

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

La barrière hémato-encéphalique

Bien qu'on attribue les premières expériences sur la barrière hémato-encéphalique à Paul Ehrlich et Edwin Goldman, les notions des concepts de protection cérébrale et de restriction de la vascularisation cérébrale remontent à la fin du 17^e siècle par la publication d'une monographie intitulée : *The Anatomy of the Brain. Containing its Mechanism and Physiology; Together with some New Discoveries and Corrections of Ancient and Modern Authors Upon that Subject. To which is annexed a particular Account of Animal Functions and Muscular Motion* du médecin anglais Humphrey Ridley. Ridely, sans parfaitement saisir la nature de son observation, fut le premier à constater l'imperméabilité relative des vaisseaux cérébraux lors d'expériences de dissections anatomiques (Liddelow 2011). Cependant, c'est en 1885 que Paul Ehrlich, un chimiste/neuroanatomiste allemand, constata qu'à la suite d'injections systémiques de colorants hydrosolubles, tous les organes étaient colorés à l'exception du cerveau et de la moelle épinière (Ehrlich 1885). Cependant, il conclut que les colorants pouvaient avoir des affinités variables pour les différents organes de l'animal (Liddelow 2011).

Quelques années après la découverte d'Ehrlich, Arthur Biedl et Rudolf Kraus menèrent des expériences avec l'acide gallique. Ils observèrent qu'une injection du composé en périphérie n'engendrait pas d'effet secondaire, mais que son application directe au cerveau était fortement neurotoxique (Biedl et al. 1898). En 1900, Max Lewandowsky, suite au postulat de Charles Smart Roy et Charles Scott Sherrington sur le mécanisme intrinsèque que posséderait le cerveau pour contrôler les variations locales de l'activité, fut le premier à élaborer le concept de barrière hémato-encéphalique (Fricker et al. 2014). Les résultats qu'il obtenu suite à l'administration de ferrocyanure de potassium par voie systémique et intrathécale lui permirent, d'émettre un postulat sur la fonction de la vascularisation cérébrale comme quoi celle-ci limiterait l'entrée de certaines molécules au cerveau.

Quelques années plus tard, Edwin Goldman poursuivit les travaux d'Ehrlich sur la BHE, mais à l'inverse de celui-ci, il procéda à l'injection du colorant directement dans le liquide céphalo-rachidien (Liddelow 2011). Ces expériences lui permirent de faire des observations surprenantes. En injectant du bleu de Trypan dans l'espace subarachnoïdien, il observa que le colorant arrivait à marquer le cerveau, mais sans toucher les organes en périphérie (Bradbury 1993) . Ainsi, il démontra clairement la compartimentation entre le cerveau et le reste de l'organisme et émit lui aussi l'hypothèse de la présence d'une barrière restreignant l'accès au cerveau des substances neurotoxiques.

Bien que cette barrière fût officiellement nommée barrière hémato-encéphalique par Lina Stern au début des années 20 (Vein 2008), ce n'est que vers la fin des années 60 que des expériences de microscopie électronique menées par Reese et Karnovsky permirent de comprendre comment la BHE pouvait restreindre l'entrée de nombreuses substances au cerveau (Karnovsky 1967, Reese et al. 1967). Suite à l'injection intraveineuse de peroxydase de raifort et de l'observation des cerveaux par microscopie électronique, ils effectuèrent des observations clés sur la structure de la BHE. Tout d'abord, ils remarquèrent que l'enzyme entraînait dans l'espace interendothélial, mais était incapable de le traverser (Reese et al. 1967). De plus, ils observèrent aussi une différence singulière quant à l'apparence des jonctions serrées entre les cellules endothéliales formant les capillaires cérébraux (CECCs). En effet, ils découvrirent que les jonctions serrées des CECCs étaient beaucoup plus denses que celles retrouvées ailleurs dans l'organisme (Karnovsky 1967, Reese et al. 1967). Ils qualifièrent ces jonctions serrées de jonctions « fermées » et conclurent que les propriétés de barrière des CECCs étaient dues principalement à l'étanchéité de ces jonctions. De plus, ils remarquèrent aussi une très faible quantité de vésicules de pinocytoses et émit l'hypothèse que les molécules essentielles au cerveau comme le glucose traversent les cellules endothéliales via des transporteurs ou des pompes ioniques. Le tableau I offre un bref résumé des découvertes importantes sur la BHE.

Tableau 1 : Découvertes importantes dans la recherche sur la barrière hémato-encéphalique

Année	Découvertes et concepts
1885	1 ^{ère} expérience sur la barrière hémato-encéphalique par Paul Erlich. Suite à l'injection systémique d'un colorant bleu, observation d'une coloration de tous les organes à l'exception du cerveau et de la moelle épinière
1890	Charles Smart Roy et Charles Scott Sherrington émettent l'hypothèse que le cerveau posséderait un mécanisme intrinsèque selon quoi l'irrigation vasculaire serait modulée en réponse aux variations locales d'activité
1898	Arthur Bield et Rudolf Kraus concluent que l'administration systémique d'acide gallique ne causait pas de neurotoxicité. Par contre, l'injection intracérébrale engendrerait des effets neurotoxiques importants
1900	Premier postulat sur l'existence potentielle d'une barrière entre la circulation sanguine et le tissu neuronal par Max Lewandosky
1913	Expériences d'Edwin Goldman: comparaison injections intrathécales (coloration du cerveau) versus injections systémiques (coloration de tous les organes sauf le cerveau). Définition du concept de barrière hémato-encéphalique
1921-1922	Caractérisation de la barrière hémato-encéphalique comme étant le compartiment formé par la vascularisation cérébrale. Officialisation du terme barrière hémato-encéphalique pour nommer la vascularisation cérébrale par Lina Stern
1967	Visualisation des propriétés de restriction de la barrière hémato-encéphalique. Démonstration de la présence des jonctions serrées par microscopie électronique
1969	Première caractérisation des jonctions serrées entre les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique en microscopie électronique

Les principales composantes de la BHE

Au cours des 100 dernières années, la vision des scientifiques face à la BHE a beaucoup évolué. La BHE, qui au commencement était vue principalement et simplement comme une barrière physique limitant l'entrée de molécules au cerveau, est maintenant considérée comme une interface dynamique rebaptisée «unité neurovasculaire» (UNV) (Figure 1). L'appellation UNV souligne

l'importance de la signalisation et des interactions moléculaires entre les différentes composantes de la BHE pour le maintien de l'intégrité de celle-ci (Lok et al. 2007, VanGilder et al. 2011, Zhao et al. 2015, Wevers et al. 2016).

