAL
open science

Chassés-croisés entre les concepts d'inflammation, de glie et de microglie

Jean-Gaël Barbara

► **To cite this version:**

Jean-Gaël Barbara. Chassés-croisés entre les concepts d'inflammation, de glie et de microglie. La Lettre - Société des Neurosciences, 2019. hal-03110715

HAL Id: hal-03110715

<https://hal.science/hal-03110715>

Submitted on 14 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CHASSÉS-CROISÉS ENTRE LES CONCEPTS D'INFLAMMATION, DE GLIE ET DE MICROGLIE

JEAN-GAËL BARBARA (UPMC, UMR CNRS 8246 & Sorbonne Paris Cité, Paris Diderot, CNRS UMR 7219)

L'inflammation, concept central de la médecine

L'inflammation, concept central de la médecine depuis l'Antiquité, a pris une importance croissante dans les doctrines médicales du Moyen-âge, en suivant les textes de Galien (129-200/216 après J.C.). D'après un texte célèbre de Celse (II^e siècle après JC), l'inflammation se caractérise par une rougeur (*rubor*), une chaleur (*calor*), un gonflement (*tumor*), une douleur (*dolor*) et une lésion fonctionnelle (*functio laesa*). Aux XVIII^e et XIX^e siècles, les signes multiples de l'inflammation sont observés et étudiés lors d'autopsies d'individus ayant succombé à des processus morbides encore mal compris. Dans les années 1870, l'analyse anatomopathologique se concentre sur le concept d'inflammation dans la perspective de recherche d'affinités entre les différentes membranes du corps humain, sièges d'une inflammation pouvant se propager de l'une à l'autre. De tels travaux sont le fruit de l'école londonienne de John Hunter (1728-1793), notamment James Carmichael Smyth (1746-1821) (1-3), et en France, ceux de Philippe Pinel et de Xavier Bichat. Les membranes en continuité s'enflammant d'une même manière sont alors considérées comme un même et unique *tissu*.

Le nouveau concept de *tissu* est ainsi défini d'une manière qui utilise à la fois les données de l'anatomie, de la physiologie et de la pathologie, dans une perspective qui révolutionne la médecine¹ et qui est décrite par le terme d'« anatomie générale » (4). On se concentre en effet alors sur les caractères *généraux* des différents types de tissus du corps humain. On a ici une première étape au cours de laquelle le concept d'inflammation est utilisé pour définir des entités principalement et initialement décrites de manière anatomique.

À ce stade, le concept de tissu ne semble pas entraîner une modulation rapide du concept d'inflammation et la théorie de l'inflammation continue de faire débat, les différentes écoles divergeant dans leurs opinions sur les causes du processus et le rôle des vaisseaux sanguins, comme celle de Bichat ou celle de l'école d'anatomopathologie de Vienne de Karel Rokitsky.

L'inflammation vue au microscope

À l'avènement de la théorie cellulaire (Theodor Schwann, 1849), et surtout de la pathologie cellulaire (Rudolf Virchow, 1858), l'inflammation est de nouveau un thème de recherche favori des médecins. Mais cette fois, ces derniers sont armés du microscope. Les recherches d'anatomopathologie micros-

copique, d'abord combattues en France à Paris, comme en son temps la doctrine de la circulation sanguine de William Harvey, se multiplient et sont en partie consacrées aux tissus enflammés, les médecins se concentrant alors sur les modifications morphologiques des cellules et leur multiplication². Les observations de Virchow dans ce domaine vont alors modifier sa propre théorie de l'inflammation. Cette théorie n'est alors pas unifiée et elle connaît de multiples variantes tout au long du XIX^e siècle. En France, par exemple, le médecin François Broussais adopte une théorie s'inspirant de celle de Bichat, selon laquelle l'inflammation est due à un accroissement de la sensibilité des fins vaisseaux (sanguins et lymphatiques) des tissus, qui module la nature et la quantité des liquides (sang, lymphe) qui y circulent et les traversent. Mais, pour Broussais, il s'agit là surtout d'une irritation inflammatoire des tissus qui engendre une lésion fonctionnelle.

Virchow est proche de ce point de vue, mais sa propre théorie distingue différentes inflammations selon des critères cellulaires et non plus seulement tissulaires. C'est ainsi qu'il définit une « inflammation parenchymateuse », sans sécrétion, caractérisée par un accroissement de la masse des tissus par multiplication cellulaire. Cette distinction l'amène à étudier les altérations cellulaires dans l'inflammation des membranes séreuses, et notamment l'épaississement des vaisseaux sanguins, un « processus morbide » considéré comme totalement absent dans les épithéliums.

