

Le système cholinergique basalo-cortical : modulateur de la microcirculation du néocortex

**Elvire Vaucher
Pierre Lacombe
Édith Hamel**

Le noyau basal de Meynert, siège de dégénérescence importante dans les démences séniles de type Alzheimer, est la source principale de l'innervation cholinergique du néocortex. La stimulation du noyau basal magnocellulaire (NBM), son équivalent chez le rat, induit de fortes augmentations du débit sanguin cortical sous-tendues par des mécanismes cholinergiques et nitrergiques. L'étude des éléments anatomiques impliqués dans cette régulation circulatoire suggère que des neurones cholinergiques du NBM, projetant vers le néocortex, pourraient exercer une action vasculaire primaire, indépendante de tout contrôle métabolique. L'implication du NBM dans la modulation des réponses vasomotrices corticales pourrait conduire à reconsidérer son impact sur la pathologie de la microcirculation cérébrale observée dans le vieillissement cérébral et la démence sénile de type Alzheimer.

ADRESSES

E. Vaucher: *stagiaire postdoctoral*. Centre for Research in Neuroscience, Montreal General Hospital, 1650 Cedar Avenue, Montréal, Québec, H3G 1A4 Canada. P. Lacombe: *directeur de recherche au Cnrs*. Laboratoire de recherches cérébrovasculaires, Cnrs Ura 641, Faculté Lariboisière Saint-Louis, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France. E. Hamel: *professeur agrégé*. Laboratoire de recherches cérébrovasculaires, Institut Neurologique de Montréal, 3801, rue Université, Montréal, Québec, H3A 2B4 Canada.

Dans une revue précédente [1], nous rapportons la mise en évidence de l'innervation de la microcirculation cérébrale par des neurones du système nerveux central qui, en parallèle avec l'innervation de la circulation pie-mérienne par le système nerveux autonome, influence la perfusion corticale. Plus récemment, l'étude morphologique du cortex cérébral a révélé que la composante cholinergique de cette innervation atteignant le lit microvasculaire cortical trouve une grande partie de son origine dans les neurones du télencé-

phale basal. Cette innervation paraît fonctionnelle puisque les microvaisseaux corticaux sont munis de récepteurs pour l'acétylcholine et que la stimulation du noyau basal magnocellulaire (NBM) chez le rat induit des augmentations locales de la perfusion corticale.

Les données que nous rapportons soulignent les particularités de l'innervation des vaisseaux sanguins dont l'environnement immédiat est le parenchyme cérébral. En effet, chez le rat comme chez l'homme, les fibres nerveuses cholinergiques contactent les artérioles, les micro-

RÉFÉRENCES

1. Chédotal A, Hamel E. L'innervation cholinergique de la paroi vasculaire. *Med Sci* 1993; 9: 1035-42.
2. Johnston MV, Mc Kinney M, Coyle JT. Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5392-6.
3. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-73.
4. Sato A, Sato Y. Cholinergic neural regulation of regional cerebral blood flow. *Alzheimer Dis Ass Disord* 1995; 9: 28-38.
5. Vaucher E, Borredon J, Seylaz J, Lacombe P. Autoradiographic distribution of the cerebral blood flow increases elicited by stimulation of the nucleus basalis magnocellularis in the unanesthetized rat. *Brain Res* 1995; 691: 57-68.
6. Kurosawa M, Sato A, Sato Y. Well-maintained responses of acetylcholine release and blood flow in the cerebral cortex to focal electrical stimulation of the nucleus basalis of Meynert in aged rats. *Neurosci Lett* 1989; 100: 198-202.
7. Dauphin F, Lacombe P, Sercombe R, Hamel E, Seylaz J. Hypercapnia and stimulation of the substantia innominata increase rat frontal cortical blood flow by different cholinergic mechanisms. *Brain Res* 1991; 553: 75-83.
8. Linville DG, Williams S, Raskiewicz JL, Arnerić SP. Nicotinic agonists modulate basal forebrain control of cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *J Pharm Exp Ther* 1993; 267: 440-8.
9. Adachi T, Inanami O, Sato A. Nitric oxide (NO) is involved in increased cerebral cortical blood flow following stimulation of the nucleus basalis of Meynert in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1992; 139: 201-4.
10. Raskiewicz JL, Linville DG, Kerwin Jr JJ, Wagenaar F, Arnerić SP. Nitric oxide synthase is critical in mediating basal forebrain regulation of cortical cerebral circulation. *J Neurosci Res* 1992; 33: 129-35.

artérioles mais aussi les capillaires sanguins qui constituent le lit microvasculaire. Dans tous les cas, l'astrocyte périvasculaire semble être un élément-clé de cette relation. Par ailleurs, l'afférence neurovasculaire est de type parasynaptique ou volumique, compatible avec la libération et la diffusion de l'acétylcholine vers des récepteurs à forte affinité localisés en partie au niveau des microvaisseaux. Les effets vasodilatateurs de la stimulation du NBM, importants et spécifiques, semblent aussi mettre en jeu le monoxyde d'azote (NO).

