



LA CHRONIQUE DE
GÉRALD BRONNER

QUAND LA VOITURE ÉTAIT ÉCOLOGIQUE

  son av nement, l'automobile apportait une solution à un problème sanitaire et environnemental d'importance comparable à celui qu'elle cause aujourd'hui.



Certaines grandes villes, et au premier chef Paris, ont décidé de réduire autant que possible l'utilisation de la voiture dans leurs centres: piétonnisation, transport public, vélos en location, covoiturage, procès-verbaux... tous les outils de la décision politique – allant de l'incitation à la punition – sont bons pour réduire l'utilisation de ce qui est considéré comme une peste pour l'environnement.

Avec près de 100 millions de pièces neuves produites par an et des milliards de tonnes de dioxyde de carbone émises, il faut reconnaître que la voiture, en l'état actuel de la technologie, n'incarne pas au mieux la volonté partagée d'utiliser raisonnablement nos ressources et de réduire notre impact sur l'environnement. Ce moyen de transport représente plus facilement le phénomène d'individualisation de la vie sociale au xx  siècle et le sentiment de liberté qui l'a accompagné, la conquête du territoire, les congés pay s... mais pas vraiment une avancée écologique.

Pourtant, il fut un temps où l'automobile a constitué une solution vertueuse à

un péril qui pesait sur le destin de l'humanité. Ce péril était tel qu'en 1898 on réunit à New York une conférence internationale pour trouver des solutions au problème. Celle-ci devait durer dix jours, mais, «impuissante face à la crise, la conférence déclara ses travaux infructueux et se sépara au bout de trois jours», précisait en 2007 l'urbaniste américain Eric Morris.

**Entre 1870 et 1900,
le nombre d'attelages a
progressé de 328% dans les
grandes villes américaines**

Quel était donc ce terrible péril? Tout simplement le cheval, dont on dit parfois qu'il est le meilleur ami de l'homme. Pourtant, quoi de plus naturel que le cheval? Lorsqu'on imagine un décor bucolique et écologiquement vertueux, un cavalier passant dans une prairie sauvage

ne fait pas ombre au tableau. En réalité, comme souvent, tout est question de mesure.

Avant l'apparition de la voiture, le cheval était le principal moyen de transport dans les sociétés industrialisées.   New York, par exemple, pas moins de 200 000 chevaux servaient aux livraisons, à la décharge des navires, aux transports des troupes ou des pompiers... Entre 1870 et 1900, le nombre d'attelages a progressé de 328% dans les grandes villes américaines!

Tout cela occasionnait des problèmes que l'on a du mal à imaginer aujourd'hui. Notamment des embouteillages monstres, au regard desquels les pénibles moments passés coincés dans nos voitures ne sont pas grand-chose. Des accidents mortels survenaient aussi.   l'époque, un New-Yorkais avait deux fois plus de chances de mourir d'un accident de cheval qu'il n'en a aujourd'hui à cause de la voiture.

Mais la pire calamit  accompagnant l'essor du cheval comme moyen de transport était le crottin produit.   l'époque, on ne se préoccupait guère du réchauffement climatique, mais le méthane émis par ces déjections est un terrible gaz à effet de serre, comme l'ont souligné en 2009 l'économiste Steven Levitt et le journaliste Stephen Dubner. Un cheval produit en moyenne 11 kilos de crottin par jour, ce qui, multiplié par le nombre d'animaux, constituait des volumes tels qu'il fallait parfois le stocker sur des hauteurs de 20 mètres. Les vieilles maisons new-yorkaises ont des perrons surélevés non parce que c'était la mode, mais bel et bien pour éviter à leurs habitants d'être confrontés aux murs d'excréments équestres.

Si l'on ajoute à cela l'odeur, les mouches, les rats et les maladies qui les accompagnent, on comprend aisément le désastre sanitaire et écologique d  aux chevaux au début du xx  siècle. Aussi paradoxal que cela puisse paraître, *o tempora o mores*, l'apparition de la voiture a donc constitué une avancée environnementale. ■

GÉRALD BRONNER est professeur de sociologie à l'université Paris-Diderot.

L'ESSENTIEL

> Longtemps, on a pensé que le cerveau et le système immunitaire n'interagissaient pas chez les individus en bonne santé.

> Ces dernières années, cependant, les neurobiologistes ont accumulé des preuves en faveur d'une connexion étroite entre les deux systèmes.

> Les méninges transmettraient des informations sur les infections cérébrales via leur réseau lymphatique.

> À l'inverse, le système immunitaire influencerait sur le comportement en envoyant des messagers au cerveau via le système de drainage de ce dernier.

L'AUTEUR



JONATHAN KIPNIS
professeur de neurosciences et directeur du Centre de l'immunologie cérébrale et de la glie à la faculté de médecine de l'université de Virginie, aux États-Unis

Cerveau et immunité

Un dialogue insoupçonné

La relation entre le cerveau et le système immunitaire ? Inexistante, pensait-on, sauf dans des cas pathologiques. Or on découvre que les deux systèmes sont intimement liés. Une connexion qui influencerait l'apprentissage et le comportement social.

Pendant des décennies, les manuels de biologie ont enseigné que les deux systèmes les plus compliqués de l'organisme – le cerveau et le système immunitaire – étaient quasiment isolés l'un de l'autre. Le cerveau gèrait le fonctionnement du corps et le système immunitaire, sa défense. Chez les personnes en bonne santé, ils ne se rencontraient jamais. Seulement dans certaines maladies ou traumatismes, les cellules du système immunitaire

pénétraient dans le cerveau et, dans ce cas, l'attaquaient.