Or Virchow observe que ces altérations semblent similaires à celles observées dans l'épendyme. Ceci l'amène à modifier sa conception même de l'épendyme, en ne la considérant non plus comme un simple épithélium, recouvrant les fibres nerveuses, mais comme une membrane séreuse, c'est-à-dire une couche « épithéliale » accompagnée d'une couche mésenchymateuse de tissu conjonctif (on parle aujourd'hui d'un mésothélium constitué d'une couche simple et pavimenteuse de cellules). C'est là le point de départ de la réflexion de Virchow qui le met sur la voie du concept de *glie*.

L'ancienne conception de l'épendyme reposait sur un principe anatomique selon lequel les tissus en continuité horizontale, c'est-à-dire par exemple les membranes juxtaposées sur un même plan comme les différentes muqueuses des voies respiratoires, sont de même nature. Or l'épendyme étant en continuité apparente avec la dure-mère et l'arachnoïde, elle était alors considérée, selon ce principe, comme une membrane épithéliale simple.

En rompant avec ce principe, et en changeant de point de vue, Virchow se met encore sur la voie du concept de glie. Il propose de justifier le fait de considérer l'épendyme comme une membrane séreuse en abandonnant le principe de continuité anatomique horizontal (épendyme, dure-mère, arachnoïde) et en prônant le principe de continuité anatomique vertical, selon lequel on considère comme un même tissu différentes couches cellulaires juxtaposées verticalement. Selon ce principe, l'analyse des cellules dans l'épaisseur d'un tissu permet de déceler des gradients morphologiques et de relativiser les anciennes distinctions entre des couches qui n'apparaissent franches qu'à l'œil nu. C'est en étu-

¹L'ancienne médecine étant essentiellement une médecine des organes.

²Pour la France, on mentionne deux jeunes médecins, adeptes de R. Virchow, Louis Ranvier et Victor Cornil.



diant la structure microscopique du cartilage que Virchow propose que ce tissu est structuré par des couches qui s'entremêlent: « Il est enfin des points où il est impossible de dire: là commence tel élément, là finit tel autre; les éléments sont directement en rapport les uns avec les autres, et l'on ne peut voir la ligne de séparation des membranes » (5, p. 40). À partir de cette conception il fait un parallèle entre la structure du cartilage et celle de l'épendyme: « Il est inutile de discuter quelle est la nature de la membrane recouvrant le cartilage, puisque le cartilage lui-même s'étend jusqu'à la surface la plus extérieure de l'articulation. Aucune partie de l'arachnoïde ou de la pie-mère ne va former le plancher du ventricule » (5, p. 231).

On voit bien dans ce rationalisme cellulaire de Virchow comment une réflexion sur la théorie cellulaire de l'inflammation module un concept anatomique, de la même manière que l'étude de l'inflammation avait donné naissance au concept de tissu chez Bichat. Virchow, amené à reconsidérer l'épendyme comme une membrane séreuse, considère alors que la couche des cellules de l'épendyme n'est que la partie « épithéliale » d'une membrane séreuse dont la partie profonde serait constituée d'une couche conjonctive intercalée, et non décrite précédemment, entre l'« épithélium » et le tissu nerveux, avec lequel elle semble se mêler.

À ce stade, Virchow va reprendre sans les citer, les idées de l'anatomopathologiste de Vienne, Karel Rokitansky qui, en étudiant lui aussi les altérations pathologiques de l'épendyme, est arrivé à la conclusion qu'il s'agissait d'un tissu conjonctif servant à lier les éléments nerveux. Pour Virchow: « Cette propriété particulière de l'épendyme de se continuer avec la masse interstitielle, et de se distinguer par là des autres espèces du tissu conjonctif, m'a conduit à lui donner un nouveau nom, celui de névroglie » (5, p. 232)³. C'est cette phrase qui introduit en 1858 le terme de glie, suite aux premières observations de 1846.

