

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

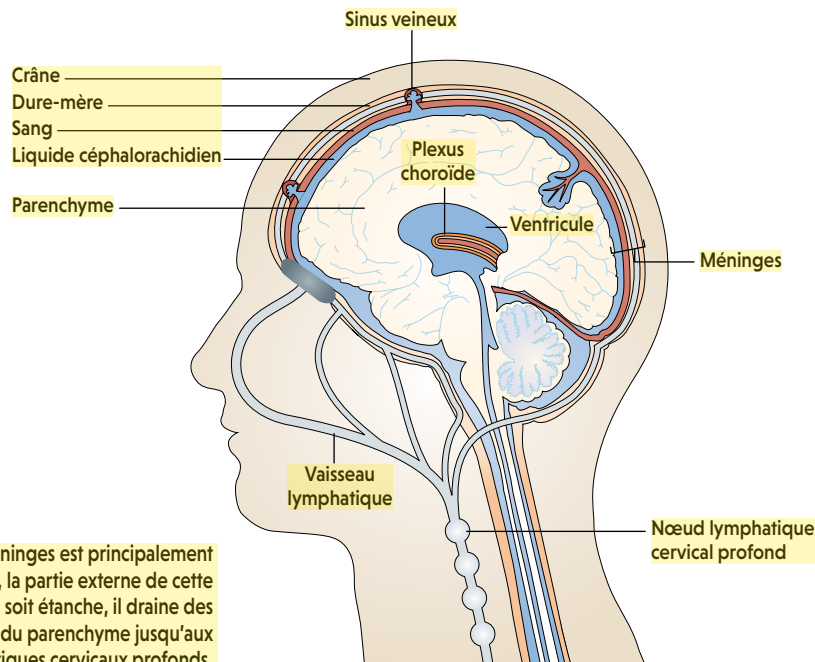


Mais peut-être la réaction immunitaire observée après une lésion du système nerveux central est-elle simplement une extension de celle qui, dans des conditions normales, aide juste le cerveau à fonctionner?

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 MYSTÉRIEUR

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, 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-

meuvent 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 céphalorachidien, 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

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 céphalorachidien, jusqu'à des ganglions situés à la base du cerveau, les nœuds lymphatiques cervicaux profonds, d'où ils