

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

liquide dans le système glymphatique qui restaure la cognition de ces patients.

Devant l'absence de traitement actuel contre la maladie d'Alzheimer, les entreprises pharmaceutiques auraient probablement intérêt à se lancer dans une approche consistant à éliminer les protéines toxiques à grands coups de « lavage » de cerveau. Il est clair que des changements de stratégie sont aujourd'hui nécessaires pour faire face à ces défis, quand on songe que la maladie d'Alzheimer représente, en France, un coût social de 20 à 30 milliards d'euros par an.

Une aide au diagnostic ?

Si le développement d'un médicament n'appartient probablement pas à un futur proche, la connaissance de ce système de drainage devrait néanmoins favoriser la mise au point de nouveaux tests de diagnostic, non seulement pour la maladie d'Alzheimer, mais aussi pour d'autres troubles neurologiques. Une récente étude menée par Helene Benveniste, à la faculté de médecine de Stony Brook, a en effet montré

que l'imagerie par résonance magnétique standard permet de visualiser et de quantifier l'activité du système glymphatique. Des mesures de flux de liquide pourraient fournir un indicateur de l'évolution de la pathologie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de démences apparentées ou d'hydrocéphalie à pression normale ; ou aider à prévoir la capacité de récupération chez des patients souffrant de blessures cérébrales traumatiques.

Nos travaux de recherche ont porté jusqu'ici sur l'élimination des déchets protéiques. Mais selon des études en cours, ce réseau de canaux est susceptible de remplir d'autres fonctions dans le cerveau, telles que le transport de nutriments dans le tissu cérébral ou de glucose dans les neurones. La matière blanche elle-même, qui forme une gaine isolante autour des axones des neurones, dépend peut-être de ce système de transport pour son apport en nutriments. Il est donc probable que ces conduites ne servent pas uniquement d'égouts et jouent d'autres rôles dans la vie quotidienne du cerveau. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

N. A. Jessen *et al.*, *The glymphatic system : A beginner's guide*, *Neurochemical Research*, vol. 40, pp. 2583-2599, 2015.

M. J. Simon et J. J. Iliff, *Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease*, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, publication en ligne, 22 octobre 2015.

J. O'Donnell *et al.*, *Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness : Is norepinephrine the master regulator ?*, *Current Sleep Medicine Reports*, vol. 1(1), pp. 1-8, 2015.



SE FORMER À L'UPMC C'EST CONSTRUIRE ET PENSER ENSEMBLE VOTRE AVENIR

FAÎTES LE CHOIX DE L'EXCELLENCE

UPMC : UNIVERSITÉ DE RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE

Une offre complète qui s'adapte à vos besoins

- > Formations qualifiantes inter entreprises
- > Prestations sur mesure, formations intra entreprises
- > Parcours individualisés
- > Accompagnement à la mise en oeuvre de la VAE individuelle ou collective

www.fc.upmc.fr

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS



SANTÉ

ÉCOLOGIE - BIODIVERSITÉ

CHIMIE ÉLECTRONIQUE

BIOLOGIE

MÉCANIQUE

MATHÉMATIQUES

INFORMATIQUE

Formation continue
Université Pierre & Marie Curie
«Créateur de futurs»

formation.continue@upmc.fr
01 44 27 82 82