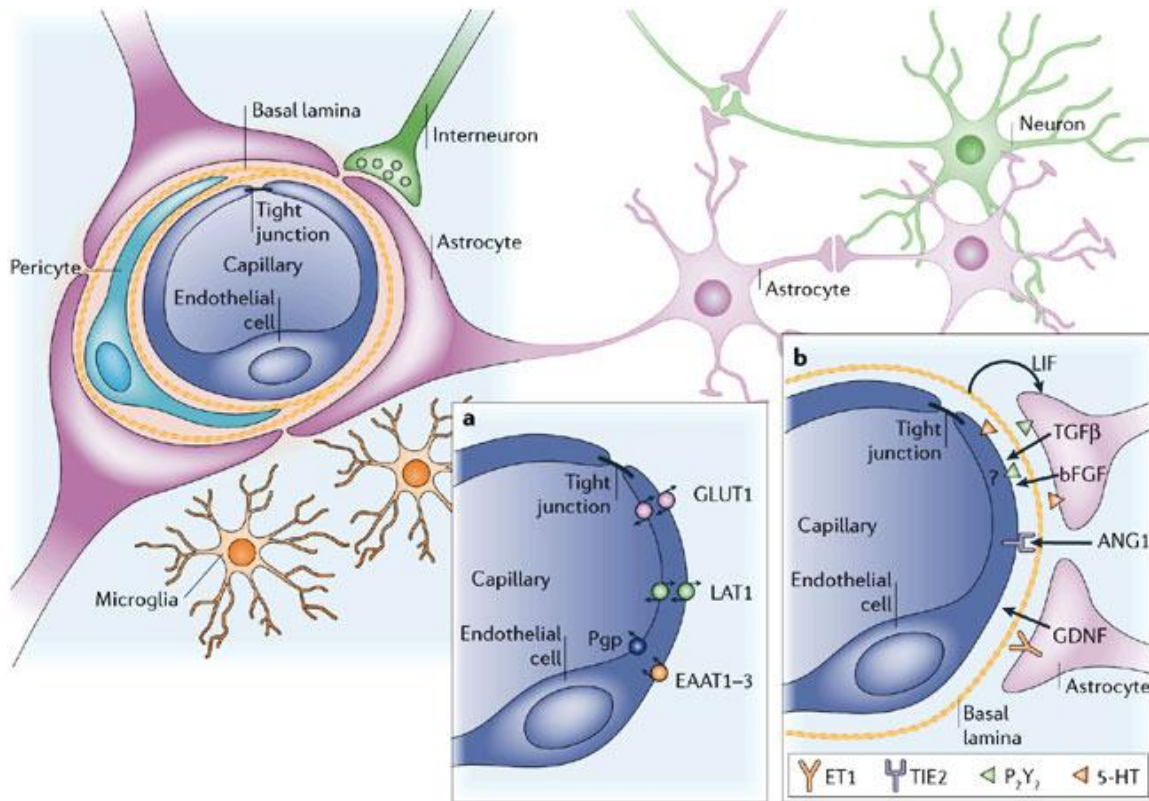


Figure 1 : Représentation schématique de la barrière hémato-encéphalique.
Adaptée de Abbott et al. 2006

Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales formant les capillaires cérébraux (CECCs) servent non seulement de barrière physique contre les substances exogènes, mais jouent aussi un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie cérébrale (Risau et al. 1990, Persidsky et al. 2006). Les CECCs diffèrent considérablement des autres cellules endothéliales présentes ailleurs dans l'organisme. Les caractéristiques uniques des CECCs confèrent à la BHE une grande partie de son étanchéité par leur faible degré de pinocytose et l'absence de fenestration due à la présence des jonctions serrées (Brightman et al. 1969). De plus, les CECCs se distinguent aussi par leur forte activité métabolique. En effet, l'endothélium cérébral possède un grand contenu en mitochondries (Oldendorf 1977, Coomber et al. 1985) et est enrichi d'enzymes (Williams et al. 1980), créant ainsi une seconde

barrière, exposant ainsi plusieurs molécules pouvant diffuser passivement à une dégradation métabolique. Par exemple, la présence d'enzymes telles la γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), la phosphatase alcaline, l'adénylate cyclase et la guanylate cyclase permettent le métabolisme de solutés en provenance du sang (Goldstein et al. 1986, Meyer et al. 1990).

Les CECCs sont aussi directement impliquées dans le maintien de l'intégrité vasculaire via la sécrétion de diverses molécules jouant un rôle dans la contraction des vaisseaux sanguins. Plus précisément, la balance entre les taux d'endothelin-1 (ET-1) et de monoxyde d'azote (eON) produit par les CECCs est essentielle à l'homéostasie vasculaire (Yakubu et al. 1999, Salani et al. 2000, Yakubu et al. 2007). Une production importante d'ET-1 suite à un stress comme l'hypoxie peut entraîner une diminution locale du débit sanguin cérébral (Mamo, 2014 #442, Tabatabaei et al. 2014). À l'inverse, l'eON agirait plutôt comme un agent vasodilatateur et jouerait aussi un rôle d'inhibiteur pour l'agrégation plaquettaire (Fukumura et al. 2006). Des études ont observé une augmentation des niveaux de la protéine précurseur de l'amyloïde (PPA) et de BACE-1, l'enzyme responsable du clivage de PPA en amyloïde β ($A\beta$), chez des souris déficientes en monoxyde d'azote synthétase (Austin et al. 2010, Austin et al. 2013).

Les CECCs exercent aussi une fonction paracrine et seraient étroitement impliquées dans la survie neuronale et l'angiogenèse (Li et al. 2009), car elles peuvent sécréter des facteurs neurotrophiques (FNts) comme le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), l'*insuline-like growth factor* (IGF-1) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Shimizu et al. 2012). Ces FNts jouent des rôles importants dans la plasticité synaptique, la neurogenèse ainsi que la survie et la prolifération des cellules endothéliales respectivement (Lichtenwalner et al. 2001, Nowacka et al. 2012, Suliman et al. 2013).

On retrouve aussi au sein de l'endothélium cérébral une grande concentration de transporteurs spécialisés permettant de réguler le transport de métabolites énergétiques, des nutriments et des ions (Drewes 2001). Certains transporteurs présents sur les CECCs sont aussi impliqués dans la clairance de métabolites neurotoxiques (Abbott et al. 1996). Les systèmes de transport via la BHE représentent à eux seuls un vaste domaine de recherche. Une section de la présente thèse leur a d'ailleurs été consacrée où ils seront discutés plus en détail.

Les jonctions intercellulaires

Les jonctions intercellulaires des CECCs forment un complexe multiprotéique dynamique lié au cytosquelette d'actine (Bauer et al. 2014) (Figure 2). De plus, l'étanchéité de la BHE est en grande partie due à la présence de ces jonctions uniques, composées de jonctions adhérentes ainsi que de jonctions serrées (Wolburg et al. 2002, Vorbrodt et al. 2004).

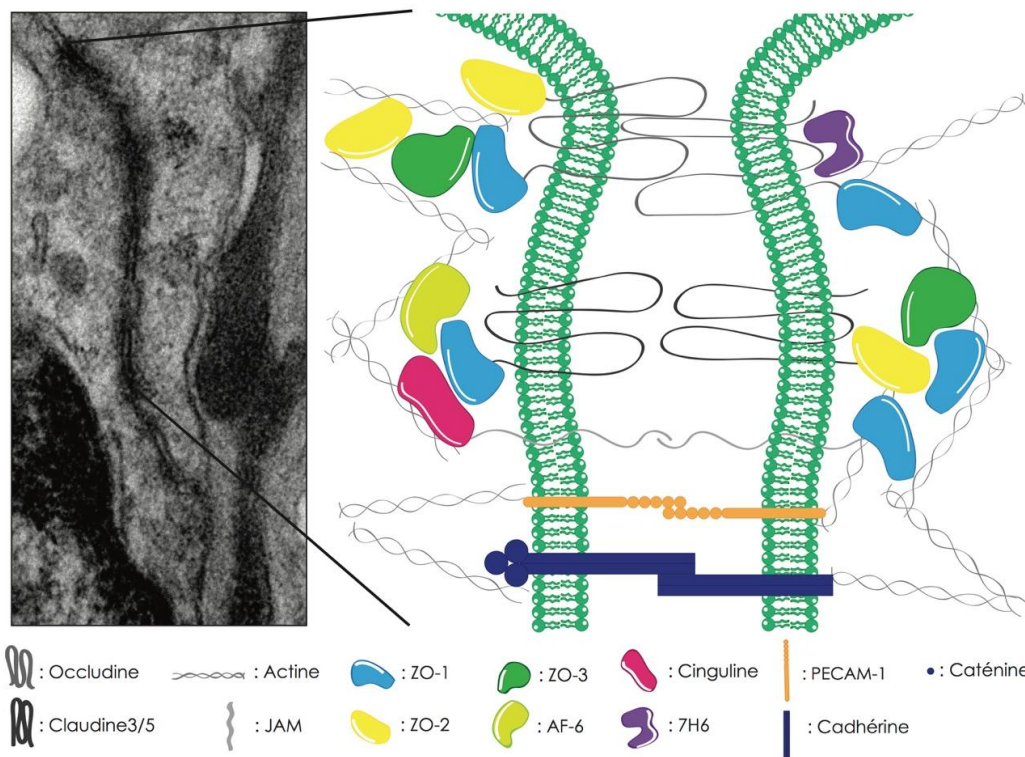


Figure 2: Base de l'organisation moléculaire des jonctions intercellulaires de la barrière hémato-encéphalique.

