

gliales (dont les astrocytes sont un exemple) et fait penser au système lymphatique.

On sait que dans diverses pathologies du cerveau (par exemple, dans les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson), des protéines s'accumulent jusqu'à former des agrégats qui entravent la transmission des signaux électriques et chimiques dans le cerveau et contribuent au processus pathologique. Ce phénomène ne pourrait-il pas être dû à une défaillance du système de drainage ? Cela signifierait que dans les cerveaux sains, les protéines sont bien éliminées par ce tout-à-l'égout cérébral.

Un lien avec les maladies neurodégénératives

C'est le cas : nous l'avons vérifié avec la protéine bêta-amyloïde (que nous avons suivie avec un marqueur fluorescent dans les cerveaux de souris), dont les agrégats sous forme de plaques jouent un rôle dans la maladie d'Alzheimer. En outre, des souris dont le système de drainage cérébral avait été rendu moins performant par génie

■ LES AUTEURS



Maiken NEDERGAARD est neurobiologiste à l'université de Copenhague, au Danemark, et au Centre médical de l'université de Rochester, aux États-Unis.



Steven A. GOLDMAN est professeur de neurosciences et de neurologie aux universités de Rochester et de Copenhague.

génétique (voir l'encadré page précédente) ont beaucoup plus de mal à éliminer ce peptide de leur cerveau. D'autres protéines impliquées dans des maladies neurodégénératives, telles que les synucléines dans la maladie de Parkinson, la maladie à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée, seraient peut-être aussi évacuées par le système glymphatique et s'accumuleraient anormalement s'il ne fonctionnait pas bien. D'ailleurs, est-ce que ce lavage du cerveau s'effectue 24 heures sur 24 ? La réponse nous est venue en observant des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Un grand nombre de malades d'Alzheimer souffrent de troubles du sommeil longtemps avant que leur démence ne se manifeste. Ce mauvais sommeil contribue-t-il au processus pathologique ? Plusieurs expériences le montrent. Si l'on force des personnes en bonne santé à rester éveillées, elles présentent des symptômes caractéristiques d'une maladie neurologique ou mentale : outre divers problèmes de concentration, trous de mémoire, fatigue, irritabilité, sautes d'humeur, le manque de sommeil

Direction de l'innovation et des relations avec les entreprises

Organisme de formation continue

cnrs
formation
entreprises

→ 200 formations technologiques courtes proposées par le CNRS sur ses plateformes de recherche pour les ingénieurs et les techniciens

→ Domaines de formation

Big data, robotique, énergie, matériaux, biologie, microscopie, spectrométrie, RMN... et plus encore

+ de 1100 stagiaires formés chaque année



Découvrez nos stages sur
cnrsformation.cnrs.fr



contact : cfe.contact@cnrs.fr ou +33 (0)1 69 82 44 55

@CNRS_CFE

profond peut provoquer de la confusion, des hallucinations, des crises d'épilepsie, voire conduire à la mort. Lorsqu'ils sont privés de sommeil, des animaux de laboratoire meurent parfois en quelques jours et les humains ne sont guère plus résistants. Chez ces derniers, l'insomnie familiale fatale est une maladie héréditaire qui entraîne une réduction progressive du sommeil jusqu'à la mort, qui survient généralement dans les dix-huit mois qui suivent le diagnostic. Des études épidémiologiques ont également montré que des personnes ayant eu un sommeil perturbé à un âge moyen présentaient un risque de déclin cognitif plus élevé que les sujets témoins lorsqu'elles étaient soumises à des tests vingt-cinq ans plus tard. On le voit, le sommeil a donc un impact très net sur le fonctionnement du cerveau. Mais alors, est-ce vrai aussi pour sa fonction d'autonettoyage ?

