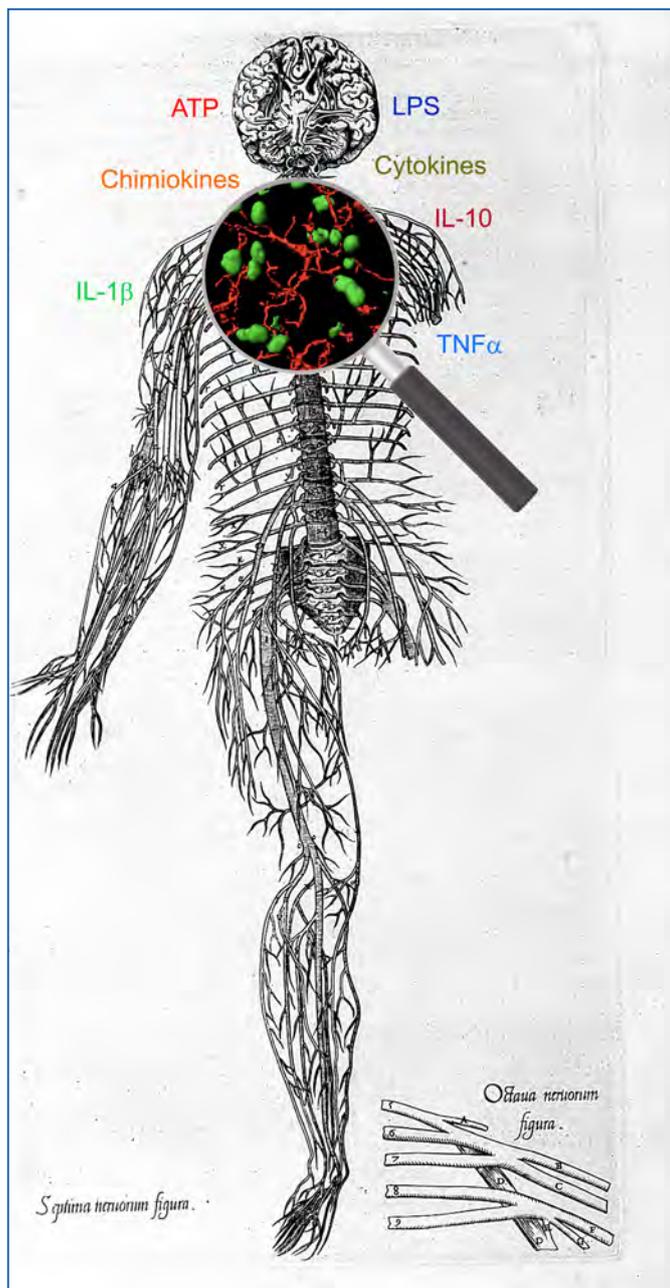


# la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS - ÉTÉ 2019

NUMÉRO

56



<b>Histoire des Neurosciences</b>	<b>4</b>
Les psychonévroses des soldats de la Grande Guerre. Entre soins et répression	
<b>Dossier</b>	<b>11</b>
La neuroinflammation dans tous ses états	
<b>Nouveautés en neurosciences</b>	<b>36</b>
Les routes intracérébrales du liquide céphalorachidien	
<b>Tribune libre</b>	<b>41</b>
Pour plus de transparence en recherche animale	
<b>Vie de la Société</b>	<b>43</b>

NUMÉRO

56

ISSN 2117-5535

**La Lettre des Neurosciences**  
est éditée par la Société des Neurosciences

Université de Bordeaux · case 67  
146, rue Léo-Saignat  
33077 Bordeaux Cedex · France  
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax: +(0)5 57 57 36 69  
info@societe-neurosciences.fr  
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef:

Yves Tillet  
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours  
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire  
37380 Nouzilly, Fax: +(0)2 47 42 77 43  
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication: I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette: Mazarine communication

Comité de rédaction:

J.-G. Barbara (Paris), C. Cleren (Rouen), J. Danna (Marseille), B. Dehouck (Lille), F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar (Strasbourg), N. Mandairon (Lyon), A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

*Le Comité de rédaction de la Lettre remercie chaleureusement Jean-Antoine Girault (Institut du Fer à Moulin, Inserm Sorbonne Université UMR-S 839) pour son accueil lors de ses réunions.*

Ont participé à ce numéro:

I. Balansard, J.-G. Barbara, S. Boillée, S. Chalon, A. Chagnot, A. Chiot, G. Dietrich, F. Eustache, J. Fuentealba, T. Gaberel, S. Gaillard, C. Gakuba, M. Gauberti, J.-F. Gherzi-Egea, J.-L. Gonzalez de Aguilar, P. Gressens, S. Hunot, Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), M.-L. Kemel, O. Le Thuc, S. Melik-Parsadaniantz, D. Peschanski, A. Réaux-Le Goazigo, C. Rovère, J.-P. Salaun, K. Stobbe, N. Strazielle, L. Tatu, J. Van Steenwinckel, D. Vivien.

Rappel: dates limites pour nous adresser vos textes et annonces: le 31 janvier pour le numéro de printemps, et le 1<sup>er</sup> septembre pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture:

Human Nervous System, Thomas Geminus, 1 553.  
Credit: Wellcome Collection Creative Commons BY.

Reconstruction 3D de neurones activés (cfos en vert) et de la microglie (Iba (Ionized calcium-Binding Adaptor molecule) positive en rouge) dans le tronc cérébral de souris atteinte de douleur oculaire.

© A. Réaux-Le Goazigo, S. Gaillard pour La Lettre.

---

Dessin: P. Ciofi.

Si l'histoire éclaire parfois l'actualité, les avancées de la recherche permettent aussi de reconsidérer et de mieux comprendre des événements du passé.

Ainsi les progrès en psychiatrie avec la description à la fin des années 80 du trouble de stress post-traumatique (TSPT) ont permis de poser un autre regard sur les traumatismes psychologiques subis par les soldats de la Grande Guerre. Ces blessures « invisibles » ont été nombreuses, décrites à plusieurs reprises, très souvent cachées mais rarement considérées comme relevant d'une pathologie. Ce sont ces aspects sombres et mal connus de la période 1914-1918 que nous rapporte Laurent Tatu dans son article d'Histoire des Neurosciences. Depuis, la description de ces situations, un véritable tournant s'est amorcé et aujourd'hui le TSPT est pris en compte chez les victimes après toutes catastrophes. C'est sur cette évolution que reviennent Francis Eustache et Denis Peschanski dans le court encadré qui vient compléter l'article de Laurent Tatu, à lire sans attendre !

D'une certaine façon, le Dossier aborde aussi les conséquences du stress sur le fonctionnement cérébral. Il s'agit ici de stress d'origine pathologique ou métabolique, qui induit une inflammation du tissu cérébral. L'étude des interactions entre système nerveux et système immunitaire a donné naissance à une nouvelle discipline des neurosciences, la neuroinflammation, et, étant donné la diversité et la richesse des résultats obtenus récemment dans cette discipline, il était grand temps d'y consacrer un dossier remarquablement coordonné par Stéphane Gaillard, José-Luis Gonzalez de Aguilar et Annabelle Réaux-Le Goazigo. Nous avons demandé aux meilleurs spécialistes d'aborder les différentes facettes des interactions entre le système nerveux central et le système immunitaire, à commencer par les aspects historiques depuis la naissance du concept de l'inflammation dans l'Antiquité jusqu'à la description plus récente du rôle des cellules gliales, en particulier de la microglie. La première étape des interactions entre les deux systèmes commence par les échanges sang-cerveau au niveau de la BHE décrits minutieusement au niveau physiologique et morphologique. Au niveau moléculaire, les interactions entre les deux systèmes sont illustrées avec trois exemples concernant l'implication des chimiokines dans le contrôle du fonctionnement neuronal au cours de la prise alimentaire, le rôle des molécules pro-inflammatoires et celui des opioïdes du système immunitaire dans la modulation de la transmission des messages douloureux. L'étude des phénomènes neuroinflammatoires dans de nombreuses neuropathologies, que ce soit au cours du développement ou dans les maladies neurodégénératives, a permis de revisiter les causes probables et le traitement de certaines maladies comme la sclérose latérale amy-



PAR YVES TILLET

trophique et la maladie de Parkinson. Ce Dossier ne serait pas complet sans aborder la mise au point de nouveaux traceurs pour l'imagerie *in vivo* nécessaire à la localisation des acteurs de la neuroinflammation pour la recherche ou la clinique, un domaine en plein développement.

Avec les Nouveautés en Neurosciences, nous partons sur « Les routes intracérébrales du liquide céphalorachidien » sous la conduite de Denis Vivien et son équipe qui nous font découvrir les échanges entre le liquide céphalorachidien et le système lymphatique. Une meilleure connaissance de ces échanges permettra de mieux comprendre la circulation des molécules dans l'espace intercellulaire et leur rôle dans le métabolisme neuro-glial. Ces interactions encore mal connues avaient été modélisées avec le controversé « système glymphatique ». Les auteurs nous rapportent ici les dernières avancées dans ce domaine dont celles obtenues dans leur laboratoire. Dans la Tribune Libre, Ivan Balansard, délégué scientifique au Bureau Ethique et Modèles Animaux du CNRS, revient sur la nécessité de transparence en recherche animale et le rôle important que nous avons dans cette démarche. Je rejoins les propos d'Ivan Balansard : nous devons expliquer à la société l'importance des modèles animaux et la manière dont ils sont utilisés pour la recherche en biologie et en particulier dans notre discipline. À chacun d'entre nous de s'investir et pourquoi pas au travers de la Semaine du Cerveau dont le succès va grandissant, nous y reviendrons dans le numéro d'automne.

Retrouvez aussi dans ce numéro toutes les informations concernant la vie de la Société. N'oubliez pas le rendez-vous bisannuel pour NeuroFrance 2019 à Marseille où nous espérons vous retrouver nombreux. Le programme concocté par le Comité Scientifique est des plus intéressants et je ne doute pas que l'accueil de nos collègues marseillais, sous la houlette de Marianne Amalric et son équipe, sera des plus chaleureux !

En attendant, je vous souhaite une excellente lecture !

## Les psychonévroses des soldats de la Grande Guerre Entre soins et répression

| PAR LAURENT TATU\*

\*UFR Santé - Université de Franche-Comté - Besançon

1914-1918 : la guerre des nerfs.

L'année 2018 marquait le centenaire de la fin du premier conflit mondial, ce fut l'occasion de se repencher sur le carnage humain qu'il a généré. On estime que plus d'un milliard et demi d'obus a été utilisé sur les différents fronts. Les pertes humaines furent considérables : plus de dix millions de morts et vingt millions de blessés parmi les combattants. Derrière ces blessures « physiques » bien visibles (gueules cassées, estropiés, amputés...) se cache une autre forme de traumatismes d'ordre psychologique, beaucoup moins connus. Laurent Tatu nous les fait découvrir dans cette rubrique d'Histoire de Neurosciences.

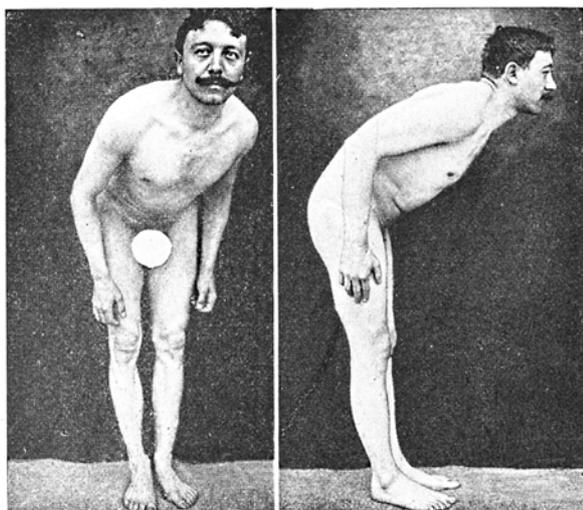
Les traumatismes neuropsychiques de guerre n'ont jamais atteint le paroxysme observé durant le premier conflit mondial. Dès les premières semaines de la Grande Guerre, les médecins mobilisés sont confrontés à des soldats, sans blessures apparentes, qui souffrent de tableaux cliniques inhabituels et variés, souvent d'allure neurologique ou psychiatrique. La fréquence et la diversité des signes sont une véritable surprise pour les médecins militaires des pays belligérants.

Dans la littérature médicale française, le terme de psychonévrose est rapidement utilisé pour désigner ces tableaux sémiologiques. La névrose de guerre est définie comme un ensemble de troubles nerveux (paralysie, tremblement...) non directement explicables par une lésion organique décelable. La psychonévrose correspond, elle, à une névrose associée à une altération de la fonction psychique, comme une confusion mentale ou une amnésie. L'éventail sémiologique des signes d'allure neurologique associés aux psychonévroses de guerre est très large. Parmi ceux-ci, les troubles de la marche, les déficits sensitivo-moteurs, les mouvements anormaux et les troubles portant sur le langage ou l'audition sont fréquents. Ces névroses et psychonévroses ont en commun d'être apparues dans le contexte de la guerre, sans blessure visible et d'être différentes des maladies mentales classiques, comme la mélancolie ou la paranoïa par exemple. Les psychonévroses de guerre touchent les soldats de toutes les nations engagées dans le conflit, mais l'exemple

de l'attitude du Service de santé français face à ces troubles psychiques de guerre est cependant le mieux documenté. La violence des conflits qui précèdent la Grande Guerre (guerre russo-japonaise de 1904-1905 ou guerres balkaniques de 1912-1913), avait déjà révélé une fréquence élevée de ces troubles. Les neuropsychiatres français s'étaient d'ailleurs alarmés de cette question dans plusieurs de leurs congrès. Le Service de Santé de l'armée française n'a cependant pas pris la réelle mesure de ces pathologies nouvelles et aborde la Grande Guerre sans avoir anticipé leur prise en charge. Par ailleurs, une suspicion médicale permanente de simulation face à ces psychonévroses conduit, dans l'armée française, à des dérives thérapeutiques voire à des excès de la justice militaire. Au-delà des conduites inadaptées de certains médecins, la Grande Guerre engendre cependant à plus long terme la naissance du concept de choc traumatique de guerre.

### Commotion, émotion et hystéro-pithiatisme

Pour les neuropsychiatres de la Grande Guerre, une des questions majeures devant les cas de psychonévroses de guerre est celle de leur mécanisme. Quelle est la part de responsabilité réelle de la guerre dans leur survenue ? Les nouveaux outils diagnostiques, apparus dans les décennies précédentes, comme la ponction lombaire ou les rayons X, sont utilisés pour tenter de comprendre ces mécanismes. La question de l'étiologie réelle reste malgré tout un sujet



**Figure 1 - Soldat camptocormique (Roussy G, Lhermitte J. Les psychonévroses de guerre. Masson (Paris) 1917).**

extrêmement débattu durant les deux premières années du conflit.

Pour certains médecins, la guerre et ses visions d'horreur sont directement responsables de l'apparition des troubles. Pour d'autres, ils résultent d'une autosuggestion, voire d'une simulation, qualifiée variablement de consciente ou d'inconsciente. Les mois de guerre passant, trois grands mécanismes physiopathologiques sont décrits : la commotion, l'émotion et la suggestion. Suivant les convictions personnelles de chaque médecin militaire, les trois phénomènes se mélangent à parts variables pour expliquer l'apparition des troubles (1). Dans les mécanismes commotionnels et émotionnels, le rôle du « facteur guerre » est prédominant (2). La commotion est considérée comme consécutive à des micro-lésions organiques, non décelables, du système nerveux suite à l'explosion d'un projectile à proximité du soldat. Dans le syndrome commotionnel, la perte de connaissance initiale est courante. Le soldat, habituellement projeté ou en partie enseveli, reste à proximité de l'explosion dans un état d'inhibition physique et mentale, sans souci de sa sécurité. La camptocormie, une spectaculaire déformation angulaire du tronc, devenue la véritable représentation symbolique des psychonévroses de la Grande Guerre, est l'une des formes du syndrome commotionnel (figure 1). Quasiment inédite avant la Grande Guerre, la camptocormie survient par véritables « épidémies » parmi les troupes françaises occupant les premières lignes du front. La description clinique précise de cette entité nosologique nouvelle est faite par le neurologue Achille Souques (1860-1944) et sa collaboratrice russe, Inna Rosanoff-Saloff (1885-1980), à la séance du 4 novembre 1915 de la Société de neurologie de Paris (3). Souques insiste sur la distinction entre la camptocormie pure et isolée, sans aucune blessure, qui relève du traumatisme psychique, et la camptocormie associée à une lésion organique minime, le plus souvent une blessure du bas du dos, pour laquelle un mécanisme antalgique est parfois évoqué. Ce mécanisme mixte organique et fonctionnel est l'un des précurseurs du

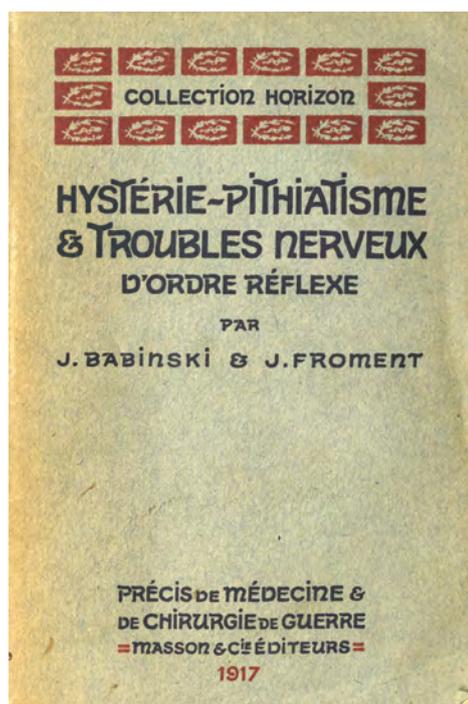
concept actuel d'algoneurodystrophie, appelé désormais syndrome douloureux régional complexe.

L'émotion vécue sur le champ de bataille est une cause psychologique directe qui peut déclencher les troubles par les voies sensorielles : la vision des scènes d'horreur du champ de bataille ou les odeurs insupportables des cadavres.

Contrairement au soldat commotionné, le soldat émotionné ne pense qu'à fuir le champ de bataille. L'inhibition psychomotrice ne se manifeste qu'une fois en sécurité relative. Il persiste chez le soldat un souvenir vivace et obsédant des faits qui ont précédé l'installation des troubles. Nombre de ces soldats émotionnés, hagards, fuyant le champ de bataille ont été considérés à tort comme déserteurs et traduits devant les conseils de guerre.

Dans l'hypothèse d'un mécanisme de suggestion ou d'autosuggestion, les troubles sont rangés dans le cadre de l'hystéro-pithiatisme, concept construit par le neurologue Joseph Babinski (1857-1932), dans les années précédant la guerre. Babinski a transformé l'hystérie, décrite par son maître Jean-Martin Charcot (1825-1893), en une entité nosologique nouvelle où la suggestion et la simulation tiennent une place importante. Les partisans de cette conception hystéro-pithiatique écartent totalement la responsabilité de la guerre et de ses horreurs dans la survenue des troubles (4). Ils font retomber la responsabilité de la psychonévrose de guerre sur le soldat lui-même, et sur sa bonne volonté à guérir. Dans ce cas, la guerre ne tient plus qu'un rôle anecdotique, le plus souvent réduit au rôle de révélateur d'une tare congénitale ou d'une prédisposition (figure 2).

Cette vision hystéro-pithiatique est l'hypothèse prédominante dans le Service de santé français, au moins durant les deux



**Figure 2 - Ouvrage de Joseph Babinski et Jules Froment sur les troubles nerveux de guerre (Collection privée).**

# Histoire des Neurosciences

premières années du conflit. Elle contribue à renforcer la suspicion de simulation dans les psychonévroses de guerre, et justifie, pour certains médecins, l'utilisation de méthodes coercitives de traitement de ces troubles.

## Psychothérapie faradique et autres expérimentations médicales

Devant l'énorme réservoir humain constitué par les patients souffrant de troubles psychiques de guerre concentrés dans les centres neurologiques spécialisés, de nombreux neuro-psychiatres se croient autorisés à pratiquer une médecine expérimentale. La suspicion permanente de simulation face aux soldats psychonévrosés de guerre les conforte dans cette attitude déviante peu soucieuse des aspects éthiques. Le besoin de renvoyer au front, au plus vite, un maximum de soldats après les pertes massives de 1914 et du printemps 1915, a fait sombrer certains médecins dans une véritable collusion médico-militaire. Cet effort de guerre médical est cautionné, voire encouragé, par les sociétés savantes comme la Société de neurologie de Paris qui émet à plusieurs reprises des recommandations à ce sujet<sup>1</sup>.

La population des psychonévrosés sourds et muets de guerre a été particulièrement soumise à ces expérimentations thérapeutiques. Pour les cas rebelles à l'isolement simple, des injections sous-cutanées d'éther ou encore des vomitifs puissants, à base d'ipéca, ont été utilisés (5). Dans les cas de malposition des membres ou de camptocormie, la mobilisation forcée ou la pose de corsets plâtrés ont été pratiquées. Ces méthodes complexes sont progressivement prises en défaut. L'adjonction d'un moyen plus agressif de suggestion aux techniques de persuasion psychothérapiques devient nécessaire. Après quelques mois de guerre, le courant électrique prend rapidement une place de choix parmi ces techniques dites « adjuvantes de la psychothérapie ». Si l'utilisation de l'électricité en neurologie est ancienne, encouragée par les travaux du neurologue allemand Wilhelm Erb (1840-1921), les modalités d'application du courant électrique dans le contexte de guerre sont par contre inédites. Elles aboutissent, en 1916, à la mise au point par le neurologue Clovis Vincent (1879-1947) de la méthode du « torpillage », technique électrique agressive et douloureuse pour le traitement des psychonévroses rebelles (6). À la déclaration de guerre, Clovis Vincent est d'abord médecin dans un régiment d'infanterie lors des combats du printemps 1915. Il devient ensuite assistant du professeur Maxime Laignel-Lavastine (1875-1953) au centre neurologique de la IX<sup>e</sup> région militaire à Tours avant d'en prendre la direction. Vincent modifie la psychothérapie brusquée, déjà utilisée en temps de paix par Joseph Babinski, pour la rendre très douloureuse et l'associe à une « rééducation forcée » et au réentraînement physique pour rendre les soldats à nouveau aptes au combat. Le traitement électrique est volontairement théâtralisé pour impressionner encore plus le patient.

<sup>1</sup>Voir par exemple : « Vœux émis par la Société de Neurologie de Paris ». Réunion de la Société neurologique de Paris, 21 octobre 1915. *Revue neurologique*, 1914-1915, pp. 1244-1247.

Le courant électrique est appliqué sur les parties du corps concernées par la symptomatologie ou sur les zones les plus sensibles (pharynx, plante des pieds...) avec des paramètres permettant d'obtenir une douleur maximale.

Clovis Vincent ne nie pas le caractère douloureux indispensable de la méthode : « Quels seraient la colère et le découragement de ceux que l'on use jusqu'à l'extrême limite des forces devant Verdun s'ils savaient qu'à l'intérieur il y a des hommes depuis un an au repos et qui ne viennent pas les remplacer parce que l'on n'a pas le courage de leur imposer une douleur toute petite à côté de leurs maux » (7).

Au centre neurologique de Tours, compte tenu du caractère douloureux du « torpillage », Vincent est confronté à des refus croissants de traitements. Ainsi, en mai 1916, le zouave Baptiste Deschamps (1881-1953), souffrant de camptocormie depuis la fin de l'année 1914, refuse le traitement par « torpillage » que lui propose Clovis Vincent. Une bagarre violente éclate entre les deux hommes et le zouave Deschamps frappe le médecin-capitaine Vincent, ancien boxeur amateur, qui riposte. Deschamps est traduit devant le conseil de guerre de Tours qui le condamne à une sanction plutôt clémente, 6 mois de prison avec sursis. Après ce verdict médiatisé, qui ouvre le débat sur le droit des blessés à refuser les soins, le centre neurologique de Tours arrête progressivement son activité et Clovis Vincent demande à être renvoyé au front comme médecin de régiment.

Le problème des hystériques invétérés n'est toujours pas résolu. La décision adoptée par la Société de neurologie de Paris, de ne pas les présenter devant les commissions de réforme, augmente encore le nombre de ces malades dans les centres neuropsychiatriques de guerre.

En janvier 1917, Gustave Roussy, nommé chef du centre neurologique de la VII<sup>e</sup> région militaire à Besançon, se met en tête de reprendre l'œuvre interrompue de Clovis Vincent (8). Neurologue et anatomo-pathologiste, Roussy a été affecté dans différents services neurologiques militarisés parisiens avant de prendre le commandement du centre neurologique de la X<sup>e</sup> armée. Dès son arrivée, au centre neurologique de la VII<sup>e</sup> région, il crée le centre des psychonévroses dans un ancien fort de Vauban d'altitude à Salins-les-Bains, une petite ville thermale du département du Jura (figure 3).

Roussy souhaite calmer l'hostilité des soldats face aux traitements des névroses de guerre. Le terme de torpillage est oublié et remplacé par celui de traitement psychofaradique. Les principes généraux du traitement appliqué au centre de



**Figure 3** - Gustave Roussy au centre des psychonévroses de guerre de Salins-les-Bains en 1917 (Collection privée).

Salins-les-Bains restent néanmoins très proches de ceux de Clovis Vincent à Tours. La douleur due au courant électrique reste un élément nécessaire à la réussite du traitement faradique. Gustave Roussy et son équipe s'empressement de publier leurs premiers résultats présentés comme excellents permettant de transformer des hommes invalides depuis plusieurs mois ou années en soldats récupérables pour l'armée et en supprimant des frais liés à des hospitalisations interminables (9).

La filiation des deux méthodes, torpillage de Clovis Vincent et psychothérapie faradique de Gustave Roussy, donne lieu à une querelle entre les deux hommes sur les bienfaits respectifs des techniques et sur la paternité de la méthode utilisée. Roussy, comme Vincent quelques mois plus tôt, est progressivement confronté à des refus du traitement électrique. En janvier 1918, il fait traduire devant le conseil de guerre de Besançon six soldats victimes de psychonévroses de guerre qui ont refusé le traitement faradique. Cette affaire, qui fait écho à celle du zouave Deschamps, se termine de la même manière, par la condamnation des six soldats à la peine symbolique de cinq ans de travaux publics avec sursis. Ce nouveau verdict sonne le glas de l'ère de l'hystéro-pithiastisme à tout va et des traitements électriques. Durant l'année 1918, Gustave Roussy, dans sa forteresse de Salins-les-Bains, reste l'un des derniers défenseurs de la psychothérapie faradique.

### La naissance du choc traumatique de guerre

À partir de la fin de l'année 1917, une approche plus raisonnée et empathique des psychonévrosés de guerre, prônée depuis le début du conflit par des neuropsychiatres comme Paul Sollier (1861-1933), Georges Dumas (1866-1946) ou Emmanuel Régis (1855-1918), prend progressivement le dessus, mettant fin à bon nombre de conduites thérapeutiques inadaptées. Depuis le début de la guerre, ces psychiatres, et quelques autres, font preuve d'une attitude beaucoup plus raisonnée et s'opposent à la collusion médico-militaire et aux conduites médicales agressives imposées aux névrosés de guerre (10). Le professeur Joseph Grasset (1849-1918), au centre neurologique de Montpellier propose, pour les malades issus de familles aisées, une mise en congés de deux ou trois mois renouvelables en avertissant le médecin de famille du risque suicidaire potentiel. Pour les soldats venant de familles moins riches, il suggère la création d'établissements spéciaux de neurothérapie et d'hydrothérapie : « La société remplirait, simplement, mais complètement, son devoir vis-à-vis de ces mutilés du système nerveux aussi intéressants que beaucoup d'organiques » (11).

Rétrospectivement, c'est probablement le neuropsychiatre Paul Voivenel (1880-1975) qui apparaît comme le véritable précurseur de la compréhension du mécanisme émotionnel des psychonévroses de guerre (figure 4). De manière très moderne, en 1918, il décrit parfaitement, sous le terme de peur morbide acquise, ce que les classifications psychiatriques actuelles appellent l'état de stress aigu et le syndrome de stress post-traumatique (12). Ce tableau clinique réunit une peur pathologique souvent accompagnée



Figure 4 - Paul Voivenel en 1917  
(Domaine public).

d'une fugue, une asthénie majeure, une confusion et des cauchemars répétitifs. Voivenel évoque un dérèglement des glandes surrénales et de l'hypophyse pour expliquer l'état d'asthénie majeure rejoignant ainsi les anomalies hormonales constatées actuellement dans le syndrome de stress post-traumatique.

Voivenel, expert auprès des conseils de guerre différencie les soldats devenus malades de leur peur anormale et les lâches qui refusent le combat. Il a également beaucoup œuvré pour la reconnaissance et la détection des psychonévrosés de guerre parmi les prévenus des conseils de guerre. En effet, durant les deux premières années de guerre, en l'absence ou en dépit d'une expertise médicale, d'authentiques traumatisés psychiques de guerre ont été jugés par les conseils de guerre et parfois condamnés à mort. Des cas bien documentés de psychonévrosés fusillés après un jugement de conseil de guerre sont connus, celui par exemple de Jean-Baptiste Bourcier (1871-1915) (13). Il est cependant difficile de connaître précisément le nombre de malades neuropsychiatriques passés par les armes.

L'expertise mentale des soldats suspects d'abandon de poste devant l'ennemi ou de désertion n'apparaît réellement que tardivement sous l'impulsion de médecins comme Paul Voivenel, qui a exercé une fonction d'expert médico-légal devant le conseil de guerre à la 67<sup>e</sup> division d'infanterie, et qui a travaillé avec le même commissaire du gouvernement durant toute la guerre. Soucieux d'éviter les faiblesses et les injustices, les deux hommes ont établi une véritable symbiose médico-militaire à l'opposé de la collusion médico-militaire parfois observée ailleurs. Ce mode de fonctionnement fait cependant partie des exceptions.