Sarah Paris-Robidas©

Les jonctions serrées

Les jonctions serrées présentes au niveau de la vascularisation cérébrale confèrent la caractéristique clé de la BHE en restreignant la diffusion paracellulaire de nombreux petits solutés polaires et des macromolécules (Wolburg et al. 2009, Abbott et al. 2010). Ces jonctions possèdent une structure complexe et sont composées principalement de trois types de protéines membranaires : les claudines (Mineta et al. 2011), les occludines (Furuse et al. 1993, McCarthy et al. 1996), certains membres de

la famille des *junctional adherence molecules* (JAMs)) (Martin-Padura et al. 1998, Williams et al. 1999). De plus, des protéines adaptatrices de la famille de protéines zonula occludens (ZO) (Bazzoni et al. 2000, Ebnet et al. 2000, Umeda et al. 2006) ainsi que la protéine cinguline (Stevenson et al. 1986, Citi et al. 1989) et 7H6 (Kniesel et al. 2000) jouent aussi un rôle important dans la structure des jonctions serrées. Ces interactions protéiques permettent la liaison et le contrôle de la dynamique du cytosquelette d'actine ainsi que le transport paracellulaire via des molécules de signalisation cellulaire (Mitic et al. 2000, Ballabh et al. 2004).

Les jonctions adhérentes

On retrouve les jonctions adhérentes tout juste au-dessous des jonctions serrées. Les jonctions adhérentes participent au maintien de l'intégrité de la BHE et sont essentielles à la formation des jonctions serrées.

La composante principale des jonctions adhérentes endothéliales est la protéine VE-(*vascular endothelial*) cadhérine (Lampugnani et al. 1995). Il s'agit d'une protéine dépendante du calcium qui régule l'adhésion cellulaire via des interactions homophiles avec les domaines extracellulaires des protéines situées sur les cellules adjacentes (Takeichi 1991, Kobiela et al. 2004). Pour assurer la stabilisation des jonctions adhérentes, le domaine C-terminal cytoplasmique de VE-cadhérine se lie aux protéines caténines (β -caténine, α -caténine et γ -caténine) qui sont reliées au cytosquelette d'actine (Wolburg et al. 2009, Harris et al. 2010). Cette liaison au cytosquelette d'actine ferait intervenir plusieurs protéines comme vinculine et α -actinine (Kobiela et al. 2004).

Les astrocytes

Les astrocytes sont des cellules dont les projections recouvrent plus de 95% de la partie abluminale de la vascularisation cérébrale (Kacem et al. 1998, Abbott et al. 2006). Ce contact physique avec l'endothélium cérébral permet d'ailleurs aux astrocytes d'être impliqués dans la formation de la BHE ainsi que dans le maintien de ses fonctions. Une perte de contact avec les pieds astrocytaires engendrerait une augmentation significative de la taille des vaisseaux sanguins (Ma et al. 2012). De plus, plusieurs études ont démontré que la coculture d'astrocytes ou l'ajout de milieu enrichi en facteurs astrocytaires engendrait un phénotype de BHE sur différentes lignées de cellules

endothéliales en favorisant la formation des jonctions serrées et du même coup en augmentant la résistance électrique paracellulaire (Janzer et al. 1987, Hayashi et al. 1997, Sobue et al. 1999). Les mécanismes moléculaires par lesquels les astrocytes influenceraient l'intégrité de la BHE sont encore mal compris. Par contre, de nombreuses études ont identifié différents facteurs solubles jouant un rôle sur la perméabilité de la microvasculature cérébrale comme le *transforming growth factor- β* (TGF- β) (Tran et al. 1999), le *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF) (Igarashi et al. 1999), le *basic fibroblast growth factor* (bFGF) (Sobue et al. 1999) ainsi que l'interleukine 6 (IL-6) (Abbott 2002). Récemment, les membres de la famille des Hedgehog ont aussi été identifiés comme étant impliqués dans la régulation de la BHE (Alvarez et al. 2011b).

Les péricytes

Les péricytes sont des cellules périvasculaires enveloppant de manière irrégulière l'endothélium cérébral. Cette proximité avec les CECCs leur permettrait d'exercer un contrôle étroit sur la dynamique de la BHE (Hori et al. 2004, Daneman et al. 2010). En effet, les péricytes seraient d'une part impliqués dans la régulation du diamètre des capillaires, du débit sanguin cérébral ainsi que de la sécrétion et du maintien des niveaux de certaines protéines de la matrice extracellulaire (Keaney et al. 2015). La présence des péricytes serait d'autre part essentielle à l'établissement des propriétés de la BHE (Daneman et al. 2010, Obermeier et al. 2013). Les péricytes seraient recrutés par les CECCs par la sécrétion du facteur PDGFR β (*platelet-derived growth factor*) (Daneman et al. 2010, Obermeier et al. 2013). La présence et la prolifération des péricytes permettraient de diminuer le trafic transendothélial ainsi que d'inhiber chez les CECCs l'expression de plusieurs molécules impliquées dans l'infiltration cérébrale des cellules immunitaires (Daneman et al. 2010, Obermeier et al. 2013).. De plus, des études chez des souris invalidées pour le gène *Pdgfr β* ont démontré qu'une perte de péricytes engendrerait des microhémorragies, une dysfonction des jonctions serrées, une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi qu'une mort précoce des embryons (Lindahl et al. 1997, Daneman et al. 2010). La perte de péricytes a aussi de graves conséquences sur l'intégrité de la BHE chez les souris adultes. Les souris dont le gène *Pdgfr β* a été invalidé à l'âge adulte présentent une dysfonction importante de la BHE. On observe chez ces souris une diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées (Bell et al. 2010) et une augmentation des taux de transcytose (Armulik et al. 2010). De plus, plusieurs études *in vivo* et *ex vivo* suggèrent que les péricytes seraient capables de réguler de manière locale le débit sanguin cérébral en réponse à un

stimulus provenant des neurones (Sweeney et al. 2016). Plus précisément, des études utilisant des péricytes bovins de la rétine (Helbig et al. 1992) et des tranches de cervelet provenant du rat et des explants rétiens (Peppiatt et al. 2006, Hall et al. 2014) ont montré que la norépinephrine conduit à la contraction des péricytes et à la diminution du diamètre des capillaires. Certains neurotransmetteurs comme le GABA, le glutamate et la dopamine peuvent à l'inverse mener à la relaxation des péricytes (Li et al. 2001, Hall et al. 2014).

Les péricytes ont longtemps été considérés comme des joueurs peu actifs au sein de la BHE. Cependant, les études menées au cours des dernières leur confèrent maintenant un rôle capital dans le maintien de l'intégrité de l'UNV. Selon de nombreuses publications, il est suggéré que les péricytes pourraient être une cible thérapeutique intéressante pour contrôler la croissance des tumeurs cérébrales et pour améliorer la santé neurovasculaire ainsi que stabiliser la BHE dans la maladie d'Alzheimer (MA) ainsi que potentiellement dans plusieurs autres maladies neurodégénératives (Sweeney et al. 2016).

La lame basale

La lame basale (LB) est une membrane extracellulaire recouvrant les cellules endothéliales et les péricytes (Farkas et al. 2001). Elle composée de protéines structurales sécrétées par les astrocytes, les péricytes ainsi que les CECCs. La membrane basale est formée de 3 couches distinctes dont les principales composantes sont d'origine endothéliale (lamina rara interna), d'origine gliale (lamina rara externa) ou d'un mélange des deux (lamina densa) (Perlmutter et al. 1990, Farkas et al. 2001). Les couches interne et externe de la LB sont principalement composées de laminines et de protéoglycans. On retrouverait les laminines-4 et -5 au niveau de la couche endothéliale, alors que la couche astrocytaire exprimerait les laminines-1 et -2 (Engelhardt et al. 2009). La couche intermédiaire de la LB serait composée en majeure partie par la protéine collagène IV (Engelhardt et al. 2009). La LB joue principalement un rôle de soutien au niveau de la BHE (Goldstein et al. 1986). Elle permet l'ancrage des CECCs via l'interaction du collagène et des laminines avec les récepteurs des intégrines (Keaney et al. 2015). De plus, de récentes études ont aussi démontré que la lame basale serait impliquée dans les mécanismes de régulation de la BHE. De plus, il a été démontré que des protéines sécrétées par les astrocytes comme la laminine seraient impliquées dans la différenciation des péricytes et une altération dans les niveaux d'expression de cette protéine induirait

un phénotype contractile chez les péricytes, ce qui mènerait à une diminution de l'expression aquaporine-4 (AQP-4) et des protéines des jonctions serrées (Menezes et al. 2014, Yao et al. 2014).

