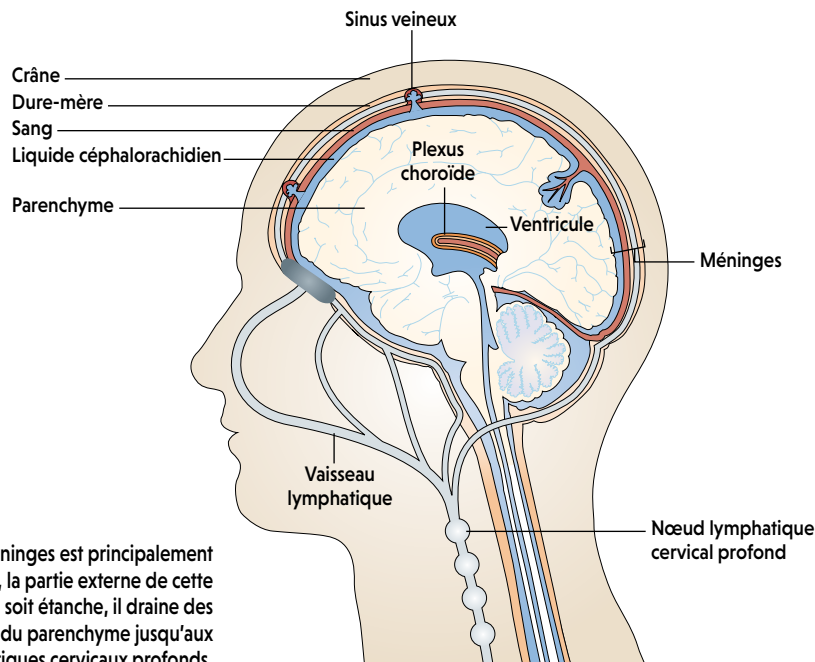


UN RÉSEAU LYMPHATIQUE BIEN MYSTÉRIeux

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 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

> 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 >