

Développement des interfaces sang-cerveau

JEAN-FRANÇOIS GHERSI-EGEA¹, AMEL AMARA¹, NATHALIE STRAZIELLE²

Eq FLUID1, Brain-i2, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Introduction

Les interfaces sang-cerveau assurent une fonction importante de neuroprotection, tout en permettant l'approvisionnement du cerveau en nutriments, micronutriments et hormones (1). Elles participent également à la quiescence immunitaire du cerveau. Ces

portes d'entrée dans le cerveau regroupent principalement l'endothélium des microvaisseaux cérébraux et l'épithélium des plexus choroïdes. La membrane arachnoïdienne entourant notre cerveau forme également une frontière entre le système nerveux central (SNC) et la périphérie, mais ne sera pas discutée ici dans le contexte du développement cérébral. Bien que

des études historiques démontraient le contraire (Figure 1A), les interfaces sang-cerveau ont longtemps été considérées perméables chez le fœtus et le nourrisson. Nous savons maintenant qu'il n'en est rien, mais que les propriétés de ces interfaces changent en fonction du stade de développement considéré (2).

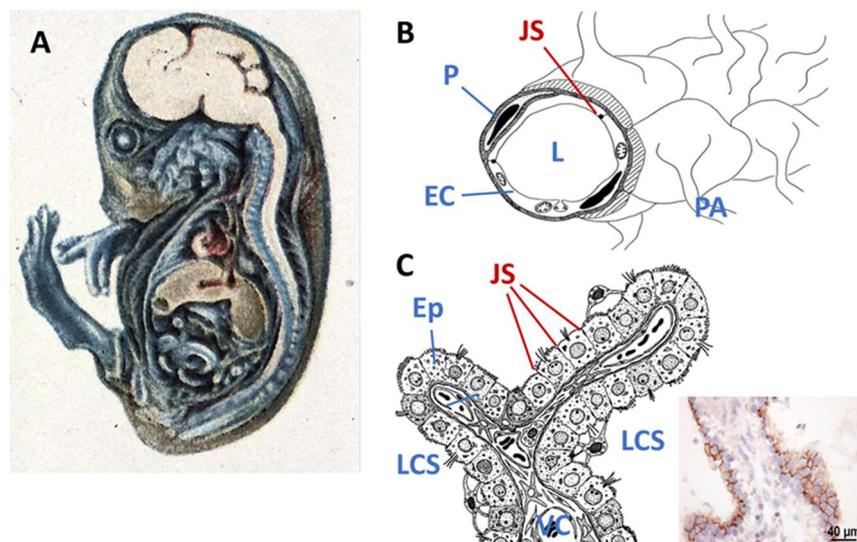


Figure 1 : Efficacité des Interfaces sang-cerveau au cours du développement

A. Démonstration historique de l'efficacité des interfaces sang-cerveau : Embryon de cochon d'Inde injecté par voie systémique avec du bleu trypan par George B. Wislocki en 1920. Noter l'absence de coloration du cerveau et de la moelle épinière, indiquant l'existence d'une « barrière » fonctionnelle entre le système nerveux central et le reste de l'embryon. **B.** La barrière hémato-encéphalique formée par l'endothélium cérébral (EC) se met en place tôt au cours du développement fœtal sous l'influence des péricytes (P). Après la naissance, les pieds astrocytaires entourant les vaisseaux (PA) jouent également un rôle. **C.** La barrière entre le sang et le liquide cébrospinal (LCS) est formée par l'épithélium des plexus choroïdes (Ep) dont les cellules sont jointes par des jonctions serrées (JS) très tôt au cours du développement. L'insert de droite illustre la localisation d'une des protéines formant les jonctions serrées à 8 semaines de gestation chez l'Homme. Le marquage immunohistochimique, en brun, est continu autour de chaque cellule épithéliale. Les vaisseaux choroïdiens (VC), fenêtrés, ne partagent pas le phénotype de barrière associé aux vaisseaux du parenchyme cérébral. Autres abréviations : JS : jonctions serrées. L : lumière vasculaire. Figure adaptée de Strazielle et Ghersi-Egea., *Rev Med Virol.* 2005;15:105-33, Kratzer et al., *Histochem Cell Biol.* 2012;138:861-79, Saunders et al., *Front Neurosci.* 2014; 8: 404.