Selon certaines publications, la LB serait intimement impliquée dans la clairance des solutés du cerveau. Des études de microscopie électronique ont permis de démontrer qu'il existe de très fins interstices remplis de liquide interstitiel (LIS) entre les composantes de la BHE et le système nerveux (Figure 3). Ces interstices sont interconnectés et ce réseau forme l'espace extracellulaire du cerveau qui entre en contact direct et continu avec la LB (Bakker et al. 2016). La formation du LIS est dépendante du transport actif et de la diffusion des solutés à travers la BHE (Abbott 2004, Bakker et al. 2016). De plus, la structure moléculaire de la LB pourrait directement influencer la composition du LIS. En effet, certains composants de la LB riches en résidus carboxyles, hydroxyles et sulfates attireraient davantage l'eau et les cations comme le sodium (Bakker et al. 2016). Ainsi une altération de la LB pourrait influencer la formation du LIS. De plus, l'espace extracellulaire représente un mécanisme de clairance des substances toxiques pour le cerveau (A β , toxines liposolubles, etc.) (Weller et al. 2009, Tarasoff-Conway et al. 2015). En utilisant des traceurs, certaines études ont observé que le mouvement de l'eau et des solutés composants le LIS entraîne la formation d'un courant le long de la membrane basale des capillaires (Preston et al. 2003, Carare et al. 2008, Hawkes et al. 2014). Par la suite, le LIS serait drainé vers les artères cérébrales pour être dirigé vers les artères des méninges et éventuellement atteindre les ganglions lymphatiques du cerveau (Hawkes et al. 2014). Une publication récente a observé une augmentation de la dimension de l'espace extracellulaire de 60% lors de la phase nocturne des animaux, ce qui suggère que cette clairance serait potentialisée durant le sommeil (Xie et al. 2013). De plus, le drainage du LIS pourrait aussi être affecté dans les maladies neurodégénératives. Une étude dans un modèle murin de la MA, la souris APP, suggère qu'il y aurait une réduction de la diffusion via l'espace extracellulaire dans ce modèle animal (Mueggler et al. 2004). De plus, cette étude a aussi observé que problème de drainage était particulièrement important dans les régions corticales touchées plus sévèrement par des dépôts vasculaires d'A β en comparaison avec des régions, comme le striatum, qui sont moins affectées (Mueggler et al. 2004). Ces données suggèrent donc que ce système de clairance en lien étroit avec la LB aurait une influence notable sur la santé cérébrale.

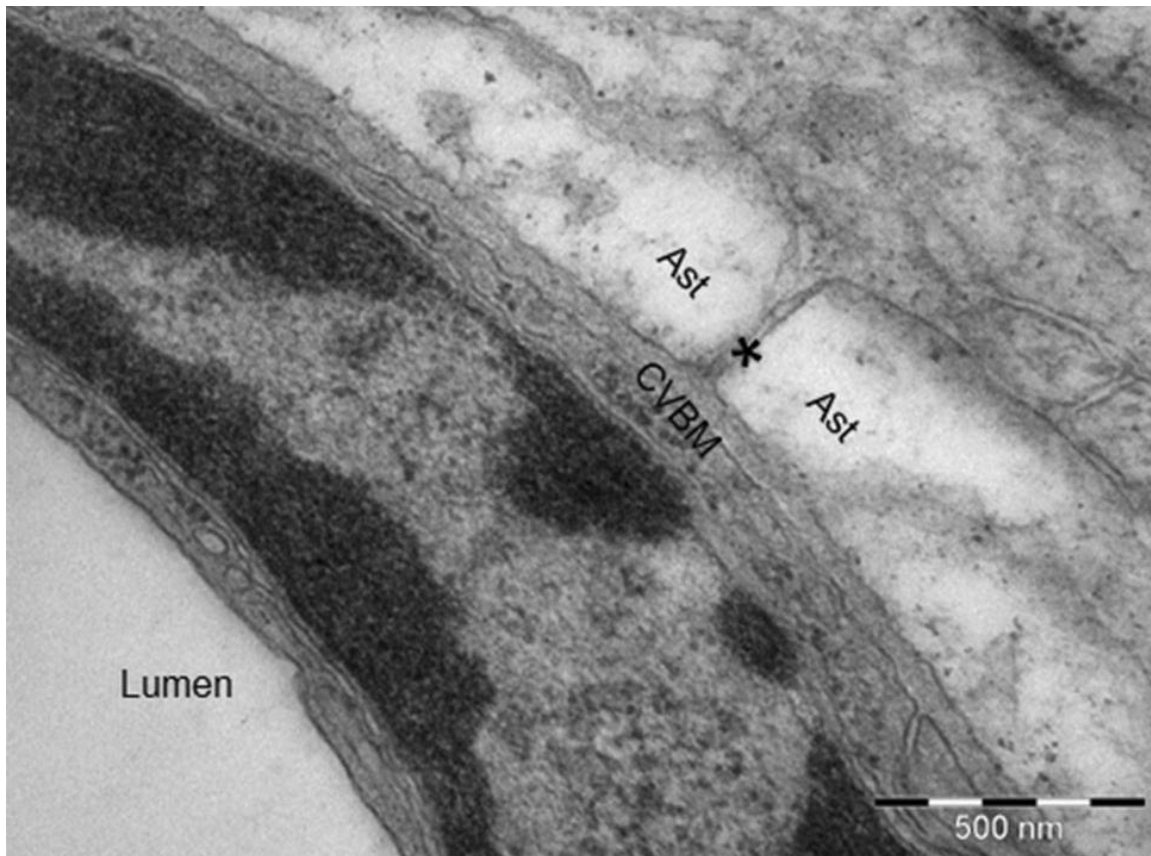


Figure 3: Image de microscopie électronique montrant la continuité entre l'espace extracellulaire et la lame basale d'un capillaire cérébral.

L'espace extracellulaire entre les pieds des astrocytes est identifié à l'aide d'une étoile et communique directement avec la membrane cérébrovasculaire (CVBM). Capillaire cortical de rat Wistar âgé de 24 semaines. Grossissement : x50 000, échelle = 500 nm. Tiré de Bakker et al. 2016.

Transport via la barrière hémato-encéphalique

Malgré son étanchéité, la BHE doit assurer le transport de nombreuses molécules (nutriments, O_2 , CO_2 , etc.) (Abbott et al. 2010). En fait, la BHE est l'interface principale participant à l'échange de molécules entre le cerveau et le sang. De manière générale, les molécules qui traversent la BHE doivent suivre l'un de cinq mécanismes différents en fonction de leur structure (Figure 4).