La mise en évidence de cette relation neurovasculaire, particulière au cerveau, constitue un argument morphologique en faveur d'un contrôle de la microcirculation locale par le système basalo-cortical, à côté des fonctions cognitives qu'il assure. Une question se pose alors, celle des conséquences de la dégénérescence de ce système sur la circulation cérébrale dans les maladies neurodégénératives, comme la démence sénile de type Alzheimer.

Effets circulatoires de l'activation du système basalo-cortical

Au cours des dernières années, plusieurs groupes ont abordé la question fondamentale d'un contrôle de la microcirculation cérébrale par les systèmes neuronaux centraux. Des effets cérébrovasculaires ont été observés après stimulation ou lésion, chimique ou électrique, de noyaux cérébraux comme les noyaux sérotoninergique du raphé dorsal, noradrénergique du *locus coeruleus* et cholinergique du NBM. Bien qu'une action concertée de ces différentes structures centrales assure le maintien d'une perfusion corticale adéquate, les effets vasculaires induits par le NBM sont particulièrement puissants.

Système cholinergique basalo-cortical

Tant chez le rat que chez l'homme, le NBM constitue la principale origine de l'innervation cholinergique du néocortex [2]. Il est impliqué dans les fonctions cognitives comme la mémorisation, l'apprentissage et l'attention, et apparaît comme soutien principal de l'activation corticale. Pour cette raison, il peut être

considéré comme un relais de la formation réticulée mésencéphalique du système activateur ascendant décrit en 1949 par Moruzzi et Magoun [3]. Depuis 1985, trois équipes ont simultanément démontré que le NBM pouvait par ailleurs exercer une influence cérébrovasculaire (pour revue, voir [4]). La stimulation unilatérale du NBM, électrique ou chimique, provoque de puissantes augmentations locales de débit sanguin. Elles surviennent sans modifications cardiovasculaires ni comportementales chez l'animal vigile. Elles sont souvent supérieures à 200 % par rapport à l'hémisphère témoin, réparties de façon non uniforme dans le néocortex, et atteignent principalement les cortex frontal et pariétal [4, 5] (*figure 1*). Certaines régions sous-corticales comme la *zona incerta*, la substance noire et certains noyaux thalamiques sont aussi touchées [5]. Ces augmentations de la perfusion corticale sont proportionnelles à la libération concomitante de l'acétylcholine [6] dans le néocortex et sont potentialisées ou réduites par des agonistes et antagonistes cholinergiques [7, 8]. De toute évidence, il existe une composante cholinergique, muscarinique et nicotinique, aux mécanismes qui les induisent. Cependant, le NO prend aussi part à ces effets puisque l'inhibition de sa synthèse par la N^Gnitro-L-arginine réduit fortement les réponses circulatoires à l'activation du NBM [9-11].

• Données pharmacologiques de l'innervation

de la microcirculation cérébrale

Ces résultats fonctionnels concordent avec les données pharmacologiques obtenues chez plusieurs espèces, y compris chez l'homme. Une population hétérogène de sites de liaison muscariniques [12, 13] et nicotiques [14] a été identifiée par radiomarquage sur des préparations membranaires de microvaisseaux intraparenchymateux. Nos résultats préliminaires obtenus sur des cultures de cellules vasculaires cérébrales humaines suggèrent que des sous-types particuliers de récepteurs muscariniques sont exprimés aussi bien par les cellules endothéliales ou musculaires lisses que par les astrocytes périvasculaires; ils pourraient avoir des fonctions différentes, voire

