

Les réactions immunitaires dans le cerveau

Esterre Ph¹

RESUME: Le cerveau est généralement considéré comme un tissu possédant un statut immunitaire privilégié de "sanctuaire immunologique", du fait de la présence d'une efficace barrière hémato-cérébrale, d'un faible drainage lymphatique ainsi que de la rareté de populations cellulaires immunocompétentes. Ce dogme est désormais remis en question, pour le cerveau comme pour l'oeil, à la lumière d'études récentes démontrant la présence de cellules professionnelles présentant des antigènes endogènes (comme dans les encéphalites auto-immunes) ou exogènes (comme dans la neurocysticercose ou la toxoplasmose). Les réactions immunitaires locales sont régulées par des mécanismes immunosuppresseurs sophistiqués, ce qui limite les effets potentiellement destructeurs d'une réaction inflammatoire opérant dans un tissu aussi fragile.

Mots-clés: Cerveau - Immunité - Système immunitaire.

ABSTRACT: "Immune reactions in the brain": The immunological status of the brain is generally presented as an "immune privileged" site because of the presence of a strong blood-brain barrier, the lack of lymphatic drainage and, as for the eye, the paucity of professional antigen-presenting cells. This dogma is now challenged by recent studies indicating that there is an active communication with the immune system and that presentation of endogenous (as in autoimmune encephalomyelitis) or exogenous (like in neurocysticercosis or toxoplasmosis) antigens occurs. The local immune (cell-mediated and non-inflammatory humoral) responses seem regulated by active immunosuppressive mechanisms, including apoptosis of alloreactive lymphocytes, in order to limit the destructive effect of inflammatory reactions in this fragile tissue.

Key-Words: Brain - Immunity - Immune system.

INTRODUCTION

Dans la plupart des tissus de l'organisme, toute réaction inflammatoire débutante est caractérisée par un afflux initial de polynucléaires neutrophiles puis de monocytes/macrophages. Ce processus séquentiel n'apparaît pas dans le système nerveux central [1, 2, 3]. Même après déclenchement d'une nécrose neuronale aiguë et destruction de la barrière hémato-cérébrale, le recrutement de neutrophiles est pratiquement absent et celui des macrophages fortement retardé [1, 4]. Le parenchyme cérébral apparaît donc comme un tissu unique en matière de limitation des phénomènes de diapédèse leucocytaire [5]. Des expériences anciennes de transplants de tissus cérébraux avaient déjà montré que, plutôt que de faire l'hypothèse d'un blocage de l'arc afférent de la réaction immune, il fallait considérer une limitation de l'arc efférent. Le statut privilégié du cerveau semblait même, à cette époque, supérieur à celui de la chambre antérieure de l'oeil [6].

Tout comme pour l'oeil et notamment la chambre antérieure, des résultats récents ont remis en question la notion de "sanctuaire immunologique" passif. S'il est vrai que la barrière hémato-cérébrale

semble nettement plus étanche que la barrière hémato-oculaire, la description d'un efficace drainage lymphatique et de populations immunocompétentes nous ramène à un concept d'immunosuppression activement maintenue selon des mécanismes proches de ceux décrits pour l'oeil (ACAID) [7, 8]. Dans le cerveau comme dans l'oeil, les réactions à médiation cellulaire sont immuno-régulées mais pas le versant humoral. Mieux, celui-ci est augmenté de par l'existence d'une sécrétion locale d'anticorps. Une autre particularité du cerveau semble être l'indépendance des deux compartiments, parenchymateux et plexus choroïdes, en matière de réponse inflammatoire.

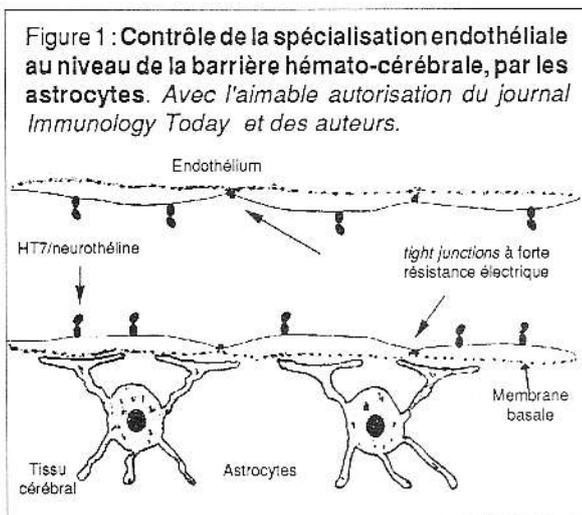
Tout se passe donc comme si l'évolution avait favorisé la mise en place de mécanismes protecteurs prévenant tout déclenchement d'une réaction inflammatoire dans le parenchyme cérébral, tissu dépourvu de potentialités régénératives en cas de destruction, mais pas au niveau du système ventriculaire rempli de liquide céphalo-rachidien (LCR). Sur l'exemple de la neurocysticercose, l'article suivant montrera comment tous ces systèmes emboîtés les uns avec les autres ("en poupées russes") sont parfois débordés et conduisent à des troubles pathologiques graves.

