

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.