

La révolution cérébrale : le système glymphatique

A cerebral revolution: the glymphatic system

R. Goulay*, T. Gaberel*,**, D. Vivien*

Le cerveau a depuis toujours été considéré comme le seul organe du corps humain dépourvu de système lymphatique. Mais cela posait problème dans les tentatives de modélisation d'un probable système de "nettoyage" du cerveau, tel que décrit pour les organes périphériques. Ces 4 dernières années, 2 grandes découvertes ont révolutionné notre conception de l'épuration des déchets cérébraux. D'abord, en 2012, la description d'un système de circulation intracérébrale du liquide céphalorachidien (LCR), baptisé "système glymphatique" (association de "glie" et de "lymphatique") [1]. Puis, en 2015, l'extraordinaire description de véritables vaisseaux lymphatiques intracrâniens, situés dans la dure-mère le long des sinus veineux, jusqu'alors passés inaperçus (2).

Première révolution : la découverte du système glymphatique

La circulation intracérébrale du LCR et ses possibles fonctions de "nettoyage" du cerveau sont des concepts assez anciens, mais restés peu étudiés jusqu'à récemment. Le coup de génie d'une équipe américaine, basée à Rochester et dirigée par le Pr Nedergaard, a été de s'intéresser de nouveau à cet aspect de la physiologie cérébrale, en utilisant les outils les plus performants du moment à la disposition des chercheurs en neurosciences. C'est ainsi qu'ils ont pu décrire en 2012 le système glymphatique. De fait, lorsque l'on injecte un traceur fluorescent dans le LCR, celui-ci peut être retrouvé 30 minutes plus tard dans l'ensemble du parenchyme cérébral, ce qui prouve que le LCR pénètre le parenchyme cérébral. L'on sait également que cette diffusion du LCR dans le parenchyme cérébral se fait via un espace situé autour des vaisseaux, appelé espace de Virchow-Robin, cette structure ayant été décrite par Virchow en 1851 puis par

Robin en 1859. Ces espaces périvasculaires sont limités, côté parenchyme cérébral, par les pieds astrocytaires et, côté vasculaire, par les cellules endothéliales. Il est également intéressant de noter que ces espaces de Virchow-Robin se retrouvent à la fois le long des artères et le long des veines, et que le sens de circulation y est unique : le LCR pénètre dans le cerveau le long des artères et en ressort le long des veines. Cela crée un gradient artérioveineux qui permet au LCR de traverser l'interstitium cérébral pour y drainer les métabolites intraparenchymateux (*figure*). Le LCR est ensuite drainé dans le sang des sinus veineux via les granulations arachnoïdiennes, mais aussi dans les vaisseaux lymphatiques.

Bien qu'il persiste bon nombre d'inconnues dans le fonctionnement du système glymphatique, son mécanisme d'action apparaît au grand jour. Ainsi, il est proposé que le flux de LCR soit dépendant de la pulsation artérielle. Les espaces de Virchow-Robin étant au contact des artères, le déplacement des parois artérielles jouerait un rôle de pompe indispensable au bon fonctionnement du système glymphatique (3). Nous connaissons également une partie des mécanismes permettant au LCR – et aux différentes molécules qu'il peut contenir – de traverser les pieds astrocytaires. Ce flux de LCR serait favorisé par l'activité de canaux perméables aux solutions aqueuses, composés d'aquaporine 4, localisés sur les prolongements astrocytaires entourant les vaisseaux, aussi appelés pieds astrocytaires (1).

À quoi sert ce système glymphatique ? À nettoyer le cerveau, tout comme le fait son cousin le système lymphatique dans les autres organes. Il permettrait ainsi d'empêcher l'accumulation de molécules neurotoxiques, dont l'exemple le plus marquant est la protéine β -amyloïde, sur laquelle nous reviendrons dans la suite de cet article. À l'opposé, il permettrait d'apporter au cerveau divers métabolites, comme le glucose (4), les lipides (5), des acides aminés, des facteurs de croissance ou encore certains neuromodulateurs.

* Inserm UMR-S U919, "sérine, protéases et physiopathologie", unité neurovasculaire, Groupement d'intérêt public Cyceron, Caen.