Renouveau du concept d'inflammation

Dans un mouvement épistémologique contraire, Virchow est amené à redéfinir le concept d'inflammation en considérant, d'un point de vue général, qu'il s'agit d'un processus de nutrition altérée des cellules dont le nombre et les productions sont accrus. C'est là une théorie de l'inflammation qui vaut aussi selon lui pour certaines affections du système nerveux. Quelques décennies plus tard, le concept d'inflammation est encore radicalement changé avec les travaux d'Élie Metchnikov. Ce savant russe découvre en 1882 la mobilité des leucocytes dans les réactions de défense des vertébrés et la phagocytose. Devenu pasteurien, Metchnikov reformule à Paris la théorie de l'inflammation, à partir de ses propres travaux. Les théories les plus acceptées de Virchow et de Cohnheim sont, pour lui, fausses. Le premier a tort de considérer que la cause de l'inflammation est un problème de nutrition des tissus, néfaste et destructeur pour l'organisme. Le second se trompe également en reprenant les grands traits de la

théorie de Bichat – pourtant objectivée par les observations remarquées de Metchnikov sur la migration des leucocytes à travers la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins – en considérant que l'inflammation est une réaction essentiellement vasculaire. Metchnikov reconnaît cette réaction de l'endothélium, mais pour lui la réaction principale de défense de l'organisme est, chez les vertébrés, une migration des leucocytes dans les tissus par chimiotactisme, un concept qui s'applique à certaines pathologies infectieuses du système nerveux central (6).

Cependant, les leucocytes ne sont pas les seules cellules du système nerveux central à avoir un rôle de défense par phagocytose. À partir des observations de Virchow, nombreux ont en effet été les histologistes à rechercher les entités cellulaires gliales et présentant des caractères propres avec des granulations et des appendices amiboïdes, et ce avant la proposition du concept de phagocytose par Metchnikov. Ce concept en place, Nissl propose en 1903 que des cellules de la glie puissent avoir une fonction de phagocytose (7, p. 331). Et c'est à partir de ces années, que l'on commença également à suspecter que les cellules de la glie puissent être impliquées dans certaines pathologies mentales (7, p. 334)⁴.

De nouvelles cellules gliales

Parallèlement à ces recherches, le médecin écossais, William Ford Robertson (1900), puis l'histologiste espagnol, élève de Ramón y Cajal, Pío del Río Hortega (1919), créent une subdivision nouvelle parmi les cellules gliales, en identifiant une sorte de glie d'origine mésodermique, la mésoglie de Robertson, identifiable en partie à la microglie définie par del Río Hortega⁵. Cette nouvelle glie correspond à ce que Ramón y Cajal pensait être un troisième élément du système nerveux central, selon lui ni neuronal ni glial, en raison d'une déficience de sa méthode de coloration. Del Río Hortega montre, avec une méthode peu reproductible, que ce troisième élément comprend les oligodendrocytes et la microglie d'origine mésodermale. À partir des travaux de Pío del Río Hortega, et avec ses nouvelles méthodes de coloration, l'étude histologique de la microglie va rapidement aboutir à l'idée que ces petites cellules n'ont pas de rôle de soutien, mais qu'elles subissent de profonds remaniements morphologiques dans les conditions pathologiques et que certaines sont capables de phagocytose. Ces nouvelles données amènent progressivement elles-aussi un profond remaniement du concept d'inflammation du système nerveux. Puisque les cellules de la microglie changent de formes et semblent directement impliquées dans les mécanismes de défense et d'inflammation du système nerveux central, cette inflammation pourrait être définie non plus seulement par une invasion massive de leucocytes traversant la barrière hématoencéphalique, mais

³On trouve le terme *Neuroglia* dans l'édition allemande.

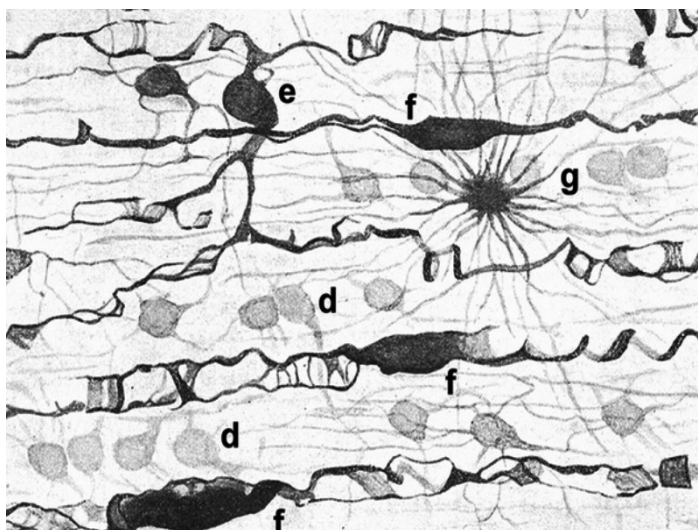
⁴William Ford Robertson et Alois Alzheimer.