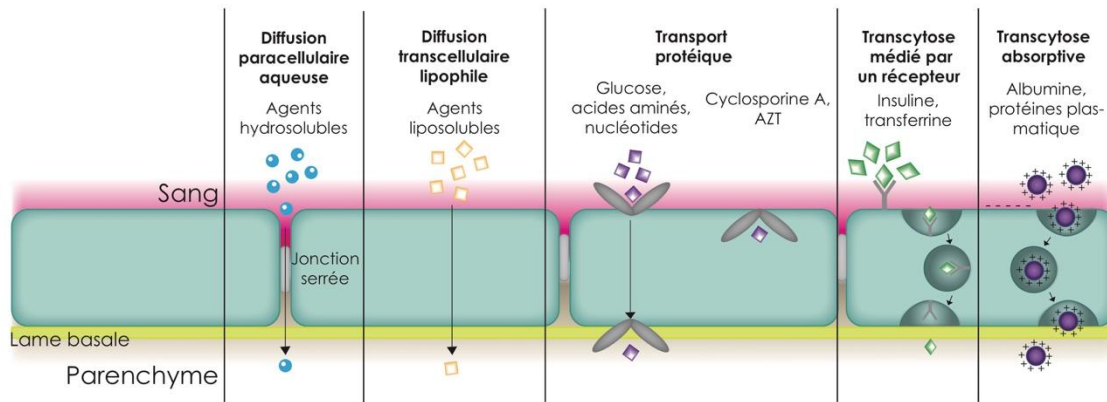


Figure 4: Illustration des différents modes de transport à travers la barrière hémato-encéphalique.
Adapté de Abbott et al. 2010

Diffusion paracellulaire

Les substances aqueuses diffusent librement entre les cellules. Cependant, au cerveau, dû à la présence des jonctions serrées, ce mécanisme de transport est très peu fréquent (Butt et al. 1990, Stamatovic et al. 2008, Abbott et al. 2010). C'est principalement en conditions pathologiques, suite à une dysfonction des jonctions serrées, que différentes molécules comme les leucocytes ou l'albumine seront en mesure d'atteindre le cerveau par la diffusion paracellulaire (Stamatovic et al. 2008, Banks et al. 2010).

Diffusion transcellulaire lipophile ou passive

La diffusion passive est un mécanisme de transport non saturable et est influencée par le débit sanguin cérébral et le gradient de concentration (Sugano et al. 2010, Fong 2015). Les molécules pouvant traverser la BHE par ce mécanisme possèdent des caractéristiques spécifiques. Généralement, il s'agit de molécules de faible poids moléculaire ($< \sim 600$ Da) à fort caractère lipophile (Sugano et al. 2010, Mikitsh et al. 2014, Fong 2015) et surtout formant peu de ponts hydrogène (Pardridge 2012). De plus, le transport transcellulaire est aussi affecté par la charge et la structure tertiaire des molécules ainsi que le taux de liaison aux protéines plasmatiques (Banks 2009). Par exemple, des molécules telles O_2 et le CO_2 pourront diffuser vers le cerveau par ce mécanisme (Abbott et al. 2006, Wong et al. 2013). Il s'agit d'ailleurs du mécanisme d'entrée au cerveau de la grande majorité des médicaments agissant au SNC (Alavijeh et al. 2005, Pardridge 2012).

Transporteurs protéiques

Il existe une multitude de transporteurs protéiques au sein de l'endothélium cérébral. On estime d'ailleurs qu'ils représentent 10-15% de la totalité des protéines de l'unité neurovasculaire (Enerson et al. 2006, Wolak et al. 2015). Ces transporteurs sont fixés à la membrane et sont impliqués dans l'influx de substrats métaboliques comme les hexoses, les acides aminés, les nucléosides, etc. ou l'efflux de composés indésirables hors du cerveau (Campos-Bedolla et al. 2014, Pardridge 2015b). Certains transporteurs sont localisés uniquement à la membrane luminale ou abluminale, alors que d'autres sont exprimés de part et d'autre des CECCs (Betz et al. 1980, Begley 1996, Cornford et al. 2005, Bernacki et al. 2008, Roberts et al. 2008). Par ailleurs, cette polarisation influence directement le rôle du transporteur, à savoir de contrôler l'entrée ou la sortie de leurs substrats (Abbott et al. 2010). Ces transporteurs protéiques permettent le transport des molécules à travers la BHE par diffusion facilitée ou par transport actif (Sanchez-Covarrubias et al. 2014).

La diffusion facilitée est un mécanisme de transport saturable, stéréospécifique qui nécessite un contact entre le substrat et son transporteur (Sugano et al. 2010). Comme il s'agit d'un mécanisme de diffusion, ce mode de transport ne demande aucune dépense d'énergie et est effectué dans le sens du gradient de concentration (Campos-Bedolla et al. 2014). De plus, la vitesse du transport est dépendante de la concentration sanguine. Cependant, contrairement à la diffusion passive, ce mode de transport est compétitif et peut être inhibé. Le transporteur du glucose GLUT-1 est un exemple classique de diffusion facilitée au sein de la BHE (Copin et al. 2003). GLUT-1 est localisé à la membrane luminale et qu'abluminale des CECCs et a comme substrat préférentiel le glucose, mais il est aussi impliqué dans le transport du mannose, du galactose ainsi que de plusieurs analogues du glucose (Tsuji et al. 1999, Copin et al. 2003). Outre le transporteur GLUT-1, on retrouve aussi au sein des CECCs une quarantaine de transporteurs spécifiques pouvant aussi avoir un mécanisme de transport dépendant du sodium. Ces transporteurs sont impliqués notamment dans le trafic des acides aminés, des nucléosides et nucléotides, des vitamines ainsi que des anions et cations organiques (Tsuji 2005) et un aperçu des transporteurs présents à la BHE est présenté dans les tableaux 2 - 6.

Tableau 2 : Principaux transporteurs de substrats énergétiques

Transporteur	Abréviations	Localisation	Orientation	Exemple de	Mécanisme
Glucose	GLUT1	Luminale/Abluminale	Influx	Glucose, galactose, mannose	Transport facilité/bidirectionnel
Transporteur du glucose dépendant du sodium	SGLT1	Luminale	Efflux	Glucose, galactose, mannose	Bidirectionnel
Cotransporteur du sodium myo-inositol	SMIT HMIT/GLUT13	Luminale	Influx	Myo-inositol	Dépendant du sodium
Acides monocarboxyliques	MCT1	Luminale/Abluminale	Influx	Corps cétoniques, lactate, pyruvate	
Acides monocarboxyliques	MCT2*	Abluminale	Efflux	Lactate	Échangeur de protons
Transporteur de l'hormone thyroïdienne	MCT8 (XPCT)	Luminale/Abluminale	Influx	Hormones thyroïdiennes T2, T3, T4	Transport facilité
Transporteur de la créatine	CRT			Créatine	Transport dépendent Na/Cl

Adapté de Abbott et al. 2010

Tableau 3 : Transporteurs des acides aminés, nucléotides, nucléosides et acides nucléiques

Transporteur	Abréviations	Localisation	Orientation	Exemple de substrats	Mécanisme
Transporteur des acides aminés neutres	LAT1	Luminale/Abluminale	Influx	Asn, Glu, His, Ile, Leu, Met, Phe, Thr, Trp, Tyr, Val, T3, T4	Système L, transport facilité, bidirectionnel
Acides aminés	LAT2/y+	Luminale/Abluminale	Influx	Arg, Lys, ornithine	Système y+, transport facilité, bidirectionnel
Transporteur des acides aminés caractérisé par un large éventail de substrat	ATB0,+	Luminale	Influx	Acides aminés neutres ou basiques, carnitine, acétylcarnitine, antibiotiques β -lactame	
Transporteur d'acides aminés de type système N-2	SNAT2	Abluminale	Efflux	Petits acides aminés neutres, Ala, Asp, Pro, Ser, Gly	Système A, dépendant du sodium
Transporteur d'acides aminés de type système N-3/5	SNAT 3, SNAT 5	Luminale/Abluminale	Influx/Efflux	Asn, Gln, His, Ser	Système N, dépendant du sodium
Transporteur des L-acides aminés cationiques	CAT1/CAT3	Luminale	Influx	L-acides aminés basiques Lys, Arg	Système y+, indépendant du sodium
Transporteur des gros acides aminés neutres dépendant du sodium	Na ⁺ -LNAA	Abluminale	Influx	Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Phe, Thr, Trp, Tyr, Val	Système y ⁺ L, dépendant du sodium
Acides aminés	Système N	Luminale	Influx	Asn, Gln, His	Transport facilité
Acides aminés	ASCT, 1ASCT2	Luminale/Abluminale	Efflux	Ala, Cys, Gly, Ile, Leu, Met, Ser, Thr, Val	Système ASC, dépendant du sodium
Transporteur des acides aminés excitateurs	EAAT1, EAAT2 EAAT3	Abluminale	Efflux	Acides aminés anioniques, Glu, Asp	Dépendant du sodium
Acides aminés	x-C	Luminale	Influx	Glu	Transport facilité
Acides aminés	GLYT	Luminale *	Influx	Gly	Na et Cl dépendant
Acides aminés	TAUT, β	Luminale/Abluminale	Efflux	Taurine, β -alanine	Dépendant du sodium
Acides aminés	ATA2	Abluminale	Efflux	Pro, Ala, His, Asn, Ser, Gln	Système A, dépendant du sodium
Nucléosides, nucléotides et acides nucléiques	ENT1, ENT2	Luminale	Influx	Nucléosides, nucléotides, acides nucléiques	Transport facilité
Nucléosides, nucléotides et acides nucléiques	CNT1, CNT2, CNT3	Abluminale	Influx	Nucléosides, nucléotides, acides nucléiques	Échange dépendant du sodium

