

L'épendyme, un rôle clé dans le contrôle central de la balance énergétique

FANNY LANGLET

Département des sciences biomédicales, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, Suisse

Introduction

Tout organisme vivant possède la capacité de maintenir son milieu interne à un état de stabilité relative malgré les variations constantes de l'environnement extérieur. Ce procédé biologique, appelé « homéostasie », assure le bon fonctionnement de l'organisme. Un exemple concret de ce concept est l'équilibre énergétique qui implique un ajustement entre les apports et les dépenses d'énergie.

Le système nerveux central et, plus particulièrement en son sein l'hypothalamus, joue un rôle essentiel dans la régulation de la balance énergétique. En effet, cette région cérébrale abrite des populations neuronales capables de percevoir l'état physiologique de l'organisme et de déclencher des réponses adaptées en cas de déséquilibre. Pour ce faire, l'hypothalamus détecte les signaux métaboliques circulants (hormones, nutriments, cytokines), intègre leur information et régule en retour le comportement alimentaire, le système nerveux autonome et le système neuroendocrinien.

Néanmoins, les neurones ne sont pas les seuls acteurs dans ce processus : l'organisation hypothalamique est bien plus complexe et fait intervenir différents types cellulaires, notamment la glie composée d'astrocytes, de tanocytes, de cellules épendymaires, d'oligodendrocytes et de microglie. En interagissant avec les neurones, ces cellules gliales remplissent de multiples fonctions de soutien essentielles au bon fonctionnement hypothalamique et régulent *de facto* la balance énergétique. Parmi cette glie se distinguent les épendymocytes.

Neuroanatomie du troisième ventricule

L'hypothalamus s'organise autour du troisième ventricule, qui est tapissé d'un neuroépithélium unistratifié

particulier constitué d'épendymocytes incluant à la fois des cellules épendymaires cuboïdales et des tanocytes (Figure 1). Les premières sont majoritaires : bien que pouvant présenter de légères variations anatomiques, ces cellules épendymaires cuboïdales possèdent en leur pôle apical des cils dont le mouvement synchronisé permet la circulation du liquide cérébro-rachidien dans le système ventriculaire et ainsi la régulation des échanges avec le tissu cérébral. Elles présentent également des microvillosités et des vésicules de sécrétion permettant les échanges avec le liquide cérébro-rachidien, le maintien de son homéostasie et ainsi une fonction

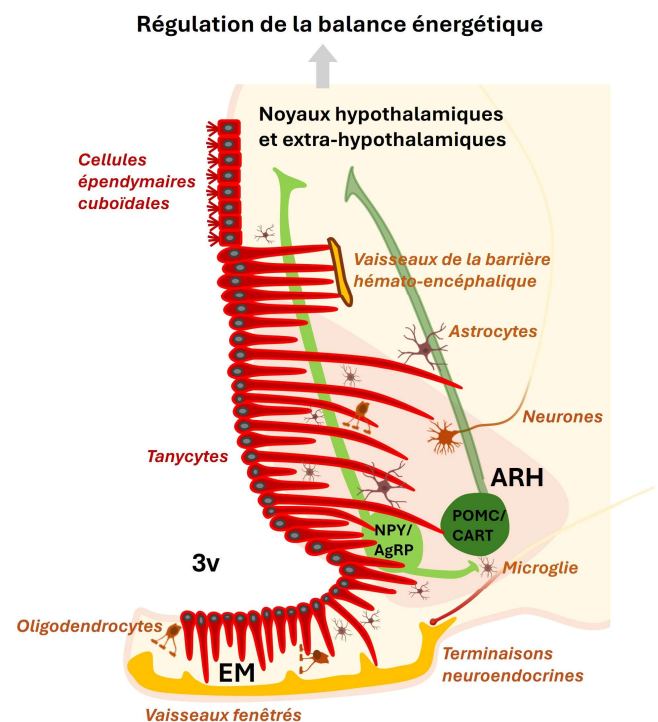


Figure 1: L'épendyme du troisième ventricule et son intégration dans le réseau cellulaire hypothalamique. EM= éminence médiane; ARH= noyau arqué hypothalamique; 3v= troisième ventricule

neuronale saine. À l'inverse, les tanycytes sont des cellules épendymaires hautement spécialisées présentes dans quelques régions restreintes appelées les organes circumventriculaires. Les tanycytes sont des cellules longiformes avec un corps cellulaire formant le mur ventriculaire et un long et unique prolongement s'étendant dans le parenchyme cérébral. Leur pôle apical présente des microvillosités et des vésicules de sécrétion mais peu (un ou deux) voire pas de cils, ce qui ralentit le flux du liquide cérébro-rachidien dans ces régions et favoriserait les échanges avec le tissu cérébral. Leur prolongement cytoplasmique contacte quant à lui les vaisseaux cérébraux, formant un « pont » entre le compartiment sanguin et le compartiment ventriculaire, mais également tout autre type cellulaire présent sur son chemin dans le parenchyme : des interactions ont notamment été décrites récemment avec les neurones, les astrocytes ou encore la microglie.

