

Imagerie de la BHE : au-delà du concept d'une simple barrière.

AUDREY CHAGNOT, AXEL MONTAGNE

UK Dementia Research Institute - Centre for Clinical Brain Sciences, Université d'Edimbourg, Ecosse, Royaume Uni

Quand on évoque la barrière hémato-encéphalique, le nom de Paul Ehrlich revient systématiquement. En effet, ce médecin allemand est l'un des premiers qui, grâce à l'injection de nombreux traceurs, identifie fonctionnellement et fait l'hypothèse de cette nouvelle barrière anatomo-fonctionnelle. Pourtant, Ehrlich n'était pas prêt à tirer toutes les conséquences de sa découverte et d'en accepter l'ampleur, et attribua ses observations à un défaut de transporteurs dans le tissu nerveux. La compréhension des mécanismes en jeu revient à une longue suite de chercheurs, parmi lesquels Edwin Goldmann (Université de Fribourg), un des élèves de Ehrlich, mais aussi Raymond Gautier et Lisa Stern (Université de Genève).

Née en 1878 dans une famille juive de Lituanie, Lisa Solomonova Stern fera ses études à l'université de Genève, dont elle deviendra la première femme professeure. Poursuivant sa carrière en Russie soviétique où elle recevra de nombreux prix, ses origines et ses activités antifascistes lui vaudront emprisonnement et torture à l'âge de 71 ans. Libérée et réhabilitée à la mort de Staline, elle deviendra directrice du laboratoire de physiologie de l'URSS jusqu'à sa mort en 1968.

Elle et Gautier sont à l'origine du terme 'barrière hémato-encéphalique' (1) qui a donné entre autres le titre de ce dossier. Cependant, comme de nombreux pionniers, Stern et Gautier commirent une erreur d'interprétation. Pour eux, la barrière est infranchissable, et seuls quelques rares organes, dont les plexus choroïdes, permettent l'accès des nutriments au cerveau.

La question des contributions particulières de la BHE et des plexus choroïdes à une perméabilité sélective se pose également et encore de nos jours, avec les nouvelles techniques d'imagerie présentées ici. En effet, depuis les expériences de Paul Ehrlich, les méthodes d'observation de la BHE n'ont cessé de s'affiner. Ainsi,

dès l'aube du XXIème siècle, il est possible d'ausculter la barrière en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Une terre rare comme témoin

Une première technique qui permettrait en principe d'étudier cette question est l'imagerie dynamique par rehaussement de contraste (*DCE-MRI* en anglais). Cette technique exploite un traceur comme témoin de l'imperméabilité supposée de la BHE. Les applications sont nombreuses, de la localisation de tumeurs à la mesure du flux sanguin cérébral, en passant par la détection des lésions silencieuses de la BHE précédant les maladies neurodégénératives (2). L'immense majorité des agents de contraste utilisés dans ces méthodes se basent sur les propriétés magnétiques d'un élément providentiel : le gadolinium.

Terre rare extraite d'une poignée de gisements dans le monde, le gadolinium possède l'un des plus puissants effets paramagnétiques du tableau périodique. Cette caractéristique lui permet d'amplifier grandement le signal émis par les molécules d'eau et donc de rehausser le signal IRM. Pour contrer les effets toxiques de sa forme libre, l'ion gadolinium est séquestré par des chélateurs, sortes de cages moléculaires dont les structures et propriétés diverses sont à l'origine de la variété d'agents commercialisés.

Malgré une toxicité comparable à celle des métaux lourds, révélée par des cas rarissimes de fibroses rénales, les agents à base de gadolinium sont sûrs chez la plupart des patients et sauvent de nombreuses vies en dépistant à temps tumeurs et lésions traumatiques. Une application plus ambitieuse encore est de dépister des altérations infimes, mais néanmoins lourdes de sens, puisqu'elles augurent des maladies neurodégénératives.

En effet, l'implication des vaisseaux sanguins cérébraux dans la genèse et la progression de ces maladies est établie par plusieurs études. Par exemple, Montagne *et al.* montrent l'apparition de lésions de la BHE dans l'hippocampe aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer (3), Verheggen *et al.* observent que ces lésions vasculaires s'amplifient avec l'âge (4), ou encore Freeze *et al.* proposent que les dommages vasculaires sont un déclencheur de la maladie cérébrale des petits vaisseaux (5).

