



hépatocytes n'est observée et la longueur de leurs télomères reste à un seuil critique bas. Ainsi, une correction de la différenciation des hépatocytes serait obtenue sans qu'une réversion de l'état de sénescence de l'organe ne soit nécessaire. Si ces résultats étaient confirmés – dans ce travail le nombre d'animaux analysés reste très restreint et l'étude mécanistique limitée –, ils indiqueraient de façon inattendue qu'il n'est point besoin de stimuler la prolifération ou de rajeunir la population d'hépatocytes pour corriger cette affection terminale au pronostic sombre et qu'un seul facteur, HNF4 $\alpha$ , suffit à réactiver les principales fonctions hépatiques ! Mais les conclusions vont encore plus loin : l'effet bénéfique prolongé ne nécessite pas une expression soutenue d'HNF4 $\alpha$  exogène puisque, 14 semaines après l'injection, la source hépatique d'HNF4 $\alpha$  est quasiment exclusivement endogène, à l'instar de la reprogrammation des cellules adultes en cellules souches pluri-potentes (IPS). De plus, seule une

fraction d'hépatocytes ciblés suffit à corriger l'état de décompensation, des mécanismes de communication inter-cellulaires ou l'induction de médiateurs paracrines pouvant, mais rien n'est démontré, participer à l'augmentation de l'effet observé. Comme ce qu'il fait dans l'hépatoblaste au cours du développement du foie, HNF4 aurait donc ré-induit le programme de différenciation de cellules commises plutôt que de réellement les reprogrammer. Est-ce un conte de fée ? Cela y ressemble : un discret baiser d'HNF4 semble suffire à réveiller des hépatocytes épuisés et à sauver un organe, voire un organisme défaillant... Mais peut-on croire aux contes de fées ? Quelques démonstrations mécanistiques pourraient nous y aider !  $\diamond$

**HNF4 $\alpha$ : a prince charming for terminal hepatic failure?**

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Iwafuchi-Doi M, Zaret KS. Pioneer transcription factors in cell reprogramming. *Genes Dev* 2014 ; 28 : 2679-92.
2. Soufi A, Fernandez Garcia M, Jaroszewicz A, et al. Pioneer transcription factors target partial DNA motifs on nucleosomes to initiate reprogramming. *Cell* 2015 ; 161 : 555-68.
3. Qian L, Huang Y, Spencer CI, Foley A, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* 2012 ; 485 : 593-8.
4. Mias C, Galés C. Les cardiomyocytes adultes se réveillent. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 237-9.
5. Nishikawa T, Bell A, Brooks JM, et al. Resetting the transcription factor network reverses terminal chronic hepatic failure. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 1533-44.
6. Kobayashi N, Itoh M, Nakamura J, et al. Hepatocyte transplantation in rats with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2000 ; 31 : 851-7.
7. Nagata H, Itoh M, Cai J, et al. Treatment of cirrhosis and liver failure in rats by hepatocyte xenotransplantation. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 422-31.
8. Watt AJ, Garrison WD, Duncan SA. HNF4: a central regulator of hepatocyte differentiation and function. *Hepatology* 2003 ; 37 : 1249-52.
9. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science* 2004 ; 303 : 1378-81.
10. Parviz F, Matullo C, Garrison WD, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  controls the development of hepatic epithelium and liver morphogenesis. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 292-6.

#### NOUVELLE

**Le drainage lymphatique cérébral**  
**Implication dans la tolérance immunitaire**  
 Antoine Louveau

Research group of Jonathan Kipnis, center for brain, immunology and glia, neuroscience department, university of Virginia, 409 Lane Road, 22903 Charlottesville, États-Unis. [al2hk@virginia.edu](mailto:al2hk@virginia.edu)

**La tolérance immunitaire du cerveau**  
 Un organe, ou un tissu, bénéficie d'un privilège immun lorsqu'une greffe de tissu dans cet organe est ignorée, ou lentement rejetée, par le système immunitaire de l'hôte. Lorsqu'au début des années 1900, Medawar et d'autres transplantèrent des tumeurs, des tissus fœtaux mais aussi des biopsies de peau dans le parenchyme cérébral de lapin, ils constatèrent le lent rejet de ces tissus étrangers, en comparaison de greffes similaires réalisées dans l'abdomen de l'animal, rejetées beau-

coup plus rapidement. De ces premières expériences, a découlé le concept que le cerveau et le système nerveux central (SNC) en général sont des organes immunologiquement privilégiés où les réponses immunitaires sont lentes ou inexistantes [1, 13] ( $\rightarrow$ ). Les raisons invoquées pour cette particularité sont multiples, notamment de par la présence de la barrière hémato-encéphalique, l'absence de cellules