En 1921, Clovis Vincent, quelques années après ses dérivés dans la Grande Guerre, revient, en l'approuvant, sur le

# Histoire des Neurosciences

concept de peur morbide proposé par Voivenel : cette forme d'hyperémotivité peut exister chez des sujets qui ne sont pas soldats ; elle est bien connue de ceux qui se livrent à des sports violents. Chez les boxeurs, c'est la peur du ring. Certains de ces hommes, tout prêts à livrer un combat, hésitent ou refusent de monter sur le ring... Il ne peut être question de mauvaise volonté, de simulation... Si on admet la peur du ring, la peur de l'accrochage, comment ne peut-on pas admettre la peur pathologique du champ de bataille » (14).

## Shell shock et Granate-Neuroses

Comme on peut l'imaginer, les troubles nerveux de guerre n'ont pas été réservés aux seuls combattants des troupes françaises. Ils ont touché les armées de nombreux pays belligérants. Les cas britannique, allemand et autrichien sont les plus intéressants à considérer (15).

Dans les troupes britanniques, le concept de *shell shock* (littéralement, choc de l'obus), traduisant la commotion due à l'explosion d'une munition, émerge dès 1915, avec la description du capitaine et psychiatre Charles Myers (1873-1946) (16). Myers se référant aux travaux du psychiatre français Pierre Janet (1859-1947), insiste sur une alternance de personnalité émotionnelle et de personnalité apparemment normale chez le même individu, avec des exacerbations émotionnelles de souvenirs intrusifs. Il considère que les troubles nerveux de guerre sont dus dans la plupart des cas à une vraie contusion cérébrale et beaucoup plus rarement à une véritable origine psychologique. D'autres médecins, comme Frederick Mott (1853-1926), suggèrent que tous les troubles sont organiques, en relation avec des micro-lésions cérébrales difficiles à mettre en évidence. À l'inverse, des psychiatres, comme Harold Wiltshire (1879-1937), contribuent au développement de l'approche psychologique du problème.

À partir de 1917, sous l'impulsion du neurologue Gordon Holmes (1876-1965), une attitude médicale plus rigoureuse et répressive se met en place aboutissant à plusieurs exécutions capitales pour désertion de soldats manifestement atteints de shell shock. L'approche psychologique introduite par Myers, ne disparaît pas totalement et ouvre la voie à des visions plus raisonnables du problème dans les centres de l'arrière. William Rivers (1864-1922) au Craiglockhart War Hospital, près d'Édimbourg, développe une approche très freudienne dans la prise en charge des soldats souffrant de névroses de guerre.

Bien que moins institutionnelles qu'en France, les méthodes de traitement électriques sont néanmoins introduites dans la troupe britannique en 1916. Elles sont basées sur les techniques françaises et effectuées à l'hôpital national des maladies nerveuses à Queen Square à Londres, par le futur prix Nobel Edgar Douglas Adrian (1899-1977) et le Canadien Lewis Yealland (1884-1954) (17). L'intensité du courant électrique est augmentée au fur et à mesure de l'opposition du patient, et son caractère douloureux est considéré comme utile aussi par son aspect disciplinaire. L'ambiance du traitement n'a rien à envier au torpillage français. Yealland semble aussi avoir affectionné l'utilisation de cigarettes

allumées appliquées sur le bout de la langue et de plaques chaudes dans la bouche, pour davantage « figner » la réussite thérapeutique.

Le diagnostic de névrose traumatique avait déjà une histoire particulière dans l'Empire allemand au moment de la déclaration de guerre. Son concept, développé dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle par le neurologue berlinois Hermann Oppenheim (1858-1919), avait même débouché sur l'instauration d'un processus de compensation et d'indemnisation pour les malades. L'hystérie masculine avait été également reconnue à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle dans le cadre des troubles mentaux accompagnant l'industrialisation rapide.

Dès 1914, les neurologues allemands constatent que les problèmes psychiques des soldats sont majorés, non par l'attaque elle-même, mais par l'attente sous le feu de l'ennemi. Les névroses de guerre sont appelées par les allemands Granat-neurose ou Marmite-neurose. Les plus réputés des neurologues allemands de l'époque s'intéressent à la question. Aloïs Alzheimer (1864-1915) insiste sur l'importance des états dépressifs. Hermann Oppenheim décrit en détail la forme d'akinésie amnésique, spécifiquement observée dans les tranchées, où le combattant reste soudain figé et désorienté. Il souligne la rareté de la simulation. La campotomie ne semble pas avoir été décrite et étudiée spécifiquement en Allemagne.

Au début du conflit, des méthodes classiques comme l'isolement, l'hypnose, la suggestion et les thérapies occupationnelles sont utilisées. Une attitude psychologique est dominante, même si certaines méthodes reposent parfois sur la discipline militaire. Ernst Simmel (1882-1947) développe des méthodes d'hypnose sur des bases très psychanalytiques qui présupposent que le médecin abandonne tout soupçon latent de simulation de la part du soldat en traitement. À l'hôpital Eppendorf de Hambourg, Max Nonne (1860-1959) développe une technique d'hypnose suggestive particulière reposant en grande partie sur son charisme hors du commun. Cette magie hypnotique est rapportée comme très efficace et permet de guérir bon nombre de soldats. Cette méthode, qui revêt parfois un caractère sexuel un peu trop marqué, vaut à Nonne, après-guerre, des attaques parfois physiques, d'anciens soldats (18).

À partir de 1916, les conceptions d'Oppenheim, basées sur la névrose traumatique, s'effacent peu à peu au profit d'une vision plus hystérique des psychonévroses de guerre. Les méthodes de suggestion violentes par l'électricité font alors leur apparition sans atteindre néanmoins la diffusion qu'elles connaissent en France. Fritz Kaufmann (1875-1941), médecin major à l'hôpital militaire de Ludwigshafen-am-Rhein, fut l'un des promoteurs de la technique. La méthode de suggestion violente de Kaufmann, fit rapidement débat dans l'opinion publique et, au final, le développement de l'électrothérapie des névroses de guerre resta modeste (19). Avec la prolongation du conflit et l'approche de la défaite, l'attitude compassionnelle des médecins militaires allemands est un peu obscurcie par une attitude plus simpliste accusant la faiblesse psychique des soldats souffrant de névroses de guerre. Les soldats psychonévrosés furent parfois regardés



//

## L'INVENTION SOCIALE DU TROUBLE DE STRESS POST- TRAUMATIQUE

| PAR DENIS PESCHANSKI, historien (CNRS) et FRANCIS EUSTACHE, neuropsychologue (EPHE), coresponsables scientifiques du Programme 13-Novembre (CNRS, Inserm, HESAM Université, avec le soutien des Investissements d'Avenir)

Comme en écho à l'étroite articulation entre mémoire et histoire, les commémorations du centenaire de la Première Guerre mondiale ont été closes en France par la représentation d'une pièce de théâtre intitulée *shell shock* (choc de l'obus), ce terme utilisé en Grande Bretagne pendant la guerre pour évoquer les névroses de guerre. L'épisode illustre à la fois l'inscription de la pathologie dans l'histoire et la place aujourd'hui centrale du trouble de stress post-traumatique (TSPT), ou Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). C'est bien d'une rupture dont il faut parler entre la Première Guerre mondiale et aujourd'hui comme le montre avec talent Laurent Tatu. Prenons deux dates en guise de référence. Nous sommes le 3 octobre 1980, rue Copernic. Quatre personnes meurent dans un attentat antisémite. Seuls ces morts et les blessés physiques sont alors pris en compte et en charge. Le TSPT n'existe pas encore en France. Aujourd'hui, on le sait, un accident de la route voit souvent l'intervention d'une Cellule d'Urgence Médico-Psychologique, l'une de ces CUMPs créées par Xavier Emmanuelli en 1995 à la suite des attentats terroristes de St Michel. Le contraste est frappant et signe ce que nous appellerons, après Didier Fassin et Richard Rechtman, l'invention sociale du TSPT/PTSD. Ce n'est évidemment pas qu'une telle pathologie n'existait pas auparavant,

mais ce qui nous intéresse ce sont à la fois le moment où elle est pleinement reconnue comme telle et les circonstances qui expliquent cette reconnaissance. Comme le montre bien Laurent Tatu, on en était loin pendant la guerre de 1914-1918 quand on parlait de névrose psychique ou de psychonévrose.

Alors que la guerre n'était que très rarement mise en cause, c'était bien le soldat avec toujours, la suspicion de simulation par couardise. À la clé, la prédominance du traitement électrique en guise de soin. Les voix discordantes furent alors peu nombreuses. La Seconde Guerre mondiale, nouvelle épreuve suprême, suscita de nouvelles interrogations sur la pathologie si présente chez les soldats, mais aussi, nouveauté, chez les survivants des camps. Pour autant, le changement radical provint des États-Unis. Ce fut d'abord au début des années 1970 dans les milieux féministes qui menèrent le combat contre le déni opposé si souvent aux victimes de viols. Sur ce sujet, comme sur le défi des pathologies si présentes parmi les soldats de retour du Vietnam, il s'agit bien de réhabiliter la parole de la victime. Pour reprendre la formule de D. Fassin et R. Rechtman : « c'est le statut de l'événement traumatique qui devient l'agent étiologique nécessaire et suffisant. (...) ». Le traumatisme apparaît ainsi comme le seul attribut d'une rencontre injuste entre un homme ordinaire et un événement hors du commun. ». Cela ira même très loin puisque les auteurs d'atrocités au Vietnam n'étaient plus considérés comme pleinement responsables.

On mesure le renversement de perspective. Sans même se référer à une éventuelle simulation, ce n'est plus l'individu et ses faiblesses propres qui seraient en cause, mais la situation même. En d'autres termes, le trouble psychique majeur n'est donc plus une réaction anormale à une situation normale, mais une réaction attendue, sinon normale, à une situation anormale. On aura garde de ne pas systématiser

la formule et négliger les prédispositions génétiques ou psychologiques, mais le renversement, majeur, est là pour mieux appréhender les réactions comportementales. Au-delà, on comprend comment et pourquoi la figure de la « victime » devint absolument centrale dans la perception de soi et du groupe. Elle est au cœur d'un changement de régime mémoriel qui dépasse, on le comprend, la symptomatologie psychiatrique. En 1980, la notion de Post-Traumatic Stress-Disorder fut introduite dans la classification américaine des troubles mentaux, le fameux DSM (dans sa troisième version, donc le DSM-III). Les critères étaient déjà clairement établis : il faut avoir fait l'expérience directe d'un événement profondément stressant, un stress qui s'inscrit dans la durée ; quant aux symptômes, il s'agit alors d'images intrusives récurrentes ; de l'évitement de tout ce qui pourrait susciter le retour, le ressassement de ces images intrusives ; de l'hypervigilance. Le tableau diagnostique se complexifiera avec les versions IV et V du DSM, mais l'essentiel était là. Si la critériologie est discutée, la référence est constamment présente quand un individu, un groupe ou une société dans son ensemble subit un choc traumatique majeur, comme ce fut le cas avec les attentats terroristes qui ont atteint la France ces dernières années. C'est dans ce cadre que nous avons lancé un vaste programme de recherche intitulé 13-Novembre, visant à comprendre, de façon transdisciplinaire et longitudinale, la construction des mémoires individuelles et collectives d'un tel événement (Peschanski et Eustache, 2018). //

[denis.peschanski@cnrs.fr](mailto:denis.peschanski@cnrs.fr)  
[francis.eustache@unicaen.fr](mailto:francis.eustache@unicaen.fr)

Fassin D. et Rechtman R., *L'empire du traumatisme. Enquête sur la condition de victime*, Flammarion, 2007.

Bogousslavsky J. et Tatu L., *La Folie au front. La grande bataille des névroses de guerre (1914-1918)*, Imago, 2012.

Peschanski D et Eustache F., *Focus. « 13-Novembre », un programme de recherche transdisciplinaire. Bull. Epidémiol. Hebd.* 2018 ; (38-39) : 788-90.



# Histoire des Neurosciences

comme des dégénérés ou des simulateurs potentiellement responsables de la défaite par leur antipatriotisme et par les punitions matérielles que leurs pensions imposent à l'État. En Autriche, la problématique des névroses de guerre s'est cristallisée sur leur traitement par l'électricité. Un célèbre médecin viennois, futur prix Nobel, le professeur Julius Wagner Ritter von Jauregg, neuropsychiatre, plus connu sous le nom de Wagner-Jauregg (1857-1940), a été en effet accusé d'avoir effectué des traitements électriques violents sur des soldats psychonévrosés qu'il considérait comme des simulateurs.

Le témoignage d'un officier de l'armée autrichienne qui accuse nominativement Wagner-Jauregg en racontant les séances de faradisation lance l'affaire. Wagner-Jauregg est traduit devant la commission des forfaitures militaires. Le président de la commission d'enquête décide de nommer comme expert de cette affaire le neurologue Sigmund Freud (1856-1939) qui s'intéresse à la problématique des névroses. Freud, dont un de ses fils a été blessé sur le front russe, n'est pas encore professeur titulaire et la psychanalyse n'est pas vraiment implantée dans le paysage médical. Il n'a pas participé personnellement à la prise en charge des névrosés de guerre. Dans son rapport, il rappelle le caractère douloureux et souvent inapproprié du traitement électrique et insiste sur la position inconfortable du médecin militaire face au problème des psychonévroses de guerre. Il reste très modéré sur l'attitude de Wagner-Jauregg et ne l'accable pas. Le professeur Wagner-Jauregg est finalement disculpé et réhabilité. Certains de ses collaborateurs directs n'échappent pas, eux, à une sanction.

L'attitude de Freud n'a contenté personne, ni les partisans de Wagner-Jauregg, partisans de l'électrothérapie et adversaires de la psychanalyse, ni les opposants de Wagner-Jauregg qui considéraient que Freud l'avait innocenté (20).

[Laurent.tatu@univ-fcomte.fr](mailto:Laurent.tatu@univ-fcomte.fr)

## RÉFÉRENCES

- (1) Pour la discussion des hypothèses étiologiques voir: Laurent Tatu, Julien Bogousslavsky. La Folie au front. La grande bataille des névroses de guerre (1914-1918). Imago (2012).
- (2) Pour les conditions générant le « facteur guerre » voir: François Cochet. Hommes à la peine dans la tourmente des hyperbatailles in La Grande Guerre. Fin d'un monde début d'un siècle. Perrin (2014).
- (3) Achille Souques et Ina Rosanoff-Saloff. Revue Neurologique 1914-1915: 937-939.
- (4) Joseph Babinski et Jules Froment. Hystérie-Pithiatisme et troubles nerveux d'ordre réflexe. Masson éditeur (1917).
- (5) Léon Lortat-Jacob, Jean Baptiste Buvat. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 11 février 1916: 169-176.
- (6) Clovis Vincent. La rééducation intensive des hystériques invétérés. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 21 juillet 1916: 1198-1208.
- (7) Henri Giroire. Clovis Vincent (1879-1947). Pionnier de la neurochirurgie française. Éditions Olivier Perrin (1971) (page 79).
- (8) Laurent Tatu, Julien Bogousslavsky, Thierry Moulin et Jean-Luc Chopard. Neurology 2010; 75: 279-283.
- (9) Gustave Roussy, Jules Boisseau, Michel d'Oelsnitz. Bulletin de la réunion médico-chirurgicale de la VIIe région 1917: 185-207.
- (10) Pour l'attitude des psychiatres voir: Hervé Guillemain, Hervé Tison. Du Front à l'asile. Alma (2013).
- (11) Joseph Grasset. La Presse Médicale. 1er avril 1915: 105-108.
- (12) Paul Voivenel. Sur la peur morbide acquise. Société Médico-psychologique. Séance du 28 janvier 1918. Annales Médico-Psychologiques 1918; 9: 283-308.
- (13) Laurent Tatu, Julien Bogousslavsky. La Folie au front. La grande bataille des névroses de guerre (1914-1918). Imago (2012).
- (14) Clovis Vincent. Hystérie in Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. Éditions Maloine (1921).
- (15) Voir: Fiona Reid. Medicine in First World War Europe. Soldiers, Medics, Pacifists. Bloomsbury Academic (2017).
- (16) Charles Myers. Lancet 1915: 316-20.
- (17) Stefanie Linden, Edgar Jones, Andrew J. Lees. Brain 2013; 136: 1976-1988.
- (18) Max Nonne. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1917; 37: 192.
- (19) Paul Lerner, « Psychiatrie allemande ». 14-18 Aujourd'hui-Today-Heute, 2000, vol. 3: Choc traumatique et histoire culturelle, Paris, Noësis, p. 69-87.
- (20) Kurt Robert Eissler. Freud sur le front des névroses de guerre. Presses Universitaires de France (1992).



Belgrade, Serbia, July 10-13, 2019  
Crowne Plaza Hotel

ДНС Друштво за неуронауку Србије  
SNS Serbian Neuroscience Society

Sw National Neuroscience  
Society of Romania

Neuroscience Society  
of Turkey

## Connecting (Brain) Regions

### Opening Talk

John Hardy, Brain Prize 2018  
University College London, K

### Closing Talk

Richard Morris, Brain Prize 2016  
University of Edinburgh, K

### Special Interest Lectures

George Paxinos  
University of New South Wales, Australia

Reha S. Erzurumlu  
University of Maryland, SA

### Plenary Speakers

Li-Huei Tsai

Massachusetts Institute of Technology, SA

Berislav Zlokovic

University of Southern California, SA

Vladimir S. Kostic

University of Belgrade, Serbia

Viviana Gradinaru

Caltech, SA

Sergiu Pasca

Stanford University, SA

### Important Dates

1 November 2018: Call for abstracts, early registration opens

1 December 2018: FENS Travel Grant applications open

27 January 2019: Deadline for FENS Travel Grant applications

1 April 2019: Deadline - Abstract submission and early registration

10 May 2019: Notification of abstracts acceptance

30 June 2019: Deadline for online registration

welcome to  
Belgrade!

Information: [www.fensfrm2019.rs](http://www.fensfrm2019.rs), [enquiries@fensfrm2019.rs](mailto:enquiries@fensfrm2019.rs)

## La neuroinflammation dans tous ses états

| COORDONNÉ PAR STÉPHANE GAILLARD, JOSÉ-LUIS GONZALEZ DE AGUILAR  
ET ANNABELLE RÉAUX-LE GOAZIGO

Les systèmes nerveux et inflammatoire interagissent étroitement selon des modalités bien particulières au point de constituer une discipline à part entière des neurosciences : la neuroinflammation.



L'inflammation désigne l'ensemble de phénomènes déclenchés par l'organisme en réponse à une agression, telle une infection, une blessure ou un traumatisme. De façon générale, une réaction inflammatoire se manifeste par l'apparition dans la zone affectée de quatre faits marquants : rougeur ou érythème, gonflement ou tuméfaction, sensation de chaleur et douleur. Aux niveaux cellulaire et moléculaire, l'inflammation est un processus dynamique qui fait intervenir de nombreuses cellules immunitaires, ainsi qu'une pléiade de médiateurs chimiques tantôt pro-inflammatoires, destinés à entretenir, tantôt anti-inflammatoires, dont le but est de faire cesser la réponse inflammatoire.

Pendant longtemps, il était admis que le système nerveux central était incapable de développer une réaction inflammatoire, compte tenu principalement de son isolement de la périphérie par la barrière hématoencéphalique. Cependant, nous savons maintenant que les systèmes nerveux et immunitaire interagissent de manière étroite. En effet, le système nerveux central possède sa propre armée de cellules immunitaires résidentes, appelées cellules microgliales, qui sont de véritables meneurs de jeu des réactions inflammatoires. De plus, souvent associées à un processus pathologique, d'autres cellules immunitaires périphériques peuvent infiltrer le parenchyme cérébral. Finalement, même si la réponse inflammatoire ne se manifeste pas dans le système nerveux par la présence des quatre signes cardinaux cités ci-dessus, comme on l'observe dans la périphérie, les cellules immunitaires impliquées, ainsi que neurones, astrocytes et oligodendrocytes, utilisent tous le même langage moléculaire (composé de chimiokines, cytokines et autres molécules), si bien qu'il a fallu créer un nouveau terme, celui de la « neuroinflammation », pour désigner l'ensemble de phénomènes de nature inflammatoire spécifiques au système nerveux.

Le présent Dossier de la Lettre des Neurosciences propose de faire le point sur ce thème. Pour bien commencer, J.-G. Barbara expose l'évolution des concepts liés à l'inflammation et à la neuroinflammation tout au long de l'histoire. Ensuite, le texte rédigé par S. Chalon nous apprend que la neuroinflammation est bel et bien un phénomène observable par des méthodes d'imagerie qui sont en constant développement. Après cela, J.-F. Gherzi-Egea et N. Strazielle soulignent l'importance de l'interface sang-cerveau et du liquide cébrospinal comme terrain d'entente entre les systèmes nerveux et immunitaire. Carole Rovère et ses collaboratrices nous expliquent comment certains médiateurs chimiques de l'inflammation peuvent moduler l'activité des noyaux hypothalamiques responsables de la régulation de la balance énergétique à l'échelle de l'organisme. Dans un contexte de recherche translationnelle, A. Réaux-Le Goazigo et S. Melik Parsadaniantz abordent la contribution d'agents pro-inflammatoires dans la sensibilisation des neurones cornéens lors de douleur oculaire chronique. G. Dietrich, quant à lui, décrit la modulation que les opioïdes endogènes, en particulier les enképhalines d'origine immunitaire, exercent sur l'intensité de la douleur inflammatoire viscérale. Pour finir, ce dossier présente quelques exemples du rôle fondamental de la neuroinflammation dans des conditions pathologiques de tout âge, qui vont de l'encéphalopathie du prématuré, présentée par J. Van Steenwinkel et P. Gressens, aux maladies neurodégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique, exposée par A. Chiot et S. Boillée, et la maladie de Parkinson, décrite par S. Hunot et J. Fuentealba.

Bonne lecture !

## CHASSÉS-CROISÉS ENTRE LES CONCEPTS D'INFLAMMATION, DE GLIE ET DE MICROGLIE

JEAN-GAËL BARBARA (UPMC, UMR CNRS 8246 & Sorbonne Paris Cité, Paris Diderot, CNRS UMR 7219)

### L'inflammation, concept central de la médecine

L'inflammation, concept central de la médecine depuis l'Antiquité, a pris une importance croissante dans les doctrines médicales du Moyen-âge, en suivant les textes de Galien (129-200/216 après J.C.). D'après un texte célèbre de Celse (II<sup>e</sup> siècle après JC), l'inflammation se caractérise par une rougeur (*rubor*), une chaleur (*calor*), un gonflement (*tumor*), une douleur (*dolor*) et une lésion fonctionnelle (*functio laesa*). Aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles, les signes multiples de l'inflammation sont observés et étudiés lors d'autopsies d'individus ayant succombé à des processus morbides encore mal compris. Dans les années 1870, l'analyse anatomopathologique se concentre sur le concept d'inflammation dans la perspective de recherche d'affinités entre les différentes membranes du corps humain, sièges d'une inflammation pouvant se propager de l'une à l'autre. De tels travaux sont le fruit de l'école londonienne de John Hunter (1728-1793), notamment James Carmichael Smyth (1746-1821) (1-3), et en France, ceux de Philippe Pinel et de Xavier Bichat. Les membranes en continuité s'enflammant d'une même manière sont alors considérées comme un même et unique *tissu*.

Le nouveau concept de *tissu* est ainsi défini d'une manière qui utilise à la fois les données de l'anatomie, de la physiologie et de la pathologie, dans une perspective qui révolutionne la médecine<sup>1</sup> et qui est décrite par le terme d'« anatomie générale » (4). On se concentre en effet alors sur les caractères *généraux* des différents types de tissus du corps humain. On a ici une première étape au cours de laquelle le concept d'inflammation est utilisé pour définir des entités principalement et initialement décrites de manière anatomique.

À ce stade, le concept de tissu ne semble pas entraîner une modulation rapide du concept d'inflammation et la théorie de l'inflammation continue de faire débat, les différentes écoles divergeant dans leurs opinions sur les causes du processus et le rôle des vaisseaux sanguins, comme celle de Bichat ou celle de l'école d'anatomopathologie de Vienne de Karel Rokitsky.

### L'inflammation vue au microscope

À l'avènement de la théorie cellulaire (Theodor Schwann, 1849), et surtout de la pathologie cellulaire (Rudolf Virchow, 1858), l'inflammation est de nouveau un thème de recherche favori des médecins. Mais cette fois, ces derniers sont armés du microscope. Les recherches d'anatomopathologie micros-

copique, d'abord combattues en France à Paris, comme en son temps la doctrine de la circulation sanguine de William Harvey, se multiplient et sont en partie consacrées aux tissus enflammés, les médecins se concentrant alors sur les modifications morphologiques des cellules et leur multiplication<sup>2</sup>. Les observations de Virchow dans ce domaine vont alors modifier sa propre théorie de l'inflammation. Cette théorie n'est alors pas unifiée et elle connaît de multiples variantes tout au long du XIX<sup>e</sup> siècle. En France, par exemple, le médecin François Broussais adopte une théorie s'inspirant de celle de Bichat, selon laquelle l'inflammation est due à un accroissement de la sensibilité des fins vaisseaux (sanguins et lymphatiques) des tissus, qui module la nature et la quantité des liquides (sang, lymphe) qui y circulent et les traversent. Mais, pour Broussais, il s'agit là surtout d'une irritation inflammatoire des tissus qui engendre une lésion fonctionnelle.

Virchow est proche de ce point de vue, mais sa propre théorie distingue différentes inflammations selon des critères cellulaires et non plus seulement tissulaires. C'est ainsi qu'il définit une « inflammation parenchymateuse », sans sécrétion, caractérisée par un accroissement de la masse des tissus par multiplication cellulaire. Cette distinction l'amène à étudier les altérations cellulaires dans l'inflammation des membranes séreuses, et notamment l'épaississement des vaisseaux sanguins, un « processus morbide » considéré comme totalement absent dans les épithéliums.

Or Virchow observe que ces altérations semblent similaires à celles observées dans l'épendyme. Ceci l'amène à modifier sa conception même de l'épendyme, en ne la considérant non plus comme un simple épithélium, recouvrant les fibres nerveuses, mais comme une membrane séreuse, c'est-à-dire une couche « épithéliale » accompagnée d'une couche mésenchymateuse de tissu conjonctif (on parle aujourd'hui d'un mésothélium constitué d'une couche simple et pavimenteuse de cellules). C'est là le point de départ de la réflexion de Virchow qui le met sur la voie du concept de *glie*.

L'ancienne conception de l'épendyme reposait sur un principe anatomique selon lequel les tissus en continuité horizontale, c'est-à-dire par exemple les membranes juxtaposées sur un même plan comme les différentes muqueuses des voies respiratoires, sont de même nature. Or l'épendyme étant en continuité apparente avec la dure-mère et l'arachnoïde, elle était alors considérée, selon ce principe, comme une membrane épithéliale simple.

En rompant avec ce principe, et en changeant de point de vue, Virchow se met encore sur la voie du concept de *glie*. Il propose de justifier le fait de considérer l'épendyme comme une membrane séreuse en abandonnant le principe de continuité anatomique horizontal (épendyme, dure-mère, arachnoïde) et en prônant le principe de continuité anatomique vertical, selon lequel on considère comme un même tissu différentes couches cellulaires juxtaposées verticalement. Selon ce principe, l'analyse des cellules dans l'épaisseur d'un tissu permet de déceler des gradients morphologiques et de relativiser les anciennes distinctions entre des couches qui n'apparaissent franches qu'à l'œil nu. C'est en étu-

<sup>1</sup>L'ancienne médecine étant essentiellement une médecine des organes.

<sup>2</sup>Pour la France, on mentionne deux jeunes médecins, adeptes de R. Virchow, Louis Ranvier et Victor Cornil.



diant la structure microscopique du cartilage que Virchow propose que ce tissu est structuré par des couches qui s'entremêlent: « Il est enfin des points où il est impossible de dire: là commence tel élément, là finit tel autre; les éléments sont directement en rapport les uns avec les autres, et l'on ne peut voir la ligne de séparation des membranes » (5, p. 40). À partir de cette conception il fait un parallèle entre la structure du cartilage et celle de l'épendyme: « Il est inutile de discuter quelle est la nature de la membrane recouvrant le cartilage, puisque le cartilage lui-même s'étend jusqu'à la surface la plus extérieure de l'articulation. Aucune partie de l'arachnoïde ou de la pie-mère ne va former le plancher du ventricule » (5, p. 231).

On voit bien dans ce rationalisme cellulaire de Virchow comment une réflexion sur la théorie cellulaire de l'inflammation module un concept anatomique, de la même manière que l'étude de l'inflammation avait donné naissance au concept de tissu chez Bichat. Virchow, amené à reconsidérer l'épendyme comme une membrane séreuse, considère alors que la couche des cellules de l'épendyme n'est que la partie « épithéliale » d'une membrane séreuse dont la partie profonde serait constituée d'une couche conjonctive intercalée, et non décrite précédemment, entre l'« épithélium » et le tissu nerveux, avec lequel elle semble se mêler.

À ce stade, Virchow va reprendre sans les citer, les idées de l'anatomopathologiste de Vienne, Karel Rokitansky qui, en étudiant lui aussi les altérations pathologiques de l'épendyme, est arrivé à la conclusion qu'il s'agissait d'un tissu conjonctif servant à lier les éléments nerveux. Pour Virchow: « Cette propriété particulière de l'épendyme de se continuer avec la masse interstitielle, et de se distinguer par là des autres espèces du tissu conjonctif, m'a conduit à lui donner un nouveau nom, celui de névroglie » (5, p. 232)<sup>3</sup>. C'est cette phrase qui introduit en 1858 le terme de glie, suite aux premières observations de 1846.

### Renouveau du concept d'inflammation

Dans un mouvement épistémologique contraire, Virchow est amené à redéfinir le concept d'inflammation en considérant, d'un point de vue général, qu'il s'agit d'un processus de nutrition altérée des cellules dont le nombre et les productions sont accrus. C'est là une théorie de l'inflammation qui vaut aussi selon lui pour certaines affections du système nerveux. Quelques décennies plus tard, le concept d'inflammation est encore radicalement changé avec les travaux d'Élie Metchnikov. Ce savant russe découvre en 1882 la mobilité des leucocytes dans les réactions de défense des vertébrés et la phagocytose. Devenu pasteurien, Metchnikov reformule à Paris la théorie de l'inflammation, à partir de ses propres travaux. Les théories les plus acceptées de Virchow et de Cohnheim sont, pour lui, fausses. Le premier a tort de considérer que la cause de l'inflammation est un problème de nutrition des tissus, néfaste et destructeur pour l'organisme. Le second se trompe également en reprenant les grands traits de la

théorie de Bichat – pourtant objectivée par les observations remarquées de Metchnikov sur la migration des leucocytes à travers la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins – en considérant que l'inflammation est une réaction essentiellement vasculaire. Metchnikov reconnaît cette réaction de l'endothélium, mais pour lui la réaction principale de défense de l'organisme est, chez les vertébrés, une migration des leucocytes dans les tissus par chimiotactisme, un concept qui s'applique à certaines pathologies infectieuses du système nerveux central (6).