Dans ces protocoles, le cerveau des patients est imagé en continu tandis qu'ils reçoivent en intraveineuse une injection d'agent de contraste. Le passage de cet agent du sang au tissu est alors quantifié et traduit en termes de perméabilité de la BHE par un processus de modélisation se reposant sur des équations pharmacocinétiques, tels que le modèle à deux compartiments de Tofts ou celui de Patlak, plus simple car ne considérant que le passage du sang au cerveau. La constante de transfert K_{trans} , qui quantifie le passage de contraste du sang vers le cerveau, est l'un des paramètres de sortie de ces pipelines analytiques. Bien que l'imagerie avec agent de contraste soit la technique de prédilection pour étudier ces phénomènes, elle reste, telle Lisa Stern et l'ion gadolinium lui-même, contrainte par cette idée de barrière. La reproductibilité n'est pas le point fort de ces techniques qui se veulent pourtant quantitatives, comme constaté par Chagnot *et al.* (6). En effet, les choix de méthodologie tels que le type d'agent de contraste, le volume et le débit du bolus, ou encore la durée d'acquisition peuvent intervenir dans le calcul des constantes, sans compter les variations inhérentes aux caractéristiques des patients et des scanners.

Et si on faisait sans agent de contraste ?

Propulsée par des avancées physiques et mathématiques, une solution plus audacieuse se profile : ausculter la barrière sans gadolinium. Plus exactement, ces méthodes d'IRM se proposent de mesurer le transfert d'eau au travers de la BHE. Une variété de techniques a été développée pour atteindre cet objectif.

La plupart d'entre elles se basent sur la capacité de l'IRM à magnétiser les molécules d'eau, où plus précisément les protons de ces molécules. Cette propriété, de base puisqu'elle permet l'excitation de la matière préalable à la réception du signal, est dans ce cas détournée pour marquer spécifiquement les molécules d'eau en mouvement se trouvant dans le cou. Au même moment, le cerveau est imagé dans le but de localiser et quantifier ces molécules marquées. Ce marquage des spins d'origine artérielle (ASL en anglais) permet non seulement de mesurer le flux sanguin cérébral, mais aussi

de quantifier le volume d'eau marquée ayant diffusé dans le tissu au travers de la barrière (7).

Une autre technique se base au contraire sur la suppression du signal des molécules d'eau rapides, comprise dans le flux sanguin, et se concentre sur le signal de l'eau du tissu pour déterminer la fraction emportée par le sang (8).

Enfin, il existe des techniques hybrides, utilisant un agent de contraste afin d'amplifier le signal provenant des molécules d'eau et gagner en précision.

En tous les cas, ces techniques cherchent à déterminer une constante de diffusion de l'eau au travers de la BHE. Souvent notée K_w , celle-ci est plusieurs ordres de grandeur au-dessus de la K_{trans} , mesurée avec le gadolinium.

Passages dérobés

En effet, la BHE est loin d'être une barrière imperméable. L'architecture des vaisseaux cérébraux, composite de cellules endothéliales et musculaires, de péricytes, d'astrocytes et de microglie, voire d'axones neuronaux, le tout compris dans plusieurs couches de matrice extracellulaire, en fait l'un des filtres les plus précis de l'organisme. Loin d'être une grande muraille, c'est un portail gigantesque à la précision infinitésimale, bardé de récepteurs, de canaux et de pompes (9).

En conditions physiologiques, l'eau dispose de nombreuses voies de passage au travers de la BHE (Figure). Par exemple, les canaux aquaporines de type 11 facilitent directement le transfert d'eau au travers des membranes. L'eau fait partie du cargo pour de nombreux transporteurs, par exemple les GLUTs qui transfèrent les sucres du sang vers le tissu nerveux, ou les pompes Na^+/K^+ qui maintiennent les gradients ioniques des cellules. La valeur K_w reflète donc non seulement le passage d'eau au travers de lésions physiques, mais aussi via l'ensemble de ces phénomènes.