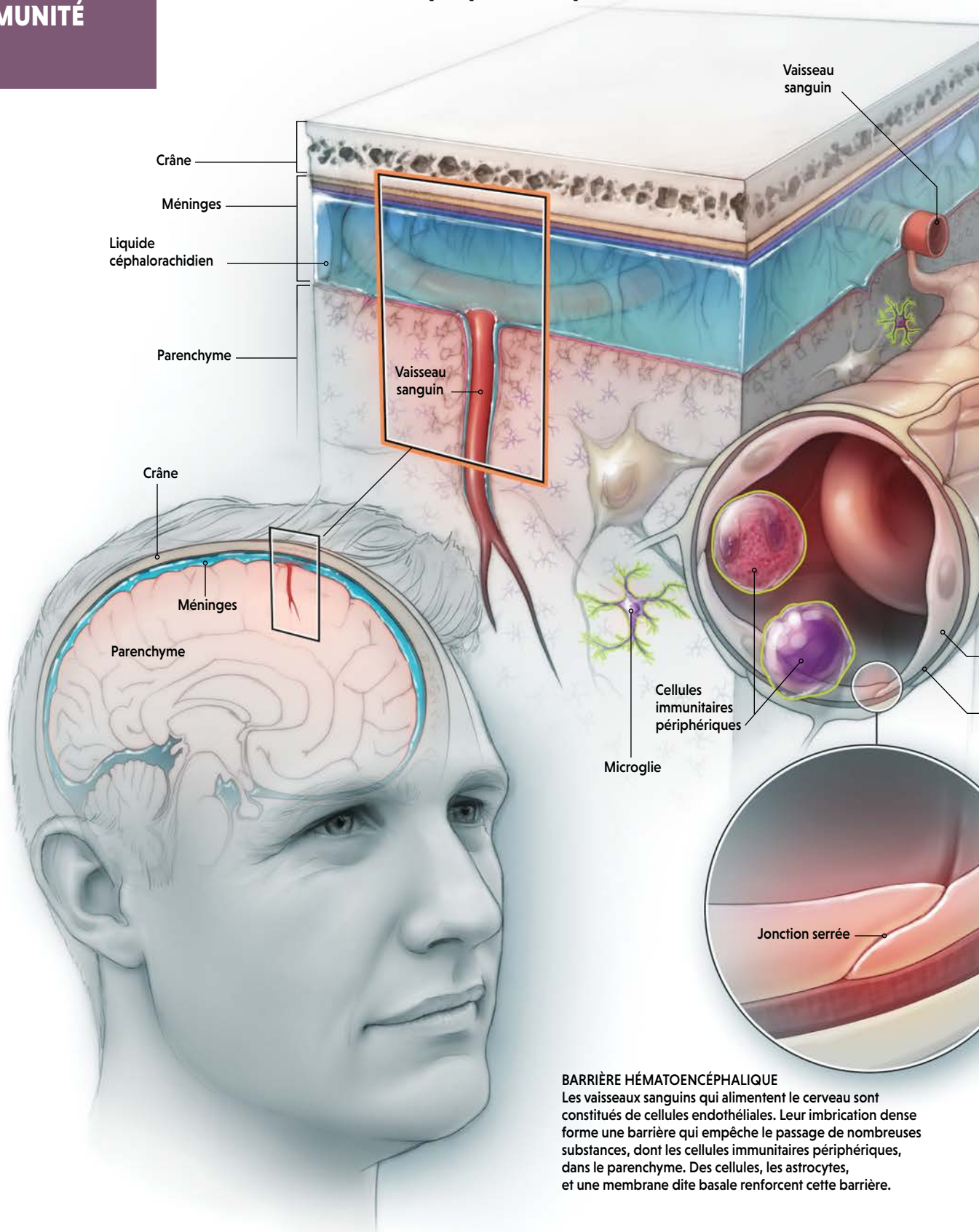
Mais ces dernières années, une série de découvertes ont révolutionné la compréhension de ces deux systèmes. Les preuves accumulées indiquent que le cerveau et le système immunitaire interagissent en permanence, que l'on soit malade ou en bonne santé. Le système immunitaire vient en renfort en cas de lésion cérébrale, par exemple. Il aide aussi le cerveau à supporter le stress et participe à des fonctions cérébrales essentielles telles que l'apprentissage et le >



LA CONNEXION CERVEAU- IMMUNITÉ

Hormis ses propres cellules immunitaires, la microglie, le cerveau n'héberge pas d'autres cellules immunitaires, même si, dans les vaisseaux sanguins qui l'irriguent, de telles cellules patrouillent en permanence. Ce que l'on nomme la barrière hématoencéphalique (zoom)

empêche notamment les cellules immunitaires périphériques, issues des autres régions de l'organisme, d'y pénétrer. Néanmoins, des études récentes ont montré que non seulement le système immunitaire est très actif dans le cerveau sain, mais qu'il est aussi essentiel à son bon fonctionnement.

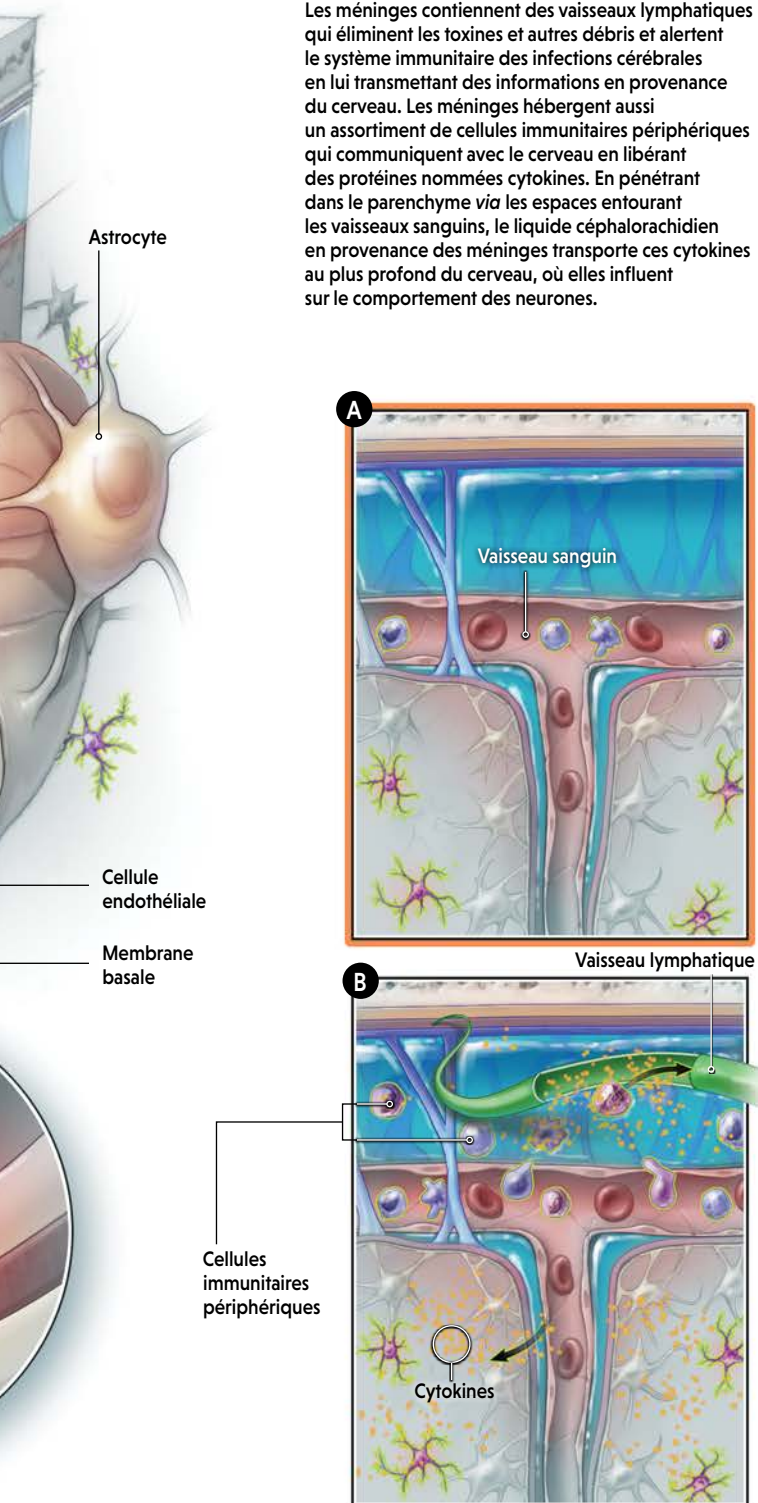


BARRIÈRE HÉMATOENCÉPHALIQUE

Les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau sont constitués de cellules endothéliales. Leur imbrication dense forme une barrière qui empêche le passage de nombreuses substances, dont les cellules immunitaires périphériques, dans le parenchyme. Des cellules, les astrocytes, et une membrane dite basale renforcent cette barrière.