¹ Unité de Parasitologie, Institut Pasteur de Madagascar - BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar

PARTICULARITES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DU CERVEAU

La barrière hémato-cérébrale

Les vaisseaux cérébraux ont une capacité structurelle à limiter le passage de leucocytes, en particulier des lymphocytes inactivés [9], ainsi que le flux de substances solubles capturées par endocytose [10]. Il s'agit donc d'une barrière à la fois physique et métabolique. Ceci est principalement une conséquence des connexions intercellulaires spécialisées (de type *tight junction*) à haute résistance électrique et de phénotype particulier (neurothéline repérée par le marqueur spécifique HT7) [11], ainsi que de "l'enrobage" des vaisseaux par les prolongements cytoplasmiques des astrocytes au niveau de la membrane basale (Figure 1). Ces caractéristiques exceptionnelles ne sont pas déterminées dans le lignage de cellules endothéliales des capillaires cérébraux mais résultent d'une influence directe du microenvironnement tissulaire. Ce sont en effet les astrocytes, cellules gliales particulières entourant les capillaires, qui contrôlent ce phénomène de spécialisation endothéliale [11].



Les cellules endothéliales des organes circumventriculaires sont, par contre, fenestrées et représentent donc, à l'instar des vaisseaux des corps ciliaires [7, 8], une zone de barrière incomplète. Cependant, même en situations physiologiques, une migration sélective (*homing*) de certains lymphocytes a pu être démontrée chez l'animal [12, 13]. Ce n'est en effet pas au niveau des molécules d'adhésion endothéliales que se situe le mécanisme "anti-inflammatoire" de ces vaisseaux [14, 15]. Un état de barrière "activée" est décrit par les immunologistes (cf. conclusion), où les sous-populations lymphocytaires de type T_H1 seraient fonctionnellement immunorégulées, ajoutant ainsi

un niveau supplémentaire de barrière fonctionnelle pour la paroi des vaisseaux cérébraux [10].

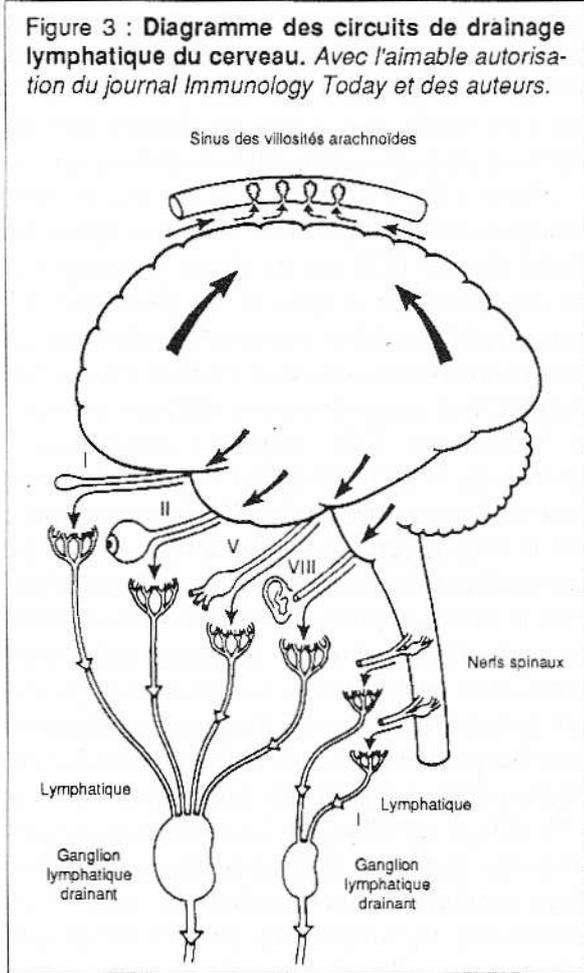
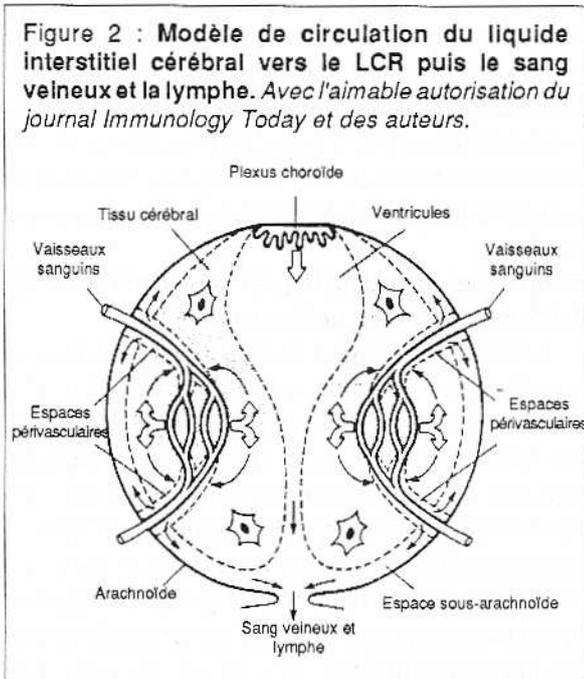
Lorsqu'une inflammation cérébrale a réussi à se développer, on observe une diapédèse leucocytaire mais par une voie transendothéliale, et non plus intercellulaire du fait de la présence des *tight junctions* [16, 17]. Parallèlement, on observe une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-cérébrale par suite de la libération de composés vasoactifs (histamine, bradykinine, cicosanoïdes) [18, 19] et même de certaines cytokines telles l'IL-1 et la TNF- α [20]. Une orchestration précise de l'entrée en jeu de populations cellulaires immuno-compétentes peut alors se mettre en place.