Depuis une dizaine d'année, nombre d'études montrent le rôle essentiel de cet épendyme dans la régulation de la balance énergétique, faisant de lui une nouvelle cible stratégique pour soigner les maladies métaboliques.

Cellules épendymaires cuboïdales et le contrôle de la balance énergétique

Les études portant sur les cellules épendymaires cuboïdales et le métabolisme sont encore limitées, mais différents éléments laissent suggérer leur implication dans le contrôle de la balance énergétique. Notamment, des expériences de séquençage des ARNm sur cellules épendymaires isolées par cytométrie de flux (FACS) indiquent une régulation différentielle de l'expression génique des cellules épendymaires cuboïdales en réponse à la mise à jeun chez la souris. Ce changement d'expression génique entraîne une augmentation de leur hétérogénéité avec le passage de deux sous-populations en condition basale à quatre durant le jeûne. Certaines voies métaboliques se retrouveraient également activées, comme celle de synthèse des acides gras (1), suggérant des changements d'utilisation de substrats énergétiques en fonction de l'état métabolique.

Une autre étude a également montré qu'un peptide orexigène, l'hormone de mélan-concentration (MCH), peut contrôler la fréquence des battements ciliaires des épendymocytes du troisième ventricule et ainsi influencer le flux du liquide cérébro-rachidien. L'absence du récepteur à la MCH chez la souris (*Mchr1* KO) abolit cet effet et provoque une augmentation du volume ventriculaire. Ces résultats suggèrent que le flux du liquide cérébro-rachidien pourrait être ajusté en fonction de l'état énergétique par des changements locaux de molécules métaboliques et neurohormonales (2).

Finalement, l'action centrale de l'hormone intestinale de satiété, le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), impliquerait l'épendyme du troisième ventricule. En effet, un analogue du GLP-1, l'exendin-4, provoque une augmentation de l'IL-6 dans l'hypothalamus pour réduire la prise alimentaire chez la souris : la suppression du récepteur de l'IL6 le long du troisième ventricule bloquant cet effet, l'épendyme serait une cible indirecte de l'exendin-4 via l'IL6 (3).

Ces différentes études suggèrent un rôle important des cellules épendymaires cuboïdales dans le contrôle de la balance énergétique : d'autres études sont ainsi plus que jamais nécessaires pour établir les fonctions exactes et les mécanismes sous-jacents.

Tanycytes de l'hypothalamus médiobasal et le contrôle de la balance énergétique

Les tanycytes sont les cellules épendymaires les plus décrites dans le contexte de la régulation de la balance énergétique. Cela découle de leur position avantageuse dans le cerveau à l'interface entre la circulation sanguine, le liquide céphalo-rachidien et le parenchyme hypothalamique. En effet, les tanycytes bordent le bas du troisième ventricule et envoient leur prolongement dans le noyau arqué hypothalamique, un centre intégrateur crucial pour le contrôle de la balance énergétique, et dans l'éminence médiane, un organe circumventriculaire caractérisé par la présence de vaisseaux fenêtrés facilitant les échanges sang-cerveau (4). De par cette position et ses nombreux contacts avec les différents types cellulaires de la région, les tanycytes constituent un maillon central dans le contrôle de la balance énergétique via trois grandes fonctions : le contrôle des échanges sang-hypothalamus, la détection des signaux métaboliques circulants (nutriments, hormones, cytokines) et la modulation de l'activité neuronale.

Les tanycytes contrôlent tout d'abord les échanges à l'interface hémato-hypothalamique, en particulier dans l'éminence médiane. À cet endroit, les vaisseaux sanguins sont fenêtrés, dépourvus de barrière hémato-encéphalique, ce qui relocalise la barrière sang-cerveau au niveau du pôle apical des tanycytes, le long de l'épendyme. Grâce à cette caractéristique, les tanycytes régulent l'accès des signaux métaboliques (comme le glucose ou la leptine) au cerveau, soit par transcytose à travers l'épendyme (5), soit par diffusion passive vers le noyau arqué (4). Les tanycytes sont aussi capables de détecter les variations des signaux métaboliques, tels que le glucose, les acides aminés ou encore la leptine (6). Ces détecteurs entraînent une augmentation intracellulaire de calcium se répandant sous forme de vague calcique le long du ventricule et des prolongements tanycytaires (7).

Enfin, les tanocytes régulent la fonction neuronale en modulant leur voix de signalisation, leur expression génique et leur activité électrique (8,9). Lorsque les fonctions tanocytaires sont altérées ou stimulées par des approches génétiques ou pharmacologiques, sont observées systématiquement des modulations des fonctions neuronales associées à des conséquences physiologiques sur la prise alimentaire, la dépense énergétique et l'homéostasie du glucose (4,5,9). Par exemple, l'activation des tanocytes par optogénétique dépoliarise les neurones orexigènes NPY/AgRP induisant une hyperphagie (9). La majorité des études portent sur une modulation des neurones orexigènes AgRP/NPY et anorexigènes POMC/CART, mais d'autres populations neuronales pourraient également être ciblées.