CONTOURNER LA BARRIÈRE

Jusqu'à récemment, les chercheurs pensaient que les membranes entourant le parenchyme, les méninges, servaient principalement à contenir le liquide céphalorachidien qui baigne le cerveau (A). De récentes découvertes montrent que leur rôle est plus étendu (B). Les méninges contiennent des vaisseaux lymphatiques qui éliminent les toxines et autres débris et alertent le système immunitaire des infections cérébrales en lui transmettant des informations en provenance du cerveau. Les méninges hébergent aussi un assortiment de cellules immunitaires périphériques qui communiquent avec le cerveau en libérant des protéines nommées cytokines. En pénétrant dans le parenchyme via les espaces entourant les vaisseaux sanguins, le liquide céphalorachidien en provenance des méninges transporte ces cytokines au plus profond du cerveau, où elles influent sur le comportement des neurones.



> comportement social. Ce n'est pas tout. Le système immunitaire serait une sorte d'organe de surveillance qui détecte les microorganismes dans le corps et autour et en informe le cerveau, tout comme nos yeux transmettent des informations visuelles et nos oreilles, des signaux auditifs. En d'autres termes, le cerveau et le système immunitaire ne se contentent pas d'interagir plus souvent qu'on ne le pensait: ils sont intimement liés.

Les chercheurs ne sont qu'aux débuts de l'exploration de ce tout jeune champ foisonnant qu'est la neuro-immunologie. Mais déjà, il apparaît clairement qu'il est porteur de nouvelles pistes thérapeutiques. La réaction du cerveau aux informations immunologiques et la façon dont ces informations contrôlent les circuits cérébraux et les affectent pourraient être la clé pour comprendre nombre de maladies neurologiques – de l'autisme à la maladie d'Alzheimer. Jusqu'à présent, les efforts pour traiter ces maladies ont récolté des résultats décevants parce que la plupart des médicaments ne pénètrent qu'avec difficulté dans le cerveau. Les études de neuro-immunologie suggèrent que cibler le système immunitaire constituerait une stratégie plus efficace – une alternative très séduisante.

UNE BARRIÈRE ET POURTANT...

Pour comprendre l'importance de ces découvertes, il est utile de connaître les bases du fonctionnement du cerveau et du système immunitaire. Le cerveau est notre ordinateur de bord et notre principal régulateur. Avec la moelle épinière et plusieurs nerfs crâniens – l'ensemble constitue le système nerveux central –, il contrôle toutes les fonctions de l'organisme. Ses unités fonctionnelles sont les neurones, qui occupent environ la moitié du cerveau.

Le cerveau humain compte près de 100 milliards de neurones que relient quelque 100 milliards de connexions, les synapses. Les neurones et divers types de cellules non neuronales, rassemblées sous le nom de glie, constituent le parenchyme cérébral, le tissu fonctionnel responsable du traitement de l'information. D'autres acteurs clés maintiennent l'intégrité de cette structure: les cellules stromales supportent les tissus parenchymateux, et les cellules endothéliales composent la paroi des vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau. Elles forment la barrière hématoencéphalique qui limite le passage des substances des autres régions de l'organisme vers le cerveau.

De son côté, le système immunitaire a deux composantes principales: l'immunité innée et l'immunité acquise. L'immunité innée est l'élément le plus primitif. Apparue il y a environ un milliard d'années chez les premières cellules, elle détecte et détruit les forces ennemies rapidement, mais sans grande précision. C'est la première ligne de défense de l'organisme >

> contre les agents pathogènes, constituée de barrières physiques et chimiques et de cellules tueuses. L'immunité innée déclenche la réaction inflammatoire, dans laquelle les globules blancs envahissent le site d'infection et produisent des protéines qui induisent chaleur et gonflement, ce qui confine et détruit les agents pathogènes.

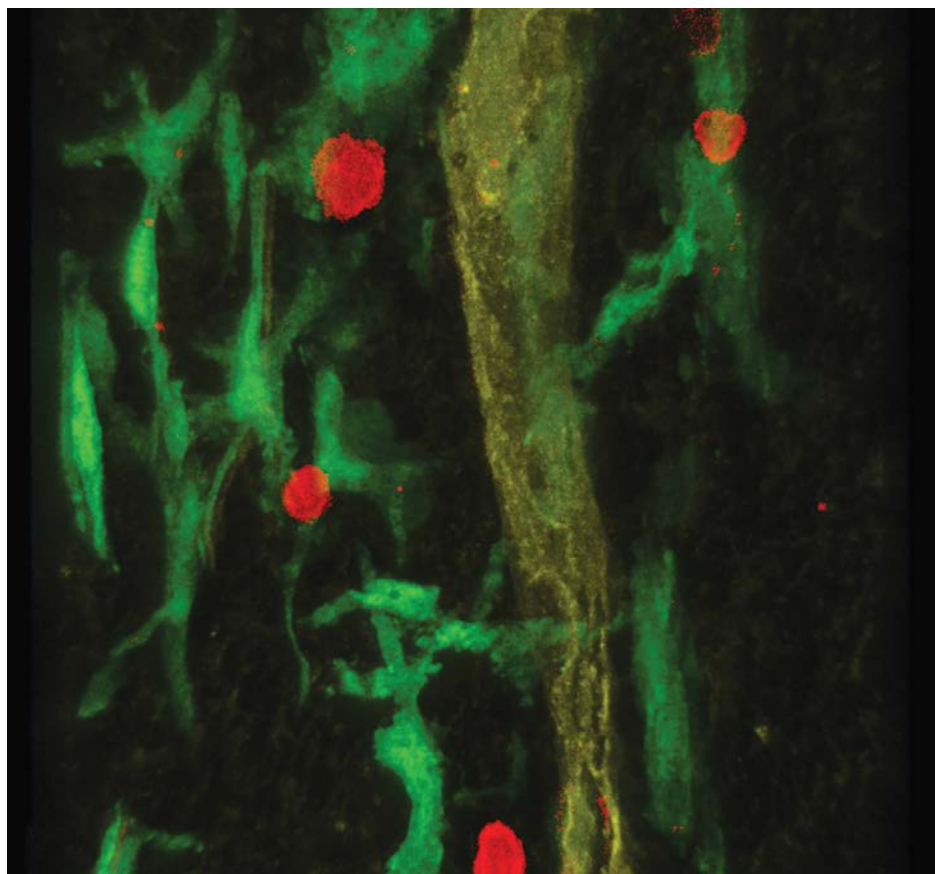
L'immunité acquise, apparue après la composante innée, englobe principalement des cellules, les lymphocytes T et B, capables de reconnaître un pathogène spécifique et de déclencher une attaque ciblée contre celui-ci. Dans un monde parfait, toutes les cellules de l'immunité acquise viseraient uniquement les agents pathogènes externes et ne toucheraient pas aux protéines ou cellules de l'organisme. Mais chez environ 1% de la population, l'immunité acquise s'emballe et attaque les cellules de l'individu, causant des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, l'arthrite et certaines formes de diabète.