Drainage lymphatique du cerveau et présentation des antigènes

Le LCR, très proche dans sa composition et sa formation de l'humeur aqueuse de l'oeil [8, 21], diffère nettement de la lymphe et du plasma : les macromolécules telles que l' $\alpha 2$ -macroglobuline, les fractions du complément ou les anticorps y sont peu représentés. Nous avons vu plus haut que la barrière hémato-cérébrale régule les échanges avec les molécules plasmatiques mais qu'elle comportait aussi une zone moins "étanche" au niveau des tissus circumventriculaires [8]. A ce niveau, une transudation de macromolécules plasmatiques et donc en particulier d'anticorps est possible mais, comme la concentration en fractions du complément est faible, il y a peu de chances que les réponses anticorps soient inflammatoires [22].

Même s'il n'y a pas dans le cerveau de lymphatiques conventionnels, le fluide interstitiel est drainé dans le LCR par un réseau développé de canaux spécialisés (Figure 2). En particulier, les espaces périvasculaires entourant les vaisseaux afférents au cerveau assurent un drainage efficace (de 0,10 à 0,30 $\mu\text{l}/\text{mn}/\text{g}$) de tissu de différents animaux de laboratoire [22]. Depuis l'espace sous-arachnoïde, le LCR est drainé soit dans les sinus sanguins durs au niveau des villosités arachnoïdes, soit le long de certains nerfs crâniens (Figure 3). Les modèles animaux au laboratoire ont montré que c'est le circuit empruntant les racines arachnoïdes des nerfs olfactifs, à travers le plateau cribiforme vers la sous-muqueuse nasale, qui constitue le circuit principal de sortie des fluides extracellulaires pour la région cérébrale : on a ainsi pu calculer une fraction d'albumine drainée comprise entre 14 et 47% [22], ce qui démontre l'efficacité insoupçonnée jusqu'alors de ce système de drainage lymphatique cérébral. Si les protéines de haut poids moléculaire, les lymphocytes ou les macrophages suivent ce trajet lymphatique, il faut noter que les

substances de faible poids moléculaire (moins de 5 kDa) sont perdues au niveau sanguin [22]. Ces données physiologiques sont importantes pour comprendre la maintenance d'un état de tolérance immune pour les composants normaux du cerveau, ainsi que lors de l'initiation d'une réponse immunitaire cellulaire ou humorale.



La sortie continue de grosses molécules hors du cerveau permet à d'éventuels antigènes d'être drainés vers les ganglions lymphatiques ou la rate, où la rencontre avec des cellules immunocompétentes spécialisées pourra se faire. Dans certains états pathologiques, il n'est pas exclu que des macrophages résidents ou des cellules microgliales puissent faire fonction de cellules présentant l'antigène *in situ* [23], à l'origine d'une réponse immunitaire à un antigène présent localement (protéine basique de la myéline lors d'encéphalite allergique, antigène soluble excrété par un cysticerque en dégénérescence ?).