Anatomie du développement cérébral

Pour comprendre comment les échanges entre le sang et le cerveau sont régulés durant le développement, il est nécessaire de rappeler quelques notions anatomiques du développement cérébral. Le système nerveux central (SNC) se développe à partir de la troisième semaine de gestation chez l'Homme. La neurulation primaire induit rapidement la fermeture du tube neural. Cela conduit à la formation des vésicules primitives qui donneront naissance aux différentes structures cérébrales, et d'un espace interne rempli de liquide qui deviendra le système ventriculaire du cerveau dans lequel circule le liquide cébrospinal (LCS). Le LCS embryonnaire puis fœtal, sécrété initialement par les cellules neuroépithéliales bordant la face interne du tube neural, influence fortement le

développement cérébral par les facteurs trophiques qu'il contient, et par la pression hydrostatique que sa sécrétion continue génère sur le tissu. À partir de la septième semaine de développement chez l'Humain (neuvième jour de gestation chez la souris), des cellules progénitrices spécialisées de différentes vésicules cérébrales donnent naissance aux plexus choroïdes qui s'invaginent dans les futurs ventricules et deviennent rapidement la source principale du LCS. Ces structures richement vascularisées par des vaisseaux perméables de type fenêtré sont bordées par un épithélium qui forme la frontière entre le sang et le LCS (Figure 1C).

Les structures cérébrales se développent et se différencient autour des ventricules dans lesquels circule le LCS. Elles se vascularisent à partir d'un plexus vasculaire qui se forme au huitième jour de gestation chez la souris autour du tube neural, au sein de l'espace qui deviendra les espaces méningés. L'angiogenèse est initiée au sein du tissu cérébral proprement dit à la quatorzième semaine de gestation chez l'homme (onzième jour chez la souris). La paroi des vaisseaux intracérébraux forme alors la frontière entre le sang et le parenchyme cérébral (Figure 1B). Lorsque l'on parle du développement des interfaces sang-cerveau, deux aspects sont à considérer séparément. Il s'agit d'une part de l'expansion de la vascularisation cérébrale et la croissance des plexus choroïdes, d'autre part de la mise en place du phénotype de barrière sélective proprement dit au niveau des assises cellulaires formant ces interfaces, qui permet de réguler les échanges entre le sang et le SNC.

Développement de la vascularisation cérébrale, et croissance des plexus choroïdes

La pénétration initiale des vaisseaux dans le parenchyme à partir des espaces méningés, puis le bourgeonnement de l'extrémité des cellules endothéliales pour produire les nouveaux segments vasculaires dans le tissu (angiogenèse) sont induits par le facteur de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) issu des cellules neurales. Des facteurs morphogéniques de la voie de signalisation Wnt produits par le neuroépithélium sont également impliqués. Dès leur apparition, les péricytes (cf. infra) participent également à l'angiogenèse (3). La vascularisation périventriculaire du cerveau antérieur a quant à elle pour origine un vaisseau localisé à la base du télencéphale, et se produit sous l'influence de facteurs de transcription endothéliaux de type boîte

homéotique¹. En pénétrant dans le tissu cérébral, les artères se divisent rapidement pour générer les artérioles et les capillaires sanguins où se produisent le couplage neurovasculaire et les échanges d'oxygène et de nutriments. Chez l'Humain comme chez le rongeur, le lit capillaire reste cependant incomplet à la fin de la gestation, et le débit sanguin cérébral reste faible. Une seconde vague d'angiogenèse se produit après la naissance, entre la première et seconde semaine de vie chez la souris. Elle se produit sous l'influence de molécules de signalisation dépendantes des voies Wnt, Notch et VEGF (3). La maturation postnatale des astrocytes se traduit par l'apparition d'extensions cellulaires autour des vaisseaux appelés pieds astrocytaires, lesquels contribuent à cette signalisation et ainsi participent à l'angiogenèse postnatale. Toutes les structures cérébrales ne se vascularisent pas de façon synchronisée. Le cervelet par exemple reste pauvrement vascularisé jusqu'à la première semaine de vie chez la souris.

Les mécanismes induisant le développement initial précoce des plexus choroïdes dans l'embryon sont encore mal compris. Des voies de signalisation liées à Notch, Shh (Sonic Hedgehog), et des facteurs de transcription tels que la neurogénine-2 sont impliqués (4,5). Les plexus choroïdes grossissent rapidement au cours du développement embryonnaire et fetal, au fur et à mesure du développement cérébral. Leur maturation est prénatale chez les mammifères. Ils présentent un réseau vasculaire dense de capillaires fenêtrés anastomosés, et un débit sanguin déjà élevé à la naissance, même s'ils continuent de croître après la naissance. Ceci leur confère un rôle particulier dans les échanges entre le sang et le SNC chez l'embryon et au cours de la période de développement postnatale précoce.

Régulation développementale des fonctions de barrière sélective des interfaces sang cerveau.