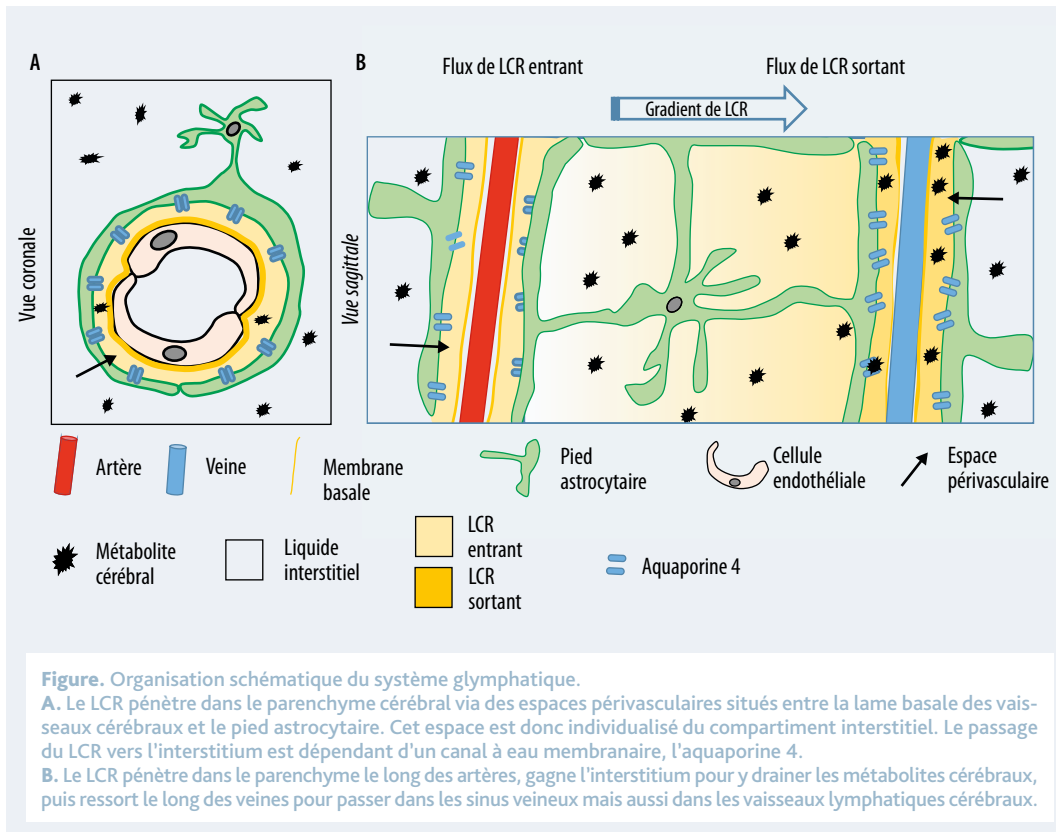
** Département de neurochirurgie, centre hospitalo-universitaire, Caen.

Points forts⁺

- » Le système glymphatique correspond à la circulation du liquide céphalorachidien (LCR) dans le parenchyme cérébral, ce qui permet d'en drainer les déchets.
- » Le LCR pénètre dans le cerveau via des espaces périvasculaires situés le long des artères et ressort le long des veines, phénomène qui est notamment dépendant d'un canal à eau, l'aquaporine 4.
- » Le LCR chargé des déchets du parenchyme cérébral est éliminé en partie via des vaisseaux lymphatiques présents dans la dure-mère.
- » Le rôle du sommeil est de drainer les déchets cérébraux en activant le système glymphatique.
- » Le système glymphatique est perturbé dans de nombreuses pathologies du système nerveux central, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mots-clés

Système glymphatique
Liquide céphalorachidien
Vaisseaux lymphatiques
Drainage
Aquaporine 4



Highlights

- » The glymphatic system corresponds to the CSF flow through the brain parenchyma, to clean up the brain from its metabolites.
- » CSF enters the brain through a perivascular pathway. It enters alongside the arteries and exits alongside the veins, a phenomenon dependent of a water channel, aquaporin-4.
- » The CSF charged with cerebral waste is eliminated via lymphatic vessels located within the dura-mater.
- » The aim of sleep is to clean-up the brain, by up-regulating the activity of the glymphatic system.
- » Disruption of glymphatic system in pathological conditions raises questions about the importance of this system in diseases of the central nervous system and the development of new therapeutic strategies.

Deuxième révolution : la présence de vaisseaux lymphatiques cérébraux

En 2015, 2 articles publiés simultanément décrivent à peu de choses près la même observation : la présence de vaisseaux lymphatiques dans la dure-mère, juste au contact des sinus veineux intracrâniens. Ces vaisseaux expriment tous les marqueurs spécifiques de l'endothélium lymphatique, et sont surtout capables de drainer les molécules présentes dans le LCR. Ils sont connectés aux vaisseaux lymphatiques cervicaux, en passant par les divers foramens osseux de la base du crâne. Enfin, en cas d'inhibition ou de ligature de ceux-ci, les molécules de l'interstitium cérébral sont moins drainées, signant le rôle central de ces vaisseaux lymphatiques dans le fonctionnement du système glymphatique (2, 6).

En quoi cette découverte est-elle importante ? Parce qu'elle permet enfin de comprendre comment des antigènes du système nerveux central (SNC), a priori isolés du système immunitaire par la barrière hémato-encéphalique, peuvent être présentés aux différents effecteurs du système immunitaire. Cela pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des maladies inflammatoires du SNC, comme la sclérose en plaques ou la neuromyéélite optique de Devic, et peut-être de proposer de nouvelles voies thérapeutiques ciblant directement le système glymphatique.

L'activation du système glymphatique serait-elle l'une des raisons du sommeil ?