⁵Contrairement à del Río Hortega, Robertson ne distingue pas les oligodendrocytes des cellules d'origine mésodermale. Voir José R. Iglesias-Rozas, Manuel Garrosa, *Río-Hortega's Third Contribution to the Morphological Knowledge and Functional Interpretation of Oligodendroglia*, London, Elsevier, 2013.

dans des cas moins sévères par une activation de la microglie. Del Río Hortega a défini précisément, entre 1919 et 1921, les changements morphologiques particuliers de la microglie en fonction du degré d'inflammation dans le cerveau (8). Cependant, ce nouveau concept d'inflammation du système nerveux central, ou neuroinflammation – un terme dont l'usage ne se répand que dans les années 1980 –, émergea très lentement. Longtemps encore après les observations de Del Río Hortega, on considéra que les cellules de la microglie n'étaient que des sortes d'équivalents de macrophages pour le système nerveux central, avec une fonction équivalente au système réticuloendothélial – le système réticulo-histiocytaire – proposé par Ludwig Aschoff à partir de 1924.

Le nouveau champ de la neuroinflammation

Ce n'est qu'au cours des années 1990 que les études sur les caractères de l'inflammation dans le système nerveux central explosèrent durablement, même si cette thématique avait déjà été abordée au tournant du XX^e siècle. Entre ces deux moments, on vit apparaître sur ce thème des études d'anatomopathologie, puis au cours des années 1980, des études biochimiques de dosages d'immunoglobulines, d'autres sur les modifications morphologiques de la microglie ou les migrations de cellules du sang dans le cerveau. L'essor de la biologie moléculaire permit de quantifier l'expression



Légende - Matière blanche de la moelle épinière colorée par la méthode de Golgi-Hortega montrant des oligodendrocytes (1-f) et des astrocytes (g). Del Río Hortega, P. Mem. Real Soc. Esp. Hist. Nat., 14, 5-122, 1928.

de gènes impliqués dans l'inflammation. Certaines de ces études marquaient un premier tournant discret vers la prise en compte d'un concept moderne biochimique de l'inflammation, tel qu'il se dessinait déjà dans les années 1940 (10) à propos de substances putatives, mal purifiées, actives sur les globules blancs par chimiotactisme et sur la perméabilité des vaisseaux, comme la *leucotaxine*.

Ce n'est qu'à partir des années 1980 que l'on vit apparaître des études, issues de programmes de recherche différents,

consacrée à l'étude cellulaire et moléculaire de l'inflammation du système nerveux et de la régulation de la réaction immunitaire par le système nerveux. Le cadre théorique de l'un de ces programmes se dessina à la fin des années 1970 à partir des recherches de H. Besedovsky et de E. Sorkin, consacrée aux liaisons fonctionnelles entre le système neuro-endocrinien et le système immunitaire au cours du développement et dans des conditions pathologiques (9). Ces chercheurs supposaient alors que toute réaction immunitaire était nécessairement accompagnée d'une réaction parallèle du système neuro-endocrinien, avec des liaisons fonctionnelles réciproques. Les études de ce programme de recherche aboutirent à la nouvelle discipline de la *neuroimmunologie*, en parallèle de la *psychoneuroimmunologie* centrée sur le rôle du psychisme dans les réactions immunitaires.

En France, Claude Kordon, un neuroendocrinologue du Collège de France, élève de Jacques Benoit, fut l'un des premiers à entrer dans ce domaine international (10), encouragé, selon lui, par le colloque d'animation de la recherche, organisé en 1986 par le conseil scientifique de l'INSERM (Philippe Lazar). Claude Kordon contribua à ce domaine de recherche en étudiant notamment les fonctions des cytokines et les chémokines dans l'inflammation.