Adapté de Abbott et al. 2010; Nałecz et al. 2017

Tableau 4 : Transporteurs des neurotransmetteurs et de leurs précurseurs

Transporteur	Abréviations	Localisation	Orientation	Exemple de substrats	Mécanisme
Transporteur de la choline	CTL1	Luminale/Abluminale	Influx	Choline	Transport facilité
Transporteur-1 bétaïne/GABA	GAT2/BGT-1	Luminale/Abluminale	Efflux	GABA	Na et Cl dépendant
Transporteur de la norépinéphrine	NET	Abluminale	Efflux	Norépinéphrine	Na et Cl dépendant
Transporteur de la sérotonine	SERT	Luminale/Abluminale	Influx*/Efflux	Sérotonine	Na et Cl dépendant
Transporteur des amines	PMAT	Abluminale	Efflux	Amines, MMP+, sérotonine, dopamine	Échangeur de protons

Adapté de Abbott et al. 2010; Nałecz et al. 2017

Tableau 5 : Transporteurs des ions organiques

Transporteur	Abréviations	Localisation	Orientation	Exemple de substrats	Mécanisme
Transporteur d'anions organiques	OAT2, OAT3	Luminale	Influx/Efflux	Dicarboxylate, acide homovalinique, 5-hydroxyindole	Échange avec α -ketoglutarate, bicarbonate, Cl
Polypeptides transporteurs d'anions organiques	OATPB/OATP2B1 OATP1A4, OATP1C1	Luminale/Abluminale	Influx	Hormones thyroïdiennes (T3, T4) et stéroïdiennes, biotine, métabolites de l'estradiol	Échangeur de bicarbonates
Polypeptides transporteurs d'anions	Oatp2	Luminale/Abluminale	Influx/Efflux	Acide valproïque	Indépendant du sodium
Transporteur des cations organiques	OCT2 , OCT3	Luminale	Influx	Cations organiques	Échangeur de protons
Nouveau transporteur des cations organiques	OCTN2	Luminale/Abluminale	Influx	Camitine	Échangeur de protons

Adapté de Abbott et al. 2010; Nałecz et al. 2017

Tableau 6 : Principaux transporteurs impliqués dans le transport des vitamines à la barrière hémato-encéphalique

Transporteur	Abréviations	Localisation	Orientation	Exemple de substrats	Mécanisme
Transporteur de multivitamines dépendant du sodium	SMVT	Luminale*	Influx*	Pantothénate, biotine, lipote	Dépendant du sodium
Transporteur du folate réduit-1/vitamine B9	RFC1	Luminale*	Influx	Folate	Dépendant du sodium
Transporteur de la thiamine-1	THTR1			Thiamine	Dépendant du sodium
Transporteur de la vitamine C dépendant du sodium-2	SVCT2	Luminale *	Influx	Vitamine C	Cotransporteur sodium-ascorbate

Adapté de Campos-Bedolla et al. 2014

Le transport actif quant à lui est un mécanisme de transport spécifique, saturable et énergie-dépendant où les molécules peuvent circuler en sens inverse de leur gradient de concentration. Ces transporteurs nécessitant l'hydrolyse de l'ATP sont impliqués dans le passage de molécules essentielles au cerveau (influx). De plus, elles régulent voire restreignent l'entrée au cerveau de nombreux xénobiotiques (efflux) (De Boer et al. 2003, Löscher et al. 2005). Parmi les protéines effectuant du transport actif au sein de la BHE, on retrouve plusieurs membres appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) (Dean et al. 2001). Ces transporteurs constituent l'une des plus grandes superfamilles de protéines et jouent notamment un rôle critique de neuroprotection en limitant l'entrée des substances neurotoxiques (Vasiliou et al. 2009, Moitra et al. 2011). De plus, les transporteurs ABC sont aussi impliqués dans le phénomène de pharmacorésistance (Vasiliou et al. 2009, Moitra et al. 2011). Chez l'humain, on retrouve 7 sous-familles de transporteurs ABC (de A à G) et ces transporteurs sont essentiels à plusieurs fonctions physiologiques et des anomalies chez plusieurs membres de cette superfamille sont associées à des troubles héréditaires graves (Moitra et al. 2011). Au niveau de la BHE, on retrouve principalement les membres de trois sous-familles (B, C et G) (Vasiliou et al. 2009, Moitra et al. 2011), mais certaines études ont aussi démontré la présence de membres de la sous-famille ABCA (Ohtsuki et al. 2004). La grande majorité des membres de cette famille ont été identifiés comme des transporteurs à efflux comme la P-glycoprotéine (P-gp/ABCB1), la *breast cancer resistance protein* (BCRP, ABCG2) ainsi que les membres de la sous-famille des *multidrug resistance-associated proteins* (MDRs, ABCC) (Abuznait et al. 2012) (voir tableau 7). Ces transporteurs sont principalement localisés à la

membrane luminale des BCECs et travaillent de concert pour restreindre l'entrée de nombreux substrats endogènes et exogènes, dont plusieurs phospholipides, l'A β , le glutathion (GSH), plusieurs agents chimiothérapeutiques, antibiotiques et inhibiteurs de protéases dans le traitement du VIH (Miller 2002, Qosa et al. 2015). Certains des transporteurs ABC, notamment certains membres de la sous-famille ABCA sont aussi impliqués dans le transport du cholestérol ainsi que dans la lipidation de l'apolipoprotéine E au sein de la BHE (Koldamova et al. 2005, Vitali et al. 2014).

Tableau 7 : Principaux transporteurs d'efflux présents à la BHE

Transporteurs	Alias	Localisation	Exemples de ligands
ABCB1	P-glycoprotéine (Pgp)	Luminale	Agents anti-cancéreux (doxorubicine), agents immunosuppresseurs (cyclosporine A), corticoïdes (dexaméthasone), analgésiques (morphine), inhibiteurs de protéase du VIH (amprenavir, indinavir, saquinavir), cytokines (IL-2, IL-4), lopéramide, vérapamil, médicaments anti-épileptiques (gabapentin), antibiotiques (érythromycine, tétracycline)
ABCC1	MRP1	Abluminale	Agents anti-cancéreux (doxorubicine, vincristine, etoposide), leukotriène, C4, D4, E4, plusieurs conjugués de glutathione, glucuronide et sulfalte
ABCC2	MRP2/MOAT	Luminale	Similaires aux ligands de MRP1
ABCC3	MRP3	Abluminale	Similaires aux ligands de MRP1 et MRP2
ABCC4	MRP4	Luminale	Agents anti-cancéreux comme le methotrexate, 6-mercaptopurine, thioguanine
ABCC5	MRP5	Abluminale	cGMP, cAMP, 6-mercaptopurine, thioguanine, fluoresceine
ABCC6	MRP6	Abluminale	BQ-123; un cyclopentapeptide anionique et un antagoniste du récepteur de l'endothéline
ABCG2	BCRP/MXR	Luminale	Agents anti-cancéreux similaires à Pgp, MRP1 et MRP2, anthracyclines, mitoxantrone, bisantène, les camptothécines topotécan et SN-38, prazosin, AZT

Adaptée de Abbott et al., 2010

Transcytose

La transcytose est le principal mécanisme d'entrée au cerveau de nombreuses macromolécules telles que les protéines et les peptides (Abbott et al. 2010). Durant la transcytose, les ligands sont internalisés au sein des cellules endothéliales par endocytose, les endosomes sont ensuite acheminés au niveau du cytoplasme pour finalement atteindre la membrane abluminale de la cellule (Jones et al. 2007, Ritchie et al. 2013). Deux types distincts de transcytose ont été identifiés, soit la

transcytose médiée par un récepteur (TMR) ainsi que la transcytose absorptive (TA) (Begley 2004, de Boer et al. 2007).