L'un des grands mystères de la biologie est : "Pourquoi dormons-nous ?" Il existe bon nombre

Keywords

Glymphatic system
Cerebro-spinal fluid
Lymphatic vessels
Drainage
Aquaporin 4

Références bibliographiques

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012;4(147):147ra111.
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523(7560):337-41.
3. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013;33(46):18190-9.
4. Lundgaard I, Li B, Xie L et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun* 2015;6:6807.
5. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog BA et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep* 2013;3:2582.
6. 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(7):991-9.
7. Xie L, Kang H, Xu Q et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342(6156):373-7.
8. Kress BT, Iliff JJ, Xia M et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol* 2014;76(6):845-61.
9. Fleischman D, Berdahl JP, Zaydharova J et al. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS One* 2012;7(12):e52664.
10. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2015;11(8):457-70.
11. Weller RO, Subash M, Preston SD et al. Perivascular drainage of amyloid- β peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008;18(2):253-66.
12. Arbel-Omath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. *Acta Neuropathol* 2013;126(3):353-64.
13. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke* 2014;45(10):3092-6.
14. Luo C, Yao X, Li J et al. Paravascular pathways contribute to vasculitis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage independently of glymphatic control. *Cell Death Dis* 2016;7:e2160.

d'hypothèses, mais il n'y a pas de consensus. Un des concepts les plus spectaculaires traitant du système glymphatique est sans doute la suggestion que le sommeil existe pour activer ce dernier, et que, par conséquent, il servirait à nettoyer le cerveau (7).

Implication dans les pathologies cérébrales

Lorsque l'on a compris que le rôle du système glymphatique est de drainer les métabolites du cerveau – autrement dit un rôle "d'éboueur cérébral" –, il était facile de concevoir que, le dysfonctionnement de ce dernier pourrait rapidement aboutir au développement ou à l'aggravation de certaines pathologies cérébrales.

◆ Cas des maladies neurodégénératives

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le système glymphatique sert à nettoyer le cerveau. Intuitivement, il est logique de penser qu'un dysfonctionnement à bas bruit de celui-ci pourrait entraîner une accumulation de molécules toxiques et donc une neurodégénération. Il est démontré que l'efficacité du système glymphatique, et donc son drainage parenchymateux, décroît avec l'âge chez la souris (8), en raison à la fois d'une diminution de la production de LCR (9) et d'une perte de polarisation de l'aquaporine 4 au niveau des pieds astrocytaires. Cela génère alors une accumulation de protéines qui sont à l'origine de pathologies cérébrales, comme la protéine β -amyloïde dans le cas de la maladie d'Alzheimer (3, 10). Cette théorie du dysfonctionnement du système glymphatique à l'origine de la maladie d'Alzheimer est particulièrement innovante, et fait l'objet de recherches actives pour développer des outils diagnostiques ou thérapeutiques qui ciblent le système glymphatique.

Un autre exemple de ce dysfonctionnement pourrait être l'accumulation de protéines de type α -synucléine, dont la présence est à l'origine de la maladie de Parkinson (11).

Enfin, le fonctionnement du système glymphatique étant dépendant de la pulsativité artérielle, il est possible de penser que la perte de compliance des artères avec l'âge, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, puisse participer à la genèse des démences vasculaires, même si pour le moment aucune donnée sur le sujet n'est disponible.

◆ Cas des accidents vasculaires cérébraux

Le système glymphatique est également perturbé dans les 2 formes d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Dans un premier temps, il a été montré un dysfonctionnement local (dans le territoire artériel du vaisseau occlus) du système glymphatique lors d'un AVC ischémique expérimental (12, 13). Cependant, il est pour le moment impossible de savoir si cette dysfonction peut être à l'origine de lésions secondaires, et donc si une intervention thérapeutique sur le système glymphatique, si elle était possible, serait bénéfique.

Plus intéressant sans doute est le cas des hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) expérimentales. L'occlusion des espaces périvasculaires par des caillots de sang serait responsable d'un dysfonctionnement global et prolongé du système glymphatique (13). Il a depuis été montré que cette dysfonction est à l'origine d'une accumulation de nombreux métabolites qui pourraient être à l'origine d'une ischémie cérébrale retardée survenant après une rupture d'anévrisme (14). Nous bénéficions déjà d'une possible thérapeutique permettant de rétablir le fonctionnement du système glymphatique après une HSA, grâce à l'injection d'un agent fibrinolytique, l'attéplase (Actylise®), directement dans le LCR (la fibrinolyse intraventriculaire) [13]. La fibrinolyse intraventriculaire après une HSA a déjà été testée chez l'homme avec des résultats intéressants. Notre équipe va prochainement mener un essai de phase III visant à évaluer son efficacité sur le devenir neurologique de patients victimes d'une rupture d'anévrisme intracrânien.

Conclusion

Les données récentes sur le système glymphatique et la découverte de vaisseaux lymphatiques intracrâniens ouvrent une nouvelle page dans la compréhension de la physiologie et de la physiopathologie cérébrale. Le développement de stratégies thérapeutiques visant à maintenir l'intégrité du système glymphatique pourrait constituer une approche innovante dans la prise en charge des AVC ou encore de la maladie d'Alzheimer. De même, la compréhension des interactions entre système glymphatique, système lymphatique cérébral et système immunitaire devrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques dans la prise en charge des pathologies du SNC. ■

R. Goulay déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.