Cellules immunocompétentes infiltrantes et résidentes

La plupart des tissus de l'organisme possèdent des cellules dendritiques, exprimant de manière constitutive des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) en particulier de classe II (HLA-DR), dont la fonction est de présenter l'antigène aux lymphocytes T spécifiques. Le parenchyme cérébral ne possède pas de telles cellules professionnelles de présentation d'antigène; seules quelques péricytes des capillaires cérébraux sont HLA-DR positifs [10], astrocytes et oligodendrocytes exprimant des antigènes CMH de classe I [8]. Par contre, la matrice des plexus choroïdes contient un réseau de macrophages dendritiques exprimant de manière constitutive des antigènes CMH-II [24] qui correspondent en tout point aux macrophages des procès ciliaires [7, 24]. En fait, ce n'est que très récemment que les homologues entre macrophages et cellules dendritiques de l'œil et du cerveau ont été bien précisés [24]. De plus, les cellules de Kolmer à la surface de l'épithélium choroïde, formant l'épiplexus, sont capables d'effectuer une endocytose efficace des molécules du LCR, peut-être même de transmettre l'antigène à d'autres macrophages situés plus profondément dans le stroma [3]. Ces données récentes ont permis de mettre en évidence la différence fonctionnelle entre les cellules de la microglie, macrophages résidents hautement différenciés mais activement "immunodéprimés" [3], et les macrophages des plexus choroïdes (stroma et épiplexus), des ventricules ou des méninges (en réseau dans les couches profondes ou "flottant" dans l'espace sous-arachnoïde) [25, 26].

Cette différence fonctionnelle est à la base du concept, présenté plus loin, d'indépendance des réponses (immunitaires et inflammatoires) dans le parenchyme ou les tissus entourant les citernes du cerveau [3, 4].

Ce n'est qu'en situation pathologique qu'une

expression de molécules du CMH peut être largement observée sur des cellules endothéliales, des astrocytes, des cellules microgliales et des péricytes [27, 28]. Les macrophages périvasculaires, de par leur localisation stratégique, sont en particulier de bons candidats au rôle de cellules présentant l'antigène en situation inflammatoire [10], mais d'autres cellules du parenchyme cérébral pourraient assurer cette fonction immunologique au moins de manière transitoire. Les macrophages du plexus choroïde pourraient capturer un antigène présent dans le LCR, au niveau de l'épiplexus, puis le transférer aux macrophages du stroma. On suppose que ceux-ci seraient à l'origine soit d'un phénomène d'angrénie, de par une présentation incomplète de l'antigène (absence de molécules dites "accessoires"), soit d'une dégradation complète de l'antigène [26]. Les cellules microgliales réagissent à une agression par une réponse graduelle, avec d'abord prolifération cellulaire puis transformation en véritables phagocytes : elles constituent vraisemblablement la première barrière de détection (de défense?) d'un problème infectieux ou traumatique au niveau du parenchyme cérébral [29].

Lors d'inflammation cérébrale, la barrière hémato-cérébrale est plus permissive et différentes molécules endothéliales de surface [30], et en particulier les molécules d'adhésion ICAM-1 reconnue par son ligand LFA-1 à la surface de certains lymphocytes [10, 31], VCAM-1, dont le ligand lymphocytaire est l'antigène VLA-4 [10] et sélectine E que reconnaissent monocytes et lymphocytes T mémoires [23], assurent une orchestration sélective du trafic de lymphocytes T spécifiques dans le cerveau : la réaction immune spécifique peut alors se développer. Cette adhésion sélective [13] explique pourquoi les ganglions lymphatiques cérébraux contiennent plus de lymphocytes B et CD 8 que les autres ganglions drainants [31].

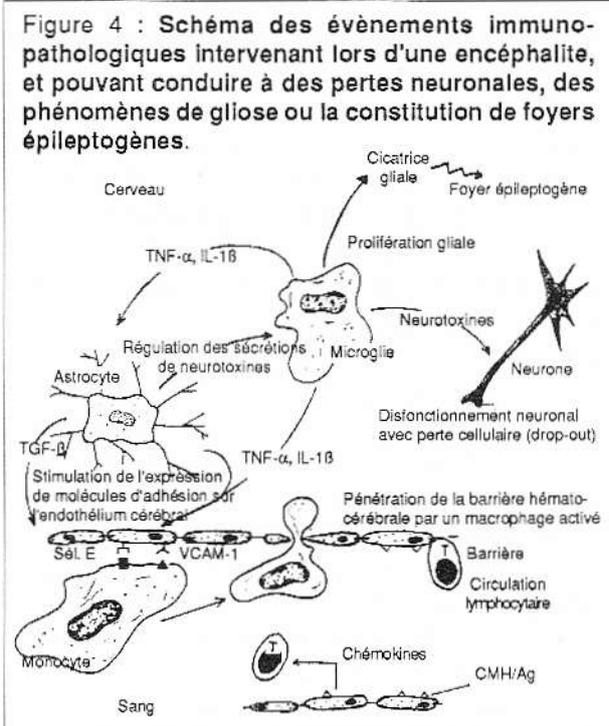
Par contre, les méninges et en particulier la portion adjacente à l'espace sous-arachnoïde, autour des vaisseaux durs et des racines spinales, et dans les corps ganglionnaires dorsaux, contiennent de grandes quantités de cellules dendritiques (CMH-classe II positives) [32]. Il s'agit là d'un véritable système de surveillance immunologique du LCR analogue à ce qu'on trouve dans les autres tissus de l'organisme [3, 33].