Toutes nos expériences – c'est-à-dire le suivi des flux de liquide céphalorachidien par microscopie à deux photons – ayant été menées sur des souris anesthésiées, nous les avons répétées sur des souris éveillées et endormies afin de comparer les résultats. Pour ce faire, il a fallu entraîner les animaux à rester immobiles sous un microscope... L'imagerie n'étant ni invasive ni douloureuse, la plupart des souris sont restées tranquilles et dociles, au point que certaines se sont endormies pendant l'acquisition d'images. Cela nous a permis de visualiser l'afflux de LCR dans le cerveau d'une même souris à la fois pendant le sommeil et l'état de veille. Résultat : la quantité de LCR dans le système glymphatique baisse considérablement lorsque les souris sont éveillées, et augmente de façon significative dès qu'elles s'endorment. En outre, l'évacuation de la protéine bêta-amyloïde est deux fois plus efficace chez les souris endormies.

Ce tout-à-l'égout cérébral semble donc surtout actif pendant le sommeil. Mais pourquoi ? Avec Charles Nicholson, de l'université de New York, nous avons montré que l'espace entre les cellules cérébrales (dit interstitiel) s'élargit de plus de 50 % quand les souris s'endorment, ce qui facilite la propulsion de liquide à travers le tissu cérébral. Cet élargissement est en

Dans le cerveau sain, le système glymphatique élimine des protéines associées aux maladies d'Alzheimer, de Parkinson et d'autres troubles neurologiques

L'aquaporine, bouche d'égout moléculaire

Les astrocytes jouent un rôle clé dans la circulation du liquide céphalorachidien grâce à une protéine, l'aquaporine-4, contenue dans leurs prolongements (pieds) et qui assure le passage du liquide. Chez des souris génétiquement modifiées dépourvues de cette protéine, le débit du liquide qui pénètre dans les astrocytes chute de 60 %, ce qui ralentit fortement la circulation de ce fluide dans leurs cerveaux.

outre contrôlé par un neurotransmetteur, la norépinéphrine : lorsque ses concentrations sont faibles, c'est-à-dire durant le sommeil, l'espace interstitiel du cerveau de la souris s'agrandit. L'inverse se produit quand les souris sont éveillées.

Ces nouvelles découvertes confirment que le cerveau endormi exporte des déchets protéiques, notamment la protéine bêta-amyloïde, par la voie du système de transport glymphatique. Des éléments supplémentaires en faveur de cette thèse ont été apportés par l'équipe de David Holtzman, de l'université de Washington à Saint-Louis, qui a démontré que la concentration en protéine bêta-amyloïde dans l'espace interstitiel est plus élevée durant l'état de veille que pendant le sommeil, et que la privation de sommeil aggrave la formation de plaques amyloïdes chez les souris génétiquement modifiées pour les accumuler en excès.

Comme le cerveau élimine la protéine bêta-amyloïde pendant le sommeil à un rythme plus élevé qu'à l'état de veille, les troubles du sommeil des malades d'Alzheimer pourraient contribuer à une aggravation de leur maladie. La nécessité d'enlever du cerveau des déchets potentiellement toxiques est peut-être l'une des raisons pour lesquelles nous dormons pendant un tiers de notre vie !

Jusqu'ici, ces investigations n'ont pas dépassé le stade des recherches fondamentales en laboratoire chez des souris. Mais un médicament capable de réguler le drainage du cerveau, par exemple en augmentant le débit du LCR au cours du sommeil, serait intéressant pour éliminer de la protéine bêta-amyloïde chez un malade d'Alzheimer. Une approche prometteuse, si l'on en croit son efficacité notamment dans le traitement d'une autre pathologie, l'hydrocéphalie à pression normale : dans cette forme de démence observée chez des personnes âgées, une quantité excessive de LCR s'accumule dans les cavités du cerveau (les ventricules cérébraux). Lorsque le liquide est retiré par ponction lombaire, les patients présentent souvent des améliorations remarquables de leurs capacités cognitives. La raison est longtemps restée un mystère. Or nos recherches suggèrent que c'est le rétablissement des flux de