Cependant, les leucocytes ne sont pas les seules cellules du système nerveux central à avoir un rôle de défense par phagocytose. À partir des observations de Virchow, nombreux ont en effet été les histologistes à rechercher les entités cellulaires gliales et présentant des caractères propres avec des granulations et des appendices amiboïdes, et ce avant la proposition du concept de phagocytose par Metchnikov. Ce concept en place, Nissl propose en 1903 que des cellules de la glie puissent avoir une fonction de phagocytose (7, p. 331). Et c'est à partir de ces années, que l'on commença également à suspecter que les cellules de la glie puissent être impliquées dans certaines pathologies mentales (7, p. 334)<sup>4</sup>.

### De nouvelles cellules gliales

Parallèlement à ces recherches, le médecin écossais, William Ford Robertson (1900), puis l'histologiste espagnol, élève de Ramón y Cajal, Pío del Río Hortega (1919), créent une subdivision nouvelle parmi les cellules gliales, en identifiant une sorte de glie d'origine mésodermique, la mésoglie de Robertson, identifiable en partie à la microglie définie par del Río Hortega<sup>5</sup>. Cette nouvelle glie correspond à ce que Ramón y Cajal pensait être un troisième élément du système nerveux central, selon lui ni neuronal ni glial, en raison d'une déficience de sa méthode de coloration. Del Río Hortega montre, avec une méthode peu reproductible, que ce troisième élément comprend les oligodendrocytes et la microglie d'origine mésodermale. À partir des travaux de Pío del Río Hortega, et avec ses nouvelles méthodes de coloration, l'étude histologique de la microglie va rapidement aboutir à l'idée que ces petites cellules n'ont pas de rôle de soutien, mais qu'elles subissent de profonds remaniements morphologiques dans les conditions pathologiques et que certaines sont capables de phagocytose. Ces nouvelles données amènent progressivement elles-aussi un profond remaniement du concept d'inflammation du système nerveux. Puisque les cellules de la microglie changent de formes et semblent directement impliquées dans les mécanismes de défense et d'inflammation du système nerveux central, cette inflammation pourrait être définie non plus seulement par une invasion massive de leucocytes traversant la barrière hématoencéphalique, mais

<sup>3</sup>On trouve le terme *Neuroglia* dans l'édition allemande.

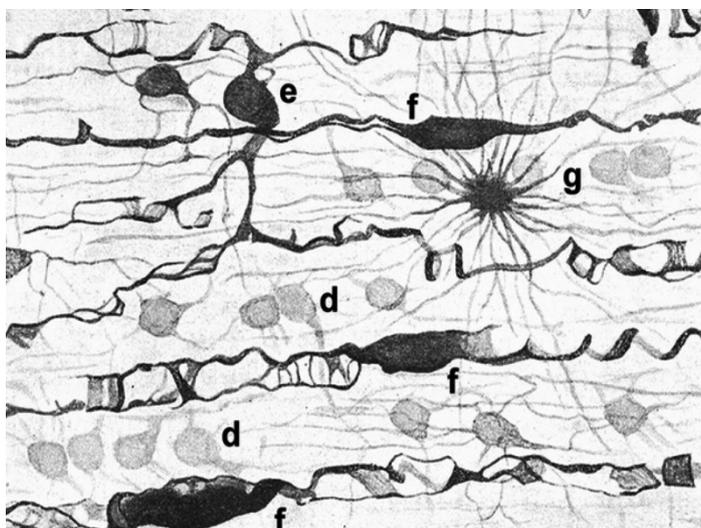
<sup>4</sup>William Ford Robertson et Alois Alzheimer.

<sup>5</sup>Contrairement à del Río Hortega, Robertson ne distingue pas les oligodendrocytes des cellules d'origine mésodermale. Voir José R. Iglesias-Rozas, Manuel Garrosa, *Río-Hortega's Third Contribution to the Morphological Knowledge and Functional Interpretation of Oligodendroglia*, London, Elsevier, 2013.

dans des cas moins sévères par une activation de la microglie. Del Río Hortega a défini précisément, entre 1919 et 1921, les changements morphologiques particuliers de la microglie en fonction du degré d'inflammation dans le cerveau (8). Cependant, ce nouveau concept d'inflammation du système nerveux central, ou neuroinflammation – un terme dont l'usage ne se répand que dans les années 1980 –, émergea très lentement. Longtemps encore après les observations de Del Río Hortega, on considéra que les cellules de la microglie n'étaient que des sortes d'équivalents de macrophages pour le système nerveux central, avec une fonction équivalente au système réticuloendothélial – le système réticulo-histiocytaire – proposé par Ludwig Aschoff à partir de 1924.

## Le nouveau champ de la neuroinflammation

Ce n'est qu'au cours des années 1990 que les études sur les caractères de l'inflammation dans le système nerveux central explosèrent durablement, même si cette thématique avait déjà été abordée au tournant du XX<sup>e</sup> siècle. Entre ces deux moments, on vit apparaître sur ce thème des études d'anatomopathologie, puis au cours des années 1980, des études biochimiques de dosages d'immunoglobulines, d'autres sur les modifications morphologiques de la microglie ou les migrations de cellules du sang dans le cerveau. L'essor de la biologie moléculaire permit de quantifier l'expression



**Légende** - Matière blanche de la moelle épinière colorée par la méthode de Golgi-Hortega montrant des oligodendrocytes (1-f) et des astrocytes (g). Del Río Hortega, P. Mem. Real Soc. Esp. Hist. Nat., 14, 5-122, 1928.

de gènes impliqués dans l'inflammation. Certaines de ces études marquaient un premier tournant discret vers la prise en compte d'un concept moderne biochimique de l'inflammation, tel qu'il se dessinait déjà dans les années 1940 (10) à propos de substances putatives, mal purifiées, actives sur les globules blancs par chimiotactisme et sur la perméabilité des vaisseaux, comme la *leucotaxine*.

Ce n'est qu'à partir des années 1980 que l'on vit apparaître des études, issues de programmes de recherche différents,

consacrée à l'étude cellulaire et moléculaire de l'inflammation du système nerveux et de la régulation de la réaction immunitaire par le système nerveux. Le cadre théorique de l'un de ces programmes se dessina à la fin des années 1970 à partir des recherches de H. Besedovsky et de E. Sorkin, consacrée aux liaisons fonctionnelles entre le système neuro-endocrinien et le système immunitaire au cours du développement et dans des conditions pathologiques (9). Ces chercheurs supposaient alors que toute réaction immunitaire était nécessairement accompagnée d'une réaction parallèle du système neuro-endocrinien, avec des liaisons fonctionnelles réciproques. Les études de ce programme de recherche aboutirent à la nouvelle discipline de la *neuroimmunologie*, en parallèle de la *psychoneuroimmunologie* centrée sur le rôle du psychisme dans les réactions immunitaires.

En France, Claude Kordon, un neuroendocrinologue du Collège de France, élève de Jacques Benoit, fut l'un des premiers à entrer dans ce domaine international (10), encouragé, selon lui, par le colloque d'animation de la recherche, organisé en 1986 par le conseil scientifique de l'INSERM (Philippe Lazar). Claude Kordon contribua à ce domaine de recherche en étudiant notamment les fonctions des cytokines et les chémokines dans l'inflammation.

Ce domaine de recherche avait pris au cours des années 1980 une grande importance à l'échelle internationale avec des découvertes capitales. C'est par exemple en étudiant les interactions croisées entre la réaction immunitaire et la libération de corticostéroïdes que Besedovsky découvrit chez le rat que l'injection de composés provenant de cultures de leucocytes augmentait la concentration sanguine d'ACTH, une hormone sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulant la glande corticosurrénale, et de corticostérone, en identifiant l'agent responsable comme étant l'interleukine-1 agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette découverte établissait ainsi la fonction d'une cytokine pro-inflammatoire dans le système nerveux central.

Une autre voie de recherche consacrée à l'étude cellulaire et moléculaire de l'inflammation du système nerveux, elle aussi des années 1980, convergea vers le même type de recherches. Chez les patients atteints de sclérose en plaques, des lymphocytes T avaient été observés en nombre dans les lésions nerveuses. La purification des interleukines 1 et 2, au début des années 1980, permit d'obtenir des anticorps, ce qui permit de démontrer la présence d'interleukine 2 dans ces lésions et l'activation *in situ* des lymphocytes T.

Dans leur ensemble, ces premières études des années 1980, consacrées à la présence et aux actions des cytokines dans le système nerveux central, y compris dans les structures cérébrales, se multiplièrent au point de révolutionner bientôt le concept d'inflammation du système nerveux central. Les premières revues importantes sur le sujet apparurent au milieu des années 1990. La jonction fut alors faite avec les études antérieures sur l'activation de la microglie, car l'on

démontra par exemple que l'interleukine-1 est libérée par la microglie et l'on intégra les données morphologiques et biochimiques des signalisations intercellulaires impliquant la microglie dans un schéma global d'inflammation du système nerveux.

On distinguait alors un concept de neuroinflammation des méninges et des ventricules qui pouvait être induite par l'interleukine-1 ou le TNF- $\alpha$  et une neuroinflammation *parenchymateuse*, dont le terme renvoie à celui de Virchow, caractérisée par l'activation de la microglie et qui se manifeste par des remaniements morphologiques et par la production d'interleukine-1 ou de TNF- $\alpha$  dont les actions encore mal comprises à ce stade semblaient liées aux vaisseaux, à la barrière hématoencéphalique, aux neurones et aux astrocytes.

L'année 1995 marque donc le début d'une phase exponentielle d'études consacrée au nouveau concept de *neuroinflammation* qui se concentraient désormais sur les interactions cellulaires – avec la microglie en position centrale – et le « langage des cellules », une expression forgée par Claude Kordon et qui lui servit déjà de titre à son ouvrage de 1991. À travers ces chassés-croisés historiques entre les concepts d'inflammation, de glie et de microglie, la leçon épistémologique est qu'un concept n'évolue jamais de manière isolée, comme l'avait déjà analysé Georges Canguilhem à propos du concept de réflexe. Dans notre histoire, à plusieurs reprises, un concept physiologique permet de redéfinir un concept morphologique de telle manière que le premier s'en trouve lui-même profondément remanié. Les concepts évoluent d'une manière concertée entre différents champs, différentes disciplines, en interactions réciproques avec d'autres, tantôt morphologiques, tantôt fonctionnels, qui constituent ensemble un même langage, un même rationalisme biologique qui évolue lui-même sans cesse par de nouvelles approches.

[jean-gael.barbara@upmc.fr](mailto:jean-gael.barbara@upmc.fr)

#### RÉFÉRENCES

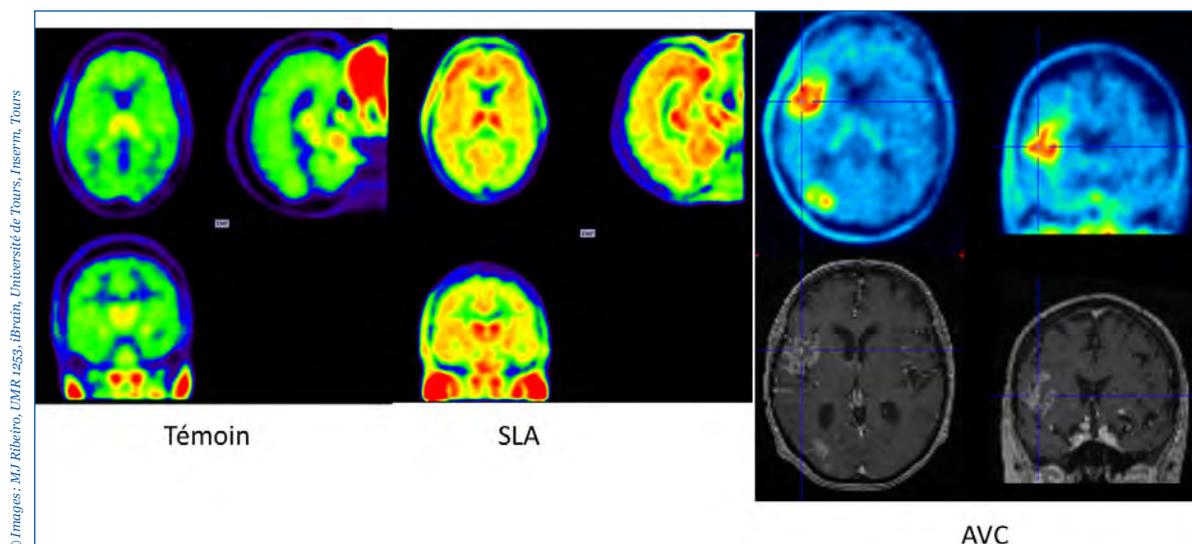
- (1) James Carmichael Smyth, *Of the different kinds or species of inflammation, and of the causes to which they may be ascribed*, Medical Communications, vol. 2, Londres, 1790.
- (2) O. Keel. *La généalogie de l'histopathologie*. Paris, Vrin, 1979.
- (3) O. Keel. 1982, *Les Études philosophiques*, 1, 37-62.
- (4) J.G. Barbara, *Biological generality and general anatomy from Xavier Bichat to Louis Antoine Ranvier*, K. Chemla, R. Chorlay, D. Rabouin, (éds.), *The Oxford Handbook of Generality in Mathematics and the Sciences*, Oxford UP, 2016.
- (5) R. Virchow, *La Pathologie Cellulaire*, Paris, Baillière, 1861.
- (6) É. Metchnikoff, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, faites à l'Institut Pasteur en avril et mai 1891, Paris, Masson, 1892.
- (7) P. Rezaie et D. Male, 2002, *J. Hist. Neurosci.*, 11, 323-374.
- (8) Pio del Rio Horta, 1939, *The Lancet*, 233, 1023-1026.
- (9) H. Besedovsky et E. Sorkin, 1977, *Clin. Exp. Immunol.*, 27, 1-12.
- (10) C.Kordon et C. Bihoreau, 1989, *Horm. Res.*, 31, 100.

## IMAGERIE DE LA NEUROINFLAMMATION

SYLVIE CHALON (UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours)

Ces dernières années, les méthodes d'imagerie telles que la tomographie par émission de positrons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie ultrasonore ont permis de largement progresser dans l'évaluation des aspects fonctionnels et anatomiques du cerveau. Concernant l'exploration des processus de neuroinflammation, de grandes avancées ont été réalisées grâce à l'imagerie TEP. Cette méthode non invasive permet d'explorer différents processus physiologiques et pathologies *via* la détection et la quantification au sein d'un organisme vivant de ligands marqués par des isotopes radioactifs émetteurs de rayonnement  $\beta^+$ , qualifiés de « traceurs ». Les isotopes radioactifs les plus utilisés en TEP sont le carbone-11, dont la demi-vie est de 20 minutes, et le fluor-18, dont la demi-vie est de 110 minutes. Ces isotopes sont portés par des ligands qui ont la propriété de se lier *in vivo* à une cible moléculaire choisie qui peut être, dans le domaine de l'exploration cérébrale, un récepteur, un transporteur, une enzyme, ou des structures plus complexes telles que par exemple des agrégats de protéines anormales. Ainsi, l'exploration en TEP de la neuroinflammation nécessite, dans une première étape, de choisir la ou les cible(s) moléculaire(s) qui vont être les meilleurs index de ce processus, afin d'utiliser des traceurs spécifiques de ces cibles.

C'est ainsi que le premier traceur développé pour cette application a été le PK-11195 marqué au carbone-11, [ $^{11}\text{C}$ ]PK-11195. Ce composé, apparu dans les années 1980 (1), se lie à la protéine translocatrice de 18 kDa (« Translocator Protein 18-kDa » ou TSPO) appelée avant 2006 « récepteur aux benzodiazépines périphériques (2) ». La TSPO est une protéine à 5 domaines transmembranaires localisée à la membrane externe des mitochondries. Exprimée dans différents tissus périphériques et à bas bruit dans le cerveau en conditions physiologiques, la TSPO est sur-exprimée par la microglie activée, devenant ainsi un index de la neuroinflammation. Dès les années 2000, il a été montré que l'accumulation cérébrale de [ $^{11}\text{C}$ ]PK-11195 était augmentée dans plusieurs régions corticales chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets témoins, en relation avec l'activation microgliale(3). Cependant, il est apparu que le [ $^{11}\text{C}$ ]PK-11195 présentait plusieurs points faibles, en particulier celui d'être radiomarké avec le carbone-11, isotope de  $\frac{1}{2}$  vie très courte (20 minutes) nécessitant la production du traceur sur son lieu d'utilisation, et celui de se fixer de manière non spécifique dans le cerveau, induisant ainsi un bruit de fond gênant pour la quantification. C'est pourquoi de nouveaux radiotraceurs de la TSPO portant un atome de fluor-18, de  $\frac{1}{2}$  vie plus longue (110 minutes), ou présentant une fixation spécifique de la TSPO améliorée, ont été développés. On dispose donc à l'heure actuelle de plus d'une dizaine de traceurs de la TSPO, de familles chimiques variées, et marqués par du carbone-11 ou



**Figure 1** - Imagerie en TEP de la TSPO avec le [18F]DPA-714 chez un sujet humain en bonne santé (Témoin), atteint de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). On remarque chez le sujet SLA comparé au sujet témoin, une plus forte accumulation du traceur dans les zones corticales et thalamiques. Chez le sujet atteint d'AVC, on distingue une fixation intense du traceur localisée dans la zone ischémique qui est aussi visible à l'IRM (images du bas en noir et blanc).

Échelle croissante de radioactivité : bleu, vert, jaune, rouge.

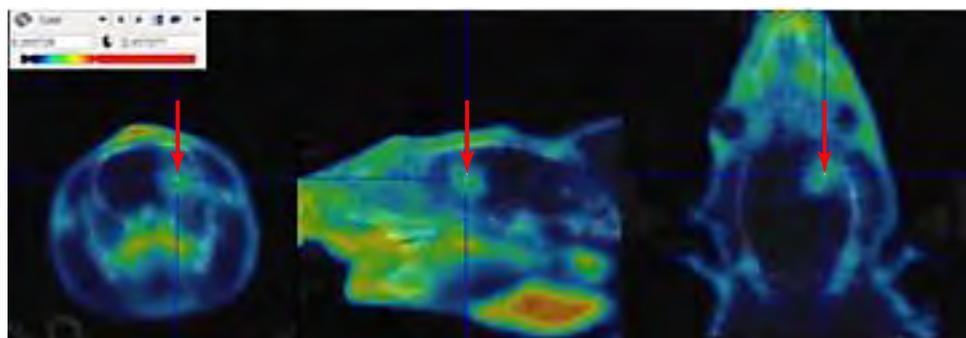
du fluor-18 (4). Dans cette dernière catégorie, le plus utilisé est le [18F]DPA-714.

L'exploration *in vivo* de la TSPO en TEP à l'aide de ces traceurs a permis de détecter et d'évaluer l'intensité de la neuroinflammation dans un certain nombre d'affections aiguës du système nerveux central (SNC) telles que l'accident vasculaire cérébral ou le traumatisme crânien, d'affections neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques, mais aussi d'affections psychiatriques telles que la dépression ou la schizophrénie (5) (voir des exemples en Figure 1).

Si de nombreux travaux de recherche clinique démontrent maintenant la présence d'une activation microgliale, signe d'une neuroinflammation, dans de nombreuses atteintes du SNC, la signification et le rôle de ce processus sont encore largement débattus. Si on prend l'exemple de la maladie d'Alzheimer, la plupart des études d'imagerie montrent une augmentation de la densité de TSPO à différents stades de la maladie et parfois même dans les stades précoces (« Mild Cognitive Impairment »), suggérant qu'une telle exploration pourrait permettre de réaliser le diagnostic précoce de la maladie avant l'apparition de signes cli-

niques (6). Cependant, une étude récente suggère qu'une forte neuroinflammation dans les stades précoces de la maladie pourrait aussi être associée à un meilleur pronostic clinique (7). En effet dans cette étude, les sujets Alzheimer accumulent plus fortement le [18F]DPA-714 que des sujets témoins non atteints, mais l'examen des mêmes patients à un stade plus tardif montre que ceux dont le déclin cognitif (évalué *via* des échelles classiques telles que le « Mini Mental State Examination Score Decline ») est le plus lent (« slow decliners ») présentent une accumulation initiale du traceur plus forte que celle des sujets déclinant rapidement (« fast decliners »). Ces résultats sont en faveur d'un rôle bénéfique de la neuroinflammation vis-à-vis de la neurodégénérescence. Cependant, il ne faut pas oublier que d'autres paramètres peuvent interférer avec cette interprétation, notamment les difficultés avérées à disposer d'une méthode fiable et reproductible permettant la quantification précise *in vivo* de la TSPO, sans compter les variabilités interindividuelles. Cet exemple illustre bien les deux faces paradoxales de la neuroinflammation, pouvant être potentiellement bénéfique avec des effets neuroprotecteurs ou délétère en induisant la mort neuronale.

Grâce aux progrès techniques réalisés dans la construction



**Figure 2** - Images statiques (60 minutes d'acquisition après injection intraveineuse de [18F]DPA-714) avec fusion TEP/TDM, de coupes cérébrales d'un rat dans les 3 axes (coronal, sagittal, frontal), 8 jours après lésion striatale unilatérale à l'acide quinolinique. Lésion fléchée. Images fournies par S. Sérière, UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours.

et la miniaturisation des systèmes de détection de la radioactivité chez le vivant, l'exploration de la neuroinflammation *via* l'imagerie TEP de la TSPO se développe depuis quelques années chez l'animal (rat, souris), et notamment dans des modèles mimant des affections cérébrales humaines (figure 2, lésion par injection unilatérale d'acide quinolinique dans le striatum chez le rat, modèle préclinique de maladie de Huntington). Même si les modèles animaux ne miment que partiellement les maladies humaines, leur utilisation est précieuse pour la compréhension de la physiopathologie des maladies du SNC et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans ce contexte, l'exploration par imagerie de la neuroinflammation présente les atouts majeurs de pouvoir être réalisée de manière longitudinale au cours de l'avancée de la pathologie, de pouvoir être confrontée à l'évolution chez un même animal d'autres marqueurs du fonctionnement cérébral *via*, par exemple, l'exploration en parallèle de la neurotransmission ou de protéines anormales (par exemple les plaques  $\beta$ -amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer), et enfin d'évaluer au cours du temps les effets potentiels de nouveaux traitements capables d'améliorer les signes de la maladie *via* une modulation de la neuroinflammation.

À ce jour, l'étude de la neuroinflammation par imagerie moléculaire en TEP a essentiellement été réalisée *via* l'exploration de la TSPO, mais il est de plus en plus évident que celle-ci ne constitue pas la meilleure cible moléculaire, ou devrait être confrontée à l'exploration d'autres cibles. En effet, il semble que la TSPO soit sur-exprimée par la microglie mais aussi par les astrocytes activés, qu'elle a également une forte composante vasculaire (exprimée par l'endothélium), et ne permet pas de distinguer les différents phénotypes microgliaux (pro-inflammatoire M1, ou anti-inflammatoire M2). Ainsi, de nombreuses autres cibles pouvant constituer des index pertinents de la neuroinflammation sont en cours d'identification (8), l'étape suivante étant de développer des traceurs permettant leur détection et leur quantification en TEP (9). On peut citer parmi ces nouvelles cibles des enzymes et molécules de signalisation intracellulaires (MAO-B, GSK3, COX,...), des récepteurs aux cannabinoïdes (CB2), des récepteurs purinergiques (P2X7, P2X4, P2Y12,...), des récepteurs exprimés par les cellules myéloïdes (TREM), etc. L'imagerie de la neuroinflammation constitue ainsi une approche très prometteuse pour progresser dans la compréhension, le suivi et le traitement des multiples affections du SNC, mais le développement de traceurs performants pour cette exploration reste encore à ce jour un défi majeur.

[sylvie.chalon@univ-tours.fr](mailto:sylvie.chalon@univ-tours.fr)

#### RÉFÉRENCES

- (1) Le Fur G et al. *Life Sci* 1983; 32:1839-47.
- (2) Papadopoulos V et al. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27:402-9.
- (3) Cagnin A et al. *Lancet* 2001; 358:461-67.
- (4) Vivash L & O'Brien TJ. *J Nucl Med* 2016; 57: 165-68.
- (5) Dupont AC et al. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4). doi:10.3390/ijms18040785.
- (6) Edison P et al. *Front Neurol* 2018; 9:625.
- (7) Hamelin L et al. *Brain* 2018; 141:1855-70.
- (8) Villa A et al. *Theranostics* 2018; 8:5400-18.
- (9) Narayanaswami V et al. *Mol Imaging* 2018; 17:1-25.

## ■ COMPRENDRE LA SURVEILLANCE NEURO-IMMUNITAIRE ET LA NEURO-INFLAMMATION : QUELS RÔLES POUR LES BARRIÈRES SANG-CERVEAU ? JEAN-FRANÇOIS GHERSI-EGEA, NATHALIE STRAZIELLE (Equipe FLUID, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon)

Comprendre le privilège immunitaire du cerveau requiert une compréhension de l'organisation et des fonctions des différentes interfaces cellulaires qui régulent les échanges entre le sang et le système nerveux central. Ces interfaces délimitent divers compartiments cérébraux qui diffèrent dans leur communication avec le système immunitaire périphérique.

### 1. Le cerveau, un site immunoprivilégié ?

Historiquement, le cerveau a été défini comme immunoprivilégié au sens où une allogreffe implantée dans le parenchyme cérébral ne provoque pas une réponse immunitaire conduisant au rejet du greffon. De même, l'introduction d'antigènes viraux dans le parenchyme cérébral n'induit pas de reconnaissance immunitaire. Par ailleurs, ce parenchyme n'a pas la capacité d'induire une réponse innée rapide suite à une infection bactérienne ou à une mort cellulaire induite expérimentalement, alors que dans les tissus périphériques de tels événements induisent une infiltration de cellules polynucléaires neutrophiles et de macrophages (1). Ceci est dû d'une part, aux propriétés spécifiques de la barrière hématoencéphalique (BHE) décrites ci-dessous, et d'autre part, au fait que les cellules immunes résidentes du parenchyme cérébral, appelées cellules microgliales, ne migrent pas dans les ganglions lymphatiques périphériques pour présenter les antigènes, comme cela se fait dans les autres organes. Le cerveau ne possède pas de vaisseaux lymphatiques. Le liquide interstitiel cérébral est drainé pour une large part dans les ganglions lymphatiques cervicaux profonds en circulant dans les parois des vaisseaux sanguins qui entrent ou quittent le cerveau. Cette voie de circulation permet à des antigènes cérébraux d'atteindre les ganglions mais ne permet pas la migration de cellules immunes.

Le parenchyme cérébral est donc protégé du système immunitaire (privilège immun). Cela signifie-t-il pour autant que le système nerveux central ne bénéficie d'aucune surveillance immunitaire ? La réponse est non, mais cette surveillance se fait *via* les espaces liquidiens du cerveau, essentiellement les ventricules, les espaces sous-arachnoïdiens et les citernes cérébrales qui contiennent le liquide cébrospinal (LCS, Figure 1A). Des allogreffes transplantées directement dans les ventricules cérébraux sont rapidement rejetées. Ces espaces liquidiens ne présentent donc pas le même privilège immunitaire que le parenchyme cérébral (1). Ils sont patrouillés par un sous-type particulier de lymphocytes T appelés lymphocytes T mémoire, venant de la circulation sanguine. Ceux-ci peuvent accéder aux espaces

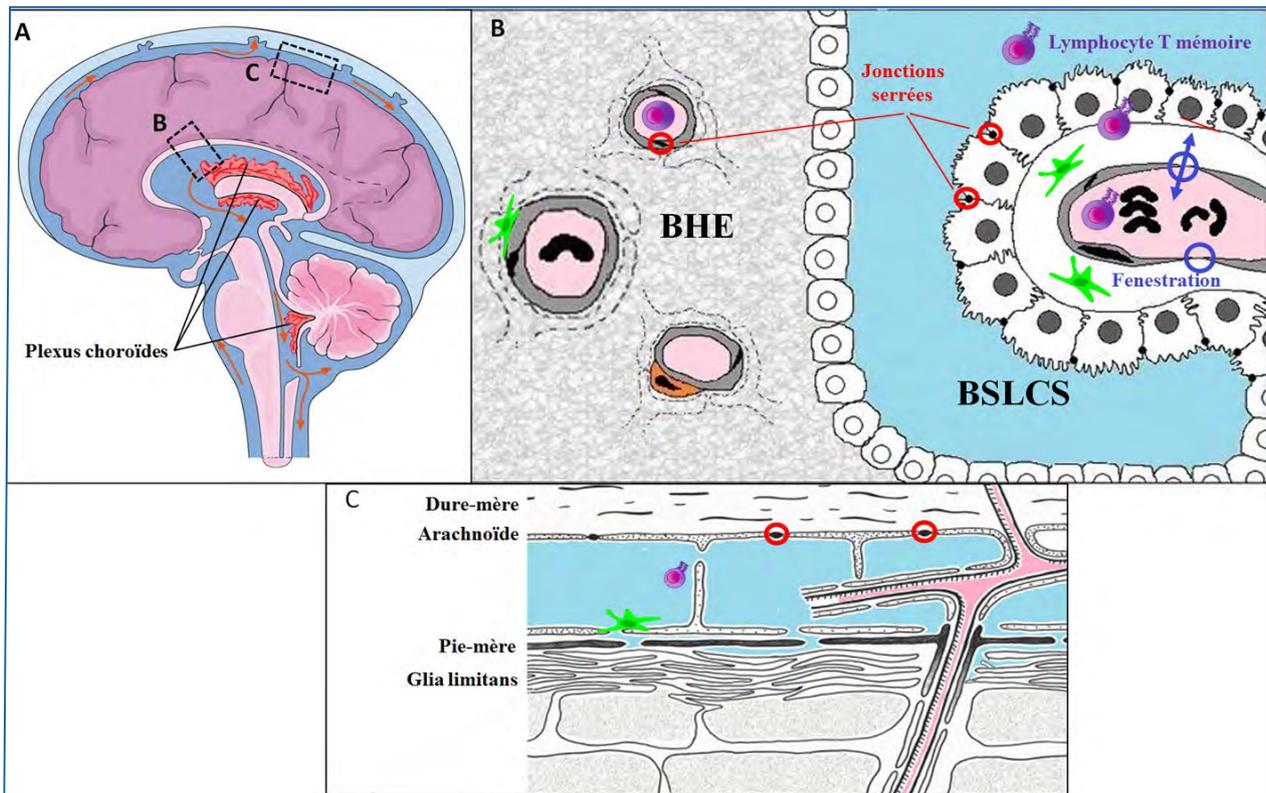
liquidiens cérébraux en raison de propriétés spécifiques des interfaces qui régulent les échanges cellulaires et moléculaires entre le sang et le LCS décrites ci-après. Par ailleurs Le LCS est drainé en partie dans les ganglions lymphatiques cervicaux *via* la plaque cribiforme, les nerfs crâniens ou les vaisseaux lymphatiques circulant dans la dure-mère, et certaines de ces voies de drainage permettent également le trafic de cellules immunes depuis le LCS jusqu'aux ganglions, établissant ainsi une connexion efférente du système immunitaire avec le système nerveux central.