UN CERVEAU IMPERMÉABLE AU SYSTÈME IMMUNITAIRE ?

Les chercheurs ont longtemps pensé que le système immunitaire fonctionnait simplement en distinguant les constituants de l'organisme, le soi, et ce qui lui est extérieur, le non-soi. Mais des théories plus complexes ont commencé à émerger. Dans les années 1990, Polly Matzinger, de l'Institut américain des allergies et des maladies infectieuses, a émis l'idée que le système immunitaire reconnaîtrait non seulement les agents pathogènes étrangers, mais aussi les tissus endommagés. Cette idée s'est renforcée lorsque l'on a montré que les tissus infectés ou endommagés d'une manière ou d'une autre libèrent des signaux captés par le système immunitaire. Ces molécules alertent les cellules immunitaires, déclenchant une cascade d'événements qui mène à l'activation du système immunitaire, au recrutement de cellules immunitaires sur le site lésé et à l'élimination (ou du moins une tentative d'élimination) de l'envahisseur ou de la lésion.

Par ailleurs, des expériences ont montré qu'en supprimant l'immunité acquise, on accélère le développement et la croissance des tumeurs et on ralentit la guérison des tissus endommagés. Ces études ont révélé que le champ d'action du système immunitaire est bien plus vaste que la simple protection de l'organisme contre les agents pathogènes étrangers: il aide les tissus de l'organisme à maintenir l'équilibre face à toutes sortes d'agressions, extérieures comme intérieures.

Mais jusqu'à récemment, les scientifiques étaient certains que le cerveau se tenait hors de son périmètre. Dès les années 1920, des chercheurs ont observé qu'à part des cellules immunitaires natives du système nerveux – la microglie –, le cerveau n'héberge en général pas



Les méninges, les membranes qui enveloppent le cerveau, ne sont pas juste un réservoir de liquide céphalorachidien. Elles contiennent des cellules du système immunitaire (en rouge, des lymphocytes T, en vert des macrophages) et des vaisseaux lymphatiques (en jaune).

de cellules immunitaires provenant d'autres régions de l'organisme (cellules immunitaires dites périphériques). La barrière hématoencéphalique les maintient à l'écart. Dans les années 1940, le biologiste britannique Peter Medawar, qui a reçu un prix Nobel pour ses recherches, a montré que l'organisme est plus lent à rejeter un tissu étranger greffé sur le cerveau que dans d'autres régions. Pour Medawar, le cerveau était «immunoprivilégié», imperméable au système immunitaire.

Pourtant, des cellules immunitaires périphériques apparaissent dans le parenchyme et la moelle épinière de patients présentant des infections ou des lésions cérébrales. Et des études chez la souris montraient que ces cellules causaient la paralysie associée à ces maladies. S'appuyant sur ces résultats, des scientifiques ont suggéré que le cerveau et le système immunitaire n'avaient rien à faire l'un avec l'autre, sauf dans certaines pathologies qui laissaient les cellules immunitaires entrer dans le système nerveux central et déclarer la guerre aux neurones.

Aujourd'hui, on ne sait d'ailleurs toujours pas exactement comment les cellules immunitaires franchissent la barrière hématoencéphalique dans de tels cas. Une hypothèse est que pendant ces maladies, la barrière serait activée de telle façon qu'elle autorise le passage des cellules immunitaires. Dans une étude publiée en 1992,

Lawrence Steinman, de l'université Stanford, et ses collègues ont découvert que chez des souris atteintes d'une maladie similaire à la sclérose en plaques, les cellules immunitaires périphériques fabriquent une protéine, l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$, qui leur permet de traverser la barrière hématoencéphalique. Un médicament qui inhibe l'interaction de l'intégrine et des cellules endothéliales, le natalizumab, est l'un des traitements les plus efficaces contre la sclérose en plaques.

Mais revenons à notre histoire. Si la théorie selon laquelle le cerveau et le système immunitaire menaient des vies séparées a prévalu pendant des décennies, certains restaient sceptiques. Ils se demandaient pourquoi, si le système immunitaire est le principal rempart contre les agents pathogènes, le cerveau renoncerait à un accès facile à un tel système de défense. Les partisans de la théorie répondaient que la barrière hématoencéphalique empêche l'entrée de la plupart des agents pathogènes dans le cerveau, de sorte que ce dernier n'a pas besoin de s'accommoder du système immunitaire, surtout si celui-ci est susceptible d'y entraîner des problèmes.

Les sceptiques ont souligné que plusieurs virus, de même que certaines bactéries et parasites, sont pourtant capables d'accéder au cerveau. Et alors, loin d'ignorer ces transgressions, le système immunitaire se précipite vers ce dernier, où il tente de contrôler l'agent infectieux. Et si la rareté des agents pathogènes dans le cerveau n'était pas due à l'efficacité de la barrière hématoencéphalique à les filtrer, mais à celle du système immunitaire à les combattre? En effet, des études ont montré que les patients immunodéprimés souffrent de complications qui affectent souvent le système nerveux central.

DES CELLULES IMMUNITAIRES AU SECOURS DU CERVEAU

Finalement, ces arguments et une meilleure compréhension du rôle du système immunitaire dans la réparation des tissus endommagés ont incité des chercheurs à réexaminer sa fonction dans le système nerveux central. Lorsqu'ils ont regardé de plus près le système nerveux central de rats et de souris atteints de lésions de la moelle épinière, ils ont constaté qu'il était envahi de cellules immunitaires infiltrées. Puis, d'autres études ont indiqué que des cellules immunitaires aident les neurones au lieu de seulement les endommager, comme on le pensait auparavant.

Ainsi, dans des expériences menées à la fin des années 1990, Michal Schwartz, de l'institut Weizmann, en Israël, a montré que l'élimination des cellules immunitaires après une lésion du système nerveux central aggrave la perte de neurones et les perturbations fonctionnelles du cerveau. Puis, plus récemment, des études de Stanley Appel, du Houston Methodist

Hospital, et Mathew Blurton-Jones, de l'université de Californie à Irvine, ont révélé que la sclérose latérale amyotrophique et la maladie d'Alzheimer se développent plus sévèrement et plus vite chez des souris privées d'immunité acquise que chez des souris normales. Et qu'en restaurant l'immunité acquise, on ralentit la progression de ces maladies.