( $\rightarrow$ ) Voir la Synthèse de J. Renaud et al., page 979 de ce numéro

présentatrices d'antigènes au sein du parenchyme cérébral, mais également l'absence d'un réseau lymphatique. La barrière hémato-encéphalique est constituée de la combinaison des jonctions serrées des cellules endothéliales, de la lame basale de ces dernières, ainsi que des pieds astrocytaires. Elle forme ainsi une barrière qui limite l'accès des pathogènes, des cellules, ainsi que de certaines molécules plasmatiques, au parenchyme cérébral [2, 3]. Cependant, des expériences réalisées par Medawar

lui-même montrèrent que, lorsque la greffe de peau au niveau du cerveau était précédée d'une greffe provenant d'un même donneur, dans l'abdomen, alors la greffe intracérébrale était rejetée aussi rapidement qu'une autre greffe. Ceci montrait que lorsqu'elles étaient activées en périphérie, les cellules immunitaires, responsables du rejet, étaient capables de franchir la barrière hémato-encéphalique, d'infiltrer le parenchyme cérébral et d'induire le rejet de la greffe [1], relativisant ainsi le rôle de la barrière dans la tolérance immunitaire cérébrale.

Afin qu'une réponse immunitaire soit initiée, les allo-antigènes de la greffe doivent être drainés, et les cellules dendritiques doivent migrer vers les ganglions pour activer le système immunitaire. Dans les organes périphériques, cette fonction est assurée par le système lymphatique, un réseau vasculaire connectant les tissus périphériques aux ganglions. L'absence (supposée) d'un tel système au niveau du cerveau, est apparue comme une raison majeure pour expliquer la tolérance immunitaire que l'on observe dans cet organe.

### **Le drainage du liquide céphalorachidien**

Dans les organes périphériques, le liquide interstitiel est recyclé par le système lymphatique. Il empêche ainsi l'accumulation de substances toxiques (métabolites cellulaires ou débris issus de cellules nécrotiques). Contrairement aux autres organes, le système nerveux central, en plus de présenter un liquide interstitiel circulant au sein du parenchyme cérébral, baigne dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui permet la circulation de neurotransmetteurs et de cytokines, mais aussi l'élimination des déchets provenant du parenchyme. Le LCR est produit par les cellules épithéliales des plexus choroïdes. Il circule des ventricules vers l'espace sous-arachnoïdien situé dans les méninges qui, composées de trois membranes (la pie-mère, l'arachnoïde et la dure-mère), entourent et protègent le cerveau et la moelle épinière.