Ce domaine de recherche avait pris au cours des années 1980 une grande importance à l'échelle internationale avec des découvertes capitales. C'est par exemple en étudiant les interactions croisées entre la réaction immunitaire et la libération de corticostéroïdes que Besedovsky découvrit chez le rat que l'injection de composés provenant de cultures de leucocytes augmentait la concentration sanguine d'ACTH, une hormone sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulant la glande corticosurrénale, et de corticostérone, en identifiant l'agent responsable comme étant l'interleukine-1 agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette découverte établissait ainsi la fonction d'une cytokine pro-inflammatoire dans le système nerveux central.

Une autre voie de recherche consacrée à l'étude cellulaire et moléculaire de l'inflammation du système nerveux, elle aussi des années 1980, convergea vers le même type de recherches. Chez les patients atteints de sclérose en plaques, des lymphocytes T avaient été observés en nombre dans les lésions nerveuses. La purification des interleukines 1 et 2, au début des années 1980, permit d'obtenir des anticorps, ce qui permit de démontrer la présence d'interleukine 2 dans ces lésions et l'activation *in situ* des lymphocytes T.

Dans leur ensemble, ces premières études des années 1980, consacrées à la présence et aux actions des cytokines dans le système nerveux central, y compris dans les structures cérébrales, se multiplièrent au point de révolutionner bientôt le concept d'inflammation du système nerveux central. Les premières revues importantes sur le sujet apparurent au milieu des années 1990. La jonction fut alors faite avec les études antérieures sur l'activation de la microglie, car l'on

démontra par exemple que l'interleukine-1 est libérée par la microglie et l'on intégra les données morphologiques et biochimiques des signalisations intercellulaires impliquant la microglie dans un schéma global d'inflammation du système nerveux.

On distinguait alors un concept de neuroinflammation des méninges et des ventricules qui pouvait être induite par l'interleukine-1 ou le TNF- α et une neuroinflammation *parenchymateuse*, dont le terme renvoie à celui de Virchow, caractérisée par l'activation de la microglie et qui se manifeste par des remaniements morphologiques et par la production d'interleukine-1 ou de TNF- α dont les actions encore mal comprises à ce stade semblaient liées aux vaisseaux, à la barrière hématoencéphalique, aux neurones et aux astrocytes.

L'année 1995 marque donc le début d'une phase exponentielle d'études consacrée au nouveau concept de *neuroinflammation* qui se concentraient désormais sur les interactions cellulaires – avec la microglie en position centrale – et le « langage des cellules », une expression forgée par Claude Kordon et qui lui servit déjà de titre à son ouvrage de 1991. À travers ces chassés-croisés historiques entre les concepts d'inflammation, de glie et de microglie, la leçon épistémologique est qu'un concept n'évolue jamais de manière isolée, comme l'avait déjà analysé Georges Canguilhem à propos du concept de réflexe. Dans notre histoire, à plusieurs reprises, un concept physiologique permet de redéfinir un concept morphologique de telle manière que le premier s'en trouve lui-même profondément remanié. Les concepts évoluent d'une manière concertée entre différents champs, différentes disciplines, en interactions réciproques avec d'autres, tantôt morphologiques, tantôt fonctionnels, qui constituent ensemble un même langage, un même rationalisme biologique qui évolue lui-même sans cesse par de nouvelles approches.

jean-gael.barbara@upmc.fr

RÉFÉRENCES

- (1) James Carmichael Smyth, Of the different kinds or species of inflammation, and of the causes to which they may be ascribed, Medical Communications, vol. 2, Londres, 1790.
- (2) O. Keel. La généalogie de l'histopathologie. Paris, Vrin, 1979.
- (3) O. Keel. 1982, Les Études philosophiques, 1, 37-62.
- (4) J.G. Barbara, Biological generality and general anatomy from Xavier Bichat to Louis Antoine Ranvier, K. Chemla, R. Chorlay, D. Rabouin, (éds.), The Oxford Handbook of Generality in Mathematics and the Sciences, Oxford UP, 2016.
- (5) R. Virchow, La Pathologie Cellulaire, Paris, Baillière, 1861.
- (6) É. Metchnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, faites à l'Institut Pasteur en avril et mai 1891, Paris, Masson, 1892.
- (7) P. Rezaie et D. Male, 2002, J. Hist. Neurosci., 11, 323-374.
- (8) Pio del Rio Hortegea, 1939, The Lancet, 233, 1023-1026.
- (9) H. Besedovsky et E. Sorkin, 1977, Clin. Exp. Immunol., 27, 1-12.
- (10) C.Kordon et C. Bihoreau, 1989, Horm. Res., 31, 100.