À première vue, l'intervention du système immunitaire en cas de lésion du système nerveux central paraît insensée. Certes, lorsque ce dernier subit un traumatisme, le système immunitaire met en place une réaction inflammatoire, libérant des substances toxiques qui détruisent les agents pathogènes et, dans certains cas, éliminent les cellules endommagées, ce qui rétablit l'équilibre. Mais la réaction inflammatoire est un instrument grossier qui supprime de bons éléments avec les mauvais. Dans d'autres tissus, de tels dommages collatéraux sont tolérables, car les tissus se régénèrent facilement. Toutefois, dans le système nerveux central, la capacité du tissu à repousser est limitée, ce qui signifie que les dommages dus à la réaction immunitaire sont en général permanents.

Vu la capacité de l'activité immunitaire à abîmer le cerveau, les coûts de son intervention surpassent probablement souvent ses avantages.

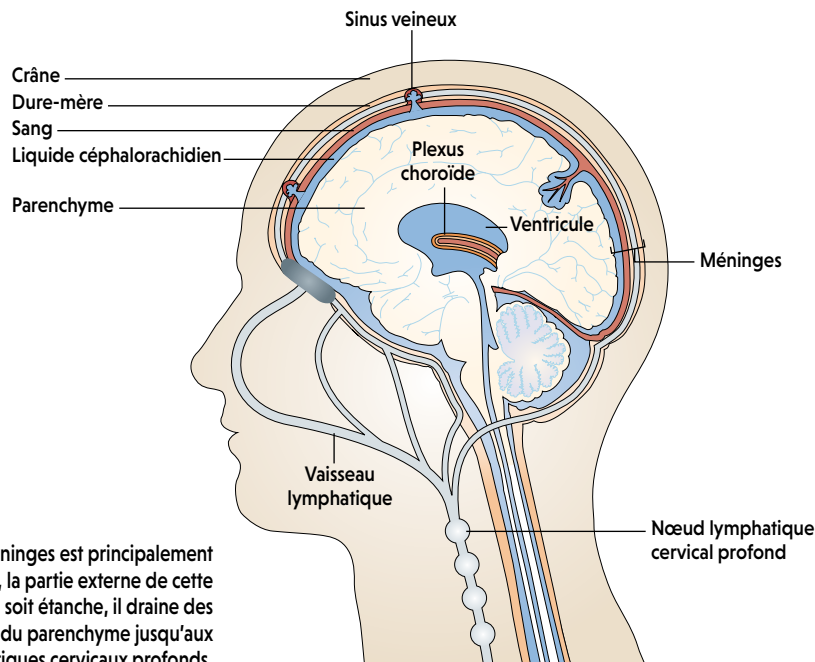
A priori, l'intervention du système immunitaire en cas de lésion du cerveau paraît insensée

Mais peut-être la réaction immunitaire observée après une lésion du système nerveux central est-elle simplement une extension de celle qui, dans des conditions normales, aide juste le cerveau à fonctionner?

Des études récentes soutiennent cette idée, notamment une que j'ai menée avec Hagit Cohen, de l'université Ben Gourion, en Israël, et Michal Schwartz. Dans cette étude, nous avons observé que des souris ayant subi des stimuli stressants, comme l'exposition à l'odeur de leurs prédateurs naturels, développaient une réaction immédiate au stress: elles se cachaient dans un labyrinthe au lieu de l'explorer. Dans 90% des cas, cette réaction disparaissait en quelques heures ou quelques jours. Mais pour >

UN RÉSEAU LYMPHATIQUE BIEN MYSTÉRIEX

Le réseau lymphatique des méninges est principalement situé dans la dure-mère, la partie externe de cette enveloppe. Bien que celle-ci soit étanche, il draine des molécules et des cellules issues du parenchyme jusqu'aux nœuds lymphatiques cervicaux profonds.



Si aujourd'hui, il apparaît clairement que le système glymphatique et celui des vaisseaux lymphatiques des méninges sont tous deux des acteurs clés du drainage du système nerveux central et de son dialogue avec le système immunitaire, de nombreuses zones d'ombre demeurent. Notamment, on ne sait pas exactement comment ces deux systèmes communiquent avec le système nerveux central.

Par exemple, des études ont montré que les vaisseaux lymphatiques des méninges recapturent des macromolécules fluorescentes injectées dans le parenchyme. Mais où exactement a lieu cette recapture? D'autant que leur étude anatomique a révélé qu'ils sont majoritairement situés dans la dure-mère, la partie extérieure et étanche des méninges.

Contrairement au circuit sanguin, le système lymphatique est un réseau ouvert. Muni de multiples terminaisons, il pénètre dans la plupart des tissus de l'organisme, où il contribue au maintien de l'équilibre et à la veille immunitaire en absorbant des macromolécules, des cellules immunitaires et le surplus du liquide qui baigne les tissus, le liquide interstitiel. Tous ces éléments sont drainés vers un tube collecteur – un vaisseau lymphatique plus gros qui les centralise et les réinjecte dans la circulation sanguine *via* la veine cave.

Les vaisseaux lymphatiques que l'équipe de Jonathan Kipnis a découverts

dans les méninges il y a quelques années, eux, courent principalement le long des artères de la dure-mère et des nerfs crâniens qui la parcourent, ainsi que dans de larges sinus veineux traversant la dure-mère. Et plus on descend vers la base du crâne, plus le réseau est étendu, sans doute à cause de son mode de croissance. Au cours du développement en effet, les vaisseaux lymphatiques des méninges apparaissent plus tard que le réseau classique: les premiers se for-

Comment les cellules immunitaires entrent-elles dans les vaisseaux lymphatiques?

ment à la naissance, à la base du crâne, puis s'étendent peu à peu jusqu'à son sommet, guidés le long des vaisseaux sanguins par une protéine (le facteur de croissance VEGF-C) que produisent les cellules musculaires entourant ces vaisseaux.

Ce réseau s'est révélé transporter des macromolécules et des cellules immunitaires issues du liquide qui baigne le cerveau, le liquide céphalo-rachidien, jusqu'à des ganglions situés à la base du cerveau, les nœuds lymphatiques cervicaux profonds, d'où ils

rejoignent le tube collecteur. Mais comment ces éléments sont-ils entrés dans les vaisseaux lymphatiques? Jonathan Kipnis propose l'existence de points précis de recapture, mais personne n'a encore confirmé leur existence. Il est aussi possible que le réseau lymphatique communique directement avec le système glymphatique: plusieurs équipes ont montré que l'ablation des vaisseaux lymphatiques des méninges ralentit le drainage de traceurs injectés dans le cerveau. Cela confirme la continuité des deux réseaux et suggère que ces vaisseaux drainent, au moins en partie, les fluides interstitiels cérébraux.