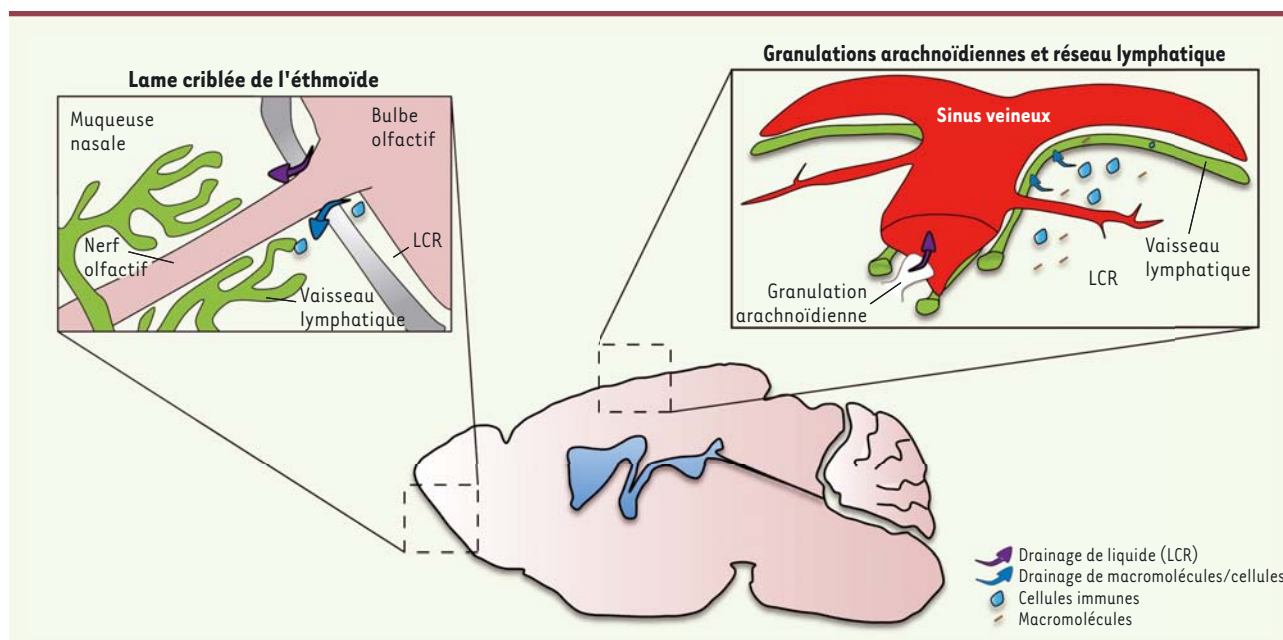
Les preuves d'un lien direct entre le LCR et les ganglions cervicaux profonds ne sont pas nouvelles. Elles découlent d'études originales, réalisées principalement sur de gros mammifères, chez lesquels l'excision des ganglions cervicaux, ou la ligature des vaisseaux lymphatiques du cou, engendre des troubles neuropathologiques (œdèmes des ventricules latéraux, hydrocéphalie, augmentation de la pression intracrânienne, augmentation de l'espace péri-capillaire, ou encore des signes de dégénérescence axonale) [4]. Cependant, la ou les voie(s) empruntée(s) par le LCR pour rejoindre les ganglions cervicaux sont encore un sujet de débat. La pression du LCR se doit d'être maintenue constante afin d'assurer le maintien des fonctions cérébrales. L'injection de molécules marquées dans le LCR a permis de mettre en évidence différentes voies de sortie du système nerveux central [5, 6]. Le LCR peut ainsi rejoindre directement le réseau veineux méningé situé dans la dure-mère via les granulations arachnoïdiennes. Cependant, ce système semble permettre principalement le maintien de la pression intracrânienne plutôt qu'être une voie de connexion vers les ganglions cervicaux (Figure 1). Il a été mis en évidence, chez un grand nombre d'espèces animales, un passage du LCR de l'espace sous-arachnoïdien vers le réseau lymphatique de la muqueuse nasale (via la plaque cribreuse de l'ethmoïde<sup>1</sup>) (Figure 1). Avant la (re)découverte du réseau lymphatique méningé, cette voie était considérée comme l'unique connexion entre le LCR et les ganglions cervicaux profonds, et également comme l'unique voie empruntée par les cellules immunitaires pour sortir du SNC.

### **Évidence d'un réseau lymphatique cérébral**

Au contraire du parenchyme cérébral qui est virtuellement dépourvu de cel-

lules immunitaires (hormis la microglie, mais les cellules microgliales ne sont pas circulantes), les méninges en possèdent de nombreuses, y compris en conditions physiologiques. La présence dans les méninges de ces cellules, et plus spécifiquement de lymphocytes T, est importante pour le maintien des fonctions cérébrales [7]. Le compartiment T, à défaut d'être statique, est dynamique, suggérant une constante recirculation des lymphocytes T entre les méninges et les ganglions cervicaux profonds. Pendant longtemps, le chemin parcouru par les cellules immunitaires provenant des méninges pour rejoindre les ganglions cervicaux profonds était non conventionnel. Les cellules immunitaires étaient supposées utiliser les mêmes voies que celles empruntées par le LCR pour quitter le système nerveux central (SNC). Ainsi, puisque le SNC apparaissait dépourvu de système lymphatique, la seule voie utilisable par les cellules immunitaires était la voie de la plaque cribreuse. Par cette voie, les cellules immunitaires devaient sortir du SNC et rejoindre le réseau lymphatique de la muqueuse nasale puis les ganglions [8, 9]. Cependant, des travaux récents ont conduit à l'observation d'un réseau lymphatique conventionnel et fonctionnel au sein même du SNC [10-12], confirmant des hypothèses et des observations réalisées auparavant mais ignorées de la communauté scientifique. L'utilisation de techniques modernes (microscopie confocale et intravitale et souris transgéniques fluorescentes) associée au développement, chez la souris, de nouvelles méthodes de dissection des méninges, ont en effet permis de mettre en évidence la présence, le long des sinus veineux des méninges, de vaisseaux exprimant tous les marqueurs moléculaires des vaisseaux lymphatiques périphériques. Ils apparaissent cependant moins développés que ceux classiquement observés dans le diaphragme ou le derme, et possèdent peu de valves, suggérant des caractéristiques particulières pour ces vaisseaux méningés en relation avec leur localisation et