Transcytose médiée par un récepteur (TMR)

De nombreuses macromolécules essentielles comme l'insuline (Duffy et al. 1987), la transferrine (Tf) (Jefferies et al. 1984) et la leptine (Golden et al. 1997) traversent la BHE via le mécanisme de TMR (voir tableau 8).

Tableau 8 : Récepteurs spécifiques présents à la barrière hémato-encéphalique

Système de transport	Abréviation	Exemple de ligands
Transferrine	RTf	Fe-transferrine
Lactoferrine	RLf	Lactoferrine
Récepteur de l'apolipoprotéine E 2	ApoER2	Lipoprotéines et molécules liées à l'ApoE
LDL-receptor-related protein 1 et 2	LRP1, LRP2	Lipoprotéines, lactoferrine, α 2-macroglobuline, amyloïde- β , mélanotransferrine (p97), ApoE
Receptor for advanced glycosylation end-products	RAGE	Protéines glycolysées, amyloïde- β , S-100, amphotéricine
Immunoglobuline G	Fc γ -R	IgG
Insuline		Insuline
Leptine		Leptine
Tumour necrosis factor		TNF α
Msd2a		Acide gras de type omega-3
Epidermal growth factor		EGF
Heparin-binding epidermal growth factor like (récepteur de la toxine de la diphtérie)	HB-EGF (DTR)	Toxine de la diphtérie et CRM197
Leukaemia inhibitory factor	LIFRa (gp190)	LIF

Adapté de Abbott et al. 2010 et Ben-Zvi et al. 2014

La TMR est un mécanisme de transport hautement spécifique nécessitant l'interaction directe d'un ligand avec un récepteur pour déclencher un processus d'endocytose (Bickel et al. 2001). Plus spécifiquement, la TMR s'effectuerait en 3 étapes distinctes pour acheminer les macromolécules jusqu'à la membrane abluminale.

1. La liaison du ligand à son récepteur spécifique induit une modification du récepteur (formation de liaisons polypeptidiques ou changement de conformation) (Gex-Fabry et al. 1984, Grasso et al. 1987, Verner et al. 1988) permettant d'ancrer le complexe récepteur-ligand à la membrane plasmique et de

déclencher l'invagination et la formation de puits pouvant être recouverts de clathrine (Gex-Fabry et al. 1984, Mayle et al. 2012).

2. Par la suite, l'invagination de la membrane se poursuit pour mener à la formation de vésicules d'environ ~100 nm (Solenski et al. 1985) . Après l'endocytose, la clathrine se dissocie des vésicules recouvertes pour former des endosomes (Holstein et al. 1996, Ritchie et al. 2013). Les endosomes vont ensuite se déplacer à travers le cytoplasme de la cellule, fusionner entre eux pour former les endosomes précoces où il y aura abaissement du pH et être sujets aux mécanismes de tri cellulaire (Wall et al. 1980, Willingham et al. 1980, Tycko et al. 1984). À ce moment, les endosomes précoces contenant des substrats destinés à la dégradation vont évoluer en endosomes tardifs et seront dirigés vers les lysosomes (Lakadamyali et al. 2006, Stenmark 2009, Ritchie et al. 2013). Certains ligands et/ou récepteurs pourront entrer dans la voie du recyclage intracellulaire et être redirigés au niveau de la membrane plasmique (Lakadamyali et al. 2006, Stenmark 2009, Mayle et al. 2012).

3. Par la suite, les endosomes contenant les ligands destinés à la transcytose seraient acheminés à la membrane abluminale et expulsés de la cellule par exocytose suite à la fusion de l'endosome avec la membrane cellulaire (Ahnert-Hilger et al. 1985, Almers 1990).

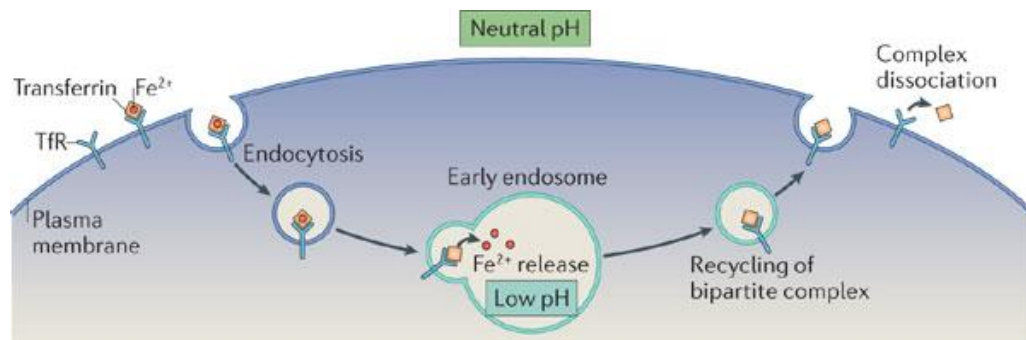
Récepteur de la transferrine

Le récepteur de la transferrine (RTf) joue un rôle crucial dans l'homéostasie du fer (Moos et al. 2000, Aisen 2004). Le principal ligand du RTf est la transferrine (Tf), une glycoprotéine pouvant lier plusieurs métaux, mais qui possède une très grande affinité pour le Fe (Greene et al. 1968, Mann et al. 1970, Harris et al. 1975, Qian et al. 2002). Il existe deux types de RTf, soit le RTf1 et le RTf2 (Mayle et al. 2012). Les deux récepteurs possèdent une grande homologie (~45% de similitude dans la région extracellulaire) (Kawabata et al. 1999), mais leur distribution tissulaire ainsi que leurs fonctions diffèrent considérablement (Kawabata et al. 2001). Le RTf2 est principalement retrouvé dans les organes impliqués dans la régulation du métabolisme du fer comme le foie et les cellules précurseurs d'érythrocytes (Fleming et al. 2000). Il est aussi retrouvé en faible quantité dans certains tissus comme le petit intestin, la rate et les reins (Kawabata et al. 1999, Kawabata et al. 2001, Trinder et al. 2003), alors que le RTf1 est localisé de manière plus uniforme à travers l'organisme (Aisen 2004). De plus, le RTf2 pourrait être davantage impliqué dans le métabolisme du fer plutôt

que dans son transport (Kawabata et al. 2000), car son affinité pour la Tf-Fe (holo-Tf) est de 25 fois plus faible en comparaison avec le RTf1 (West et al. 2000, Trinder et al. 2003, Mayle et al. 2012).

Comme le RTf2 est exprimé au cerveau en très faible proportion, la présente section de la thèse se concentrera sur le RTf1 qui sera nommé RTf. Le RTf est une glycoprotéine transmembranaire formée de deux sous-unités de 90 kDa reliées par des liens disulfures (Seligman et al. 1979, McClelland et al. 1984), où chaque sous-unité peut lier une molécule de Tf (Moos et al. 2000). Au cerveau, on retrouve le RTf dans le CECCs (Jefferies et al. 1984, Pardridge et al. 1987, Kalaria et al. 1992), les cellules épithéliales du plexus choroïde (Giometto et al. 1990), les neurones (Jefferies et al. 1984, Markelonis et al. 1988), les astrocytes (Orita et al. 1990 ainsi que les microglies {Kaur, 1995 #356). Les niveaux d'expression du RTf vont varier selon les stades du développement et les niveaux de fer plasmatique (Taylor et al. 1990). En condition de déficience en fer ou de croissance cellulaire rapide (développement cérébral ou tumeur), les niveaux de RTf seront plus élevés (Taylor et al. 1990, Taylor et al. 1991).