Cytokines et neuromédiateurs dans le cerveau

L'IL-1, dont les deux isoformes α et β sont secrétées par les astrocytes, est la seule cytokine pour laquelle un système de transport spécifique a

pu être démontré au niveau de la barrière hémato-cérébrale [10]. C'est dire toute l'importance qu'on lui accorde dans la phase vasculaire d'une inflammation cérébrale. Le TNF- α , qui induit comme l'IL-1 l'apparition de molécules d'adhésion à la surface de cellules endothéliales (Figure 4), est aussi associé à la rupture de la barrière hémato-cérébrale par exemple lors de méningite bactérienne [10] ou à la destruction d'oligodendrocytes lors d'encéphalite expérimentale [34]. Il convient de noter que ce sont des cellules résidentes, notamment microgliales, qui sont à la source de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α) intervenant dans ces situations pathologiques. La diffusion de l'information aux deux hémisphères est rapide et complète, comme l'ont montré des expériences d'injection sous-arachnoïde d'IFN- γ [35].

Le TGF- β qui a la capacité d'inhiber l'expression de molécules CMH de classe II sur les cellules présentatrices d'antigènes, tout comme l'IFN- γ sur les péricytes et les macrophages périvasculaires [10], est aussi un puissant chémoattracteur des monocytes circulants. En plus des adhésines endothéliales, c'est donc un facteur, sécrété par les astrocytes et les cellules microgliales à la suite de modifications post-transcriptionnelles dépendantes de l'action d'autres cytokines telles l'IL-1 [10], qui peut favoriser l'afflux cellulaire *in situ* (Figure 4). Ce médiateur a, en plus, une activité anti-inflammatoire bien connue, au même titre que l'IL-4 et l'IL-10 dont on ne fait que commencer à comprendre le rôle *in vivo* dans la pathologie cérébrale [10, 34], et semble donc fonctionner comme un véritable "régulateur endogène" des réponses à profil Th₁.



Il est probable que ce sont des cellules stromales du cerveau qui, en produisant des cytokines régulatrices, sont directement impliquées dans l'immuno-régulation des réactions (auto)immunes du système nerveux central [34].

Ajoutons à cette liste de médiateurs immunologiques l'influence de neuropeptides pouvant influencer l'immunocompétence de cellules professionnelles par action directe sur leurs fonctions. A titre d'exemple, l'hormone stimulant la sécrétion de corticotrophine (CRH) entraîne rapidement, après injection intracérébrale au rat de laboratoire, une chute de l'activité lytique naturelle des lymphocytes NK. Il s'agit probablement d'un contrôle hypothalamique négatif sur la fonction *Natural Killer* [10].

Le bilan global des différents médiateurs présents à l'état normal dans le parenchyme cérébral est celui d'un environnement immunosuppresseur limitant les possibilités de développement d'une réaction immune à médiation cellulaire.

Il n'en est pas de même au niveau des systèmes ventriculaires où la réponse inflammatoire semble régulée de manière totalement indépendante de celle du parenchyme. L'injection intrahippocampe [4] ou intraventriculaire [36, 37] de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α) entraîne une margination de leucocytes dans l'endothélium des capillaires cérébraux, mais sans diapédèse, alors que le recrutement myélonocyttaire est particulièrement important au niveau des plexus choroïdes et du système ventriculaire [4].

DISCUSSION

Les particularités des réponses Immunes dans le cerveau

Les données récentes recueillies tant sur le plan expérimental (à partir de modèles animaux d'encéphalomyélite allergique [34], d'injection intracérébrale de LPS [14] ou d'anticorps anti-CR3 [38]) que pathologique (infection du cerveau par le virus VIH-1 [23, 26]) permettent de mieux analyser les réponses immunes dans le système nerveux central.

L'injection intraventriculaire ou intraparenchymateuse d'antigène soluble entraîne une réponse anticorps très développée [8, 39], sans commune mesure avec les voies sous-cutanée, intraveineuse ou intrapéritonéale. Les ganglions cervicaux drainants contiennent, peu après, de grandes quantités de lymphocytes spécifiques et de plasmocytes [40]. Le modèle de l'encéphalite allergique a révélé que des lymphocytes T activés peuvent entrer dans le système nerveux central, quelle