<sup>1</sup> L'os ethmoïde est un os crânien appartenant à la paroi médiale de l'orbite oculaire et aux parois des fosses nasales. L'une de ses parties, la lame horizontale (ou lame criblée, ou cribreuse), est perforée, laissant passer les nerfs olfactifs.



**Figure 1. Voies de drainage du liquide céphalorachidien et de ses constituants.** Alors que le fluide du liquide céphalorachidien est recyclé via les granulations arachnoïdiennes vers le réseau veineux de la dure-mère, mais aussi le long des nerfs olfactifs pour rejoindre la muqueuse nasale, ces constituants (macromolécules et cellules immunitaires) utilisent le réseau lymphatique des méninges et le réseau lymphatique de la muqueuse nasale pour rejoindre les ganglions cervicaux.

leur environnement. D'un point de vue fonctionnel, les vaisseaux lymphatiques méningés semblent capables de drainer les macromolécules contenues dans le LCR vers les ganglions cervicaux profonds. L'obstruction chirurgicale de ces vaisseaux provoque une diminution du passage des macromolécules du LCR dans les ganglions cervicaux, suggérant une connexion directe entre les vaisseaux lymphatiques méningés et les ganglions cervicaux. Il est important de noter que des cellules immunitaires (lymphocytes T et B, mais aussi cellules dendritiques) ont été observées dans des vaisseaux lymphatiques méningés en conditions physiologiques, suggérant que ces derniers représentent une voie importante de recirculation pour ces cellules. Le rôle respectif des voies conventionnelles (vaisseaux lymphatiques méningés) et non-conventionnelles (plaque cribri-forme), dans la circulation des cellules immunitaires en conditions physiologiques et pathologiques, devra cependant être étudié afin de mieux apprécier leur contribution respective.

### Conclusions et perspectives

L'ensemble des données obtenues, pour certaines il y a plus de 20 ans, et pour d'autres issues de récents développements, ont démontré la présence d'un réseau lymphatique conventionnel et fonctionnel au sein du SNC, capable de drainer les macromolécules du parenchyme cérébral (via le LCR), mais aussi les cellules immunitaires des méninges vers les ganglions cervicaux. Ces données ne remettent pourtant pas en cause les observations initiales de Medawar. Les greffes effectuées au sein du parenchyme cérébral sont, en effet, toujours rejetées plus lentement que les autres greffes. Les raisons de cette tolérance immunitaire doivent cependant être réévaluées : au lieu d'être considérée comme un phénomène passif lié à l'ignorance du cerveau par le système immunitaire, la tolérance immunitaire pourrait reposer, en fait, sur un processus actif impliquant l'éducation du système immunitaire et le réseau lymphatique méningé. Les prochaines années devraient voir l'émergence de nouveaux travaux sur les

relations entre le système nerveux central et le système immunitaire en conditions physiologiques et pathologiques, et ainsi permettre d'ouvrir de nouvelles voies dans la compréhension, mais aussi le développement d'approches thérapeutiques novatrices pour les maladies neurologiques dans lesquelles le système immunitaire tient un rôle majeur. ♦

### Cerebral lymphatic drainage: implication in the brain immune privilege

#### LIENS D'INTÉRÊT

*L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.*

#### RÉFÉRENCES

1. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948 ; 29 : 58-69.
2. Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. *Trends Immunol* 2012 ; 33 : 579-89.
3. Bentivoglio M, Kristensson K. Tryps and trips: cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 2014 ; 37 : 325-33.
4. Földi M, Csanda E, Obál F, et al. Über wirkungen der unterbindung der lymphgefäße und lymphknoten des halses auf das zentralnervensystem im tierversuch. *Z Gesamte Exp Med* 1963 ; 137 : 483-510.