Les fonctions de frontière sélective entre le sang et le cerveau assurées par les interfaces sang-cerveau résultent d'une transcytose non spécifique faible, et de l'existence de jonctions intercellulaires serrées, de transporteurs d'influx et d'efflux, de récepteurs induisant une transcytose spécifique, et d'enzymes de métabolisme (Figure 2) (5). Ces interfaces participent également au privilège immunitaire du cerveau du fait de l'absence de molécules d'adhésion leucocytaire en condition physiologique, et de l'implication des plexus choroïdes

¹ Une boîte homéotique (*homeobox* en anglais) est une séquence d'ADN retrouvée dans certains gènes indispensables au développement embryonnaire,

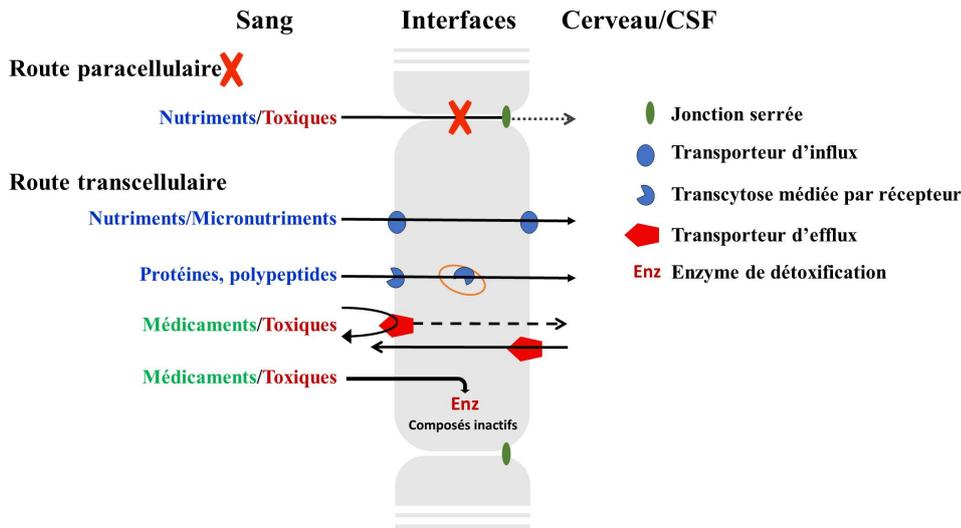


Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes qui régulent les échanges de substances entre le sang et le système nerveux central au niveau de la barrière hématoencéphalique et de la barrière entre le sang et le liquide cébrospinal (LCR).

dans la surveillance neuroimmunitaire. Les mécanismes régissant les interactions neuroimmunitaires au niveau des interfaces sang-cerveau sont décrits en détail dans un autre numéro de cette revue (6).

Des jonctions serrées primitives sont déjà présentes entre les cellules endothéliales formant les néovaisseaux. Ces jonctions serrées se renforcent, à la douzième semaine de gestation chez l'Humain, (dix-douze jours chez le rongeur) sous l'influence des péricytes qui entrent en interaction proche avec les cellules endothéliales à ce stade. Les péricytes induisent également la disparition des vésicules intracellulaires non ciblées et donc de la transcytose non spécifique, ainsi que des molécules d'adhésion leucocytaire qui persistent dans les cellules endothéliales périphériques. Au niveau de la barrière sang-LCS choroïdienne, les jonctions serrées sont présentes dès la huitième semaine de gestation chez l'Humain (fin de la deuxième semaine de gestation chez la souris). Les différentes protéines composant les jonctions serrées sont détectées bien avant la naissance chez le rongeur, dans une proportion qui diffère de celle observée chez l'adulte. Des travaux réalisés chez le rongeur ont montré que ces jonctions serrées sont fonctionnellement efficaces bien avant la naissance au niveau de l'endothélium cérébral comme au niveau de l'épithélium choroïdien (2). Les cellules épithéliales choroïdiennes se distinguent des cellules endothéliales cérébrales par la présence de nombreuses vésicules intracellulaires, aussi bien au cours du développement que chez l'adulte. Ces vésicules ne reflètent pas pour autant des processus de transcytose non spécifique à travers la barrière sang-LCS. Elles sont sans doute liées à la fonction neuroendocrine des plexus choroïdes, qui est particulièrement significative durant le développement (5). L'épithélium choroïdien est en effet un site important de synthèse et/ou de transport par transcytose

dépendante de récepteurs spécifiques, pour des protéines de transport d'hormone (e.g. transthyréline), de facteurs de croissance (IGF-1, Insulin-like growth factor 1), et de molécules de guidage axonal. Il faut noter également l'existence d'une proportion significative de cellules épithéliales choroïdiennes spécialisées dans le transport de protéines plasmatiques telles l'alpha-fœtoprotéine, la fœtuine ou l'albumine aux stades pré- et postnataux de développement. Cela explique en partie la présence de concentrations plus élevées de ces protéines plasmatiques dans le LCS à ces stades, une observation qui avait été interprétée historiquement comme une évidence de l'immaturation des barrières sang-cerveau au cours du développement (2,5).