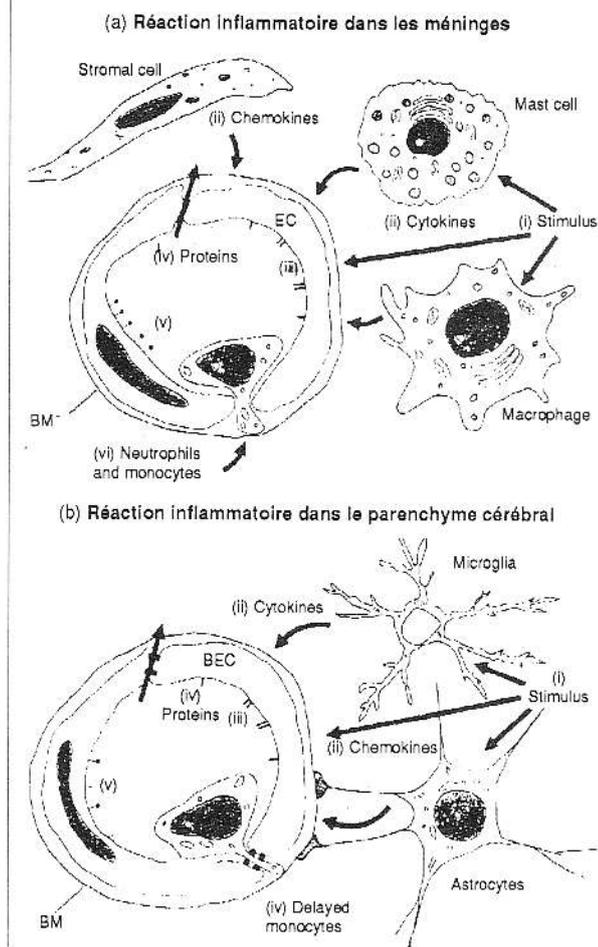
que soit leur spécificité antigénique, mais ne s'y accumulent que s'ils rencontrent l'antigène correspondant [34]. Cette courte durée de résidence intracérébrale explique pourquoi l'on a l'habitude de dire que le cerveau normal est dépourvu de cellules mononucléées [34]. Différentes expériences *in vitro* ont de plus révélé que les cellules endothéliales activent des sous-populations lymphocytaires de type Th₂, les péricytes ont plutôt tendance à activer des lymphocytes de type Th₁ [10]. Tout se passe comme si la barrière hémato-cérébrale dans son ensemble opérait en régulant les réponses de type Th₁ [10], potentiellement dangereuses de par leur versant inflammatoire. Très récemment, un mécanisme majeur dans le déterminisme du privilège immunologique de ce type de territoire (oeil, cerveau..) vient d'être élucidé [41] : certaines cellules parenchymateuses du tissu concerné expriment à leur surface une protéine (le Fas-ligand), qui reconnaît une protéine (Fas) à la surface des lymphocytes T alloréactifs (donc pouvant potentiellement entraîner un rejet de greffe) et entraînent une élimination de ceux-ci par un mécanisme de mort cellulaire programmée (ou "apoptose"). Ceci est d'autant plus intéressant pour le tissu que cette élimination est particulièrement "propre" puisque les cellules apoptotiques, contrairement aux cellules nécrotiques, ne libèrent pas dans le milieu extracellulaire leur contenu enzymatique [41]. Globalement parlant, le privilège immunologique du cerveau est donc caractérisé par une impressionnante réaction anticorps et une limitation quasi-complète de l'immunité à médiation cellulaire, avec élimination "propre" des cellules alloréactives, au niveau parenchymateux [8, 41]. Cette situation ressemble étrangement au statut immunitaire (phénomène d'ACAID) décrit pour l'oeil [7, 8] et est acquise pendant le développement post-natal [3, 15].

Les astrocytes qui sont en surnombre par rapport aux neurones (en proportion de 10 : 1) et qui représentent le tiers environ du volume du cortex cérébral, semblent essentiels pour le maintien d'un microenvironnement homéostatique pour les neurones [23]. Leur rôle protecteur semble dépendre de leur capacité à inhiber les neurotoxines produites par les macrophages de la microglie [23]. Cet aspect positif doit cependant être tempéré par le fait que, même si les cellules gliales ont par elles-mêmes un rôle mineur dans "l'excitotoxicité" au niveau cérébral, les cicatrices gliales sont généralement nocives pour le système nerveux central [23]. Ces données, largement issues de l'étude de l'encéphalite virale à VIH-1 [23,26] permettent de construire un scénario global des événements

immunologiques pouvant intervenir dans toute encéphalite (Figure 4) et conduire à des pertes neuronales (phénomène de *drop-out* des neurologues) ou à la constitution de cicatrices gliales pouvant être à l'origine de foyers épileptogènes.