## 2. Les interfaces sang cerveau

L'anatomie complexe du cerveau et de son système de circulation du LCS implique l'existence de plusieurs barrières séparant le sang du système nerveux central. Ces barrières régulent les échanges des ions et composés organiques entre le sang et le cerveau, afin de maintenir l'homéostasie nécessaire au bon fonctionnement neuronal. Elles permettent en particulier l'apport de nutriments, hormones et micronutriments au tissu cérébral, tout en limitant l'accès au cerveau de molécules potentiellement toxiques (2). D'un point de vue neuroimmunologique, ces interfaces ne sont pas impliquées de la même façon dans l'infiltration physiologique des cellules immunes dans le cerveau et dans la réponse inflammatoire à une agression cérébrale. La plus connue de ces interfaces est la BHE formée par l'endothélium des microvaisseaux cérébraux. Cet endothélium, qui couvre en moyenne 100 cm<sup>2</sup> par gramme de tissu, est formé de cellules endothéliales scellées par des jonctions serrées et étanches, et présentant très peu de vésicules de transport non spécifiques. Ces caractéristiques le distinguent des endothéliums des organes périphériques. Les microvaisseaux cérébraux sont entourés d'une lame basale qui englobe également des cellules particulières appelées péricytes, puis d'un manchon de prolongements astrocytaires encore appelé *glia limitans* interne (Figure 1B). En amont et en aval des capillaires cérébraux, les vaisseaux de diamètre plus important présentent également des espaces un peu plus marqués entre les extensions astrocytaires et la paroi vasculaire, appelés espaces périvasculaires, qui contiennent quelques cellules immunes myéloïdes résidentes susceptibles de présenter des antigènes. D'une façon générale, la migration d'un lymphocyte ou d'une autre cellule immune à travers une assise endothéliale requiert l'expression de molécules d'adhérence complémentaires en surface de la cellule immune et de la cellule endothéliale. Ces molécules d'adhérence permettent l'arrêt, puis la migration transendothéliale de la cellule immune du sang vers le tissu. L'endothélium cérébral, en absence de neuro-inflammation, exprime peu ou pas ces molécules à sa surface, et le passage des cellules immunes à travers la BHE est rare et limité à des lymphocytes T activés. De plus, ces derniers, en absence de reconnaissance d'un antigène présenté par les cellules myéloïdes périvasculaires, ne franchissent pas la *glia limitans*. En condition physiologique, la BHE n'est donc pas permissive aux cellules du système immunitaire adaptatif (les lymphocytes T et B), et la surveillance immunitaire liée

aux lymphocytes est limitée aux ventricules cérébraux et espaces sous-arachnoïdiens contenant le LCS.

Le LCS, partie intégrante du système nerveux central, est également séparé du sang par plusieurs barrières cellulaires. Les plexus choroïdes forment l'interface entre le sang et le LCS ventriculaire. Au nombre de quatre, ces structures flottantes dans les ventricules sont constituées d'un épithélium à jonctions serrées formant de nombreuses villosités et délimitant un stroma conjonctif richement vascularisé contenant des cellules immunes (macrophages et cellules dendritiques). Les vaisseaux choroïdiens sont fenêtrés et ne présentent pas un phénotype serré. Dans ces structures la barrière morphologique entre les constituants sanguins et l'espace cérébral est donc assurée par l'épithélium, et non l'endothélium (Figure 1B). Les fonctions des plexus choroïdes sont multiples et comportent en particulier la synthèse active et contrôlée du LCS. Ce liquide circule alors dans les ventricules pour rejoindre les espaces sous-arachnoïdiens entourant le cerveau. À ce niveau, le LCS est séparé de la périphérie par l'arachnoïde, une membrane composée de cellules à jonctions serrées qui constitue la couche cellulaire centrale des méninges. Les autres couches méningées sont la dure-mère localisée entre l'arachnoïde et l'os, qui ne fait donc pas partie du système nerveux central, et la pie-mère accolée à la surface du parenchyme cérébral. Cette dernière, dépourvue de jonctions serrées, est une assise cellulaire permissive aux échanges entre le LCS et le parenchyme. Ces échanges sont néanmoins limités par un réseau plus ou moins dense de prolongements astrocytaires formant la partie la plus externe du parenchyme cérébral, encore appelée la *glia limitans* externe. Les espaces sous-arachnoïdiens sont traversés par les vaisseaux sanguins pénétrant dans le cerveau, ou en sortant (Figure 1C). Dans ces espaces sont également localisés des macrophages qui exercent une fonction de « nettoyeurs », et peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes T mémoire circulant dans le LCS. Si ces antigènes sont spécifiques des lymphocytes, ceux-ci sont alors réactivés afin de lutter contre les dangers détectés, par exemple une infection. Les voies de migration des lymphocytes T du sang vers le LCS commencent à être mieux comprises. Un éventuel passage de lymphocytes du sang circulant dans les vaisseaux de la dure-mère vers le LCS à travers l'arachnoïde n'a pas été documenté. La paroi des vaisseaux traversant l'espace sous-arachnoïdien est plus facilement franchie par les lymphocytes que la BHE du parenchyme cérébral, surtout si ces lymphocytes sont très activés (encéphalitogènes). Elle reste cependant peu permissive à la migration des cellules immunes du sang dans le cerveau en condition non inflammatoire. Les plexus choroïdes, situés en amont du flux du LCS, présentent un intérêt particulier dans le contexte de la surveillance neuro-immunitaire, car ils sont considérés comme des sites privilégiés de migration de lymphocytes T du sang vers le LCS en condition physiologique et dans les phases précoces de la neuro-inflammation (3). Ceci est basé sur plusieurs observations : des lymphocytes T sont retrouvés à la fois dans le LCS ventriculaire (où se situent les plexus choroïdes) et dans le



**Figure 1 - Représentation schématique de la circulation du LCR et des interfaces sang-cerveau**

**A.** Les plexus choroïdes (rouge) sont situés dans les ventricules cérébraux et sécrètent le LCR (bleu) circulant depuis les ventricules jusqu'aux espaces sous-arachnoïdiens. **B.** La barrière hématoencéphalique (BHE) est localisée au niveau de l'endothélium des microvaisseaux du parenchyme. Les cellules endothéliales visualisées en gris, sont jointes par des jonctions serrées (cercle rouge). Un péricyte est montré en orange. Les pieds astrocytaires entourant les vaisseaux sont visualisés par des lignes discontinues. Au niveau des veinules, des cellules immunes résidentes (en vert) pouvant présenter les antigènes sont présentes dans l'espace périvasculaire. La BHE n'est pas permissive aux cellules immunes de la circulation sanguine en condition non inflammatoire. La barrière sang-liquide cérébrospinal (BSLCS) est localisée au niveau de l'épithélium des plexus choroïdes dont les cellules sont jointes par des jonctions serrées. L'endothélium choroïdien est fenêtré (cercle bleu) et ne constitue pas une barrière. Les lymphocytes T (en violet) peuvent migrer du sang vers le stroma choroïdien, puis du stroma vers le LCS au niveau de la BSLCS. Des cellules immunes résidentes (en vert) sont aussi présentes dans le stroma choroïdien. **C.** Au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, l'arachnoïde dont les cellules sont jointes par des jonctions serrées, sépare le système nerveux central de la dure-mère. Le LCR circule entre l'arachnoïde et la pie-mère. Cette dernière borde le cerveau et sa glia limitans externe. Des vaisseaux sanguins traversent ces espaces, qui contiennent également des cellules immunes (en vert) capables de présenter des antigènes aux lymphocytes T.

LCS sous-arachnoïdien en aval des plexus choroïdes chez l'homme sain. Des lymphocytes T sont également présents dans le stroma conjonctif des plexus choroïdes. Les lymphocytes T mémoire présents dans le LCS expriment à leur surface une molécule d'adhérence appelée PSGL-1, qui interagit avec une autre molécule d'adhérence, la P-selectine, exprimée de façon constitutive et en absence d'inflammation par les cellules endothéliales des vaisseaux choroïdiens. Par ailleurs l'épithélium des plexus choroïdes sécrète constitutivement CCL20, une chimiokine capable d'attirer certains lymphocytes T. Enfin, des expérimentations réalisées avec un épithélium de plexus choroïdes reconstitué *in vitro* montrent que cet épithélium est effectivement permissif à la migration des lymphocytes T (4). Les mécanismes précis induisant la migration des cellules immunes dans le LCS à travers l'épithélium choroïdien sans en altérer les propriétés de barrière ne sont pas encore connus avec précision.

### 3. Rôle des interfaces sang-cerveau dans les maladies neuro-inflammatoires ou les maladies neurologiques à composante inflammatoire

Au cours des maladies neuro-inflammatoires, l'expression des molécules d'adhérence et la synthèse des chimiokines sont induites au niveau des barrières endothéliales et épithéliales, ce qui conduit à l'augmentation de la transmigration des cellules immunes dans le cerveau. Le changement phénotypique des barrières du cerveau est probablement induit par des cytokines produites par des cellules activées du parenchyme cérébral comme les cellules microgliales, ou par les lymphocytes T mémoire réactivés suite à la reconnaissance d'antigènes qui leur sont spécifiques et qui sont présentés par les cellules myéloïdes localisées dans les espaces liquidiens du cerveau. Dans le cas des maladies auto-immunes (telle que la sclérose en plaques), l'interaction des lymphocytes T avec les cellules

présentatrices d'antigènes présentes dans les espaces sous-arachnoïdiens et périvasculaires conduit à une exacerbation du passage d'autres lymphocytes et de monocytes à travers les barrières sang-cerveau, et à l'infiltration de ces cellules dans le parenchyme à travers les *glia limitans*. Ces événements sont des facteurs aggravants de la maladie. Là encore, les plexus choroïdes semblent jouer un rôle particulier, car dans les stades initiaux de la pathologie, ils sont le site privilégié de passage des premiers lymphocytes autoréactifs (5). Les plexus choroïdes sont très sensibles aux stimuli inflammatoires d'origine périphérique ou centrale. Ils agissent comme des sentinelles en charge de détecter les agressions du cerveau, et répondent par une sécrétion épithéliale de molécules inflammatoires dans le stroma choroïdien et le LCS (3). Ceci explique probablement que la réponse immunitaire centrale délétère observée dans des modèles animaux de sclérose en plaques semble orchestrée à partir des espaces contenant le LCR, qui communiquent avec les espaces périvasculaires, et à partir desquels l'inflammation diffuse au sein du parenchyme cérébral (6). Lors de pathologies comme le traumatisme cérébral, l'ischémie cérébrale, ou les infections bactériennes, des cellules du système immunitaire inné (monocyte, polynucléaires neutrophiles), sont les premières à infiltrer les zones lésées à travers les barrières enflammées. Ces cellules affluent rapidement au niveau des plexus choroïdes, même si ceux-ci sont éloignés de la zone impactée, indiquant à nouveau le rôle de ces structures dans la détection précoce des stress inflammatoires pouvant altérer le fonctionnement du système nerveux central (3). Enfin, des travaux récents montrent que l'ischémie cérébrale induit l'afflux vers la dure-mère de cellules polynucléaires neutrophiles provenant directement de la moelle des os du crâne, à travers des canaux connectant les zones hématopoïétiques aux vaisseaux sanguins de la dure-mère. Ces cellules alimentent la population des cellules polynucléaires neutrophiles retrouvées dans le tissu cérébral lésé, ce qui montre que le cerveau a la capacité de recruter ces cellules spécifiquement à partir des os du crâne, physiquement proches (7). La pénétration cérébrale de ces cellules pourrait se faire au travers de la BHE activée, ou bien à travers l'arachnoïde après extravasation dans la dure-mère.

Cette vision moderne des voies et mécanismes d'interactions entre le système nerveux central et le système immunitaire prenant en compte la complexité anatomique du cerveau et du système de circulation du LCS offre des perspectives pharmacologiques nouvelles et plus ciblées pour prévenir les troubles neuro-inflammatoires sans compromettre la surveillance immunitaire du cerveau.

jean-francois.ghersi-egea@inserm.fr  
nathalie.strazielle@inserm.fr

## RÉFÉRENCES

- (1) Engelhardt et al. *Nat Immunol* 2017, 18, 123-131.
- (2) Strazielle N et Ghersi-Egea JF. *Mol Pharm* 2013, 10, 1473-91.
- (3) Ghersi-Egea et al. *Acta Neuropathol* 2018, 135, 337-361.
- (4) Strazielle et al. *PLoS One* 2016, 11, e0150945.
- (5) Reboldi et al. *Nat Immunol* 2009, 10, 514-23.
- (6) Schmitt et al. *J Neuroinflammation* 2012, 9, 187.
- (7) Herisson et al. *Nat Neurosci* 2018, 21, 1209-1217.

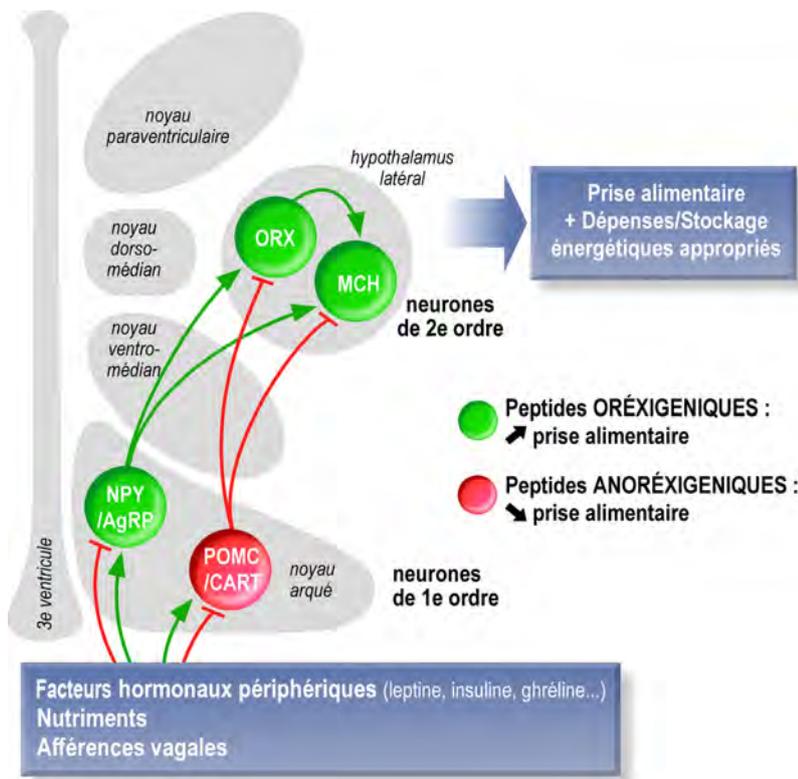
## INFLAMMATION HYPOTHALAMIQUE ET DÉRÉGULATIONS DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE : RÔLE DES CHIMIOKINES

OPHELIA LE THUC<sup>1,2</sup>, KATHARINA STOBBE<sup>1</sup>, CAROLE ROVERE<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Université Côte d'Azur, IPMC-CNRS 06560 Valbonne, France; <sup>2</sup>Helmholtz Diabetes Center & German Center for Diabetes Research, Technische Universität München, Germany)

### Introduction

L'équilibre énergétique est finement régulé par une communication bidirectionnelle entre le cerveau et les organes périphériques. L'hypothalamus est l'une des régions du cerveau impliquées dans cette régulation. Il contient plusieurs populations neuronales produisant des peptides orexigènes et anorexigènes. L'activité de ces circuits neuropeptidergiques est modulée par des signaux périphériques tels que les signaux nerveux, les hormones et les nutriments (Figure 1). Une altération du fonctionnement de ces circuits neuropeptidergiques est associée à des dérégulations du comportement alimentaire, qu'il s'agisse d'une perte d'appétit ou d'une surconsommation alimentaire pouvant aboutir à l'obésité. L'inflammation hypothalamique est associée à des dérégulations de l'équilibre énergétique, et une inflammation hypothalamique de haut grade est associée à une perte de poids involontaire et, au contraire, une inflammation hypothalamique de bas grade est associée à l'obésité (1,2). L'obésité, qui ne cesse de se développer depuis la fin du XX<sup>e</sup> siècle, est fréquemment associée au diabète de type 2, aux maladies cardiovasculaires ou hépatiques. La perte d'appétit consécutive à certaines pathologies inflammatoires comme les cancers, en entraînant un déficit en ressources énergétiques, peut entraver la guérison. Les dérégulations du comportement alimentaire représentent des problèmes de santé publique majeurs. De ce fait, comprendre les mécanismes moléculaires qui lient inflammation hypothalamique et dérégulations du comportement alimentaire pourrait à terme permettre d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. Les études qui ont identifié les médiateurs inflammatoires permettant la communication entre cerveau et périphérie, en particulier en cas d'inflammation, se sont le plus souvent intéressées au rôle des cytokines. Or, dans les dérégulations de la prise alimentaire et de l'équilibre énergétique, il a été suggéré que l'inflammation centrale serait plus importante que l'inflammation périphérique, notamment dans les modèles d'inflammation induite par le lipopolysaccharide (LPS) bactérien et que cette inflammation ne mettrait pas en jeu les cytokines périphériques.

Au niveau central, le rôle primordial des cytokines telles que l'Interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ), l'IL-6 ou le « Tumor Necrosis Factor » alpha (TNF- $\alpha$ ), n'est pas exclu, mais des acteurs intermédiaires agissant en aval pourraient lier ces cytokines aux adaptations fonctionnelles et comportementales à l'inflammation. Les chimiokines, une sous-classe de cytokines, des médiateurs pro-inflammatoires protéiques de petite



**Figure 1 - Régulation homéostatique du comportement alimentaire : schéma simplifié résumant les réseaux neuropeptidergiques hypothalamiques impliqués.**

Des signaux donnant des indications sur le statut énergétique d'un organisme sont émis depuis la périphérie et sont intégrés dans un premier temps par des neurones de premier ordre situés dans le noyau arcué, produisant soit des neuropeptides oréxigènes, le neuropeptide Y (NPY) et l'« Agouti-related peptide » (AgRP), soit des peptides anoréxigènes, la Pro-opiomélanocortine (POMC) et le « Cocaine- and amphetamine-regulated transcript » (CART). Ces neurones projettent vers des neurones de second ordre, tels que les neurones produisant les peptides oréxigènes, l'orexine (ORX) et la « melanin-concentrating hormone » (MCH) dans l'hypothalamus latéral. L'intégration des signaux périphériques par ces systèmes neuropeptidergiques participe à la régulation homéostatique du comportement alimentaire et au maintien d'un poids adapté en assurant une prise alimentaire ainsi que des apports et des dépenses énergétiques appropriés. En vert : neurones produisant des peptides oréxigènes ; en rouge : neurones produisant des peptides anoréxigènes.

taille (8-14 kDa) se liant à l'héparine, pourraient jouer un rôle important dans la dérégulation des circuits hypothalamiques contrôlant la balance énergétique. En effet, les chimiokines et leurs récepteurs sont soupçonnés d'être des médiateurs majeurs des effets de la neuroinflammation, depuis l'attraction des cellules immunitaires, jusqu'aux changements comportementaux. Les chimiokines et leurs récepteurs (ou « système chimiokinergique ») sont exprimés constitutivement dans le cerveau, et ce de manière spécifique, tant en termes de régions que de types cellulaires, à l'image des systèmes de neurotransmetteurs ou neuropeptidergiques (3). De plus, le système chimiokinergique a été démontré comme interagissant avec les systèmes de neurotransmetteurs et de neuropeptides, comme l'illustrent les propriétés neuromodulatrices des chimiokines CXCL12 et CCL2 sur la neurotransmission dopaminergique centrale. Par ailleurs, il existe plusieurs interactions entre le système CXCL12/CXCR4 et d'autres systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau (tels que GABA, glutamate, opioïdes et cannabinoïdes) (4,5). Des études suggèrent que le système chimiokinergique est capable de neuromodulation directe, comme par exemple CXCL12 qui pourrait réguler l'activité des neurones à neurones à MCH (Melanin Concentrating Hormone) (6). Ainsi, le système chimiokinergique pourrait être responsable des changements comportementaux associés à l'inflammation.

### Inflammation hypothalamique et perte de poids involontaire : rôle de la signalisation centrale de la chimiokine CCL2 et de son récepteur CCR2

Une étude de notre laboratoire s'est intéressée à l'anorexie et à la perte de poids induite par le LPS, avec l'objectif d'identifier éventuellement des chimiokines qui pourraient déréguler

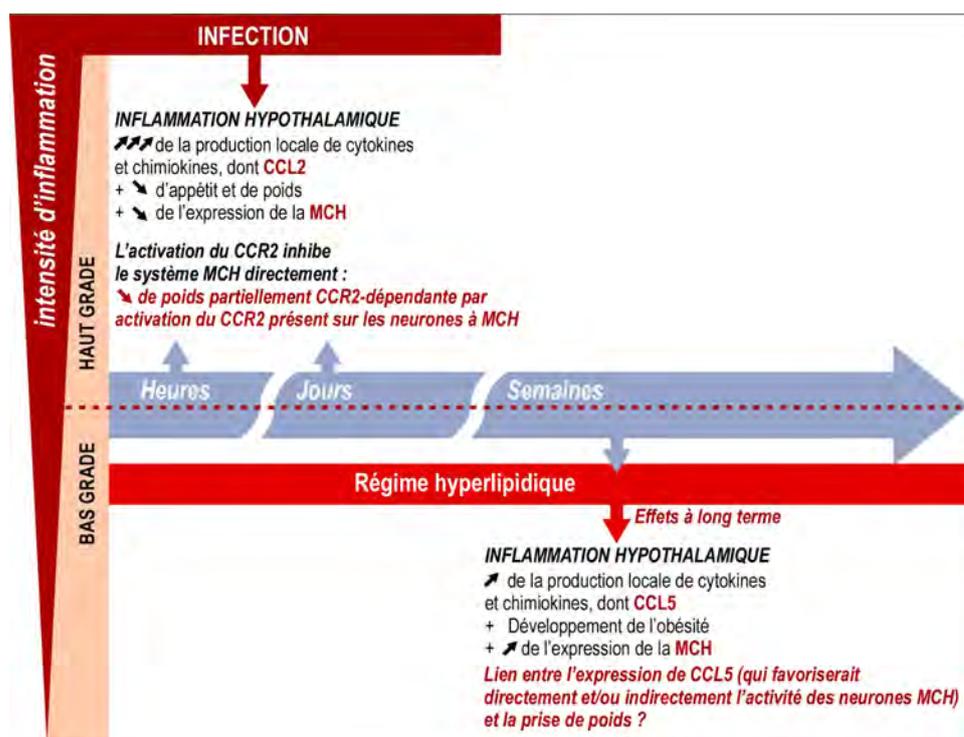
les circuits hypothalamiques régulant la prise alimentaire et la balance énergétique de manière plus générale (7).

Tout d'abord, l'expression génique de différents médiateurs pro-inflammatoires dans l'hypothalamus consécutive à une injection intracérébroventriculaire (icv) de LPS chez la souris a révélé une inflammation, comme en atteste la surexpression de divers médiateurs pro-inflammatoires. Parmi ces chimiokines surexprimées, la chimiokine CCL2 a particulièrement retenu notre attention. En effet, celle-ci avait déjà été démontrée comme particulièrement importante dans la neuroinflammation induite par le LPS périphérique (8,9). La signalisation centrale de CCL2 et de son récepteur CCR2 est effectivement indispensable aux changements adaptatifs métaboliques et comportementaux induits par le LPS. En effet, la perte de poids induite par le LPS injecté en icv chez la souris est réduite de manière significative par la co-injection d'un antagoniste spécifique du CCR2, l'INCB3344, notamment dans les phases précoces (6-8h post-injection). De manière comparable, l'injection de LPS chez des souris déficientes en CCR2 (KO CCR2) induit une perte de poids moindre par rapport à la même injection chez les animaux contrôles. Par exemple, à 26 h post-injection, cette perte de poids est 2 fois moins importante chez les souris KO CCR2 que chez les souris contrôles.

De plus, l'injection icv de LPS induit effectivement une diminution de la prise alimentaire, une diminution de l'activité locomotrice, une augmentation de l'oxydation des lipides et un changement de substrat énergétique en faveur des lipides par rapport aux glucides (ces deux derniers points illustrant vraisemblablement l'utilisation accrue des stocks énergétiques situés dans le tissu adipeux sous forme de lipides), notamment dans les phases précoces (0-12h post-

injection). De la même façon, cette expérience a pu démontrer qu'interférer avec la signalisation centrale du CCR2, par co-injection icv de LPS et d'INCB3344, permet effectivement de réduire significativement ces effets. Ainsi, il apparaît que la signalisation centrale de CCL2/CCR2 est impliquée dans les effets de l'inflammation sur la prise alimentaire mais aussi sur l'utilisation des substrats énergétiques en périphérie. Pour expliquer les effets de la signalisation CCR2 centrale sur les adaptations métaboliques à l'inflammation, une cible potentielle a été recherchée parmi les systèmes neuropeptidiques hébergés par l'hypothalamus et participant à la régulation de la balance énergétique. L'expression génique des neuropeptides connus a été étudiée après injection icv de LPS. Les résultats indiquent que dans les phases précoces (1h post-injection) au niveau des peptides produits par les neurones du noyau arqué (ARC), le peptide anorexigène Pro-OpiomélanoCortine (POMC) est surexprimé de manière transitoire, au contraire des peptides orexigènes Neuropeptide Y (NPY) et Agouti-Related Peptide (AgRP), dont l'expression est diminuée de moitié. Par ailleurs, en ce qui concerne les peptides produits par les neurones de l'hypothalamus latéral (LHA), une diminution de l'expression génique et protéique, plus tardive (18-24h post-injection) et durable, des peptides orexigènes MCH et Orexine (ORX) est observée. De plus, l'injection icv de la chimiokine CCL2 est capable, comme le LPS, d'induire une neuroinflammation, comme en atteste une surexpression de cytokines pro-inflammatoires ou encore de CCL2 elle-même, mais aussi, de manière très intéressante, de diminuer l'expression des deux peptides MCH et ORX.

L'étude de l'expression du récepteur CCR2 sur les neurones à MCH et ORX dans l'hypothalamus latéral a permis de détecter l'expression de celui-ci sur environ 70 % des neurones à MCH mais absolument pas sur ceux à ORX, indiquant probablement la spécificité d'un axe CCL2/CCR2-MCH. Les effets de CCL2/CCR2 sur les neurones à MCH ont été étudiés soit par une approche pharmacologique soit en utilisant des modèles de souris transgéniques. La co-injection de LPS et de l'INCB3344 chez les souris sauvages, de même que l'injection de LPS chez les souris KO CCR2 permet de bloquer en grande partie les effets du LPS sur l'expression de la MCH (à hauteur de 80 % environ à 18h post-injection). Il apparaît donc que l'inhibition du système MCH par le LPS dépende principalement de la signalisation centrale du CCR2. Pour aller plus loin au niveau mécanistique, des expériences d'électrophysiologie ont montré que l'application de CCL2 sur des tranches d'hypothalamus induit une légère hyperpolarisation des neurones à MCH, diminuant alors leur excitabilité. De plus, il semblerait que CCL2 induise des délais et/ou des échecs dans l'émission de potentiels d'action par les neurones à MCH, par diminution de la résistance membranaire. Enfin, l'effet de la signalisation CCL2/CCR2 sur la sécrétion du peptide MCH a été étudié par des expériences de périfusion d'explants hypothalamiques : la sécrétion de MCH induite par un traitement au KCl est totalement inhibée par l'application conjointe de KCl et de CCL2, un effet bloqué par l'INCB3344. L'ensemble de ces études a confirmé encore davantage la spécificité de la voie CCL2/CCR2-MCH puisque CCL2 n'affecte pas la sécrétion d'ORX dans le même paradigme.



**Figure 2 - Liens entre inflammation hypothalamique et dérégulations de poids**

En haut : lors d'une inflammation hypothalamique de haut grade induite par le LPS, il y a production locale accrue de cytokines et chimiokines dont la chimiokine CCL2 de manière aiguë (de quelques heures à quelques jours) qui est associée à une perte de poids (une manifestation du comportement de maladie associé à une infection de forte intensité). Cette perte de poids est partiellement dépendante de la voie de signalisation CCL2/CCR2, par inhibition directe des neurones de l'hypothalamus latéral produisant le peptide orexigénique MCH. En bas : La consommation prolongée (plusieurs semaines) d'un régime hyperlipidique est associée à une inflammation hypothalamique chronique de bas-grade qui est associée au développement de l'obésité ainsi qu'à une surexpression de neuropeptides orexigènes comme la MCH. Par ailleurs, la chimiokine CCL5, dont l'expression est augmentée par une consommation excessive et prolongée de lipides, pourrait participer à la prise de poids induite par l'inflammation hypothalamique en activant le système MCH dans l'hypothalamus latéral.

