

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 de 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 de 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 associés 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