Seule une étude précise de la topographie de ces deux circuiteries et de leur fonctionnement apportera des réponses. Il est probable qu'elle réserve des surprises. Avec l'équipe d'Anne Eichmann, de l'unité Inserm U970, à l'hôpital européen Georges-Pompidou, et de l'université Yale, notre équipe a récemment découvert un nouveau réseau de vaisseaux lymphatiques le long de la colonne vertébrale, lequel rejoint le système collecteur périphérique en suivant les nerfs de la moelle épinière. Il constitue non seulement une extension du réseau des méninges, mais aussi un circuit d'évacuation pour les fluides périnerveux, et un lien avec le système nerveux périphérique et le système immunitaire.

JEAN-LÉON THOMAS
Institut du cerveau et de la moelle épinière, Inserm, université Yale

> les 10% restants, elle persistait des jours, voire des semaines. Lorsque nous avons reproduit cette expérience avec des souris dépourvues d'immunité acquise, le nombre de celles où la réaction persistait a considérablement augmenté. Ces résultats ont fourni la première indication que le système immunitaire soutient le cerveau non seulement lors d'infections et de lésions, mais aussi lors d'un stress psychologique. Par ailleurs, d'autres travaux suggèrent un lien entre le système immunitaire et le syndrome de stress post-traumatique, dont nos souris aux réactions prolongées au stress constituent des modèles.

Bien que moins angoissantes que l'exposition à un prédateur, les tâches nécessitant un apprentissage sont elles aussi stressantes. Imaginez que vous préparez un examen ou même cuisinez une nouvelle recette. Une incapacité à gérer le stress entraverait-elle le processus d'apprentissage lui-même? Pour tester cette hypothèse, mes collègues et moi avons comparé la performance de souris dépourvues d'immunité acquise à celle d'un groupe de souris normales dans divers tests comportementaux. Nous avons constaté que, contrairement aux autres, les souris sans immunité acquise réussissaient mal les tâches nécessitant un apprentissage de la mémoire spatiale, comme la localisation d'une plateforme cachée dans un grand bassin d'eau. Nous avons depuis montré que les souris dépourvues d'immunité acquise présentent non seulement un comportement altéré d'apprentissage spatial, mais aussi un comportement social perturbé, préférant passer leur temps avec un objet inanimé plutôt qu'avec une autre souris.

LA PISTE DES CYTOKINES

Tandis que les preuves s'accumulaient, montrant que le système immunitaire joue un rôle important dans différentes fonctions cérébrales, de nouvelles inconnues ont émergé. Notamment, comment le système immunitaire influe-t-il sur le système nerveux central? Après tout, en dehors de la microglie, aucune cellule immunitaire n'est présente dans le parenchyme des individus en bonne santé. Des protéines, les cytokines, ont fourni un indice. Produites par les cellules immunitaires, ces molécules influent sur le comportement d'autres cellules. Or les cytokines que libèrent les cellules immunitaires périphériques sont capables de perturber le cerveau.

Elles pénétreraient dans des zones du cerveau dépourvues de la barrière hématoencéphalique habituelle ou atteindraient directement le cerveau *via* le nerf vague, qui s'étend du cerveau à l'abdomen. D'autres travaux suggèrent par ailleurs que des cellules immunitaires détectées dans les méninges – les membranes qui entourent le cerveau – seraient une autre

source possible de cytokines susceptibles d'affecter la fonction cérébrale. Comment ces cellules immunitaires pénètrent-elles dans les méninges, y circulent-elles et y produisent-elles leurs cytokines? Toutes ces questions font actuellement l'objet d'intenses recherches.

Récemment, nous avons fait une découverte intrigante à ce sujet. Elle concerne la façon dont l'organisme se débarrasse des toxines et des déchets. Les tissus contiennent deux types de vaisseaux. Dans une maison, un réseau de tuyaux distribue l'eau potable et un autre récupère les eaux usées. De même, dans nos tissus, les vaisseaux sanguins transportent l'oxygène et les nutriments, tandis que les vaisseaux lymphatiques éliminent les toxines et autres déchets que produisent les tissus.

Il existerait un lien entre immunité et syndrome de stress post-traumatique

Les vaisseaux lymphatiques transportent aussi des antigènes – des substances capables d'induire une réponse immunitaire – récupérés dans les tissus jusqu'à des ganglions lymphatiques drainants. Les cellules immunitaires inspectent alors ces antigènes à la recherche d'informations sur le tissu drainé. Lorsqu'elles détectent un problème, une lésion ou une infection, par exemple, elles s'activent et migrent vers le tissu touché, où elles tentent de résoudre le problème.

Longtemps, les scientifiques ont pensé que le réseau lymphatique ne desservait ni le cerveau ni le reste du système nerveux central: le parenchyme ne contient pas de vaisseaux lymphatiques, et on croyait toujours que le cerveau sain était déconnecté du système immunitaire. Pourtant, cette hypothèse soulevait une énigme: pourquoi le cerveau n'aurait-il pas signalé ses problèmes au système immunitaire, alors que celui-ci aurait pu l'aider à les résoudre? Et comment le système immunitaire recevait-il malgré tout des informations sur les infections cérébrales? En outre, des études avaient montré que les lésions cérébrales déclenchent une forte réaction immunitaire dans des ganglions >

> lymphatiques situés à l'extérieur du cerveau. Comment était-ce possible?