Il apparaît donc que l'axe CCL2/CCR2 au niveau central, en cas d'inflammation de haut grade, soit capable d'agir directement sur les neurones produisant le peptide orexigène MCH en diminuant leur activité, ainsi que la sécrétion et l'expression du peptide. Ceci a pour conséquence de réduire la prise alimentaire des animaux et d'augmenter l'utilisation des réserves énergétiques. Ainsi, l'axe central CCL2/CCR2, par action sur les neurones à MCH, est un acteur majeur de la perte d'appétit et de poids associé à l'inflammation induite par le LPS (Figure 2) (7,10).

### Inflammation hypothalamique et obésité : rôle de la chimiokine CCL5

De manière intéressante, l'inflammation est une caractéristique d'un autre trouble de la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel : l'obésité.

Une étude réalisée en commun avec l'équipe du Dr Karine Clément a permis d'identifier la chimiokine CCL5 comme la seule dont les niveaux sériques semblent être corrélés à l'apport calorique chez des patients ayant subi une chirurgie bariatrique de type bypass gastrique Roux-en-Y (11). Ces premiers résultats ont justifié des études plus approfondies sur le rôle potentiel de CCL5 comme modulateur de l'activité de neurones hypothalamiques régulant la prise alimentaire, pour éventuellement favoriser la mise en place et/ou le développement de l'obésité.

Ainsi, dans un modèle d'obésité nutritionnelle induite chez la souris par la consommation d'un régime hyperlipidique, une inflammation a été mise en évidence tant au niveau périphérique qu'au niveau hypothalamique, comme en témoigne la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires dans le sérum, dans le noyau ARC et le LHA. Le lien entre obésité nutritionnelle et inflammation hypothalamique a bien été décrit (12, 13). Cependant, des résultats récents de notre laboratoire montrent que, parmi les médiateurs pro-inflammatoires surexprimés, les chimiokines comme CCL5, ont un comportement particulier puisque leur expression n'augmente en périphérie, qu'après 12 semaines de régime alors qu'elles sont déjà surexprimées après 8 semaines de régime dans l'ARC et le LHA de l'hypothalamus. Cela suggère un rôle particulier dans la mise en place de l'obésité, par action de celles-ci au niveau central.

Pour confirmer l'hypothèse selon laquelle CCL5 pourrait effectivement perturber les circuits neuropeptidergiques de l'hypothalamus, l'effet de l'injection icv de CCL5 sur l'expression des peptides orexigènes MCH et ORX a été testée. Cette injection aiguë est capable d'augmenter l'expression des deux peptides orexigènes, de manière transitoire pour l'ORX et de manière plus stable et persistante pour la MCH. Dans un deuxième temps, l'effet de CCL5 sur l'activité électrique des neurones à MCH a été étudié. Nos résultats suggèrent que la chimiokine CCL5 est capable de dépolariser ces derniers, facilitant donc leur activation, un effet qui serait médié par une libération présynaptique de glutamate. De plus, des expériences ont montré que la déficience de la chimiokine CCL5 freine significativement le développement d'une obésité nutritionnelle chez la souris adulte, mais pas chez

la souris juvénile, puisque la prise de poids de ces souris est significativement inférieure à celle des souris contrôles dès 3 semaines de régime hyperlipidique (données non publiées, Stobbe et al., 2018). Ceci est accompagné par une homéostasie du glucose moins perturbée chez les souris déficientes pour CCL5. Ces résultats suggèrent que la chimiokine CCL5 est importante, au niveau central, dans la mise en place et/ou le développement de l'obésité, probablement par suractivation des neurones hypothalamiques à MCH (Figure 2).

Ces études sont les premières à démontrer le rôle de chimiokines, au niveau central, dans les dérégulations de la balance énergétique, par action directe sur des systèmes neuropeptidergiques hypothalamiques clés tel que le système à MCH.

### Conclusion

Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle les chimiokines sont effectivement capables de déréguler les systèmes neuropeptidergiques de l'hypothalamus qui participent à la régulation de la balance énergétique, pouvant aboutir à une perte ou un gain de poids excessifs. Nous ne sommes qu'aux prémices de l'exploration fonctionnelle des molécules inflammatoires cérébrales responsables des changements comportementaux observés lors d'une stimulation de la réponse immunologique.

rovere@ipmc.cnrs.fr

ophelia.lethuc@helmholtz-muenchen.de

stobbe@ipmc.cnrs.fr

### RÉFÉRENCES

- (1) Braun, T.P., and Marks, D.L. (2010). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 135–145.
- (2) Velloso, L.A. et al. (2008). *Neuroimmunomodulation* 15, 189–193.
- (3) Banisadr, G. et al. (2002). *J Neurochem* 81, 257–269.
- (4) Rostène, W. et al. (2011). *J Neurochem* 118, 680–694.
- (5) Callewaere, C. et al. (2006). *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 8221–8226.
- (6) Guyon, A. et al. (2005). *Eur J Neurosci* 21, 701–710.
- (7) Le Thuc, O. et al. (2016). *EMBO Rep* Oct 12. pii: e201541499.
- (8) Conductier, G. et al. (2010). *J Neuroimmunol* 224, 93–100.
- (9) Cazareth, J. et al. (2014). *J Neuroinflammation* 11, 132.
- (10) Le Thuc, O. et al. (2017). *Front Endocrinol* doi.org/10.3389/fendo.2017.00197.
- (11) Dalmás, E. et al. (2011). *American Journal of Clinical Nutrition* 94, 450–458.
- (12) De Souza, C.T. (2005). *Endocrinology* 146, 4192–4199.
- (13) Thaler, J.P. et al. (2012). *J Clin Invest* 122, 153–162.

## INFLAMMATION, INFLAMMATION NEUROGÈNE ET NEUROINFLAMMATION DANS LA DOULEUR OCULAIRE

ANNABELLE RÉAUX - LE GOAZIGO, STÉPHANE MELIK PARSADANIANTZ (Institut de la Vision, Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Paris)

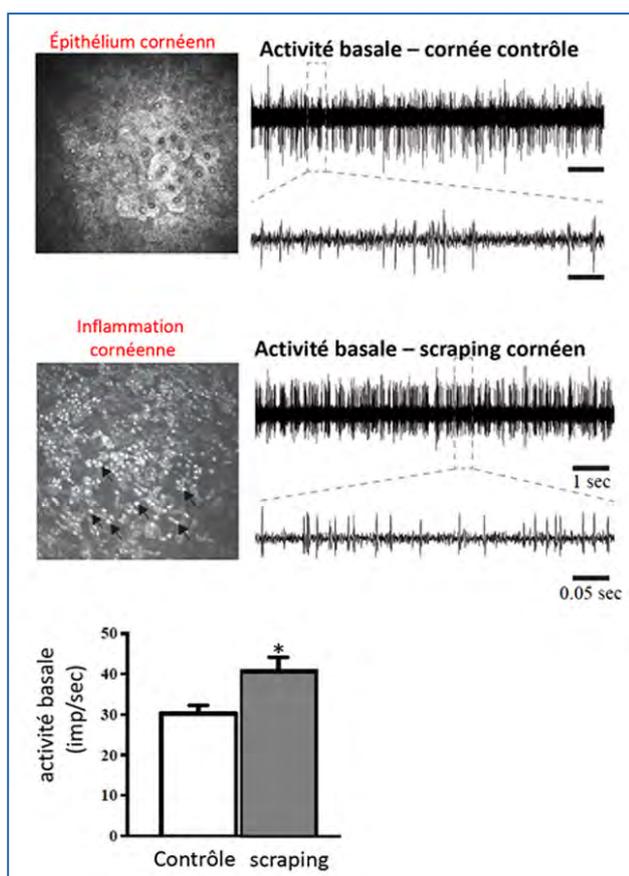
La douleur oculaire est le principal signe cardinal d'alerte en réaction à une inflammation ou à un traumatisme du segment antérieur de l'œil. La douleur oculaire est tout à fait remarquable par la variabilité de l'intensité qu'elle peut générer, allant du simple inconfort oculaire à une douleur intense, voire insupportable. La douleur chronique consécutive à une pathologie de la surface oculaire affecte la qualité de la vie, près de 60 % des patients se déclarant gênés dans leurs activités quotidiennes (1). Les douleurs chroniques oculaires consécutives notamment au syndrome de l'œil sec sont malheureusement parmi les plus difficiles à traiter et leurs

mécanismes physiopathologiques, de nature neurogène et/ou inflammatoire, demeurent de nos jours peu connus (2). La cornée est le plus puissant générateur de douleur de notre organisme. La forte densité des terminaisons nociceptives de la cornée a été estimée à 7000 nocicepteurs/mm<sup>2</sup> pour la cornée humaine, soit 500 fois plus de terminaisons nerveuses que le derme et 30 fois plus que la pulpe dentaire. Les messages nociceptifs cornéens prennent naissance à la périphérie au niveau des nocicepteurs constitués des terminaisons libres, leurs fibres étant myélinisées (fibre A-delta) ou non myélinisées (fibres C). Les corps cellulaires de ces afférences primaires cornéennes sont localisés dans le ganglion trigéminal (GT) ou ganglion de Gasser. Le message nociceptif se propage ensuite vers le tronc cérébral (complexe sensitif du trijumeau) qui constitue le premier relais de la nociception orofaciale.

### Inflammation cornéenne, inflammation neurogène et sensibilisation périphérique

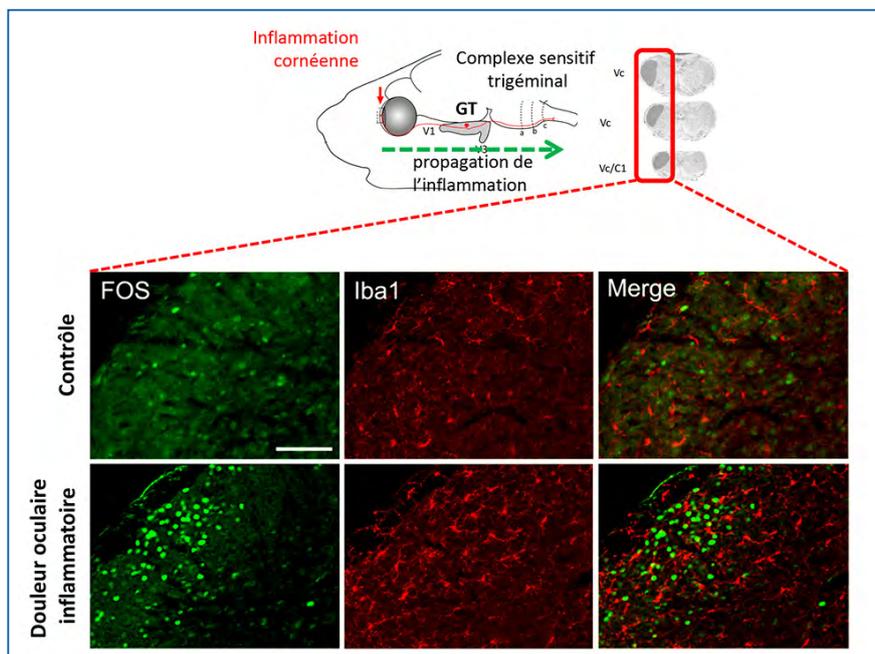
La participation des cellules immunes (monocytes/macrophages et lymphocytes) et des cellules gliales du système nerveux périphérique (cellules de Schwann et cellules satellites) et central (astrocytes et cellules microgliales) a été largement démontrée lors des mécanismes cellulaires sous tendant la chronicisation de la douleur (3, 4). L'activation de ces différentes populations cellulaires joue un rôle important dans la sensibilisation périphérique (abaissement du seuil d'excitation des nocicepteurs les rendant plus sensibles) et dans certains cas peut aboutir à une sensibilisation dite centrale (réponse adaptative du système nerveux central conduisant à une augmentation de l'excitabilité neuronale et la levée d'inhibition au sein des circuits nerveux nociceptifs). Ces phénomènes de sensibilisation seront décrits plus loin dans le manuscrit.

*L'inflammation neurogène*: à la suite d'une lésion tissulaire, une réaction inflammatoire se développe: cette réaction est initiée par une activation des fibres sensorielles primaires qui vont alors libérer des neuropeptides dits algogènes tels la substance P, le calcitonine gene related peptide (CGRP) et certaines chimiokines (cytokines chimiotactiques). Ces molécules vont alors attirer et activer des cellules immunes (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes T). L'activation de ces cellules immunes va par la suite conduire à une sécrétion d'autres substances algogènes à proximité des terminaisons cornéennes. Ces médiateurs pro-inflammatoires, tels les cytokines, chimiokines, prostaglandines, histamine, sérotonine, bradykinine, et le facteur de croissance nerveuse (NGF), vont *in fine* provoquer l'augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux ioniques des terminaisons nociceptives et abaisser le seuil d'excitabilité des nocicepteurs, contribuant ainsi à un phénomène de plasticité dit de sensibilisation périphérique. Il a été rapporté qu'une injection intrapéritonéale d'ovalbumine suivie d'une instillation répétée sur l'œil produit une sensibilisation des terminaisons nerveuses cornéennes qui se caractérise par des modifications d'activité nerveuse accompagnée d'une réponse inflammatoire, médiée par l'activation des récep-



**Figure 1** - Image en microscopie confocale de l'épithélium superficiel de cornée contrôlée. Un scraping cornéen (i.e. une désépithélialisation de la cornée avec lésion des nerfs cornéens) induit 24 h après une infiltration massive de cellules inflammatoires (flèches noires) dans le tissu cornéen. Cette inflammation cornéenne s'accompagne d'une augmentation significative de l'activité basale des nerfs cornéens (enregistrements électrophysiologiques extracellulaires du nerf ciliaire) comparés aux animaux contrôles. Adapté de (5)

**Figure 2** - Une douleur oculaire inflammatoire chronique s'accompagne d'une propagation de l'inflammation de la cornée jusqu'au complexe sensitif trigéminal. Images obtenues en microscopie confocale montrant une activation neuronale (FOS, marqueur d'activation neuronale, en vert) et une réorganisation microgliale (Iba1 marqueur des cellules microgliales, en rouge) dans le complexe sensitif trigéminal en comparaison à des animaux contrôles. Échelle : 100  $\mu$ m. Adapté de (7). GT: ganglion trigéminal



teurs TRPV1 (sigle anglais pour Transient Receptor Potential Vanilloïde 1).

Récemment nous avons montré qu'une atteinte cornéenne avec une inflammation tissulaire conduisait à des modifications de l'activité électrique des nerfs cornéens (5). En effet, des instillations topiques répétées de chlorure de benzalkonium (un conservateur présent dans certains collyres) induisent une inflammation cornéenne qui s'accompagne d'une augmentation de l'activité évoquée des nerfs cornéens (Figure 1). Ainsi, ces données confortent l'hypothèse selon laquelle une inflammation cornéenne entraîne une sensibilisation (augmentation de l'excitabilité) des nocicepteurs cornéens (5).

Quant aux réponses inflammatoires qui se mettent en place au niveau du ganglion trigéminal suite à des lésions cornéennes, elles sont encore, de nos jours, peu connues. Ainsi, une brûlure chimique, une infection virale ou une exposition à un toxique de la cornée conduisent à des réponses inflammatoires dans le ganglion qui se caractérisent *in situ* par 1) une augmentation de cellules Iba1 positives (marqueur des monocytes/macrophages); 2) une expression augmentée des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  et IL-6), de la substance P et de son récepteur NK1. Ainsi, ces acteurs pro-inflammatoires pourraient jouer un rôle important non seulement dans la sensibilisation périphérique (au niveau des terminaisons cornéennes), mais également dans le transfert de l'information nociceptive du ganglion (système nerveux périphérique) vers le complexe sensitif trigéminal (système nerveux central) (6), mécanismes qui seront abordés plus loin dans ce texte.

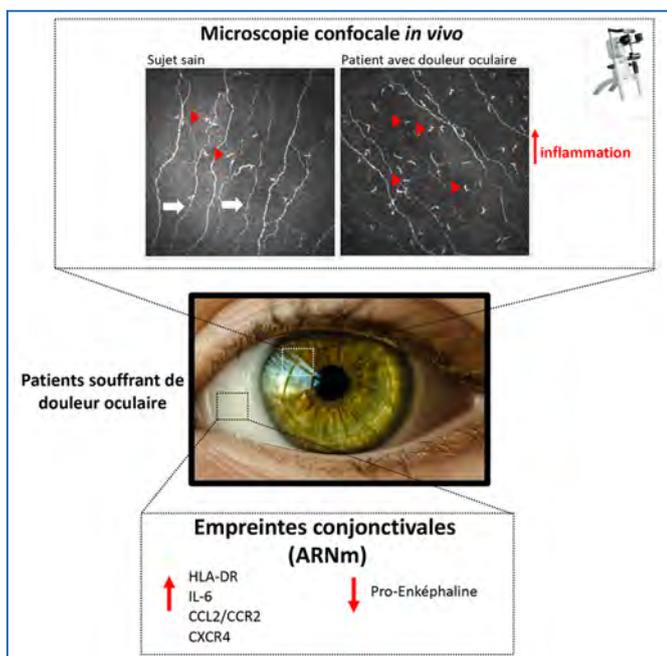
### Neuroinflammation et sensibilisation centrale lors d'une douleur oculaire

Consécutivement à une douleur oculaire de nature inflammatoire, des changements cellulaires et moléculaires s'opèrent

également au sein du SNC notamment au niveau du complexe sensitif du trijumeau. Ainsi, nos récents travaux ont permis de mettre en évidence une augmentation significative de l'expression de marqueurs d'activation (FOS), de souffrance (ATF3) neuronales et de marqueurs pro-inflammatoires (CCL2, IL-6 et TNF-alpha) dans cette structure centrale (6). Il se produit également une activation (changement morphologique) et une réorganisation spatiale des cellules microgliales à proximité des neurones oculaires de second ordre (Figure 2). Ces mécanismes neuroinflammatoires pourraient expliquer la sensibilisation (augmentation de l'activation électrophysiologique) de ces « ocular-responsive neurons » tel qu'ils ont été rapportés chez le rat développant une sécheresse/hypersensibilité oculaire (7). Cette sensibilisation des « ocular-responsive neurons » se caractérise par une activité électrique plus importante après une stimulation chimique de la cornée, correspondant à une augmentation de la taille des champs récepteurs périorbitaires.

### Enképhalines endogènes, d'origine immunitaire ou neuronale, comme possible traitement de la douleur cornéenne ?

Les enképhalines endogènes jouent un rôle clé dans le contrôle de la douleur et présentent une efficacité analgésique supérieure à celle de la morphine sans ses effets indésirables. Ces enképhalines peuvent être libérées non seulement par des cellules immunitaires (cf article de Gilles Dietrich dans ce dossier) mais également par les terminaisons nerveuses nociceptives. Cependant, ces petits peptides de cinq acides aminés exercent des effets analgésiques localisés et transitoires dus à leur dégradation rapide par l'action concomitante de deux métalloprotéases à zinc : l'endopeptidase neutre néprilysine (NEP) et l'aminopeptidase N (APN). L'utilisation d'inhibiteur double de l'APN et la NEP (développé par la société Pharmaleads) a permis de mettre



**Figure 3** - Images de microscopie confocale *in vivo* montrant une inflammation cornéenne (augmentation du nombre de cellules inflammatoires, flèche rouge) à proximité des nerfs cornéens (flèches blanches) chez des patients souffrant de douleur oculaire comparés à des sujets sains. L'analyse en RTqPCR d'empreintes conjonctivales révèle une augmentation en ARNm de facteurs proinflammatoires et une diminution de l'expression du précurseur des enképhalines. Adapté de (9).

en évidence des actions anti-nociceptive et anti-inflammatoire de ce type d'inhibiteur après administration en topique dans plusieurs modèles murins de douleur cornéenne. En outre, des expériences de cytométrie en flux et d'immunohistochimie ont permis d'établir que ce type d'inhibiteur double d'enképhalines diminue significativement le nombre de cellules CD11b<sup>+</sup> (marqueur des monocytes/macrophages) présents dans la cornée et de cellules Iba1 (monocytes/macrophages) et ATF3 (marqueur de souffrance neuronale) positives dans le ganglion trigéminal (8).

### Évaluation de l'atteinte cornéenne chez l'homme

L'analyse morphologique des nerfs cornéens et du statut inflammatoire de la cornée est désormais possible grâce à l'utilisation de la microscopie confocale *in vivo*. Cette technique permet de corréliser des altérations de l'innervation cornéenne avec différentes pathologies de la surface oculaire telles que des atteintes des nerfs cornéens après chirurgie réfractive, des neuropathies diabétiques, et chez des patients souffrant de douleur oculaire neuropathique. Nos récents travaux ont montré une diminution de l'innervation cornéenne chez les patients souffrant de sécheresse oculaire avec symptômes douloureux, comparés à des sujets sains. En outre, l'analyse d'image par microscopie confocale *in vivo* a révélé un nombre plus important de cellules inflammatoires cornéennes chez des patients atteints de sécheresse oculaire présentant des symptômes douloureux (9). Une fois encore, l'ensemble de ces études confortent l'hypothèse

d'un rôle primordial de l'inflammation cornéenne dans les mécanismes de douleur oculaire.

Les empreintes conjonctivales : véritables outils de diagnostics pour évaluer l'inflammation oculaire.

Les empreintes représentent une méthode non invasive permettant de prélever les cellules conjonctivales superficielles de patients atteints de maladies de la surface oculaire. Ces empreintes, véritables biopsies *a minima*, sont très utiles pour étudier les contenus moléculaires, cellulaires et membranaires et permettent d'identifier les différentes populations cellulaires (cellules épithéliales, cellules inflammatoires) présentes dans la conjonctive de ces patients. À titre d'exemple sur des empreintes conjonctivales, nous avons rapporté une augmentation des niveaux d'ARNm d'HLA-DR, d'IL-6, des chimiokines CCL2 et CXCL12 et leurs récepteurs respectifs CCR2 et CXCR4 chez des patients souffrant de sécheresse oculaire présentant des symptômes douloureux (9) (Figure 3). Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires afin de déterminer le contenu protéique de ces différents marqueurs pro-inflammatoires dans le but de mieux comprendre leur régulation lors de cette pathologie oculaire.

À ce jour, l'analyse du liquide lacrymal représente une nouvelle approche pour le diagnostic et la gestion des pathologies de la surface oculaire. Ainsi, il a été récemment établi que la concentration de cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  et INF- $\psi$ ) et chimiokines (CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES) proinflammatoires était significativement augmentée dans les larmes des malades souffrant de sécheresse oculaire (10). Ainsi la possibilité d'identifier des biomarqueurs spécifiques permettra d'appuyer le diagnostic et la gestion thérapeutique des différentes maladies affectant la surface oculaire.

### Conclusion

Ainsi la compréhension des mécanismes physiopathologiques régissant la douleur oculaire permettra à terme d'offrir des avantages importants pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, ces thérapies analgésiques font encore cruellement défaut de nos jours.

stephane.melik-parsadaniantz@inserm.fr  
annabelle.reaux@inserm.fr

### RÉFÉRENCES

- (1) Baudouin C. et al. (2018). Prog Retin Eye Res. Nov 22. Review.
- (2) Belmonte C. et al. (2017). Ocul Surf, 15, 404-437.
- (3) Grace PM. Et al. (2014). Nat Rev Immunol, 14, 217-231.
- (4) Van Steenwinckel J. et al. (2015). Brain Behav Immun, 45, 198-210.
- (5) Joubert F. et al. (2018). Eur J Pain. 2018 Oct 29. doi: 10.1002/ejp.1332.
- (6) Launay PS. et al. (2016). Neurobiol Dis, 88, 16-28.
- (7) Rahman M. et al. (2015). Pain, 156, 942-950.
- (8) Reaux-Le Goazigo A. et al. (2018). Pain, Oct 17. doi:10.1097/j.pain.0000000000001419.
- (9) Nicolle P. et al. (2018). Int J Mol Sci, 19 781 (4), 1221.
- (10) Di Zazzo A. et al. J Cell Physiol., Dec 4. doi: 10.1002/jcp.27895. Review.

## RÉGULATION PÉRIPHÉRIQUE DE LA DOULEUR INFLAMMATOIRE PAR LES OPIOÏDES ENDOGÈNES D'ORIGINE IMMUNITAIRE

GILLES DIETRICH (IRSD, Université de Toulouse, INSERM, INRA, ENVT, UPS, Toulouse)

La douleur est une expérience sensorielle désagréable d'intensité et de durée variables. On distingue la douleur aiguë, qui engendre une réaction immédiate de protection contre une source potentielle de dommage tissulaire, de la douleur inflammatoire qui facilite la guérison de blessures, en décourageant tout contact physique de la zone lésée avec l'environnement. Une zone inflammatoire présentera une sensibilité exacerbée. Une stimulation indolore dans les conditions normales, comme un contact léger, deviendra douloureuse (allodynie). Un stimulus douloureux sera perçu de manière plus intense (hyperalgie).

Le message nociceptif est transmis par des neurones sensitifs (nocicepteurs) présents en périphérie au voisinage des zones lésées. Les nocicepteurs peuvent être activés par une multitude de récepteurs sensibles aux *stimuli* mécaniques, thermiques ou chimiques présents sur les terminaisons axonales. Leurs corps cellulaires localisés dans les ganglions de la racine dorsale de la moelle épinière possèdent deux branches axonales, l'une projetant vers les tissus périphériques, l'autre vers la moelle épinière. Les afférences sensitives sont constituées de fibres myélinisées A $\delta$  qui conduisent rapidement le message nociceptif (5 à 30 m/s) et de fibres C non myélinisées de conductivité moins importante (0.4 à 1.4 m/s).

### 1. La douleur d'origine inflammatoire

La réponse inflammatoire est caractérisée par la libération de substances vaso-actives responsables d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire (histamine, sérotonine, bradykinine, leucotriènes, prostaglandines ou protéases) et de chimiokines pro-inflammatoires\* (CXCL8, CCL2, CCL3 et CCL5) qui vont permettre la mobilisation des neutrophiles et des monocytes dans le tissu lésé. L'activation des leucocytes par les cytokines inflammatoires\*\* (IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) augmentera leur activité phagocytaire et favorisera la libération de produits bactéricides (protéases, radicaux oxygénés). La libération de ces médiateurs inflam-

\*Les chimiokines sont une famille de protéines de faible poids moléculaire structuralement homogènes qui régulent la migration des leucocytes. Elles possèdent quatre résidus cystéine en des positions indispensables à leurs conformations. Les chimiokines sont classées en fonction de l'espacement entre leurs 2 cystéines en position N-terminale. Les chimiokines CXC ont un acide aminé entre les deux premières cystéines. Les chimiokines CC ont deux cystéines adjacentes.

\*\*Les cytokines, produites essentiellement par les cellules de l'immunité, sont des protéines impliquées dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Elles sont les médiatrices principales de la communication entre les cellules immunitaires.

matoires endogènes et l'acidification du milieu qui en résulte vont alors engendrer un signal douloureux (1) ou réduire le seuil d'activation des nocicepteurs. L'hypersensibilisation des mécanorécepteurs renforcera par exemple la sensation douloureuse engendrée par la pression associée au gonflement tissulaire.

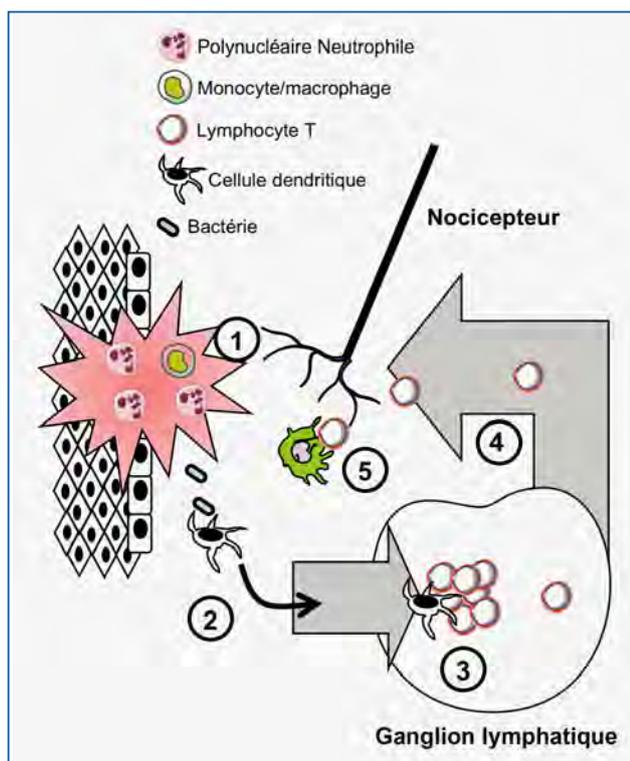
### 2. Régulation endogène de la douleur inflammatoire par les cellules de l'immunité

Les récepteurs opioïdes exprimés à des densités variables dans le système nerveux central se retrouvent également en périphérie sur les afférences sensitives. Ainsi, il est maintenant admis, notamment pour les douleurs d'origine inflammatoire, que l'effet analgésique des opioïdes lorsqu'ils sont administrés par voie systémique est largement tributaire de l'activation de leurs récepteurs sur les afférences périphériques (2). L'activation des récepteurs opioïdes sur les terminaisons sensitives augmente le seuil d'activation des nocicepteurs, atténue la propagation des potentiels d'action et inhibe la libération des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique.

L'existence d'une source endogène d'opioïdes au niveau du foyer inflammatoire a été mise en évidence chez l'homme dans une étude montrant que la neutralisation locale des récepteurs opioïdes augmente la sensation douloureuse (3). L'injection intra-articulaire de naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, au cours d'une chirurgie arthroscopique du genou augmente l'intensité de la douleur post-opératoire (3). Bien qu'une régulation autocrine de l'activation des nocicepteurs *via* la production d'opioïdes ait été évoquée, les cellules immunitaires mobilisées au niveau du site inflammatoire ont très rapidement été identifiées comme les principales sources d'opioïdes (4).