Avec une telle sensibilité, ces techniques sont capables de déceler les troubles de la BHE bien avant que celle-ci ne soit dégradée au point de laisser fuir une molécule cinquante fois plus large que les agents de contraste. Ainsi, si le transfert d'eau est augmenté de manière évidente dans les lésions d'accident vasculaire cérébral, il est aussi lié à des lésions à bas bruit telles que dans le diabète et l'hypercholestérolémie, qui sont associées à une inflammation vasculaire systémique chronique. S'il est tentant de rapprocher ces observations de celles de l'imagerie dynamique par rehaussement de contraste, les deux approches ne témoignent pas des mêmes phénomènes.

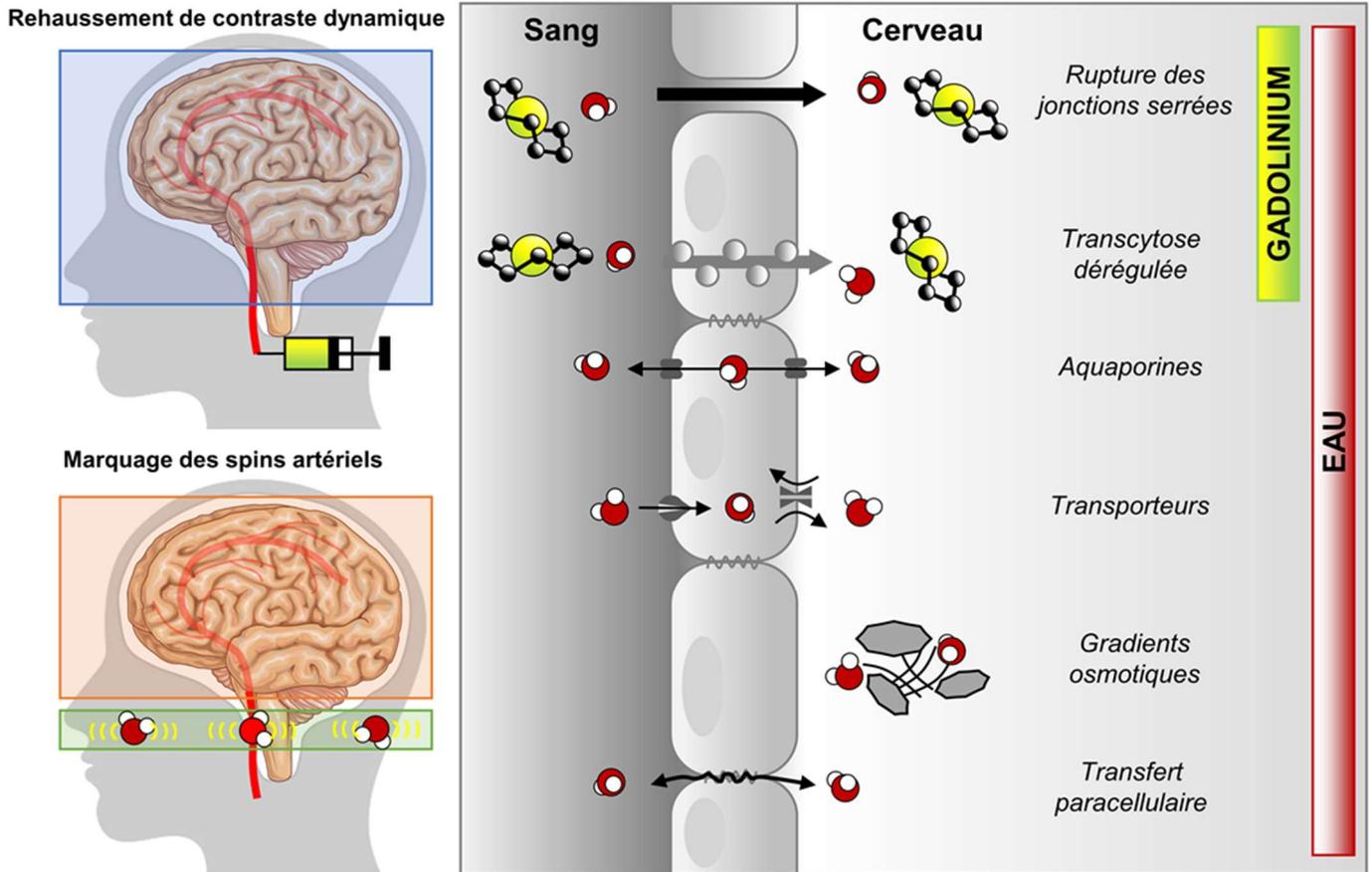


Figure : L'imagerie de la BHE, avec et sans gadolinium. Le rehaussement de contraste dynamique (en haut à gauche) se base sur l'injection d'un agent de contraste afin de calculer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, alors que d'autres méthodes, basées sur le marquage des spins artériels (en bas à gauche), utilisent directement l'eau du sang comme contraste. Le passage des chélates de gadolinium (molécule jaune, à droite) est plus restreint que celui des molécules d'eau (molécule rouge, à droite) et ne peut compter que sur les voies paracellulaires au travers de jonctions serrées rompues ou par la dérégulation de la transcytose, alors que les molécules d'eau peuvent transiter via des canaux spécifiques comme les aquaporines ou accompagner d'autres molécules via des transporteurs. L'eau peut de plus être séquestrée par des groupements ioniques, ce qui amène à des dynamiques différentes de celles du gadolinium (de haut en bas, à droite).

L'importance du trafic d'eau au travers de la BHE a parfois mené, faussement, à la réinterprétation de ce filtre comme la source du liquide céphalo-rachidien. Il faut rappeler ici qu'un transfert d'eau n'est pas nécessairement un transfert de volume. En effet, ce sont les charges ioniques qui, en la séquestrant, maintiennent l'eau d'un côté ou de l'autre d'une membrane. Les transferts étant équilibrés de part et d'autre de la BHE, celle-ci n'est à l'origine que de quelques pourcents de la production du liquide céphalo-rachidien, l'essentiel étant le fait des plexus choroïdes.