Les mécanismes de transport d'influx qui permettent l'apport au cerveau des facteurs nutritifs nécessaires à son développement et à sa fonction évoluent au cours du développement au sein des deux interfaces. Ceci reflète une adaptation de ces assises cellulaires aux besoins spécifiques du cerveau en développement par rapport au cerveau adulte (2, 7). Par exemple, le besoin en acides aminés du cerveau en développement est corrélé à une surexpression de transporteurs d'acides aminés au sein des plexus choroïdes, par comparaison aux niveaux d'expression chez l'adulte.

Les profils développementaux d'expression des transporteurs d'efflux qui limitent la pénétration de nombreuses substances potentiellement toxiques dans le cerveau sont plus complexes à interpréter. Ils varient selon l'interface et le transporteur considéré (8). Par exemple, chez le rongeur comme chez l'Humain, au niveau de l'endothélium cérébral, ABCG2 est une protéine d'efflux importante bien exprimée avant la naissance. *A contrario*, ABCB1, l'autre transporteur d'efflux majeur de cette barrière est faiblement exprimé aux stades postnataux précoces par comparaison au

stade adulte. L'augmentation de l'expression d'ABCB1 est peut-être liée à la maturation des pieds astrocytaires, ce qui suggère une immaturité de la protection assurée par l'endothélium cérébral vis à vis de certains toxiques environnementaux et médicaments. Les protéines d'efflux présentes dans l'épithélium des plexus choroïdes sont différentes de celles exprimées par les cellules endothéliales et semblent pour la plupart bien exprimées à la naissance à des taux proches des taux adultes. La raison pour laquelle les protéines d'efflux diffèrent entre les 2 interfaces n'est pas connue. Une hypothèse est que l'endothélium cérébral donne accès à un environnement plus lipidique (neuropile) que l'épithélium choroïdien (LCR), ce qui expliquerait que certains transporteurs d'efflux endothéliaux soient spécialisés dans la prise en charge de molécules très lipophiles, alors que les transporteurs choroïdiens se spécialisent dans la prise en charge de molécules amphiphiles.

Enfin des enzymes de détoxification telles les glutathion-S-transférases, les glutathion peroxydases et les époxyde hydrolases participent également à la protection cérébrale. Ces enzymes sont essentiellement localisées dans les plexus choroïdes et sont particulièrement actives au cours de la période postnatale précoce (9).

En conclusion de nos connaissances actuelles, il faut retenir que les échanges entre le sang et le cerveau sont régulés très précocement au cours du développement cérébral, et que les fonctions de transport des interfaces sang-cerveau semblent s'adapter aux besoins spécifiques des cellules neurales aux différents stades de développement. Les mécanismes de protection associés aux plexus choroïdes semblent particulièrement efficaces pendant la période périnatale par comparaison à l'adulte,

ce qui n'est pas forcément le cas au niveau des microvaisseaux cérébraux. L'exposition périnatale des cellules neurales à des composés toxiques d'origine endogène, environnementale, ou médicamenteuse peut induire des troubles du neurodéveloppement aux conséquences sociétales dramatiques. Il est donc nécessaire de collecter plus d'informations visant à apprécier l'implication des interfaces sang-cerveau dans le risque d'exposition du cerveau en développement à ce type de molécules. Enfin, les spécificités développementales des interactions neuroimmunitaires au niveau des interfaces sang-cerveau, et de l'invasion cérébrale par des agents pathogènes comme les streptocoques, sont encore peu documentées, ce qui est une lacune pour comprendre l'apparition de troubles du neurodéveloppement associés à certaines pathologies périnatales à composante inflammatoire ou infectieuse.

Jean-francois.ghersi-egea@inserm.fr

amel.amara@ucl.ac.uk

ns.brain.i@gmail.com

Références

- (1) Badaut J, et al. (2024) *Fluids Barriers CNS* 21(1):3.
- (2) Saunders N, et al. (2018) *J Physiol* 596(23):5723-5756.
- (3) Paredes I, et al. (2018) *Devl Cell* 45(1) : 10-32.
- (4) Lun M, et al. (2015) *Nat Rev Neurosci*, 16(8) : 445-457.
- (5) Gherzi-Egea J-F, et al. (2018) *Acta Neuropathol* 135:337–361.
- (6) Gherzi-Egea J-F & Strazielle N, (2019) *La lettre des Neurosciences* n°56, 17-20.
- (7) Saunders N, et al. (2015) *Front Neurosci* 9:123.
- (8) Strazielle N, et al. (2015) *Front Neurosci* 9:21.
- (9) Kratzer I, et al. (2018) *J Neurosci*. 38(14):3466-3479.