

> 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 ?

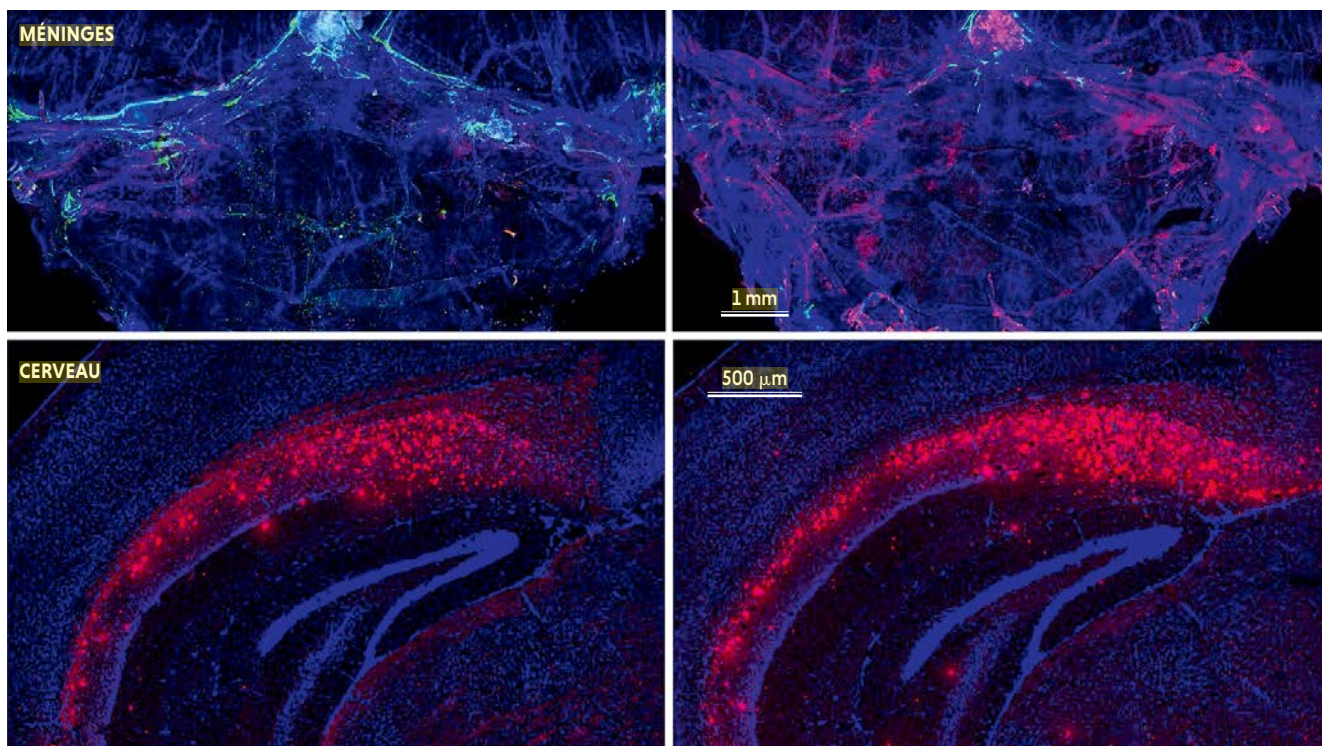
En 2014, fasciné par l'activité immunitaire dans les méninges et ses effets sur la fonction cérébrale, nous avons décidé de regarder ces membranes de plus près chez la souris. Ce faisant, nous avons fait une découverte fortuite : ces membranes se sont révélées héberger des vaisseaux lymphatiques. Plusieurs 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 $\beta$  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  $\gamma$ , 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  $\gamma$ , 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  $\gamma$  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.