#### 2.1 Contribution des cellules inflammatoires

La migration des leucocytes dans le site inflammatoire nécessite l'intervention coordonnée des chimiokines et des molécules d'adhérence. L'interaction de la sélectine CD62L des leucocytes avec ses ligands carbohydratés à la surface des vaisseaux sanguins permet, *via* des adhérences faibles, le ralentissement (« rolling ») des leucocytes le long de l'endothélium vasculaire. Les chimiokines produites en forte concentration au niveau du site inflammatoire renforceront alors, *via* l'activation des intégrines leucocytaires, l'adhésion des cellules sur l'endothélium. La forte interaction entre les intégrines et leurs ligands (VCAM-1 et ICAM-1/CD54) va conduire à l'arrêt des cellules et permettre leur migration à travers l'endothélium. L'injection de Fucoïdine, un polymère capable de se lier aux sélectines et de bloquer l'étape du « rolling », réduit significativement la migration des leucocytes dans le site inflammatoire. Cette réduction du nombre de cellules immunitaires s'accompagne d'une réduction de l'activité anti-nociceptive endogène dépendante de la libération locale d'opioïdes (5). Cette première observation a été suivie par une série d'autres montrant qu'une diminution de l'infiltration des cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire conduit à un dysfonctionnement des processus



**Figure - Soulagement de la douleur inflammatoire d'origine infectieuse par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.**

1) La réaction inflammatoire engendrée par l'invasion d'agents infectieux conduit à la libération de médiateurs inflammatoires pro-algiques qui, via la stimulation des afférences primaires, génèrent un signal douloureux. 2) Les cellules dendritiques immatures captent l'antigène puis migrent dans les ganglions drainant le site inflammatoire via les vaisseaux lymphatiques afférents. 3) Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> naïfs qui entrent dans les ganglions lymphatiques via les vaisseaux sanguins HEV (High Endothelial Venules) rencontrent les cellules dendritiques matures présentatrices de l'antigène. La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> spécifiques conduit à leur prolifération et différenciation en lymphocytes T effecteurs, et à la synthèse de novo d'opioïdes. 4) Les lymphocytes T effecteurs sortent du ganglion par les vaisseaux lymphatiques efférents et regagnent la circulation sanguine. 5) Lors de leur arrivée au niveau du foyer inflammatoire d'origine, la reconnaissance de l'antigène provoque la libération de leur contenu en opioïdes à proximité des afférences primaires. L'inhibition du signal douloureux est dépendante de l'activation des récepteurs opioïdes sur les terminaisons nerveuses.

de régulation endogène de la douleur. Ces études réalisées très tôt après le déclenchement de la réaction inflammatoire mettent en évidence le rôle analgésique des neutrophiles (recrutés principalement dans les 10 premières heures) et des monocytes (cellules inflammatoires dominantes dans les 4 premiers jours). Les opioïdes endogènes seront libérés avec les protéases (élastase) et autres protéines bactéricides (myéloperoxydase) contenues dans les granules primaires azurophiles des polynucléaires neutrophiles.

## 2.2 Contribution des lymphocytes T

La libération spontanée d'opioïdes par les cellules inflammatoires ne soulage cependant que partiellement la douleur.

La douleur inflammatoire s'estompe lors de la mise en place de la réponse immunitaire dite adaptative qui fait intervenir les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> effecteurs générés spécifiquement contre les antigènes microbiens. De fait, la cinétique de perception douloureuse chez des souris immunocompétentes au cours des 15 premiers jours qui suivent une immunisation diffère de celle de souris Nude dépourvues de lymphocytes T. La douleur inflammatoire identique dans les deux lignées de souris au cours des cinq premiers jours se réduit progressivement à partir du 6<sup>e</sup> jour chez les souris immunocompétentes alors qu'elle reste constante jusqu'au 10<sup>e</sup> jour chez les souris Nude (6). Ces résultats confirment que les neutrophiles et les monocytes qui prédominent dans le foyer inflammatoire au cours des 5 premiers jours qui suivent l'immunisation ne sont pas suffisamment efficaces pour apaiser spontanément la douleur. Le soulagement de la douleur inflammatoire est associé au recrutement des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui colonisent le site inflammatoire à partir du 4<sup>e</sup> jour après l'immunisation. Le délai de 6 jours entre l'immunisation et le soulagement de la douleur correspond au temps nécessaire à l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques drainants et à leur arrivée en nombre suffisant au niveau du site inflammatoire douloureux. L'effet analgésique des lymphocytes T est dépendant de leur capacité à produire des opioïdes (enképhalines), puisque des souris dont les lymphocytes sont incapables d'en produire présentent un comportement douloureux identique à celui de souris dépourvues de lymphocytes T (7,8).

La phagocytose des agents infectieux par les cellules dendritiques (DCs) immatures s'accompagne, *via* l'action des médiateurs inflammatoires ou dérivés microbiens, de leur maturation. La reprogrammation des récepteurs aux chimiokines à la surface des cellules dendritiques matures permet leur migration vers les ganglions lymphatiques. Dans les organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes T spécifiques de l'antigène sont activés. Leur activation est suivie d'une phase de prolifération clonale et d'acquisition de leurs propriétés effectrices dont la synthèse d'opioïdes. Cette production d'opioïdes apparaît fondamentale puisqu'elle n'est pas restreinte à un phénotype particulier de lymphocytes T effecteurs (9,10). Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> effecteurs quittent alors les ganglions et regagnent la circulation. Lors de leur arrivée dans le foyer inflammatoire, ils délivrent leur contenu en opioïdes à la suite d'une nouvelle stimulation par l'antigène (10, 11) (Figure). Ainsi, dans les colites chroniques, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> générés contre les bactéries de la flore intestinale contribuent à rendre indolore les dommages tissulaires dont ils sont eux-mêmes en partie responsables (9). Cette observation pourrait rendre compte du fait que lors de leur première consultation, certains patients peuvent présenter des atteintes intestinales sévères sans jamais avoir ressenti de douleurs au préalable.

La stimulation des nocicepteurs par les médiateurs de l'inflammation, telles que l'IL-6 ou l'IL-1 $\beta$ , induit la synthèse des récepteurs opioïdes, intensifie leur transport vers les terminaisons périphériques, favorise leur adressage à la mem-

brane plasmique et renforce leur efficacité de signalisation. L'augmentation de la densité des récepteurs opioïdes sur les terminaisons nerveuses est effective quelques jours après l'initiation de l'inflammation et coïncide avec une infiltration du tissu par les lymphocytes. La rupture de la barrière périneurale qui, dans les conditions normales, protège les fibres sensibles et limite la diffusion des molécules hydrophiles, facilitera l'accès des ligands opioïdes à leurs récepteurs. L'activité analgésique des lymphocytes T CD4+ est aussi conditionnée par leur répartition topographique. Dans un environnement inflammatoire particulièrement riche en protéases, la localisation des lymphocytes T CD4+ à proximité des terminaisons nerveuses minimise la dégradation des opioïdes endogènes.

## Conclusion

Les cellules immunitaires indispensables à l'élimination des pathogènes produisent des médiateurs inflammatoires dont les effets algiques sont en partie atténués par la libération concomitante d'opioïdes. L'intensité de la douleur inflammatoire est donc tributaire à la fois de l'étendue des dommages tissulaires et de la capacité des différentes cellules immunitaires à produire des opioïdes.

[gilles.dietrich@inserm.fr](mailto:gilles.dietrich@inserm.fr)

## RÉFÉRENCES

- (1) Basbaum AI, et al. (2009). *Cell*. 139:267-284.
- (2) Jagla C, et al. (2014). *Pain*. 155:2056-2062.
- (3) Stein C, et al. (1993). *Lancet*. 342:321-324.
- (4) Stein C, et al. (2011). *Pharmacol Rev*. 63:860-881.
- (5) Machelska H, et al. (1998). *Nature Med*. 4:1425-1428.
- (6) Boue J, et al. (2011). *J Immunol*. 186:5078-5084.
- (7) Basso L, et al. (2016). *J Neuroinflammation*. 13:132.
- (8) Basso L, et al. (2018). *J Gastroenterol*. 53:215-226.
- (9) Boue J, et al. (2014). *Gastroenterology*. 146:166-175.
- (10) Boue J, et al. (2012). *Pain*. 153:485-493.
- (11) Basso L, et al. (2018). *Pain*. 159:331-341.

## RÔLE CENTRAL DE LA MICROGLIE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES LÉSIONS CÉRÉBRALES DU PRÉMATURÉ

JULIETTE VAN STEENWINCKEL ET PIERRE GRESSENS (NeuroDiderot UMR 1141 Inserm et Université Paris Diderot, Hôpital Robert Debré, Paris)

### L'encéphalopathie du prématuré

La prématurité touche actuellement 12 % des naissances en France. La prématurité est définie comme toute naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues (par rapport à 41 semaines pour une grossesse normale) et représente la principale cause de mortalité et de handicap chez l'enfant de moins de cinq ans en France et dans le monde.

Une large proportion des enfants nés prématurés et notamment ceux nés avant 32 SA développent une encéphalopathie du prématuré (EdP) caractérisée par des atteintes cérébrales qui affectent particulièrement la substance blanche (SB).

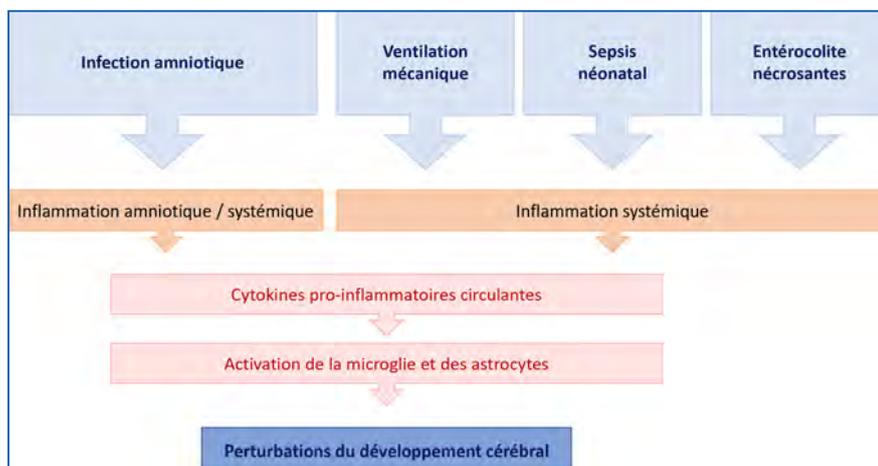
Grâce aux progrès des soins en néonatalogie, de moins en moins de nouveau-nés prématurés présentent des atteintes cérébrales sévères et notamment de lésions kystiques de la SB. Elles sont le plus souvent diffuses, légères à modérées, et caractérisées par un arrêt de la maturation des oligodendrocytes menant à une hypomyélinisation. Les lésions de la substance grise (SG) (réduction de la croissance des régions corticales et sous-corticales) chez les nouveau-nés prématurés ont longtemps été considérées comme secondaires aux lésions de la SB. Mais malgré la réduction importante des lésions kystiques de la SB et donc de leur gravité, de nombreux nourrissons nés prématurément souffrent toujours d'anomalies significatives de la SG. Ces lésions de la SG comme celle de la SB seraient donc en premier lieu des perturbations du développement liées à la prématurité. En raison de cette hétérogénéité lésionnelle, les nourrissons développent donc un large spectre de déficits moteurs, sensoriels et/ou cognitifs de gravité variable ; on observe également une incidence accrue de troubles neuropsychiatriques tels que des troubles anxieux, attentionnels avec ou sans hyperactivité, certains troubles du spectre autistique, et plus tard des troubles psychotiques pouvant s'apparenter à une schizophrénie.

### L'inflammation et l'activation microgliale dans la pathogenèse de l'encéphalopathie du prématuré

L'inflammation maternelle relative à une infection est la cause la plus fréquente des accouchements prématurés (1). Cette inflammation systémique induit également un syndrome inflammatoire fœtal incluant une neuroinflammation cérébrale. De plus, différentes situations après la naissance prématurée sont susceptibles d'induire ou d'aggraver l'inflammation systémique chez le nouveau-né : la ventilation mécanique qui est à l'origine de potentielles lésions inflammatoires pulmonaires, toute infection iatrogène ou non telles que les pneumonies, les infections liées au cathéter, ou les infections urinaires ; on citera également l'entérococolite nécrosante survenant plus tardivement mais source majeure d'une inflammation systémique (Figure 1).

Cette inflammation systémique pré-, péri- et/ou post-natale va générer chez les prématurés une production de cytokines pro-inflammatoires circulantes dans le sang et associées d'un point de vue épidémiologique à un devenir neurologique péjoratif. L'hypothèse mécanistique basée sur des éléments expérimentaux et épidémiologiques (2-5) est que l'inflammation systémique active les cellules gliales et en particulier la microglie et les astrocytes, perturbant le développement cérébral normal. Le mécanisme précis de la transmission de l'inflammation systémique à la neuroinflammation n'est pas encore clairement décrit mais pourrait impliquer la cyclooxygénase inductible endothéliale (COX2) avec une production sur le versant cérébral de prostaglandines comme médiateurs de la neuroinflammation.

La microglie orchestre alors la réponse immunitaire dans le système nerveux central (SNC). Dérivée de progéniteurs mésodermiques issus du sac vitellin, la microglie colonise le SNC au cours des stades précoces du développement,



**Figure 1** - Vision schématique des différentes sources potentielles d'inflammation systémique chez le nouveau-né prématuré et de ses conséquences sur l'activation microgliale et astrocytaire induisant des perturbations du développement cérébral.

prolifère et migre pour former un réseau spécialisé dans la surveillance et la détection des perturbations de l'homéostasie cérébrale (1). Parmi les signaux qui activent la microglie, les cytokines, les « pathogen-associated molecular patterns » (PAMPs) d'origine virale ou bactérienne et les « damage-associated molecular patterns » (DAMPs) libérés par les cellules lésées sont de puissants activateurs de la microglie. Elle est alors capable d'adopter un large *continuum* de phénotypes allant d'un état pro-inflammatoire à un état anti-inflammatoire (1,6).

Outre son rôle clé dans l'immunité et la neuroinflammation, la microglie prend part activement au développement et la maturation du SNC, notamment dans la synaptogenèse (Spinogenèse, Elagage des synapses) et dans les processus de myélinisation. À ce titre, elle constitue un élément central dans la genèse des atteintes cérébrales du prématuré. La distribution de la microglie entre 21 et 32 SA, principalement localisée dans la SB, explique largement les lésions cérébrales qui affectent le cerveau des nourrissons prématurés et une activation marquée de cette microglie, maintenue dans un état pro-inflammatoire, est l'une des caractéristiques classiquement observées dans l'EdP (7,8). Cette microglie libère alors des facteurs toxiques pour les cellules avoisinantes, bloquant la maturation des progéniteurs des oligodendrocytes et les processus de myélinisation. (2). Parmi ces facteurs, les cytokines pro-inflammatoires, et notamment le  $TNF\alpha$ , semblent être directement impliquées dans le blocage de la maturation des précurseurs oligodendrocytaires (8). Par ailleurs, la microglie activée avec un profil pro-inflammatoire réduit la synthèse et la libération de facteurs trophiques tels l'Insuline Growth Factor 1 (IGF1) essentiel à la maturation des oligodendrocytes (8).

### Le modèle murin d'encéphalopathie du prématuré induite par une exposition précoce à l'inflammation

Notre équipe a développé un modèle murin d'EdP (2) induite par une exposition précoce à l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), une cytokine pro-inflammatoire, qui mime le syndrome inflamma-

toire en période périnatale. L'inflammation précoce conduit à la formation de lésions diffuses de la SB caractérisées par un blocage de la maturation des précurseurs oligodendrocytaires et une hypomyélinisation qui s'accompagnent de déficits cognitifs persistants chez l'adulte. Les données expérimentales obtenues dans ce modèle ont permis de mettre en évidence des éléments mécanistiques importants dans la physiopathologie de l'EdP. La microglie revêt un phénotype pro-inflammatoire et son activation est nécessaire à l'apparition des lésions cérébrales (5) mais l'effet toxique de la microglie sur les progéniteurs oligodendrocytaires requiert également les astrocytes, mettant en place un « ménage à trois » (4). Par ailleurs la microglie engagée dans ces processus inflammatoires, se

désengage de ces fonctions développementales normales, conduisant à une « double peine » pour le cerveau en développement (3,5).

### PSD95 et microglie

Afin de comprendre comment cette activation microgliale interfère avec le développement cérébral, nous avons analysé son transcriptome à différents stades du développement en conditions normales et inflammatoires (IL-1 $\beta$ ). À partir de ces données, l'analyse répétée de covariance partielle et des interactions protéiques a permis d'identifier deux « super-réseaux » de protéines microgliales régulés par les processus neuro-développementaux et neuro-inflammatoires. Ces deux super-réseaux peuvent interagir entre eux par le facteur de transcription STAT3. La découverte majeure de cette analyse *in silico* est que DLG4 (Discs Large MAGUK Scaffold Protein 4) aussi connu sous le nom de PSD95 (post-synaptic protein of 95 kDa) est le seul membre des deux principaux réseaux de protéines microgliales régulés à la fois par l'exposition à l'IL-1 $\beta$  et par le développement post-natal. C'est donc la seule protéine qui pourrait être considérée comme un élément central (ou « hub ») des réseaux de gènes modulant l'activité microgliale.

PSD95 est une protéine d'ancrage post-synaptique, et donc considérée comme l'archétype de la protéine neuronale. C'est un important régulateur de la maturation synaptique. Elle interagit, stabilise et régule le trafic des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDAR) et des récepteurs à l' $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisooxazol-4-propionate (AMPA) à la membrane post-synaptique.

Des analyses d'expression génique et protéique par immunohistochimie, tant chez la souris que chez l'homme, ont permis de valider cette découverte originale : la microglie exprime PSD95 de façon transitoire au cours du développement (pendant quelques jours chez la souris et quelques semaines chez l'homme). Cette expression microgliale précède le pic d'expression neuronale, elle est endogène, cytoplasmique et membranaire. Il s'agit donc de la première démonstration de

l'expression de PSD95 dans une cellule non neuronale mais le rôle de PSD95 ainsi que de ses partenaires moléculaires dans la microglie doit être étudié.

### **DLG4 (PSD95) un gène qui pourrait être associé aux lésions cérébrales du prématuré**

En utilisant une approche de génomique intégrative combinant des données de génomique et d'imagerie haute définition par IRM structurelle et en tenseur de diffusion d'enfants nés prématurés, nous avons évalué l'importance du gène DLG4, codant PSD95, chez les nourrissons survivant à une naissance prématurée. Nous nous sommes concentrés sur la SB pour sa teneur élevée en microglies à ce stade du développement, et dont la sévérité des anomalies est le meilleur critère de pronostic (négatif) neurologique de ces enfants. Nous avons pu montrer, chez les nouveau-nés prématurés, la présence d'un SNP (Single Nucleotide Polymorphisme) mineur de PSD95 associé de façon significative aux anomalies de la SB, ce qui suggère que la variabilité génétique interindividuelle du gène DLG4 pourrait affecter la réponse à l'inflammation périnatale (3).

### **Qu'en est-il des conséquences à long terme de cette exposition précoce à l'inflammation sur le cerveau ?**

Des travaux chez l'adulte, notamment dans le traumatisme crânien, suggèrent une altération à long terme de la microglie. La signification clinique de la persistance de l'activation microgliale reste incertaine. Un rôle bénéfique dans la réparation du cerveau pourrait être neutralisé par les effets néfastes d'une activation prolongée et mal régulée. Elle semble par ailleurs prédisposer au développement de maladies neurodégénératives et fournir un contexte dans lequel une pathologie neurologique évolue de manière plus agressive (9).

Nos travaux expérimentaux dans notre modèle d'EdP montrent que le transcriptome de la microglie reste fortement perturbé à l'âge adulte après une exposition précoce à l'inflammation (3) malgré l'apparente désactivation de la microglie. Des gènes impliqués dans la réponse immunitaire restent durablement dérégulés. Il en découle à l'âge adulte une réponse accrue de la microglie et du cerveau en général, à l'inflammation ou à un stress excitotoxique. La capacité d'une cellule immune à adapter sa réponse à un *stimulus* en fonction des expositions antérieures suggère l'existence d'une mémoire immunologique. Si cette exposition antérieure induit une augmentation d'activité des cellules immunes, on parlera de « priming » alors qu'une baisse d'activité évoquera une tolérance. Cette mémoire du système immunitaire inné cérébral pourrait être directement en rapport avec l'exceptionnelle longévité de la microglie. Des régulations épigénétiques de la transcription (méthylation des histones ou de l'ADN) pourraient également être le siège de cette mémoire.

La mémoire immunitaire de la microglie pourrait donc expliquer les conséquences à long terme de la prématurité. Par ailleurs, la persistance de processus actifs dans les mois et les années suivant une lésion cérébrale ouvre la possibilité

de thérapies efficaces y compris des traitements ciblant la microglie, qui pourraient améliorer la fonction comme le devenir neurologique à distance de l'atteinte initiale (10).

Pierre.gressens@inserm.fr

Juliette.van-steenwinckel@inserm.fr

### **Références**

- (1) Bokobza C. et al. (2019). *Pediatr Res.* 85(2):155-165
- (2) Favrais G. et al. (2011). *Ann. Neurol.* 70 : 550-565.
- (3) Krishnan ML. et al. (2017). *Nat. Comm.* 8 : 428.
- (4) Shioh LR. et al. (2017). *Glia.* 65(12):2024-2037.
- (5) Van Steenwinckel J. et al. (2018). *BioRxiv* <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/05/31/334359>
- (6) Chhor V. et al. (2013). *Brain Behav. Immun.* 32:70-85.
- (7) Verney C. et al. (2012). *J Neuropathol Exp Neurol.* 71(3):251-64.
- (8) van Tilborg E. et al. (2016). *Prog Neurobiol.* 136:28-49.
- (9) Morganti-Kossmann MC. et al. (2018). *Acta Neuropathol.* 7.
- (10) Fleiss B. et Gressens P. (2012). *Lancet Neurol.* 11 : 556-566.

## **COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA POUR RALENTIR LA MALADIE**

AUDE CHIOT, SÉVERINE BOILLÉE « Causes de la SLA et mécanismes de la dégénérescence motoneuronale » (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris)

Les processus neuroinflammatoires sont des signes pathologiques évidents des maladies neurodégénératives incluant la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). La SLA est la maladie du motoneurone la plus fréquente caractérisée par la dégénérescence progressive des neurones moteurs du cortex et des motoneurons du bulbe et de la moelle épinière. Bien que majoritairement sporadique, 10 % des cas sont des formes héréditaires, qui ont permis l'identification d'une trentaine de gènes impliqués dans la maladie. Le gène SOD1 (codant pour la superoxyde dismutase), le premier découvert, représente à ce jour, la seconde cause génétique la plus fréquente de la maladie après C9ORF72 (Chromosome 9 Open Reading Frame 72, codant pour une protéine dont la fonction n'est pas encore connue). Les signes d'inflammation dans les tissus affectés d'individus atteints de SLA sont caractérisés par une activation des cellules microgliales, les macrophages du système nerveux central, accompagnée d'infiltrats de lymphocytes T. Ce processus inflammatoire a également pu être mesuré à différents stades de la maladie chez des patients vivants, atteints de SLA, grâce aux analyses par tomographie par émission de positons avec différents ligands ciblant la protéine de translocation TSPO (*translocator protein*), un marqueur de l'inflammation (1 ; voir également l'article de Sylvie Chalon dans ce Dossier). Ces observations notent donc une inflammation qui apparaît probablement en réponse au processus neurodégénératif caractéristique de la SLA.

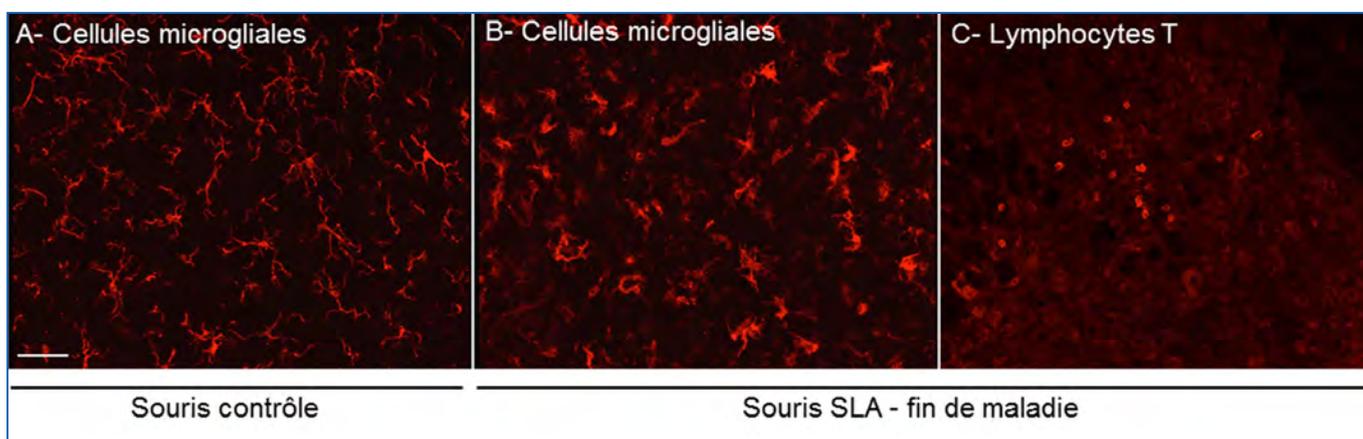
## Les cellules microgliales, actrices de la progression de la maladie

Les modèles murins exprimant le gène SOD1 muté, de manière ubiquitaire, récapitulent la dégénérescence progressive des motoneurons et l'inflammation associée et ont été particulièrement utiles pour investiguer l'inflammation au cours de la maladie. Les premières expériences menées à l'aide de souris SLA chimériques ont montré que la diminution d'expression de la SOD1 mutée dans les cellules de l'environnement des motoneurons permettait d'allonger la survie de ces souris. Ceci suggère donc un rôle important des cellules de l'environnement dans la progression de la maladie (2). En retirant de manière spécifique la SOD1 mutée (par une approche Cre-Lox), il a été possible de déterminer la participation de chaque type cellulaire à la dégénérescence motoneuronale. Ainsi, la diminution de la SOD1 mutée spécifiquement dans les motoneurons a permis de retarder le début de la maladie alors que dans les cellules microgliales (et cellules myéloïdes monocytes/macrophages en périphérie) la survie des souris était augmentée, en ralentissant la progression de la phase symptomatique de la maladie (3). Cibler les cellules immunitaires semble donc particulièrement intéressant pour une maladie à caractère majoritairement sporadique, pour laquelle il n'est possible d'agir qu'après le début des symptômes. Parallèlement, une autre stratégie a été développée en utilisant des greffes de moelle osseuse pour injecter des cellules immunitaires contrôles chez des souris SLA dépourvues à la naissance de cellules myéloïdes et lymphoïdes (souris SOD1 mutée croisées avec des souris PU.1 KO). De la même façon, les souris SOD1 mutée greffées avec de la moelle osseuse contrôle avaient une survie augmentée comparée aux souris SOD1 mutée greffées avec de la moelle osseuse SOD1 confirmant l'implication des cellules microgliales/macrophages dans la progression de la maladie (4). Cependant, l'expérience inverse visant à remplacer les cellules immunitaires de souris contrôles par des cellules immunitaires exprimant la SOD1 mutée a montré que les cellules immunitaires mutées seules, n'étaient

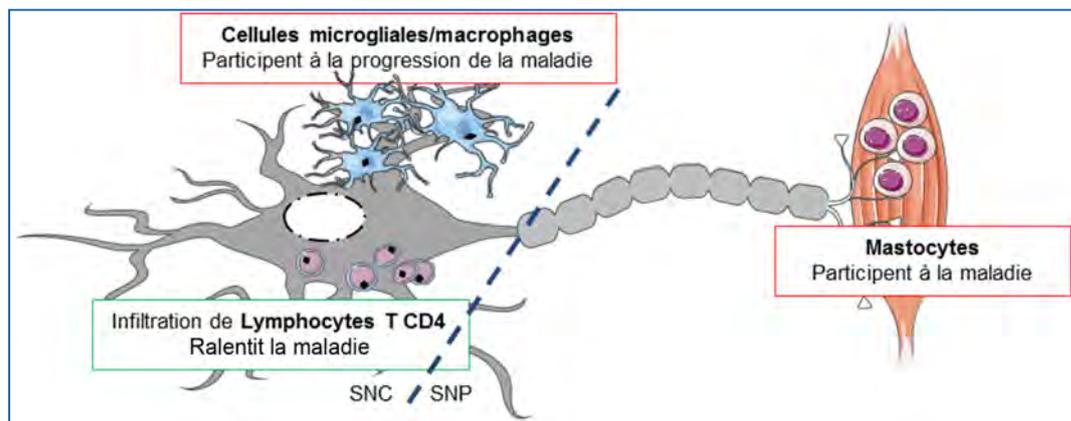
pas suffisantes pour induire la maladie et que l'atteinte du motoneurone était nécessaire. Ainsi, l'initiation de la maladie dépend des motoneurons et non des cellules microgliales/macrophages qui influencent particulièrement la progression de la maladie. Ceci confirme donc que la SLA reste une maladie du motoneurone, une maladie neurodégénérative « cellulaire non-autonome » à laquelle d'autres types cellulaires participent mais ne peut pas être considérée comme une maladie auto-immune avec cependant, une composante inflammatoire et un impact des cellules immunitaires non négligeables. La nature exacte de la participation des cellules microgliales/macrophages dans la pathologie est toujours inconnue mais leur capacité à libérer des facteurs neurotoxiques est au centre de nombreuses études. Il est en effet important de considérer que la dérégulation des cellules immunitaires dans la SLA peut être liée à deux mécanismes indépendants et non exclusifs. D'une part, l'expression des gènes mutés impliqués dans la SLA (comme SOD1) peut influencer intrinsèquement les capacités inflammatoires de ces cellules, d'autre part, elles sont également soumises aux facteurs de stress libérés par les motoneurons lors de leur dégénérescence. Ainsi, plusieurs voies de signalisation, auxquelles participent les cellules microgliales, et souvent interconnectées, notamment les voies des NADPH oxydases, de la sérotonine (*via* l'expression du récepteur à la sérotonine 2B), ou encore du glutamate ont été montrées comme étant impliquées dans les modèles de SLA (5,6). Cependant, les voies de signalisation liées à l'inflammation forment un réseau complexe et d'un point de vue thérapeutique elles apparaissent donc particulièrement difficiles à cibler spécifiquement sans entraîner de perturbations annexes.