Au contraire du parenchyme, méninges et ventricules peuvent constituellement présenter une réaction inflammatoire aiguë [3], avec son cortège de cellules typiques (résidentes tels les mastocytes et les macrophages tissulaires, ou recrutées notamment sous l'effet de chémokines spécifiques - Figure 5) et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF- α notamment). Cette zone d'interface entre SNC et système immunitaire périphérique constitue une première ligne de défense en cas d'infection ou de traumatisme tissulaire [26].

Figure 5: Comparaison des réactions inflammatoires dans les méninges (a) et dans le parenchyme cérébral (b). Les méninges, comme tout tissu normal, présentent une initiation indirecte de l'inflammation via des cellules résidentes (*Mast cell*: mastocytes; *Macrophages*; *Stromal cell*: cellules du stroma) et un recrutement d'abord de neutrophiles puis de monocytes. Le parenchyme cérébral est peuplé de macrophages résidents "immunosupprimés" (microglie), sans mastocytes, et le recrutement concerne uniquement et de manière retardée des monocytes (*delayed monocytes*). Avec l'aimable autorisation du journal *Current Opinion in Neurobiology* et des auteurs.



CONCLUSION

On voit donc que le microenvironnement tissulaire du parenchyme cérébral est responsable de la modulation locale des réponses immunes, tout en permettant des visites fréquentes de lymphocytes circulants qui assurent un rôle de surveillance immunologique, particulièrement bien développé autour des cavités contenant le LCR. Les similarités fonctionnelles (production de LCR ou d'humeur aqueuse) et anatomiques (capillaires fenestrés près d'une barrière épithéliale) entre les tissus circumventriculaires et les procès ciliaires de l'oeil sont étonnantes.

Cet ensemble de données permet de comprendre les différences qualitatives et quantitatives des réponses immunes, selon qu'elles ont un point de départ parenchymateux ou ventriculaire et que des antigènes sont libérés ou non dans les circulations lymphatique et sanguine. Tout comme pour l'oeil, ces adaptations physiologiques constituent probablement un avantage évolutif permettant au cerveau d'échapper, dans la plupart des cas, aux mécanismes oedémateux, cicatriciels et fibrotiques associés aux réactions inflammatoires. Tout l'art en la matière est de permettre une réaction immune protectrice et une immunosurveillance de ce territoire, tout en évitant la réaction inflammatoire dangereuse pour un tissu aussi fragile. Ces particularités physiologiques et immunologiques nous semblaient indispensables à connaître avant de présenter la réaction immune dans la neurocysticercose.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier les Dr. Paul KNOFF (*Brown University, Providence, USA*) et Jean-Philippe GIRARD (*CNRS/LBME, Toulouse, France*) pour leur autorisation, jointe à celle de l'éditeur de la revue *Immunology Today* (*Elsevier Science Ltd., UK*), à utiliser des figures déjà publiées par leur soins. L'auteur est également reconnaissant au Pr Hugh PERRY (*University of Oxford, UK*) pour l'envoi de son importante bibliographie, ainsi que pour son autorisation, jointe à celle de l'éditeur de la revue *Current Opinion in Neurobiology*, à modifier l'une de ses figures.

REFERENCES

- 1-Andersson PB *et al.* The kinetics and morphological characteristics of the macrophage-microglial response to kanamycin acid-induced neuronal degeneration. *Neuroscience* 1991; 42 : 201.
- 2-Perry VH *et al.* The macrophage response to central and peripheral nerve injury. *J Exp Med* 1987; 165 : 1218.
- 3-Perry VH, Bell MD, Brown HC, Matyszak MK. Inflammation in the nervous system. *Curr Op Neurobiol* 1995; 5 : 636-641.
- 4-Andersson PB *et al.* The LPS induced acute inflammatory response in CNS differs from that in other tissues. *Neuroscience* 1992; 48 : 169.