La fonction du RTf est de réguler l'absorption cellulaire du Fe lié à la Tf. La liaison entre le RTf et la Tf est réversible et pH-dépendante (Moos et al. 2000) (Figure 5). À pH physiologique, le RTf a une plus grande affinité pour l'holo-Tf que pour l'apo-Tf, alors qu'à pH acide (pH ~5-6) l'affinité pour l'apo-Tf est supérieure à celle de l'holo-Tf (Moos et al. 2000, Moos et al. 2007). Suite à la liaison de la Tf au RTf, le complexe est internalisé par les puits recouverts de clathrine (Marsh et al. 1999, Conner et al. 2003). Suivant l'endocytose, la clathrine se dissocie des puits et les vésicules fusionnent pour former des endosomes (Holstein et al. 1996). Au niveau des endosomes, dus à la présence d'une pompe à protons, il y a acidification du pH (5.5-6.5) et relâchement du Fe de la Tf qui sera transporté au sein du cytosol (Rouault et al. 2006, Moos et al. 2007). Au pH endosomal, l'apo-Tf restera liée au RTf et sera recyclée à la membrane plasmique. Une fois exposée au pH extracellulaire (pH 7.4), l'apo-Tf sera remplacée par l'holo-Tf et le cycle d'endocytose sera répété (Rouault et al. 2006, Moos et al. 2007).



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Figure 5: Schéma résumant le mécanisme d'endocytose de la transferrine.

Tiré de Hsu et al. 2012

Il est important de noter que le transport intracellulaire de la Tf à travers la BHE est encore aujourd'hui un peu controversé (Qian et al. 2002). Au départ, il était assumé par la communauté scientifique que la Tf complexée avec le Fe traversait complètement les CECCs et pénétrait dans le parenchyme cérébral. (Fishman et al. 1987, Pardridge et al. 1987, Pardridge 1988). Par contre, plusieurs travaux de recherche sur le transport de la Tf via le RTf supportent davantage la théorie selon laquelle la Tf serait recyclée à la membrane luminale et que seul le Fe traverserait réellement la BHE (Strahan et al. 1992. Cependant, comme le transport de la Tf est un mécanisme très complexe, la communauté scientifique reste divisée, car encore aujourd'hui il n'existe aucune preuve tangible de la présence d'une protéine capable d'évacuer le Fe des endosomes au sein des CECCs (Moos, 2004 #492, Moos et al. 2006, Rouault et al. 2006, Moos et al. 2007).

Récepteur de l'insuline

L'insuline est une protéine impliquée dans la régulation d'un grand nombre d'effets biologiques au niveau du SNC comme la survie neuronale et le maintien des synapses (Banks et al. 2012, Heni et al. 2015). Comme la très grande majorité de l'insuline est produite dans le pancréas par les îlots de Langerhans, cette molécule est transportée à travers la BHE par le mécanisme de TMR (Banks et al. 2012, Campos-Bedolla et al. 2014).

Le récepteur de l'insuline, une glycoprotéine transmembranaire de 300 kDa membre de la famille des récepteurs à tyrosine-kinase, est largement distribué dans tout le cerveau ainsi que dans les CECCs

(Gaillard et al. 2005b, Banks et al. 2012). Au cerveau, comme l'absorption du glucose n'est pas dépendante de celle de l'insuline, le récepteur de l'insuline pourrait occuper une deuxième fonction, en plus du transport de l'insuline au cerveau (Banks et al. 2012). Par son activité tyrosine-kinase, le récepteur de l'insuline peut déclencher une cascade de signalisation cellulaire affectant les fonctions de barrière de la BHE (Liu et al. 2009a, Liu et al. 2011).

Pour être internalisée, l'insuline se lie à son récepteur et entraînerait un changement de conformation dans la structure de celui-ci (Gaillard et al. 2005b). Suite au changement de conformation, les deux sous-unités possédant l'activité tyrosine-kinase s'autophosphorylent, ce qui permettrait la formation d'endosomes et l'internalisation du récepteur (Di Guglielmo et al. 1998). L'internalisation du complexe insuline-récepteur au niveau du système endosomal permettrait la régulation de la signalisation de l'insuline (Di Guglielmo et al. 1998).

Récepteur LRP-1

Le récepteur LRP-1 (*lipoprotein-related protein 1*) est une protéine transmembranaire formée d'une sous-unité de 515 kDa et d'une petite sous-unité de 85 kDa qui sont reliées par un lien covalent suite au clivage de la protéine précurseur dans le compartiment trans-Golgi (Herz et al. 1988, Yoon et al. 2007). La partie cytosolique du récepteur interagit avec plusieurs protéines adaptatrices et protéines d'ancrage ce qui permet au récepteur d'activer certaines voies de signalisation cellulaire {Herz, 2001 #297;Yoon, 2007 #785.

Le récepteur possède une structure très semblable au récepteur des lipoprotéines de faible densité et est impliqué dans l'internalisation ainsi que la dégradation d'une grande quantité de ligands impliqués dans diverses voies métaboliques, comme l' α 2-macroglobuline, le *receptor-associated protein* (RAP), la lactoferrine, la melanotransferrine, l' $A\beta_{1-40}$, la PPA et la *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) {Gabathuler, 2010 #241;Herz, 2003 #296;Herz, 2001 #297}. LRP-1 est exprimé dans plusieurs organes ainsi qu'au niveau du SNC sur les CECCS, les neurones et les astrocytes (Moestrup et al. 1992, Wolf et al. 1992, Bu et al. 1994). De plus, tout comme le RTf, LRP-1 est surexprimé dans certaines formes de tumeurs cérébrales comme le glioblastome (Yamamoto et al. 1997).

Transcytose absorptive

Contrairement à la TMR, la TA est un processus de transport des macromolécules beaucoup moins sélectif où l'endocytose est déclenchée par l'interaction d'une molécule chargée positivement avec les charges négatives présentes à la surface de la membrane plasmique (Gonatas et al. 1984, Bickel et al. 2001, Abbott et al. 2010). Suite à l'endocytose, les processus de tri cellulaire seront très similaires entre les deux types de transcytose (Bickel et al. 2001). Les vésicules contenant les macromolécules pourront être acheminées vers le lysosome, l'appareil de Golgi ou la membrane abluminale (Banks et al. 1994, Banks 2008). Plusieurs molécules comme l'albumine, les lectines de plantes ainsi que les virus comme le HIV-1 utilisent la TA pour traverser la BHE et pénétrer au cerveau (Banks et al. 1998).

La BHE a longtemps été considérée simplement comme une barrière physique. Cette conception a mené à la croyance qu'une molécule devait à tout prix traverser les CECCs et atteindre les neurones pour avoir un effet physiologique. Durant les années 80s et 90s, quelques études ont conclu à la transcytose de molécules comme la transferrine, l'insuline et le glutathion suite à l'injection de vecteurs radiomarquées (Duffy et al. 1987, Fishman et al. 1987, Pardridge et al. 1987, Pardridge 1988, Zlokovic et al. 1993, Pardridge et al. 1994, Zlokovic et al. 1994, Pardridge et al. 1995). Cependant, la grande majorité de ces études ont négligé une chose importante, démontrer visuellement la présence du ligand dans les cellules du parenchyme cérébral. Encore aujourd'hui, beaucoup d'études peinent à faire une démonstration visuelle de la transcytose d'une molécule à la BHE et se basent sur des résultats *in vitro* et/ou sur des valeurs mesurées sur des homogénats totaux pour conclure à la transcytose d'une molécule (Demeule et al. 2002, Zhang et al. 2006, Demeule et al. 2008a, Boado et al. 2009a, Haqqani et al. 2012). Cependant, avec les connaissances actuelles sur l'implication et surtout l'interaction des différents constituants de la BHE une question se pose : une molécule a-t-elle réellement le besoin d'agir directement sur le parenchyme cérébral pour aider à maintenir l'homéostasie ?