## Les lymphocytes T, un biomarqueur potentiel ?

Une infiltration de lymphocytes T CD4+ et CD8+ ayant été mise en évidence dans le système nerveux central d'individus atteints de SLA et de modèles murins SOD1 de la maladie, l'implication de ces cellules a été étudiée notamment en utilisant des souris ne produisant pas de lympho-



**Figure 1** - Activation des cellules microgliales et infiltration des lymphocytes T dans la moelle épinière des souris SLA. Photos obtenues à partir de moelle épinière de souris contrôles (A) ou de souris SLA (SOD1G93A, B et C) montrant la réactivité des cellules microgliales dans la moelle épinière des souris SLA (B) par rapport aux souris contrôles (A) et une infiltration de lymphocytes T (C). Échelle : 50  $\mu$ m



**Figure 2** - Schéma représentant l'implication des différents types de cellules immunitaires dans la SLA. SNC : Système nerveux central, SNP : Système nerveux périphérique.

cytes ou uniquement une sous-population de lymphocytes (7,8). L'absence de lymphocytes B et T fonctionnels (souris RAG2 KO) chez les souris SOD1 mutée a montré une diminution de la survie de ces souris, sans modifier le début de la maladie, suggérant une protection médiée par les lymphocytes au cours de la SLA (7). La reconstitution de la population lymphocytaire, par greffe de cellules provenant de souris contrôles ou SOD1 mutées, dans les souris SOD1 mutée/RAG2 KO ayant permis de restaurer la survie de ces souris, cet effet protecteur des lymphocytes a pu être confirmé, et ce, indépendamment de la présence de la SOD1 mutée dans ces cellules (7). En raffinant ces données par l'utilisation de souris KO ou d'anticorps bloquants pour des sous-populations spécifiques de lymphocytes, il a été possible de conclure que l'effet protecteur observé était principalement dû aux cellules T et plus particulièrement aux cellules CD4+ mais pas aux cellules CD8+ (7-9). Par ailleurs, la présence de cellules Natural Killer, une sous-population de lymphocytes non B ou T et acteurs de l'immunité innée, a été observée dans la moelle épinière des modèles murins SOD1. Cependant, la modulation de cette population n'a pas eu d'effet sur la maladie montrant que la contribution de ces cellules à la pathologie est probablement très marginale (9). Ces différentes études ont donc permis de mettre en lumière le rôle important des lymphocytes T CD4+ dans la maladie, par ailleurs renforcé par le rôle potentiel des lymphocytes T régulateurs (une sous-population de lymphocyte T CD4+) en tant que biomarqueurs de la maladie, et dont la dysfonction est corrélée à la vitesse de progression de la maladie chez les patients atteints de SLA (10).

### Les mastocytes, une nouvelle cible thérapeutique ?

Plus récemment, les mastocytes, leucocytes présents habituellement dans les tissus conjonctifs et notamment impliqués dans les réactions allergiques, se sont avérés être d'acteurs potentiels de la SLA puisqu'une infiltration massive de mastocytes a été observée dans les muscles de rats SLA (exprimant la SOD1 mutée) et d'individus atteints de SLA. Une étude pré-clinique avec le Masitinib, bloquant la différenciation des précurseurs en mastocytes, réalisée chez les rats SLA a montré que le traitement après le début

des symptômes éliminait en grande partie l'infiltration des mastocytes au niveau du muscle et diminuait significativement la dénervation des jonctions neuromusculaires (11). Le Masitinib (AB1010) est un médicament oral inhibiteur des tyrosines kinases et notamment de c-kit impliquée dans la différenciation des mastocytes, mais il est aussi connu pour inhiber le récepteur du facteur 1 stimulant de colonies (colony stimulating factor-1, ou CSF-1) exprimé par les macrophages/cellules microgliales. De nouvelles études pourraient donc être nécessaires pour confirmer la contribution spécifique des mastocytes à la SLA, et pouvoir les cibler de façon plus spécifique. Des essais cliniques sont en cours pour confirmer l'effet positif du Masitinib sur les individus atteints de SLA.

Le système immunitaire joue donc un rôle important sur la progression de la SLA et la découverte de mutations dans les gènes C9orf72 et TBK1 (Tank-Binding Kinase 1) tous deux impliqués dans l'immunité et dont la dérégulation entraîne des défauts des processus inflammatoires, a renforcé la relation étroite entre la SLA et l'inflammation. À ce jour, les différentes études cliniques menées sur des composés anti-inflammatoires n'ont pas été concluantes, probablement en raison du besoin d'une régulation très fine et spécifique de ces processus au cours de la maladie. Actuellement, de nouveaux composés anti-inflammatoires sont testés chez les patients atteints de SLA dans le but de ralentir le décours de la maladie, parmi lesquels l'IL-2 à faible dose connue pour moduler les lymphocytes T régulateurs.

severine.boillee@upmc.fr  
aude.chiot@hotmail.fr

### RÉFÉRENCES

- (1) P. Corcia et al. (2012). PLoS One, 7(12): 6–12.
- (2) A. M. Clement et al. (2003). Science, 302(5642):113–117.
- (3) S. Boillee et al. (2006). Science, 312(5778):1389–1392.
- (4) D. R. Beers, et al. (2006). Proc Natl Acad Sci U S A. 103(43):16021–16026.
- (5) A. G. Barbeito, et al. (2010). J. Neural Transm., 117(8):981–1000.
- (6) H. El Oussini, et al. (2016). Acta Neuropathol. 131(3):465–480.
- (7) D. R. Beers, et al. (2008). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 105(40):15558–63.
- (8) I. M. Chiu, et al. (2008). Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 105(46):17913–8.
- (9) O. Komine, et al. (2018). Cell Death Differ., pp. 1–17, 2018.
- (10) D. R. Beers, et al (2017). Jci, 2(5): e89530.
- (11) E. Trias, et al. (2016). J. Neuroinflammation, 13(1):177.

## NEUROINFLAMMATION ET MALADIE DE PARKINSON : QUOI DE NEUF DOCTEUR ?

STEPHANE HUNOT & JAIME FUENTEALBA  
(Institut du Cerveau et de la Moelle épinière UMRS1127  
Inserm UMR7225 CNRS & Sorbonne Université)

Évoquée pour la première fois il y a plus de 30 ans, l'hypothèse inflammatoire de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson (MP) est aujourd'hui aussi vigoureuse que celles des mécanismes cellulaires dits « autonomes » au premier rang desquels domine le méliement (mauvais repliement) et l'agrégation protéique ou encore le dysfonctionnement mitochondrial. Sans être exhaustif, nous présentons ici quelques travaux récents qui ont permis des avancées majeures dans notre compréhension des réponses neuro-immunes pathologiques dans cette maladie avec à la clef, l'espoir d'options thérapeutiques à visée neuroprotectrices.

### Maladie de Parkinson : une protéinopathie dégénérative évolutive

Rappelons tout d'abord que la MP est une affection neurodégénérative lente et progressive caractérisée par un dysfonctionnement et une perte massive des neurones dopaminergiques (NDs) du *locus niger* associée à la présence de dépôts fibrillaires intraneuronaux d' $\alpha$ -synucléine (aSyn) s'accumulant dans les corps et neurites de Lewy. Selon l'hypothèse proposée en 2003 par le neuropathologiste allemand Heiko Braak, cette pathologie de Lewy (PL) apparaîtrait très tôt au cours de la maladie, dans les parties basses du tronc cérébral, bien avant la déclaration des symptômes moteurs caractéristiques de la MP, puis se propagerait progressivement de façon rostro-caudale et selon un patron stéréotypé à travers des réseaux neuronaux synaptiquement couplés. Cependant, l'analyse post-mortem du cerveau humain et les études de cartographie du connectome chez les rongeurs montrent que ce modèle est loin d'être aussi évident. Par ailleurs, la corrélation entre PL et mort neuronale est plutôt faible illustrant la capacité de nombreux neurones à tolérer la PL pendant des décennies. Si des déterminants cellulaires tels que le contrôle bioénergétique et les capacités protéostatiques des neurones sont probablement des facteurs importants dans cette vulnérabilité différentielle, d'autres mécanismes cellulaires de type non-autonomes pourraient également jouer un rôle critique en créant un point de basculement au-delà duquel la neurodégénérescence se produit. Parmi ces mécanismes non-autonomes, les réponses immunitaires innées dépendantes de la microglie ont particulièrement attiré l'attention au cours des dernières décennies. La microglie assure un certain nombre de fonctions physiologiques importantes pour le maintien de l'homéostasie tissulaire, le remodelage synaptique ou encore la clairance des débris cellulaires. Toutefois, dans des contextes neurodégénératifs, et plus particulièrement lors d'une exposition chronique à des pro-

téines aberrantes, les cellules microgliales développent une réponse immunitaire persistante et pro-inflammatoire, et négligent leurs fonctions physiologiques et bénéfiques. Mais que sait-on exactement de l'activation microgliale et de ses conséquences dans la MP ?

### Neuroinflammation dans la MP : une histoire d'activation microgliale

Outre la perte neuronale et la PL, le tissu nigral des patients parkinsoniens est le théâtre d'une importante gliose dominée par des cellules microgliales activées comme l'ont montré les travaux pionniers de Patrick McGeer en 1988 et confirmé depuis par plusieurs autres groupes. Grâce aux techniques d'imagerie cérébrale, et en particulier la tomographie par émission de positons (TEP), mais aussi à de nouvelles données post mortem de cas probablement pré-symptomatiques (Incidental Lewy Body Disease) nous savons aujourd'hui que cette activation microgliale se manifeste très précocement, durablement et évolue de façon dynamique à mesure que la maladie progresse, c'est-à-dire en lien avec la synucléinopathie et/ou la mort neuronale (1). L'une des découvertes les plus remarquables concernant le mécanisme d'activation des cellules microgliales dans la MP a été celle révélant les propriétés structurelles des assemblages (ou agrégats) d'aSyn capables d'agir comme de véritables motifs moléculaires associés aux microbes (PAMP, acronyme de Pathogen-Associated Molecular Pattern). Ces motifs sont reconnus par les cellules de l'immunité innée, et donc les cellules microgliales, grâce à des récepteurs de reconnaissance de ces motifs moléculaires (PRR, acronyme de Pattern Recognition Receptor) tels que les récepteurs Toll-like (TLRs) de type 2 (2). Ces découvertes ont permis de mieux comprendre les propriétés pro-inflammatoires des agrégats d'aSyn et notamment leur capacité à stimuler dans les cellules microgliales la production de cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) et d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Par ailleurs, il semblerait que la capacité pro-inflammatoire des assemblages d'aSyn augmente à mesure que leur solubilité diminue. Ainsi, les formes fibrillaires induisent une plus forte production de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  que les formes oligomériques (3). Autre fait récent en lien avec la capacité des agrégats d'aSyn à induire la production d'IL-1 $\beta$  dans les cellules microgliales et à leur conférer une toxicité neuronale, est la démonstration du rôle essentiel de l'inflammasome de type NLRP3 (acronyme de NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) dans ces mécanismes. L'inflammasome est un complexe protéique oligomérique impliqué dans l'immunité innée dont l'activation par divers signaux inflammatoires favorise la maturation des cytokines inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-18, en les clivant *via* l'activation de la caspase 1. Dans le cerveau des patients parkinsoniens ainsi que dans plusieurs modèles rongeurs de la MP, une activation du NLRP3 microgliale a été documentée (4). Par ailleurs, l'administration orale d'un inhibiteur du NLRP3 (MCC950, composé diarylsulfonyluré) réduit considérablement la dégénérescence dopaminergique et l'accumulation nigrale d'aSyn agrégée dans ces modèles suggérant que l'activation du NLRP3 microgliale pourrait

constituer une cible thérapeutique intéressante (4). De façon remarquable, ces résultats font écho à une autre série de travaux menés en autres par le groupe d'Olga Corti à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière et qui montrent que la déficience en Parkine (une ubiquitine ligase de type E3 dont la perte de fonction est impliquée dans une large proportion de cas autosomiques récessifs précoces de MP), chez la souris *park2<sup>-/-</sup>* ou chez les patients parkinsoniens porteurs de mutations sur le gène *park2*, aggrave la réponse inflammatoire dépendante de NLRP3 dans les cellules de l'immunité (5). Connue entre autres pour ses fonctions dans le contrôle qualité des mitochondries (et notamment la mitophagie), la Parkine est désormais associée à la modulation des voies de l'immunité innée renforçant un peu plus le lien entre neuroinflammation et mécanismes physiopathologiques de la MP.

### Neuroinflammation dans la MP : une histoire d'activation microgliale mais pas uniquement...

Si les cellules microgliales représentent de toute évidence un acteur cellulaire majeur dans l'orchestration des processus neuroinflammatoires dans la MP, elles ne sont pas les seules cellules immunitaires à participer et à réguler ces réponses neuro-immunes pathologiques. En effet, à l'instar des réactions inflammatoires périphériques, nous savons aujourd'hui que des mécanismes immunitaires adaptatifs, impliquant des cellules T et B, sont également à l'œuvre dans cette maladie. Ainsi, notre équipe a montré une infiltration de cellules T CD4<sup>+</sup> (T auxiliaires) et CD8<sup>+</sup> (T cytotoxiques) dans la substance noire des patients parkinsoniens. Ces processus d'infiltration de cellules T sont également observés dans plusieurs modèles de MP chez la souris et participent à la dégénérescence neuronale (6). Cette réponse immune adaptative au niveau central est reflétée d'une certaine façon en périphérie par des modifications du compartiment lymphocytaire circulant chez les patients. En effet, une étude récente montre une réduction globale des cellules T CD4<sup>+</sup> chez les sujets parkinsoniens qui serait due à une diminution des populations Th2 (qui sécrètent les cytokines anti-inflammatoires IL-4, IL-5 et IL-13) et Treg (population immunorégulatrice des cellules T effectrices et pathogéniques). Par ailleurs, les cellules T CD4<sup>+</sup> des patients parkinsoniens montrent, sous activation, une plus forte propension à se différencier en population Th1 produisant les cytokines pro-inflammatoires IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$  (7). Dans la continuité de ces observations, qui en l'état restent descriptives, une découverte majeure a toutefois grandement contribué à établir un lien physiopathologique avec ces mécanismes immuns adaptatifs : l'identification de variants géniques associés à la maladie dans le gène HLA-DR (acronyme de Human Leucocyte Antigen - DR isotype ; une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type 2) (8). Le complexe majeur d'histocompatibilité de type 2, exprimé en surface des cellules présentatrices d'antigène, est indispensable à la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4 naïfs afin d'assurer leur différenciation en cellules auxiliaires effectrices (Th1, Th2,...). Cette association avec des polymorphismes particuliers dans les gènes du système HLA n'est pas sans rappeler d'autres

affections neurologiques comme la sclérose en plaques dans lesquelles un dérèglement primitif du système immunitaire est causal. Du reste il existerait un chevauchement génétique entre la MP et d'autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse ou encore la maladie de Crohn (9). Faut-il en conclure que des mécanismes autoimmuns seraient impliqués dans le développement de la MP ? Cette vieille hypothèse du siècle dernier n'avait jusqu'à présent jamais été soutenue par des preuves tangibles. Mais le groupe de David Sulzer a récemment révélé que, contrairement à des sujets sains, les cellules T des patients parkinsoniens porteurs d'allèles de susceptibilité dans le CMH2 ont la capacité de reconnaître certains épitopes de peptides dérivés d'aSyn et de générer des réponses effectrices telles que la production d'IFN $\gamma$ , d'IL-2 ou d'IL-5 (10). Si cette observation n'apporte à ce stade aucune preuve quant aux rôles pathogéniques de ces lymphocytes supposés autoréactifs, elle renforce clairement la réflexion sur le rôle de l'immunité adaptative dans le développement et la régulation des processus neuroinflammatoires dans la MP. En l'espace de 10 ans, le nombre annuel de publications portant sur la neuroinflammation dans la MP a été multiplié par 8 illustrant l'intérêt toujours grandissant de la communauté pour ce champ d'investigation (source PubMed). Cette tendance résulte de nouvelles découvertes qui ont incontestablement amélioré notre compréhension des mécanismes qui sous-tendent le développement des réponses neuro-immunes pathologiques dans cette maladie et qui nous éclairent sur leur rôle physiopathologique. Bien qu'il reste encore de nombreuses zones d'ombre et de challenges à relever, il est probable que ces efforts aboutiront à terme au développement de nouvelles thérapies immunomodulatrices mais aussi de biomarqueurs indispensables au diagnostic précoce de la maladie.

stephane.hunot@upmc.fr  
jaime.fuentealba@icm-institute.org

### RÉFÉRENCES

- (1) Tansey, M.G. et Romero-Ramos, M. (2018). *Eur J Neurosci.* 00: 1–20.
- (2) Kim, C. et al. (2013). *Nat Commun.* 4: 1562.
- (3) Hoffmann, A. et al. (2016). *Biochem Biophys Res Commun.* 479(4): 881–886.
- (4) Gordon, R. et al. (2018). *Sci Transl Med.* 10: eaah4066.
- (5) Mouton-Liger, F. et al. (2018). *Glia* 66(8): 1736–1751.
- (6) Brochard, V. et al. (2009). *J Clin Invest.* 119(1): 182–92.
- (7) Kustrimovic, N. et al. (2018). *J Neuroinflammation.* 15(1): 205.
- (8) Hamza, T.H. et al. (2010). *Nat Genet.* 42(9): 781–5.
- (9) Witoelar, A. et al. (2017). *JAMA Neurol.* 74(7): 780–792.
- (10) Sulzer, D., et al. (2017). *Nature* 546(7660): 656–661.

## Les routes intracérébrales du liquide céphalorachidien

| PAR AUDREY CHAGNOT<sup>1</sup>, JEAN-PHILIPPE SALAUN<sup>1,2</sup>, THOMAS GABEREL<sup>1,2</sup>,  
MAXIME GAUBERTI<sup>1,2</sup>, CLÉMENT GAKUBA<sup>1,2</sup> & DENIS VIVIEN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Normandie Université, UNICAEN, INSERM, UMR-S 1237 « Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders », Cyceron, 14000 Caen.

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire Caen-Normandie (CHU Caen-Normandie), 14000 Caen.

Le liquide céphalorachidien est connu pour jouer de nombreux rôles dans l'homéostasie cérébrale. Depuis quelques années, certaines équipes dont la nôtre se sont focalisées sur sa capacité à échanger avec le liquide interstitiel. Il existe en effet des voies profondes favorisant des échanges étroits entre ces deux compartiments. Ce phénomène, qui a pour conséquence le drainage des déchets métaboliques vers le système lymphatique, a été observé du rongeur à l'humain en passant par le grand singe. Afin d'expliquer ces résultats, plusieurs modèles ont été proposés dont le controversé système « glymphatique ».

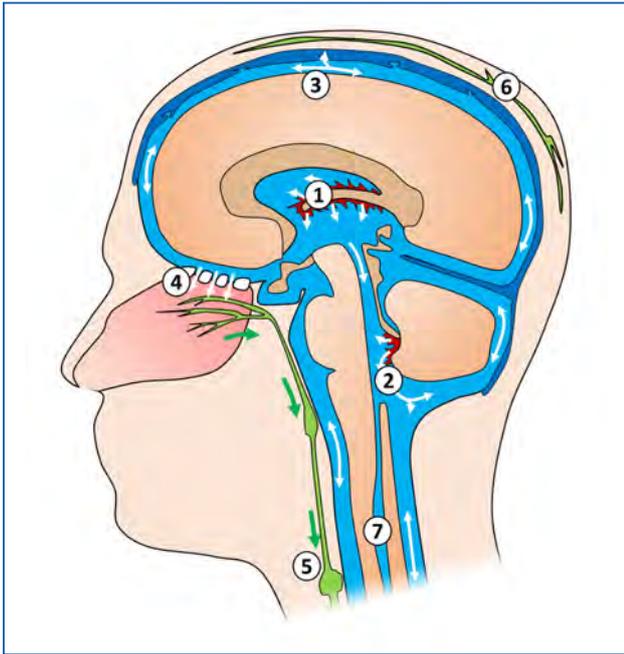
Quoi qu'il en soit, une meilleure compréhension des voies et barrières tracées entre les compartiments liquidiens du système nerveux central permettrait d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques pour de nombreuses pathologies cérébrales.

### La troisième circulation

Lorsqu'on évoque les fluides circulants, les plus évidents sont le sang et la lymphe. À ces deux circulations on peut ajouter une troisième, celle du liquide céphalorachidien (LCR). Ce fluide incolore, de composition proche de celle du plasma, suit en effet un parcours directionnel le long des ventricules et des citernes cérébrales. Le LCR est produit principalement par les plexus choroïdes, un tissu spécialisé à l'aspect de dentelle que l'on retrouve dans les ventricules latéraux et le troisième ventricule (Figure 1.1). Dans une moindre mesure, la paroi des ventricules, ou épendyme, contribue également à la production de ce liquide. Celui-ci s'écoule le long de l'aqueduc vers le quatrième ventricule (Figure 1.2), puis se retrouve dans l'espace sous-arachnoïdien en périphérie du système nerveux central. Au niveau de la moelle épinière, le LCR circule dans l'espace sous-arachnoïdien de la colonne vertébrale ainsi que dans le canal épendymaire, une structure héritée du tube neural traversant la moelle dans toute sa

longueur (Figure 1.7). Loin d'être un long fleuve tranquille, le LCR est en réalité mixé en permanence selon un mouvement de va-et-vient généré par le cycle respiratoire et les battements cardiaques. La posture corporelle, en redistribuant le LCR le long de la moelle épinière, jouerait également un rôle dans cette circulation complexe. D'autres facteurs seraient impliqués, tel le rythme circadien au cours duquel des variations de volume cellulaire et de production du LCR ont été rapportées.

Globalement, on estime que la production journalière de LCR chez l'adulte est comprise entre 300 et 400 mL. L'espace total occupé par ce liquide à un instant donné étant d'environ 150 mL, cela implique un renouvellement du bain de LCR pouvant aller jusqu'à quatre fois par jour (1). Ce renouvellement du LCR a été proposé comme étant un mécanisme favorisant l'évacuation des déchets du métabolisme cérébral. En effet, le cerveau étant l'un des rares organes à ne pas posséder de système lymphatique, et connaissant son importance critique et sa grande sensibilité, il est raisonnable de penser que d'autres voies de drainage ont été développées au cours de l'évolution. La production de LCR étant continue, l'excédent est absorbé par les villosités sous-arachnoïdiennes (Figure 1.3). Ces protrusions de l'espace sous-arachnoïdien dans le sinus veineux transverse portent des pores transmembranaires équivalents à des valvules anti-retour. À l'instar de la lymphe, le LCR est ainsi déversé dans le sang veineux. Cependant, ce modèle est remis en question par des études soulignant l'importance des canaux lymphatiques. Il est en effet connu depuis le milieu du XX<sup>e</sup> siècle que des traceurs injectés dans le LCR sous-arachnoïdien ou directement dans le parenchyme seront retrouvés quelques minutes plus tard au niveau des nœuds lymphatiques profonds du cou (Figure 1.5). Ces résultats expérimentaux ont suggéré l'idée d'une communication entre LCR et système lymphatique, lequel serait une étape intermédiaire avant le retour au sang vei-



**Figure 1 - La troisième circulation**

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est produit par les plexus choroïdes (1) et progresse le long des ventricules jusqu'au foramen de Magendie (2) où il entre dans l'espace sous-arachnoïdien. Sa voie principale de réabsorption se fait par les villosités arachnoïdiennes (3) où il passe dans le sang du sinus veineux transverse. On trouve à proximité le réseau lymphatique dural (6), récemment caractérisé. Une autre voie de réabsorption se situe au niveau de la muqueuse nasale (4) où le LCR est absorbé par des capillaires lymphatiques le drainant vers les ganglions de la base du cou (5). Le LCR circule également selon un mouvement de va-et-vient le long de la moelle et dans le canal de l'épendyme (7), où sa distribution est influencée par la posture corporelle.

neux. La muqueuse olfactive, riche en canaux lymphatique, a été avancée comme un des sites d'élimination du LCR dans la lymphe. Il faut dire que sa structure s'y prête : le plafond de la cavité nasale, donnant le nom de « lame criblée » à cette structure, est en effet percé de nombreux trous aux travers desquels passent les tractus nerveux olfactifs, ainsi qu'une partie du LCR (Figure 1.4). Chez le rongeur, cette voie serait responsable du drainage de plus de la moitié du LCR (2). Des lésions des tractus olfactifs sont capables, chez le rongeur, de ralentir la production des plexus choroïdes et de modifier les flux de LCR. Être enrhumé perturberait-il notre troisième circulation ? Cela reste à déterminer.

Une autre voie alternative pour le drainage du LCR a été proposée : les canaux lymphatiques durs (Figure 1.6). Découverts au XVIII<sup>e</sup> siècle par l'anatomiste italien Paolo Mascagni, ces structures localisées dans la dure-mère ne sont pas systématiquement présentes chez tous les humains. Le peu d'informations à leur sujet a abouti à leur redécouverte puis caractérisation en 2015 par deux équipes indépendantes, dirigées respectivement par les professeurs Jonathan Kipnis et Kari Alitalo (3). Situés à proximité des vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques durs possèdent une grande

plasticité, commune au système lymphatique. À la suite d'un accident vasculaire cérébral, la taille et le nombre des canaux s'accroissent de manière conséquente en quelques jours, suggérant leur rôle dans la réabsorption de l'œdème. Ces vaisseaux pourraient également être impliqués dans des pathologies neuroinflammatoires comme la sclérose en plaques en facilitant l'accès au cerveau des cellules immunitaires. Ces hypothèses sont cependant à pondérer par les barrières méningées, obstacles potentiels entre les canaux lymphatiques durs et l'espace sous-arachnoïdien.

### Du liquide céphalo-rachidien à l'espace interstitiel : le rôle clé des astrocytes

La complexité des flux du LCR ne représente cependant que la partie émergée des échanges liquidiens à l'œuvre dans le cerveau. La matière cérébrale est ainsi quadrillée par un réseau labyrinthique formé par les fins espaces entre cellules. Cet espace contient la matrice extracellulaire ainsi qu'un fluide dont le contenu en ions, gaz et molécules organiques est étroitement lié à l'activité des cellules environnantes : le liquide interstitiel (4). Il représente 15 à 20 % du volume cérébral, soit 3 à 4 fois plus que les vaisseaux sanguins. Constituant l'environnement immédiat des neurones, le volume de liquide interstitiel est étroitement régulé par les cellules gliales, en particulier les astrocytes (Figure 2). Ces cellules étoilées émettent de nombreux prolongements, tissant un réseau parallèle à la circuiterie neuronale. Les astrocytes sont unis en un vaste compartiment à même de régir l'homéostasie du liquide interstitiel grâce à des pores membranaires perméables à l'eau et aux ions, agissant comme une connexion haut débit intercellulaire. Les astrocytes contribuent également à la formation de la barrière hématoencéphalique et, en règle générale au contrôle des communications entre le système nerveux central et le reste du corps. Le système nerveux, organe critique par excellence, bénéficie en effet de frontières renforcées. Au niveau des vaisseaux, cela se traduit par les jonctions serrées des cellules endothéliales, limitant les échanges entre sang et cerveau. De même, le parenchyme est isolé du LCR par la pie-mère, ainsi que par un revêtement formé par les pieds astrocytaires, la *glia limitans* (5). Cette couche, unie par des jonctions serrées, fait également le tour des vaisseaux, ajoutant une deuxième ligne de défense.

De manière intéressante, il existe, entre la paroi externe des vaisseaux et la *glia limitans* un espace dit « périvasculaire ». Au moins en périphérie des gros vaisseaux, cet espace est maintenu ouvert et contient un liquide. Ce « fluide périvasculaire » dont la composition est encore mal caractérisée pourrait résulter des interactions complexes entre le LCR, le liquide interstitiel et le plasma filtré au travers de la barrière hématoencéphalique. En ce qui concerne les capillaires, l'espace périvasculaire est probablement virtuel et comblé par une membrane basale. Les pieds astrocytaires portent, sur leur versant faisant face au vaisseau, une grande quantité de canaux transmembranaires perméables à l'eau, les aquaporines de type IV. Cette forte polarisation suggère des échanges liquidiens intenses entre les astrocytes et les

espaces périvasculaires. Il est possible que l'objet de ces échanges soit l'eau produite par le métabolisme cérébral et évacuée par le réseau astrocytaire (Figure 2). Suivant le trajet des vaisseaux, les espaces périvasculaires aboutissent au niveau des espaces de Virchow-Robin, estuaires de ces fleuves intra-parenchymateux. Il n'est cependant pas clair si la communication entre ces deux compartiments est limitée ou non par la présence de la pie-mère. Il est à noter que, dans certaines pathologies obstruant les espaces périvasculaires, les espaces de Virchow-Robin peuvent se dilater, au point de devenir un biomarqueur identifiable en imagerie (6).