Ces différents rôles joués par les tanocytes dans le contrôle de la balance énergétique reposent sur leur grande hétérogénéité. En effet, les tanocytes ventraux (ou β) situés dans l'éminence médiane présentent un profil d'expression génique spécifique (par exemple, *Vegf*, *Adm*), ce qui leur permet de jouer un rôle clé dans la régulation de la perméabilité vasculaire et des échanges sang-cerveau. En revanche, les tanocytes dorsaux (ou α) au niveau des noyaux hypothalamiques expriment d'autres gènes (comme *Nrxn1*), facilitant ainsi les interactions avec les neurones (1). De plus, les tanocytes font preuve d'une grande plasticité moléculaire et fonctionnelle pour réguler adéquatement la physiologie en fonction de l'état métabolique de l'individu (1,4). Cette plasticité (Figure 2) est particulièrement remarquable

étant donné que les tanocytes sont capables de modifier leur profil d'expression génique (et ainsi leurs fonctions) selon l'état énergétique. Par exemple, le phénotype "tanocyte β " peut s'étendre au noyau arqué en période de jeûne : ces tanocytes augmentent leur expression de *Vegf* et contactent désormais des vaisseaux fenêtrés (4). De même, les fonctions liées au métabolisme lipidique sont principalement observées dans les tanocytes dorsaux, mais apparaissent dans les tanocytes ventraux en période de jeûne (1).

Finalement, cette plasticité des fonctions tanocytaires se retrouve compromise lors de déséquilibres énergétiques pathologiques tels que l'obésité et le diabète. En effet, quelques études ont montré que les fonctions tanocytaires sont altérées dans ces conditions, perturbant ainsi les fonctions neuronales (5). Par exemple, neuf semaines de régime riche en graisses altèrent le transport par transcytose de la leptine dans les tanocytes : l'hormone reste ainsi bloquée au niveau de l'éminence médiane et n'induit plus d'activation neuronale via pSTAT3 au niveau du noyau arqué (5). Cependant, une restauration des fonctions tanocytaires, impliquant notamment l'activation de la voie de signalisation ERK, semblerait suffisante pour provoquer une rémission de l'obésité (5) ou du diabète (10).

Pour résumer, l'épendyme joue un rôle crucial dans la régulation de la balance énergétique en agissant comme une interface entre le liquide céphalorachidien, les neurones et la circulation sanguine. Sa grande hétérogénéité cellulaire et fonctionnelle lui permet d'accomplir de multiples tâches, tandis que sa plasticité remarquable lui permet d'ajuster ses nombreuses fonctions aux besoins physiologiques de l'individu.

fanny.langlet@unil.ch

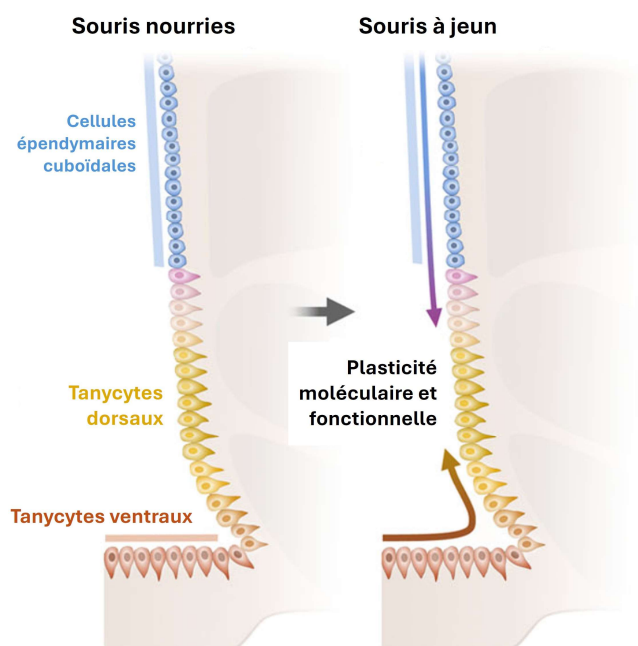


Figure 2 : La plasticité fonctionnelle des tanocytes. Lors de la mise à jeun, l'expression génique des tanocytes ventraux et des cellules épendymaires cuboïdales peut s'étendre dorsalement (flèche marron) et ventralement (flèche bleue/violette), réorganisant les fonctions tanocytaires le long de l'épendyme.

Références

- (1) Brunner, M. et al. (2024) Nat. Commun. 15, 6604
- (2) Conductier, G. et al. (2013) Nat. Neurosci. 16, 845–847
- (3) Shirazi, R. et al. (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110, 16199–16204
- (4) Langlet, F. et al. (2013) Cell Metab. 17, 607–617
- (5) Bolland, E. et al. (2014) Cell Metab. 19, 293–301
- (6) Duquenne, M. et al. (2021) Nat. Metab. 3(8):1071-1090
- (7) Frayling, C. et al. (2011) J. Physiol. 589, 2275–2286
- (8) Lhomme, T. et al. (2021) J. Clin. Invest. 140521 doi:10.1172/JCI140521.
- (9) Bolborea, M., et al. (2020) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 117(25):14473-14481..
- (10) Brown, J. M. et al. (2021) iScience 24, 102944