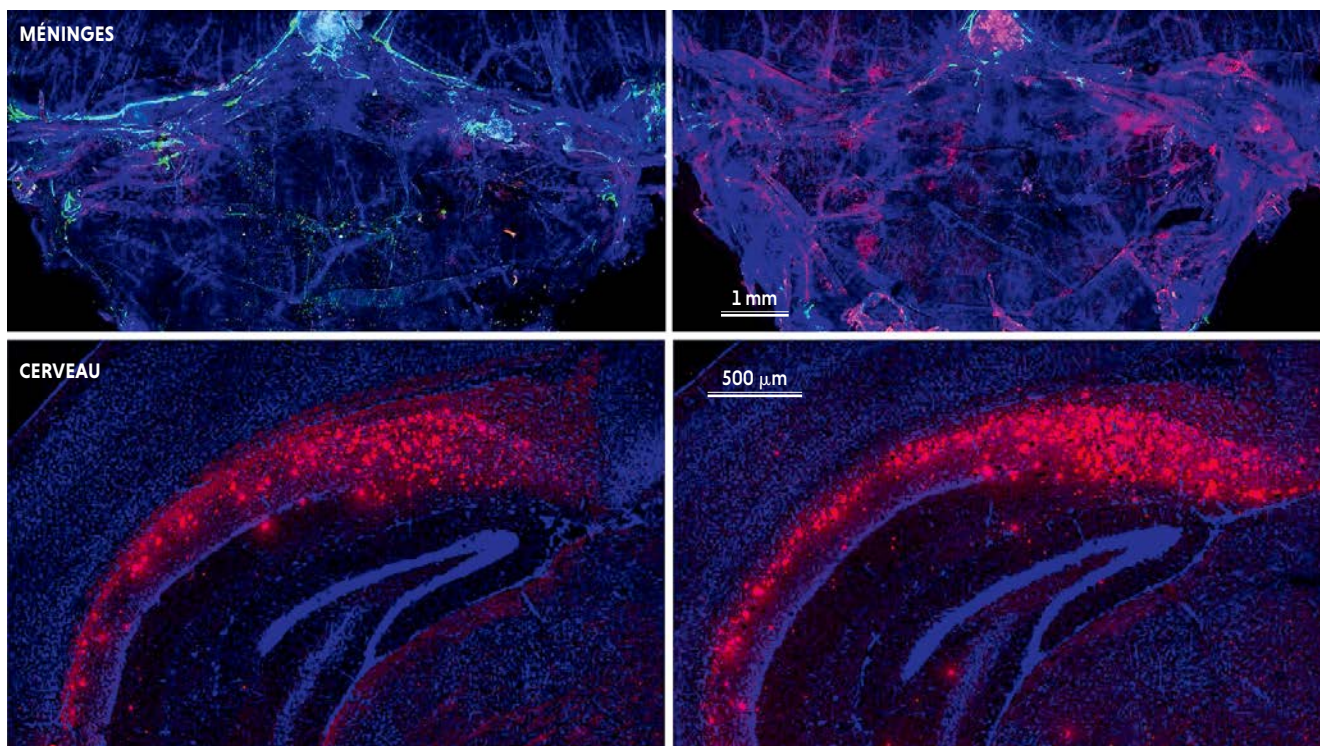
En 2014, fasciné par l'activité immunitaire dans les méninges et ses effets sur la fonction cérébrale, nous avons décidé de regarder ces membranes de plus près chez la souris. Ce faisant, nous avons fait une découverte fortuite: ces membranes se sont révélées héberger des vaisseaux lymphatiques. Plusieurs autres équipes, notamment celle de Kari Alitalo, à l'université d'Helsinki, en Finlande, ont depuis observé des vaisseaux similaires chez des poissons, des souris, des rats, des primates non humains et des humains. Ces résultats confirment une proposition formulée il y a 200 ans, mais rejetée à l'époque: l'existence d'un lien entre cerveau et système lymphatique. Ces vaisseaux constituent un véritable réseau lymphatique qui draine le système nerveux central, un chaînon manquant capable de transmettre au système immunitaire les informations sur les infections et lésions du cerveau.

La présence de vaisseaux lymphatiques et de cellules immunitaires dans les méninges implique que les chercheurs repensent la fonction de ces membranes. Selon la conception classique, elles contiennent simplement le liquide céphalorachidien, qui baigne le cerveau. Mais vu la densité de cellules dans ce dernier et la sensibilité des neurones, il est possible que l'évolution ait privilégié une solution qui déplace l'activité immunitaire du cerveau à ses frontières, les méninges – solution où le système immunitaire sert le système nerveux central sans pour autant interférer avec la fonction neuronale.

La découverte des vaisseaux lymphatiques du cerveau a révélé comment le système immunitaire reçoit des informations sur les lésions tissulaires du système nerveux central. Toutefois, c'est une autre branche du système d'élimination des déchets cérébraux qui a permis de comprendre comment, à l'inverse, les cellules immunitaires des méninges communiquent avec le parenchyme et agissent sur lui à distance. Le liquide céphalorachidien contenu dans les méninges accède au cerveau *via* un réseau de canaux qui traversent le parenchyme. Maiken Nedergaard, de l'université de Rochester, à New York, dont l'équipe a découvert ce réseau en 2012, l'a nommé le système glymphatique. Le liquide pénètre dans le parenchyme à travers des espaces entourant les artères qui s'enfoncent dans le cerveau à partir des méninges. Il diffuse dans les tissus jusqu'à atteindre des espaces entourant les veines. *Via* ces espaces, il retourne alors dans les méninges. Cet écoulement transporte vraisemblablement des molécules immunitaires issues des méninges, telles des cytokines, jusqu'au parenchyme, où elles exercent leur influence.

Diverses études ont révélé comment des cytokines modulent le comportement. Notamment, au début des années 1990, Robert Dantzer, alors au sein d'une unité Inra-Inserm à Bordeaux, et Keith Kelley, à l'université de l'Illinois à Urbana-Champaign, avaient déjà déterminé que l'interleukine 1 β déclenche le «comportement maladie», nom donné à l'ensemble des comportements d'un individu malade, comme dormir trop, manger moins et éviter les interactions sociales.

Chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer, des plaques amyloïdes (des agrégats de protéines qui détruisent les neurones, *en rouge*) s'accumulent dans le cerveau et peu dans les méninges (*à gauche*). L'équipe de Jonathan Kipnis vient de montrer que quand on élimine les vaisseaux lymphatiques des méninges (*en bleu ciel*), l'accumulation de plaques est plus importante (*à droite*) et ressemble à celle observée chez les patients atteints de la maladie. De plus, si l'on traite des souris âgées avec une protéine qui favorise la croissance des vaisseaux lymphatiques, VEGF-C, le drainage lymphatique est meilleur dans les méninges, et les souris apprennent et mémorisent mieux. Une piste pour lutter contre le déclin cognitif lié à l'âge?



Plus récemment, en 2016, mon équipe a montré que l'interféron γ , une cytokine que produisent des lymphocytes T des méninges, interagit avec les neurones du cortex préfrontal, une région du cerveau impliquée notamment dans le comportement social. Curieusement, cette cytokine n'agit pas *via* les cellules immunitaires qui résident dans le cerveau, la microglie, mais *via* des neurones contrôlant les circuits associés au comportement social. En fait, elle est essentielle au fonctionnement de ces circuits: en l'absence de lymphocytes T ou de l'interféron γ , ces neurones ne régulent pas correctement les circuits, qui deviennent alors hyperactifs – une perturbation associée à des déficits sociaux. Ainsi, une cytokine que des cellules immunitaires produisent dans les méninges est capable de modifier l'activité des neurones, altérant la fonction du circuit neuronal associé et modifiant le comportement sous-jacent.

L'interféron γ n'est pas la seule cytokine qui perturbe la fonction cérébrale. Mario de Bono, du laboratoire de biologie moléculaire MRC, à Cambridge, en Angleterre, et ses collègues ont montré qu'une autre, l'IL-17, active les neurones sensoriels chez le ver *Caenorhabditis elegans* et modifie son comportement de détection de l'oxygène. Et des travaux récents de Gloria Choi, de l'institut de technologie du Massachusetts, et ses collègues, ont prouvé chez la souris que l'IL-17 est capable d'interagir avec les neurones du cortex cérébral et de modifier des comportements liés au trouble du spectre autistique.