Cette notion est critique lorsqu'il s'agit d'interpréter les résultats des imageries. Ainsi, une lésion qui permet le passage de gadolinium dans le tissu peut se traduire par une diminution du trafic d'eau, comme démontré par Rooney *et al.* Dans cette étude portant sur des tumeurs, les auteurs ont interprété leurs résultats comme la cause d'une perturbation des transporteurs d'eau au travers de la membrane, en particulier la pompe Na^+/K^+ (10). Cette

hypothèse, bien que séduisante, reste à confirmer par des méthodes plus précises.

Au-delà de la barrière

Malgré les limitations inhérentes à leur taille et à leur statut de composés exogènes, les agents de contraste à base de gadolinium permettent de rester sur un terrain connu et restent incontournables pour de nombreuses procédures.

Si la sensibilité des techniques basées sur l'eau est leur plus grande force, c'est aussi une faiblesse quand vient l'heure de l'interprétation. Car il ne s'agit pas de détecter un effet pour tirer une conclusion, aussi faut-il savoir en extraire la cause. La multiplicité des transporteurs et des voies que peut emprunter l'eau rend toute conclusion évasive, à moins de rester dans le cadre contrôlé du laboratoire. Pour ne rien arranger, ces techniques sont sensibles à de nombreux paramètres et les implémenter correctement n'est pas à la portée de n'importe quelle

équipe ou scanner. Mais si K_w doit encore faire ses preuves en tant que biomarqueur, elle nous montre qu'il est possible d'ausculter le filtre, au-delà de la barrière.

audrey.chagnot@ed.ac.uk
axel.montagne@ed.ac.uk

Références

- (1) Davson H (1989). Implications of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation E A Neuwelt (ed.),© Plenum Publishing Corporation. pp 27-52.
- (2) Heye AK, et al. (2014) *NeuroImage Clin.* 10:6:262-74.
- (3) Montagne A et al. (2015) *Neuron* 85(2):296-302.
- (4) Verheggen ICM, et al. (2020) *Geroscience* 42(6):1751-1764.
- (5) Freeze WM, et al. (2020) *Neurobiol Aging* 85:113-122.
- (6) Chagnot A, et al. (2021) *Neuroscience* 474:14-29.
- (7) Dickie BR, et al. (2019) *Neuroimage* 184:349-358.
- (8) Ohene Y, et al. (2023) *Fluids and Barriers of the CNS* 20(1):25.
- (9) Sweeney MD, et al. (2019) *Physiol Rev* 99(1):21-78.
- (10) Rooney WD, et al. (2015) *NMR Biomed* (6):607-23.