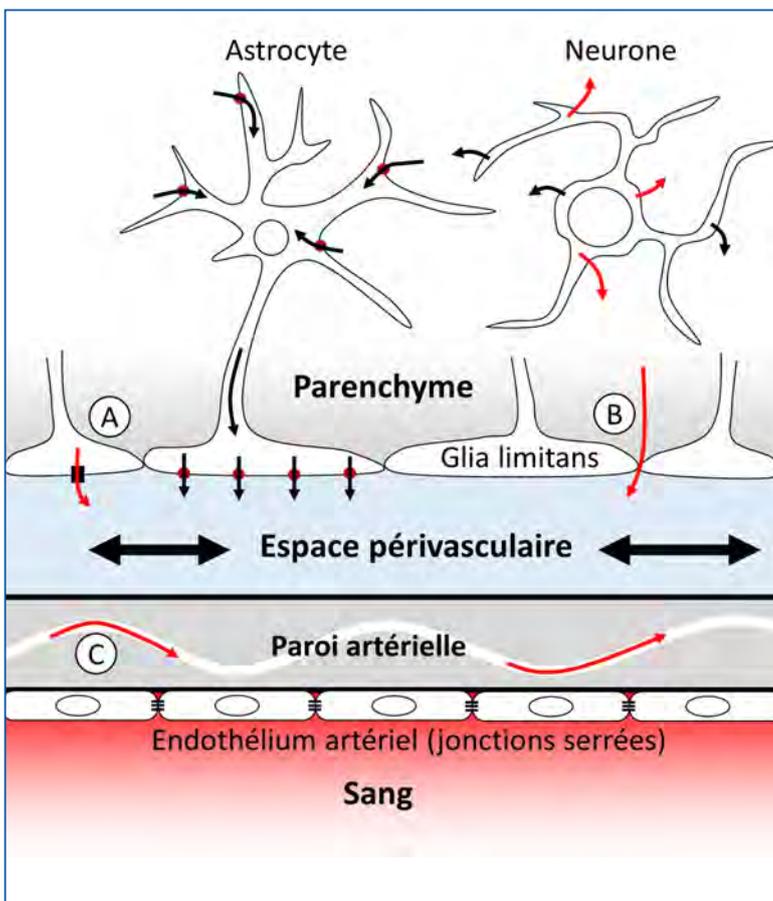
## Le drainage du parenchyme

Afin de mettre à jour les routes empruntées par les déchets du métabolisme cérébral, de nombreuses expériences ont été réalisées depuis la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Les plus courantes consistent en l'injection *in vivo* de marqueurs dans le parenchyme ou dans le LCR, puis d'observer ces marqueurs après une période définie, voire de faire un suivi

temporel si la technique employée est suffisamment peu invasive. Les traceurs utilisés varient de la peroxydase couramment employée en histologie aux nanoparticules couvertes de fluorochromes. La diversité des protocoles employés (quantité, vitesse et lieu d'injection, nature des traceurs, espèce utilisée) a généré de nombreux résultats pouvant sembler contradictoires, suggérant l'existence de plusieurs circuits parallèles. Plusieurs modèles ont été développés afin d'interpréter ces résultats. Un d'entre eux introduit, sur la base d'observations en microscopie de traceurs de différents poids injectés dans le parenchyme de souris, un compartiment supplémentaire : la lame basale de la tunique musculaire des artères (7).

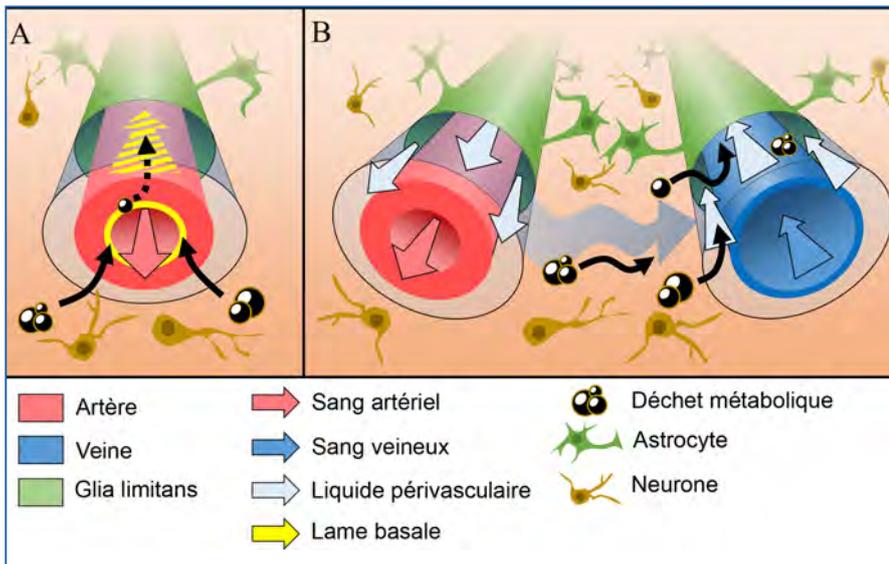
Dans ce modèle, né au laboratoire de Roxanna Carare à l'université de Southampton, les interactions avec les constituants de la lame basale joueraient un rôle fondamental en filtrant les métabolites suivant leur affinité (Figure 3.A). Le peptide bêta-amyloïde, tristement célèbre pour son implication dans la maladie d'Alzheimer, est un des déchets susceptible d'être capté et éliminé de cette façon. Ce parcours se poursuit au sein de la tunique musculaire artérielle en remontant le vaisseau, dans le sens opposé à celui du sang, pour s'interrompre à la base du crâne, probablement relayé par le système lymphatique cervical. Un des moteurs de ce 'tapis roulant' serait la pulsativité artérielle, soit la propagation des battements du cœur le long de la paroi musculaire des vaisseaux.

Une autre interprétation a été suggérée par l'équipe de Maiken Neergaard, de l'université de Rochester : le système « glymphatique » – de glial et lymphatique (8). Selon cette hypothèse, il existerait un flux de liquide interstitiel dans le parenchyme, originaire des espaces périartériels et aboutissant aux espaces périverneux, emportant avec lui les déchets du métabolisme (Figure 3.B). Le moteur proposé est un gradient de pression généré par la pulsativité artérielle comprimant le fluide présent dans l'espace périvasculaire. L'équipe de la professeure Nedergaard s'est ensuite intéressée aux implications de ce système dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Une de leur méthode de référence est l'injection d'un traceur dans l'espace sous-arachnoïdien chez le rongeur au niveau de la *cisterna magna* (une citerne postérieure au cervelet située à proximité du *foramen magnum*, sous les muscles de la nuque). Ce qu'ils observent est édifiant : chez des animaux jeunes et en bonne santé, le traceur se diffuse dans l'espace sous-arachnoïdien puis dans le parenchyme grâce aux espaces périvasculaires. Chez des animaux âgés, la diffusion du traceur est très réduite, et ce d'autant plus que l'animal avance en âge. Les auteurs attribuent cela à la calcification des vaisseaux et donc à une perte d'efficacité du moteur artériel. Étonnamment, l'injection de peptide bêta-amyloïde chez des animaux jeunes conduit à une baisse de l'activité « glymphatique » similaire à



**Figure 2 - Drainage du parenchyme**

Les flèches noires représentent les flux d'eau, les flèches rouges représentent les déchets. Ces derniers peuvent être transportés par les astrocytes (A) ou capables de franchir la glia limitans (B). Le drainage de certains métabolites semble passer par la paroi artérielle comme le montrent les expériences de Carare (C). Une fois dans l'espace périvasculaire, les déchets sont éliminés grâce au renouvellement rapide de fluide induit par la pulsativité artérielle. Les aquaporines IV (points mauves) permettent au réseau astrocytaire de réguler le volume de liquide interstitiel en favorisant la sécrétion d'eau dans l'espace périvasculaire.



**Figure 3 - Modèles de voies paravasculaires intervenant dans l'élimination des déchets**

**A :** Modèle de Carare : les déchets métaboliques sont évacués hors du parenchyme via la lame basale des artères. La contraction périodique des cellules musculaires lisses générerait un courant dans le liquide imprégnant la lame basale, permettant le transport rétrograde des métabolites vers les gros troncs artériels de la base du cou. Les déchets sont évacués par les canaux lymphatiques faisant partie du *vasa lymphatica vasorum* (réseaux desservant les épaisses tuniques des gros vaisseaux) de ces artères.

**B :** Modèle de Nedergaard : le LCR est transporté depuis les espaces de Virchow-Robin jusque dans les profondeurs du parenchyme via les espaces périartériels. La différence de pression entre les compartiments périartériels et péricaveux engendrerait un gradient favorisant la diffusion des déchets dans les espaces péricaveux jusqu'au LCR où ils sont éliminés.

ce qui est observé chez les animaux âgés. Des observations en microscopie révèlent le phénomène en jeu : le peptide bêta-amyloïde forme des agrégats obstruant les espaces périvasculaires, bloquant ainsi les échanges entre fluide interstitiel et LCR. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, cela pourrait aboutir à un cercle vicieux amorcé par le vieillissement. Les plaques sont drainées de moins en moins efficacement et finissent par s'accumuler, empêchant la circulation des fluides et diminuant encore leur évacuation. Cet effet d'emballement a été repris dans d'autres pathologies comme celle de Parkinson ou de Creutzfeldt-Jakob. Certaines de leurs expériences montrant que le système glymphatique est plus actif chez les animaux endormis, l'équipe de Maiken Nedergaard a suggéré que le sommeil pouvait être un facteur protecteur contre la maladie d'Alzheimer. Bien que les mécanismes exacts soient encore à élucider, il semblerait que la diminution du volume astrocytaire observée lors du sommeil se fasse au bénéfice du liquide interstitiel, ce qui aurait pour effet d'augmenter la diffusion des métabolites dans le tissu nerveux. Il est d'ailleurs intéressant de noter que, chez les personnes âgées, la charge en dépôt amyloïdes dans le parenchyme est inversement corrélée à la qualité du sommeil.

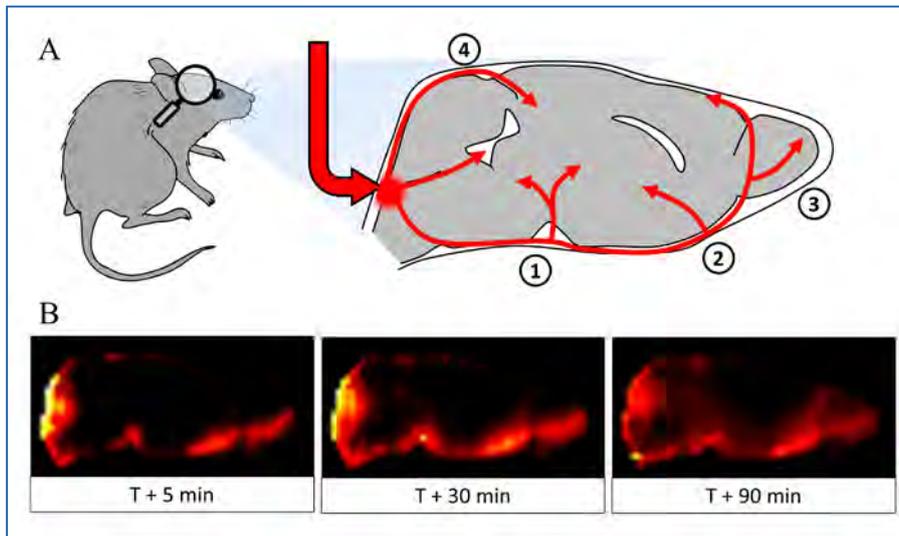
L'hypothèse glymphatique a cependant rencontré de nombreuses critiques, principalement sur la notion de flux convectif. Selon des études *in silico* et en microscopie, les solutés

diffusent aléatoirement dans le liquide interstitiel plutôt que des espaces périartériels aux espaces péricaveux. Dans ces espaces, d'autres études montrent que la pulsativité artérielle serait insuffisante pour faire avancer le liquide de l'espace péricaveux dans une seule direction. En revanche, il pourrait y avoir un mixage du liquide accélérant la dispersion des solutés. Même si l'existence d'un « flux glymphatique » continue de faire débat, le rôle des espaces périartériels dans les échanges entre liquide interstitiel et LCR est plus largement accepté.

### L'imagerie fonctionnelle des échanges cerveau-LCR

En plus de son modèle, l'équipe de Maiken Nedergaard a introduit des méthodes permettant de réaliser l'observation *in vivo* du trajet de solutés, en microscopie biphotonique ainsi qu'en imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans notre laboratoire, nous avons exploité l'IRM pour observer la diffusion d'un agent de contraste après injection dans la *cisterna magna*, une citerne de l'espace sous-arachnoïdien facilement accessible chez le rongeur.

Chez un animal en bonne santé, le traceur diffuse rapidement dans le reste de l'espace sous-arachnoïdien, tout en pénétrant progressivement dans le parenchyme (Figure 4). Le grand avantage de cette technique est son invasivité modérée qui permet une utilisation chez l'être humain sous certaines conditions (9). Un des principaux inconvénients est lié à la résolution de l'IRM, qui ne permet pas de distinguer les espaces périvasculaires. Cependant, une telle résolution n'est pas obligatoire. Lors d'une étude portant sur l'accident vasculaire cérébral, nous avons ainsi montré qu'une hémorragie sous-arachnoïdienne réduit de façon drastique la circulation du LCR, chez le rongeur ainsi que chez le macaque (10). Nous nous sommes également intéressés à l'impact des agents anesthésiques sur ces échanges liquidiens. En effet, outre leur effet anesthésiant, ces molécules ont très souvent un impact sur la respiration et les paramètres cardiovasculaires. Ces variables physiologiques étant considérées comme des moteurs du flux de LCR et du renouvellement de l'espace périartériel, nous avons supposé que les agents anesthésiques sont également des dépresseurs des échanges entre liquide interstitiel et LCR. Dans une étude parue en 2018 dans *Theranostics* (11), nous montrons une relation inverse dose-dépendante entre le degré d'anesthésie et la diffusion de traceurs dans le parenchyme, validant notre hypothèse. Cela nous a amenés à la question d'une possible influence de l'anesthésie sur le neurodéveloppement chez l'enfant. En effet, dans un article



**Figure 4 - Suivi par IRM de traceurs injectés dans le LCR**

Chez le rongeur (A), cette méthode consiste en l'injection d'un agent de contraste à base de gadolinium dans la grande citerne. Le traceur se répand ensuite dans l'espace sous arachnoïdien et le parenchyme. Les zones d'échange les plus intenses sont au-dessus de la loge hypophysaire (1), la région septale (2), le bulbe olfactif (3) et la séparation entre le cervelet et le cortex (4). La progression de ce front de traceur est quantifiable en faisant une imagerie quantitative au cours du temps (B).

antérieur nous avons montré un développement progressif du flux de LCR chez le jeune rongeur, suggérant que les routes du drainage cérébral sont immatures chez l'enfant (12). Une exposition à certains anesthésiques dans l'enfance pourrait-elle avoir des conséquences sur le drainage des déchets cérébraux à plus long terme ? C'est ce que nos résultats préliminaires laissent supposer.

### Des outils cliniques à développer

Les échanges entre le liquide interstitiel et le LCR sont un carrefour pour de nombreuses conditions physiopathologiques, mais leur étude chez l'Humain reste limitée à cause de l'injection d'un agent de contraste. Il existe cependant des méthodes d'IRM telles que l'imagerie de diffusion ne nécessitant pas ces agents potentiellement toxiques. Plusieurs équipes dont la nôtre travaillent actuellement à rendre ces techniques applicables en clinique. Dans quelques années, il sera peut-être possible de passer une IRM pour cartographier les courants liquidiens de son cerveau.

chagnot@cyceron.fr  
salaun@cyceron.fr  
gaberel@cyceron.fr  
gauberti@cyceron.fr  
gakuba@cyceron.fr  
vivien@cyceron.fr

### RÉFÉRENCES

- (1) Spector R. et al. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. *Experimental Neurology* 273, 57-68 (2015)
- (2) Ma Q. et al. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nature Communications* 8:1434 (2017)
- (3) Aspelund A. et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *Journal of Experimental Medicine* Vol 212 No 7, 991-999 (2015)
- (4) Lei Y. et al. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, in vivo measurement and applications. *Progress in Neurobiology* 157, 230-246 (2017)
- (5) Engelhardt B. et al. Vascular, glial and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 132, 317-338 (2016)
- (6) Rudie J. D. et al. Neuroimaging of Dilated Perivascular Spaces: From Benign and Pathologic Causes to Mimics. *Journal of Neuroimaging* 2, 139-149 (2018)
- (7) Carare R. O. et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 34, 131-144 (2008)
- (8) Iliff J. J. et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid Beta. *Science Translational Medicine* 4 (147) (2012)
- (9) Eide P. K. & Ringstad G. MRI with intrathecal MRI gadolinium contrast medium administration: a possible method to assess glymphatic function in human brain. *Acta Radiologica Open* 4(11), 1-5 (2015)
- (10) Goulay R. et al. Subarachnoid Hemorrhage Severely Impairs Brain Parenchymal Cerebrospinal Fluid Circulation in Nonhuman Primate. *Stroke* 48, 2301-2305 (2017)
- (11) Gakuba C. General Anesthesia Inhibits the Activity of the 'Glymphatic System'. *Theranostics* 8(3), 710-722 (2018)
- (12) Di Palma C. et al. Cerebrospinal Fluid Flow Increases from Newborn to Adult Stages. *Developmental Neurobiology* 78(9), 851-858 (2018)

## Pour plus de transparence en recherche animale !

| PAR IVAN BALANSARD<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Bureau Ethique et modèles Animaux, Institut des Sciences Biologiques du CNRS, Centre d'Exploration Fonctionnelle et de Formation, CE2F-Prim, UMS 3537 CNRS-Aix Marseille Université

■  
« Le physiologiste n'est pas un homme du monde, c'est un savant ; il est saisi et absorbé par une idée scientifique qu'il poursuit : il n'entend pas les cris des animaux, il ne voit plus le sang qui coule, il ne voit que son idée... » (1).

Si l'auteur de ces lignes, Claude Bernard, est à l'origine de la physiologie moderne, il n'a, en revanche, pas marqué son époque par son approche bienveillante et éthique de l'expérimentation animale. Depuis, l'animal-objet de la pensée cartésienne, qui sous-tend la morale bernardienne, a peu à peu été remplacé par l'« animal-être sensible », sur lequel on ne peut plus faire n'importe quoi (2).

La considération des animaux a, en effet, largement évolué, même si déjà à l'époque, l'attitude de Claude Bernard suscitait des réprobations, en particulier de sa propre femme, qui, séparée de lui, a financé les premiers cimetières pour chiens en France. On assiste même depuis une vingtaine d'années à un véritable tournant culturel, comme en témoigne le nombre croissant d'ouvrages dédiés à la question animale et même récemment la création d'un parti politique animaliste. En 2012, le bien-être animal a même été consacré en tant que valeur européenne avec un caractère contraignant (3). L'utilisation des animaux à des fins scientifiques accompagne bien entendu cette évolution. Elle en est même un exemple emblématique. La directive 2010/63 précise en effet que les animaux ont une valeur intrinsèque qui doit être respectée et qu'il y a lieu d'accorder la plus haute priorité aux considérations de bien-être animal dans le contexte de la détention, de l'élevage et de l'utilisation d'animaux. Cette directive vise d'ailleurs à assurer un niveau élevé de protection aux animaux qui doivent encore être utilisés dans les procédures. Cette dernière phrase mérite que l'on s'y attarde un peu. Tout d'abord le qualificatif « élevé » est important, car aucun autre domaine d'utilisation des animaux n'implique une telle exigence de protection. Le second terme intéressant est le mot « encore » ! Car l'objectif final de cette directive est bien le remplacement total des procédures appliquées à des animaux vivants à des fins scientifiques et éducatives, dès que ce sera possible sur un plan scientifique. Notons que cette dernière précision n'est pas anodine. Elle suggère que l'expérimentation animale est contraire aux droits de

l'animal, mais qu'elle peut trouver un statut moral dérogatoire à condition qu'il y ait une justification permanente de l'utilisation des animaux utilisés, ce qui va de pair avec le caractère obligatoire de l'évaluation éthique des projets.

Les chercheurs évoluent donc dans un système désormais extrêmement exigeant et contrôlé. Mais il me semble important de souligner que ces contraintes réglementaires ont été, dans leur ensemble, très bien intégrées et comprises par la communauté, et que pour l'immense majorité des chercheurs, il serait inconcevable de revenir ne serait-ce que dix ans en arrière. Bien sûr, tout cela ne se fait pas sans difficultés, mais l'origine de celles-ci tient essentiellement à ce que toutes ces mesures se sont faites sans aucune ressource supplémentaire.

Parmi les changements les plus importants, notons la création des structures de bien-être animal, l'autorisation éthique des projets devenue obligatoire (jusqu'en 2013, le recours à l'évaluation éthique était facultatif et l'avis était...consultatif), le renforcement des compétences à travers des formations réglementaires plus adaptées (par modèle) et l'obligation de la formation continue (3 jours tous les 6 ans). Précisons également que les normes d'hébergement des animaux ont été nettement améliorées (4).

Alors si, comme on le voit, les pratiques d'aujourd'hui répondent bien aux préoccupations éthiques de l'opinion publique, et que le respect de l'animal est la pierre angulaire de la législation, comment expliquer le décalage entre la réalité de la recherche et la perception qu'en a la majorité de nos concitoyens.

Nous allons à nouveau nous référer à Claude Bernard, mais cette fois-ci comme communicant :

« Nous considérons comme oiseuses ou absurdes toute discussion sur les vivisections. Il est impossible que des hommes qui jugent les faits avec des idées si différentes puissent jamais s'entendre ; et comme il est impossible de satisfaire tout le monde, le savant ne doit avoir souci que de l'opinion des savants qui le comprennent, et ne tirer de règles de conduite que de sa propre conscience. »

Si on rajoute à cela le fameux principe d'Henri Queuille « Il n'est pas de problème dont une absence de solution

ne finisse par venir à bout. » on n'est pas loin de la posture paternaliste et parfois condescendante d'un certain nombre de chercheurs quand il s'agissait d'évoquer l'expérimentation animale auprès de l'opinion publique.

Or cette attitude n'est plus tolérée dans une société où la transparence est devenue une vertu cardinale. En 1992 Hubert Curien, alors ministre de la recherche, avait déjà compris l'importance de communiquer, constatant que le rejet de l'expérimentation animale était notamment lié à un manque d'informations du public. Malheureusement, plus de vingt ans après, un sondage effectué par le Gircor montrait que plus de 80 % des Français reconnaissaient ignorer les conditions de vie des animaux dans les laboratoires et les espèces animales qui y étaient utilisées. Pire, pour un tiers des personnes interrogées, il n'y aurait même aucune réglementation. Voilà précisément le terreau de tous les fantasmes véhiculés par quelques activistes peu scrupuleux ou mal informés. Il est donc indispensable de prendre les devants et de s'appropriier enfin le débat. C'est ce que les Anglais ont initié en 2014 en élaborant une charte, signée par plus d'une centaine d'organismes de recherche qui s'engageaient pour plus de transparence en recherche animale. Les Belges, les Espagnols et plus récemment les Portugais ont suivi la voie. La communauté des neurosciences s'est, elle-même très tôt, engagée dans cette démarche d'ouverture à l'image des actions du Committee on Animals in Research (CARE) de la FENS. À cela, plusieurs raisons historiques. Tout d'abord, la

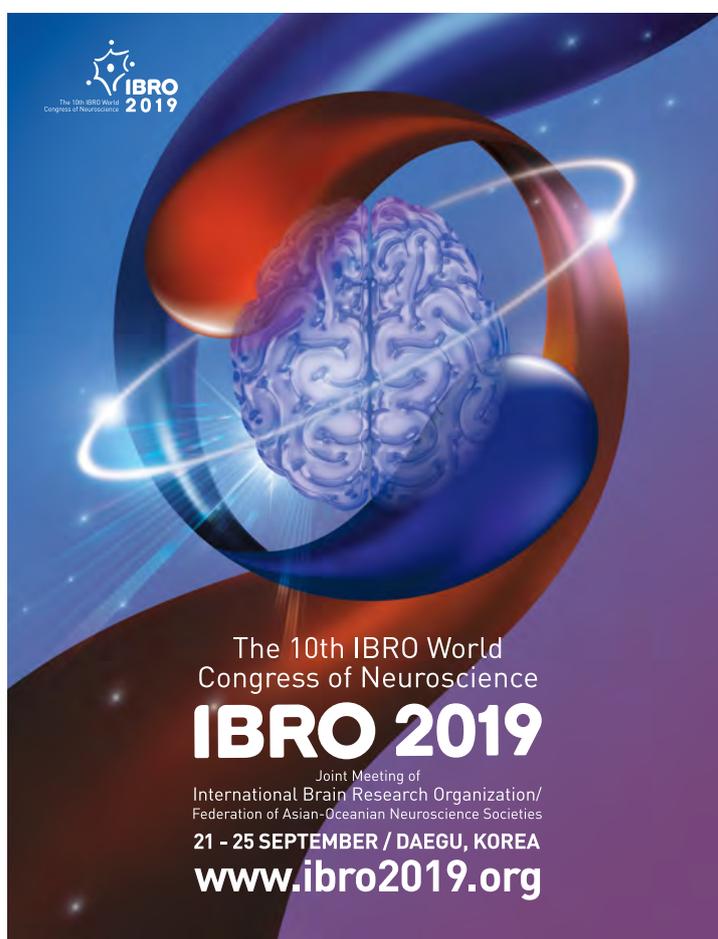
communauté des neurosciences, plus qu'aucune autre, a toujours eu recours à une très grande variété de modèles animaux, du calamar aux babouins en passant par les rongeurs ou les oiseaux. Et c'est de ces innombrables travaux que proviennent toutes nos connaissances sur le comportement, la conscience mais aussi le stress, l'anxiété ou la douleur, ce qui fait de cette communauté un acteur incontournable sur les questions de bien-être animal et d'éthique en expérimentation animale. À ce titre, je pense que cette même communauté a une responsabilité particulière, et nous attendons d'elle qu'elle poursuive tous ses efforts pour promouvoir en France la transparence en recherche.

[ivan.balansard@univ-amu.fr](mailto:ivan.balansard@univ-amu.fr)

#### RÉFÉRENCES

- (1) Bernard, C. (1865). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Éditions Garnier Flammarion (1966).
- (2) Chapouthier, G. (1998). L'évolution de l'expérimentation animale: Claude Bernard et la période-clé du XIX<sup>e</sup> siècle. In: Chapouthier G., Nouët J.-C. (editors), The universal declaration of animal rights, comments and intentions, Éditions Ligue Française des Droits de l'Animal, Paris.
- (3) Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne (article 13). Version consolidée en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2009 (traité de Lisbonne), modifiée par la décision 2011/199/UE du Conseil européen du 25 mars 2011.
- (4) European Treaty Series 123 revised.

*Sur ce sujet, voir également les précédents articles publiés dans la Lettre des Neurosciences : la Tribune Libre de François Lachapelle (Numéro 46, 2014) ; la Tribune Libre de Georges Chapouthier (Numéro 45, 2013) ; le Dossier sur l'expérimentation animale (Numéro 37, 2009).*



# Vie de la Société

## Hommage

| PAR SES COLLÈGUES ET AMIS DE L'INSTITUT DE GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE (IGF)



Mireille Lerner-Natoli nous a quittés le 17 décembre 2018, après un douloureux combat contre la maladie d'Alzheimer. Mireille a dédié sa carrière à la recherche sur l'épilepsie à Montpellier. Elle intègre le CNRS en tant que Chargée de Recherches en 1984. Elle travaille d'abord avec le Pr. Baldy-Moulinier et utilise, de manière novatrice pour l'époque, la transplantation de cellules fœtales sérotoninergiques pour moduler l'intensité des crises. Elle rejoint ensuite le CCIPE dirigé par le Pr. Bockaert, et crée sa propre équipe en 2011. Son projet phare porte sur l'implication de la rupture de la barrière hématoencéphalique dans l'épilepsie chez le rongeur et chez l'Homme. Elle a été parmi les premiers à publier sur ce sujet.

Mireille a été une porte-parole de la recherche inlassable et captivante au sein de la communauté scientifique en favorisant les interactions entre la recherche fondamentale et clinique.

Elle a dû cesser son activité professionnelle en 2013, après le diagnostic d'un Alzheimer précoce à 50 ans. Elle nous laisse un grand vide.

## Conseil d'administration



Depuis son élection au mois de mai 2017, le Conseil s'est réuni 5 fois pour discuter de la vie de la Société.

Il s'est réuni le 19 mars dernier, pour discuter des principaux points de l'ordre du jour suivants :

- Colloque biennal : NeuroFrance 2019. NeuroFrance 2021.
- Décision sur les divers prix accordés (prix de thèse, Prix étudiants à NeuroFrance 2019, Prix Amérique du Sud, Prix Afrique Moyen-Orient, Prix de diffusion des connaissances).
- Semaine du Cerveau.
- Activités diverses (clubs affiliés à la Société, Stand USA 2018 et 2019, Highlights 2018, parrainages, sondage loi de programmation pluriannuelle de la recherche, etc.).

## Stand « Neurosciences in France » 3-7 novembre 2018, San Diego

| PAR MARIE-LOUISE KEMEL

Pour la sixième année consécutive, la France était représentée par un stand et une bannière unique : « Neurosciences in France » au 49<sup>e</sup> congrès annuel « Neurosciences 2018 » organisé par la Society for Neurosciences (SfN). Ce stand a été conjointement organisé et animé par l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie d'Aviesan (Alliance nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé), la Société des Neurosciences Françaises, l'Inserm, et la Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux États-Unis.

Vingt et un centres de recherche français dans le domaine ont répondu à notre appel à contribution, soit en envoyant des informations téléchargées sur une clé USB distribuée sur le stand (autofinancée par les centres de recherche), soit en assurant des permanences sur le stand, souvent les deux. Il faut souligner la participation très active de scientifiques français du domaine à l'animation du stand, celle-ci est très appréciée et est devenue indispensable à la tenue du stand qui est aussi un point de ralliement pour la communauté scientifique française présente pour l'occasion.

Le stand « Neurosciences in France » a reçu plus de 500 visiteurs, dont 58 % travaillant aux USA (y compris des chercheurs Français basés aux E-U), 9,8 % au Mexique, 6 % au Canada, et 7 % en France. Comme les années précédentes, ces visiteurs étaient des étudiants de niveau Master ou PhD (45 %), des post-doctorants (17 %), intéressés par les opportunités de formation, de carrière, et la mobilité vers la France. Les chercheurs seniors représentaient 26 % des visiteurs, à la recherche d'information sur les collaborations potentielles avec des laboratoires français, les financements franco-américains et les offres de mobilité et de possibilité d'année sabbatique.



[marie-louise.kemel@inserm.fr](mailto:marie-louise.kemel@inserm.fr)

*Cette Lettre est aussi la vôtre : un article, un hommage ? Contactez-nous !*

[yes.tillet@societe-neurosciences.fr](mailto:yes.tillet@societe-neurosciences.fr)

# 12<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience

11-15 July 2020 | Glasgow, UK

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Hosted by The British Neuroscience Association (BNA)



Where European neuroscience  
meets the world

**SAVE THE DATE**

## Call for symposium and technical workshop proposals

25 March 2019 - 20 May 2019

The Programme Committee will establish the scientific programme for the FENS Forum 2020 on the basis of proposals from scientists from all over the world and all areas of neuroscience research. For instructions and guidelines for symposium and technical workshops proposals, please visit [www.fens.org/2020](http://www.fens.org/2020).