INFORMER LE CERVEAU

On peut se demander pourquoi un organe aussi puissant que le cerveau a besoin du soutien du système immunitaire pour fonctionner. J'ai développé une hypothèse pour expliquer pourquoi les deux systèmes sont si étroitement liés. Nous avons cinq sens établis: l'odorat, le toucher, le goût, la vue et l'ouïe. Le sens de la position et du mouvement, ou proprioception, est souvent appelé le sixième sens. Ces sens rendent compte au cerveau de nos environnements externe et interne, fournissant ainsi une base sur laquelle il détermine l'activité nécessaire à la survie. Les microorganismes abondent dans ces environnements, et la capacité de les détecter – et de s'en défendre si nécessaire – est elle aussi essentielle. Or notre système immunitaire excelle précisément dans ces tâches. Je propose que son rôle déterminant soit de détecter les microorganismes et d'en informer le cerveau. Si, comme je le prédis, le système immunitaire est connecté au cerveau, cela en ferait un septième sens.

Il existe des moyens de tester cette hypothèse. Comme tous les circuits du cerveau sont interconnectés, une interférence avec l'un d'eux tend à perturber les autres. Par exemple, la nourriture a un goût différent lorsque notre

odorat est altéré. Si l'on montre qu'une interférence avec l'immunité perturbe d'autres circuits, on aura un argument en faveur de l'idée que la réaction immunitaire est un septième sens. Le comportement maladie fournit une

Le système immunitaire excelle à détecter les microorganismes. Est-il un septième sens?

piste dans ce sens. Il se pourrait que, lors d'une maladie, l'afflux massif de signaux du septième sens informant le cerveau de l'infection déborde et perturbe les circuits qui modulent le sommeil, la faim, etc., conduisant à ce syndrome. Alternativement, l'information sur les microorganismes que le système immunitaire relaye au cerveau pourrait inciter le cerveau à déclencher un comportement maladie – lequel protégerait l'individu malade en minimisant son exposition à d'autres agents pathogènes et en économisant son énergie.

Notre connaissance du lien entre le cerveau et le système immunitaire n'en est qu'à ses débuts. Il est possible que les dix ou vingt prochaines années révèlent ces deux systèmes sous un jour complètement différent. J'espère, cependant, que ces avancées ne renverseront pas notre compréhension actuelle, mais la préciseront. Une priorité consistera à cartographier comment les composants immunitaires et les circuits neuronaux sont connectés, interagissent et sont interdépendants en matière de santé et de maladie. La connaissance de ces relations permettra de cibler la signalisation immunitaire dans la recherche de traitements contre les troubles neurologiques et mentaux. Il est plus facile de cibler le système immunitaire que le système nerveux central. Qui sait, peut-être traitera-t-on un jour les maladies cérébrales en réparant le système immunitaire par thérapie génique ou même en remplaçant un système immunitaire défectueux au moyen d'une greffe de moelle osseuse? Par ailleurs, une myriade de perturbations immunitaires accompagnent les troubles cérébraux. Cette diversité recèle peut-être encore d'autres surprises sur le fonctionnement du cerveau... ■

BIBLIOGRAPHIE

S. Da Mesquita et al., **Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease**, *Nature*, en ligne le 25 juillet 2018.

J. Kipnis, **Immune system : The « seventh sense »**, *J. Exp. Med.*, vol. 215(2), pp. 397-398, 2018.

S. Antila et al., **Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels**, *J. Exp. Med.*, vol. 214(12), pp. 3645-3667, 2017.

J. Kipnis, **Multifaceted interactions between acquire immunity and the central nervous system**, *Science*, vol. 253, pp. 766-771, 2016.

M. Nedergaard et S. A. Goldman, **Comment le cerveau évacue ses déchets**, *Pour la Science*, n° 467, pp. 58-63, 2016.

A. Louveau et al., **Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels**, *Nature*, vol. 523, pp. 337-341, 2015.

L'ESSENTIEL

> Dans l'Univers lointain, on observe des quasars, des galaxies très brillantes dont le centre est occupé par un trou noir supermassif.

> On comprend mal comment de tels monstres se sont formés en moins d'un milliard d'années après le Big Bang.

> Selon un scénario proposé récemment, ces trous noirs seraient issus de l'effondrement de vastes nuages de gaz primordiaux.

> Le futur télescope spatial *James-Webb*, prévu pour 2020, devrait détecter certaines signatures caractéristiques de ce scénario.

L'AUTEURE



PRIYAMVADA NATARAJAN
astrophysicienne
à l'université Yale,
aux États-Unis

Le paradoxe des jeunes quasars

Des trous noirs supermassifs occupent le centre des quasars les plus anciens, objets nés moins d'un milliard d'années après le Big Bang. Mais les astrophysiciens ignorent comment ces trous noirs ont pu grandir autant en si peu de temps. Une énigme qu'un scénario récemment proposé pourrait résoudre.

Lorsqu'on observe le ciel la nuit, on y voit des étoiles, des galaxies... Il n'en a pas toujours été ainsi. Ces objets ont mis, après le Big Bang, des centaines de millions d'années à se former.

L'Univers était initialement rempli d'un mélange chaud et dense de particules, qui s'est progressivement refroidi du fait de son expansion. Environ 380 000 ans après le Big Bang, les noyaux atomiques et les électrons se sont appariés pour constituer des atomes neutres, emplissant tout l'espace d'un gaz d'hydrogène (et d'hélium). Quelques centaines de millions d'années plus tard, le gaz s'est effondré sur lui-même, ce qui a formé les premières étoiles. Celles-ci se sont rassemblées au sein des galaxies, dont les plus anciennes traces datent de 400 millions d'années après la naissance de l'Univers. Mais les astrophysiciens ont aussi eu la surprise de voir qu'une autre classe d'objets est apparue à peu près à cette période: les quasars.

Les quasars sont des galaxies où de grandes quantités de gaz tombent dans le trou noir supermassif situé en leur centre. En raison des frottements internes, le gaz s'échauffe et émet de la lumière. Ainsi, les quasars sont parmi les objets les plus brillants de l'Univers et sont visibles depuis les régions les plus reculées du cosmos. À partir de 2001, grâce au programme de relevé astronomique SDSS (*Sloan Digital Sky Survey*), les astronomes ont commencé à voir des quasars dans l'Univers très jeune. Le plus vieux quasar connu, détecté en décembre 2017, était présent seulement 690 millions d'années après le Big Bang.

La formation de ces quasars les plus anciens est une énigme pour les chercheurs. Pour être visibles alors qu'ils sont extrêmement lointains, les quasars doivent héberger des trous noirs particulièrement massifs, d'environ un milliard de fois la masse du Soleil. Or les théories classiques de formation et de croissance des trous noirs sont incapables d'expliquer >