- 5-Andersson PB *et al.* Intracerebral injection of proinflammatory cytokines or leukocyte chemotaxins induce minimal myelomonocytic cell recruitment to parenchyma of the central nervous system. *J Exp Med* 1992; **176** : 255-259.
- 6-Rajus, Grogan JB. Immunologic study of the brain as a privileged site. *Transplant Proc* 1977; **9** : 1187-1191.
- 7-Esterre P. Les réactions immunes dans l'oeil. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1996; **63** : 19-23.
- 8-Streilein JW. Tissue barriers, immunosuppressive microenvironments and privilege sites : the eye's point of view. *Reg Immunol* 1993; **5** : 253-268.
- 9-Agera. Lymphocyte recirculation and homing : role of adhesion molecules and chemoattractants. *Trends Cell Biol* 1994; **4** : 326-333.
- 10-Fabry Z *et al.* Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS. *Immunol Today* 1994; **15** : 218-224.
- 11-Girard JP, Springer TA. High endothelial venules : specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; **16** : 449-457.
- 12-Hickey WF *et al.* T cell entry in the rat central nervous system. *J Neurosci Res* 1991; **28** : 254-260.
- 13-Raine CS. Homing to CNS vasculature by antigenic-specific lymphocytes I. *Lab Invest* 1990; **63** : 476-489.
- 14-BelD, Perry VH. Adhesion molecule expression on murine cerebral endothelium following the injection of a proinflammatory or during acute neuronal degeneration. *J Neurocytol* 1995; **24** : 696-710.
- 15-Lawson LJ, Perry VH. The unique characteristics of inflammatory responses in mouse brain are acquired during postnatal development. *Europ J Neurosci* 1995; **7** : 1584-1595.
- 16-Male D *et al.* Lymphocyte migration into the CNS modelled *in vitro*. *J Neuroimmunol* 1992; **40** : 167-172.
- 17-Wekerle H *et al.* Interaction of T lymphocytes with cerebral endothelial cells *in vitro*. *Brain Pathol* 1991; **1** : 107-114.
- 18-Grennwood J. Experimental manipulation of the blood-brain and blood-retinal barriers. In : Physiology and pharmacology of the blood-brain barrier. New-York : Bradbury Ed., 1992.
- 19-Grennwood J. Mechanisms of blood-brain barrier breakdown. *Neuroradiol* 1991; **33** : 95-100.
- 20-Brosnan CF *et al.* Mechanisms of autoimmune neuropathies. *Ann Neurol* 1990; **27** : 75-79.
- 21-Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. *Physiol Rev* 1971; **51** : 273-311.
- 22-Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain : a new view. *Immunol Today* 1992; **13** : 507-512.
- 23-Nottet HS, Gendelman HE. Unraveling the neuroimmune mechanisms for the HIV-1 associated cognitive/motor complex. *Immunol Today* 1995; **16** : 441-448.
- 24-Mc Menamin PG *et al.* Class II-MHC antigen-bearing dendritic cells within the iris and ciliary body of the rat eye. *Immunol* 1992; **77** : 385-393.
- 25-Lawson LJ, Perry VH, Drip, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neurosci* 1990; **1** : 151-170.
- 26-Perry VH, Lawson LJ, Reid DM. Biology of the mononuclear phagocyte system of the CNS and HIV infection. *J Leuk Biol* 1994; **56** : 399-406.
- 27-Lampson LA *et al.* Interferon-mediated induction of class I MHC products in human neuronal cell lines. *J Interferon Res* 1986; **6** : 257-265.
- 28-Mucke L, Oldstone MB. The expression of MHC class I antigens in the brain differs markedly in acute and persistent infections with LCM virus. *J Neuroimmunol* 1992; **36** : 193-198.
- 29-Gerhmann J. Microglia : a sensor to threats in the nervous system? *Res Virol* 1996; **147** : 79-88.
- 30-Cross G *et al.* Homing to CNS vasculature by antigen-specific lymphocytes II. *Lab Invest* 1990; **63** : 162-170.
- 31-Pryce G *et al.* Control of lymphocyte migration in the brain : selective interactions of lymphocyte subpopulations with brain endothelium. *Immunol* 1991; **72** : 393-398.
- 32-Braun JS *et al.* Cellular components of the immune barrier in the spinal meninges and dorsal root ganglia of the normal rat. *Cell Tissue Res* 1993; **273** : 209-217.
- 33-Mc Menamin PG *et al.* Immunomorphologic studies of macrophages and MHC class II-positive dendritic cells in the iris and ciliary body of the rat, mouse and human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sc* 1994; **35** : 3234-3250.
- 34-Owens T *et al.* Inflammatory cytokines in the brain : does the CNS shape immune responses? *Immunol Today* 1994; **15** : 566-571.
- 35-Sethna MP, Lampson LA. Immune modulation of the brain. *J Neuroimmunol* 1990; **34** : 121.
- 36-Ramilo O *et al.* TNF- α and IL-1 β initiate meningeal inflammation. *J Exp Med* 1990; **172** : 497.
- 37-Saukkonen K *et al.* The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental Gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990; **171** : 439.
- 38-Reid DM, Perry VH, Andersson PB, Gordon S. Mitosis and apoptosis of microglia *in vivo* induced by an anti-CR3 antibody which crosses the blood-brain barrier. *Neurosci* 1993; **3** : 529-533.
- 39-Gordon LB *et al.* Ovalbumin is more immunogenic when introduced into brain or CSF than into extracerebral sites. *J Neuroimmunol* 1992; **40** : 81-88.
- 40-Harling-Berg C *et al.* Role of cervical lymph nodes in the systemic humoral response to human serum albumin microinfused into rat cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 1989; **25** : 185-193.
- 41-Abastadi JP. Apoptosis : function and regulation of cell death. *Res Immunol* 1996; **147** : 443-456.