## RÉFÉRENCES

- Weller RO, Galea I, Carare RO, Minagar A. Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Pathophysiology* 2010 ; 17 : 295-306.
- Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013 ; 8 : 840-56.
- Kipnis J, Gadani S, Derecki NC. Pro-cognitive properties of T cells. *Nat Rev Immunol* 2012 ; 12 : 663-9.
- Goldmann J, Kwizdzinski E, Brandt C, et al. T cells traffic from brain to cervical lymph nodes via the cribriform plate and the nasal mucosa. *J Leukoc Biol* 2006 ; 80 : 797-801.
- Kaminski M, Bechmann I, Pohland M, et al. Migration of monocytes after intracerebral injection at entorhinal cortex lesion site. *J Leukoc Biol* 2012 ; 92 : 31-9.
- Andres KH, von Düring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anat Embryol (Berl)* 1987 ; 175 : 289-301.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015 ; 523 : 337-41.
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015 ; 212 : 991-9.
- Renaud J, Thérien HM, Plouffe M, Martinoli MG. La neuro-inflammation : Dr Jekyll ou Mr Hyde ? *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 979-88.

## NOUVELLE

### Une implication des fibres sérotoninergiques qui va au-delà des dyskinésies induites par la L-DOPA

Maude Beaudoin-Gobert<sup>1,2</sup>, Léon Tremblay<sup>1,2</sup>,  
Véronique Sgambato-Faure<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229 CNRS, 67, boulevard Pinel, 69675 Bron, France ;

<sup>2</sup>Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France.

[veronique.sgambato-faure@isc.cnrs.fr](mailto:veronique.sgambato-faure@isc.cnrs.fr)

La maladie de Parkinson est une des affections neurodégénératives les plus fréquentes. Elle découle d'une perte progressive et irréversible des neurones dopaminergiques de la substance noire, entraînant une perte de dopamine au niveau du cerveau. Au stade précoce de la maladie, lorsque la perte neuronale commence, les patients parkinsoniens ne présentent pas encore de symptômes moteurs. Avec la progression de la maladie, la perte neuronale s'accroît. Les patients présentent alors des symptômes regroupés sous le terme de triade motrice : une akinésie/bradykinésie (c'est-à-dire une difficulté à initier des mouvements et une lenteur dans leur exécution), une rigidité articulaire et un tremblement au repos. L'administration orale de L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphénylalanine), le précurseur naturel de la dopamine, ou d'agonistes dopaminergiques, permet de pallier le manque de dopamine dans le cerveau et de remédier aux symptômes moteurs. Toutefois, ces traitements pharmacologiques induisent à long terme des complications motrices

très invalidantes pour les patients parkinsoniens, comme des mouvements anormaux involontaires, appelés dyskinésies [1]. Les patients parkinsoniens peuvent également présenter des complications non motrices, de nature neuropsychiatrique, comme des troubles de l'humeur, des désordres comportementaux ou des hallucinations [2]. À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux efficace permettant de lutter contre ces complications motrices et non motrices. La prise en charge des patients parkinsoniens constitue donc un défi thérapeutique majeur puisqu'il est nécessaire de contrecarrer les symptômes parkinsoniens tout en limitant les effets indésirables induits par les traitements médicamenteux eux-mêmes. Bien que la dégénérescence des neurones dopaminergiques soit la caractéristique majeure de la maladie de Parkinson, les traitements mimant les effets de la dopamine ne corrigent pas tous les symptômes parkinsoniens [3]. D'autres systèmes de neuromodulation sont en effet altérés dans le cerveau et sont

vraisemblablement impliqués également dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Ainsi, une attention particulière a été portée ces dernières années sur le système sérotoninergique reposant sur les noyaux du raphé<sup>1</sup>. En effet, les patients parkinsoniens présentent une altération de la transmission sérotoninergique, en complément de la lésion dopaminergique, qui est corrélée à la sévérité des tremblements et des dyskinésies [4]. Cette altération sérotoninergique paraît aussi liée à l'état de fatigue, à l'état dépressif et à l'état psychotique des patients [4]. Nous avons récemment développé un nouveau modèle animal de la maladie de Parkinson afin d'évaluer précisément l'impact de l'altération sérotoninergique, par rapport à celle du système dopaminergique, sur la symptomatologie parkinsonienne (triade motrice et complications en réponse à la L-DOPA)

<sup>1</sup> Les noyaux du raphé ou noyaux raphé sont un ensemble de structures sous-corticales du cerveau. Ils sont responsables du système sérotoninergique.