RÉFÉRENCES

11. Zhang F, Xu S, Iadecola C. Role of nitric oxide and acetylcholine in neocortical hyperemia elicited by basal forebrain stimulation: evidence for an involvement of endothelial nitric oxide. *Neuroscience* 1995; 69: 1195-204.
12. Linville DG, Hamel E. Pharmacological characterization of muscarinic acetylcholine binding sites in human and bovine cerebral microvessels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995; 352: 179-86.
13. Garcia-Villalon AL, Krause DN, Ehlert FJ, Duckles SP. Heterogeneity of muscarinic receptor subtypes in cerebral blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258: 304-10.
14. Kalaria RN, Homayoun P, Whitehouse PJ. Nicotinic cholinergic receptors associated with mammalian cerebral vessels. *J Auton Nerv Syst* 1995; 49: S3-7.
15. Eckenstein F, Baughman RW. Two types of cholinergic innervation in cortex, one colocalized with vasoactive intestinal polypeptide. *Nature* 1984; 309: 153-5.
16. Chédotal A, Umbriaco D, Descarries L, Hartman BK, Hamel E. Neurovascular relationship of cholinergic and VIPergic nerve terminals in rat cerebral cortex: immunocytochemical analysis at the light and electron microscopic level. *J Comp Neurol* 1994; 343: 57-71.
17. Chédotal A, Cozzari C, Faure MP, Hartman BK, Hamel E. Distinct acetyltransferase (ChAT) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) bipolar neurons project to local blood vessels in the rat cerebral cortex. *Brain Res* 1994; 646: 181-93.
18. Vaucher E, Hamel E. Cholinergic basal forebrain neurons project to cortical microvessels in the rat: electron microscopic study with anterogradely transported *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin and choline acetyltransferase immunocytochemistry. *J Neurosci* 1995; 15: 7427-41.
19. Vaucher E, Linville D, Hamel E. Cholinergic basal forebrain projections to nitric oxide synthase containing neurons in the rat cerebral cortex. *Neuroscience* 1997 (sous presse).

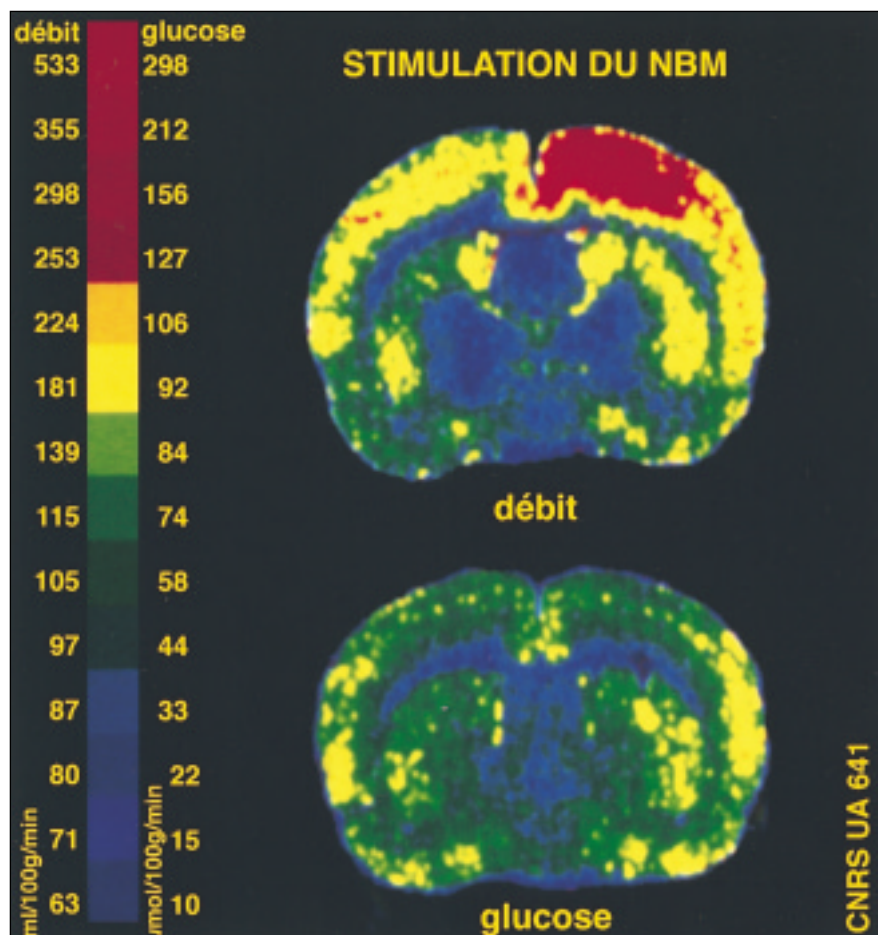


Figure 1. **Autoradiogrammes de coupes frontales de cerveau de rat obtenus par la mesure du débit sanguin cérébral (à l'aide du traceur [¹⁴C]-iodoantipyrine) (haut) ou celle du métabolisme glucidique (à l'aide du traceur [¹⁴C]-2-désoxyglucose) (bas) pendant la stimulation unilatérale du NBM (côté droit des coupes).** Les couleurs représentent les valeurs de débit sanguin ou de consommation de glucose selon l'échelle à gauche. Il apparaît clairement que l'augmentation de débit sanguin observée dans le cortex frontal (>200 %) n'est pas associée à une augmentation proportionnée de la consommation du glucose sanguin (10%).

complémentaires. Les diverses composantes de l'unité microvasculaire semblent donc pouvoir capter les signaux cholinergiques, et la réponse fonctionnelle intégrée résulterait d'interactions coordonnées entre ces constituants cellulaires.

Relation neurovasculaire des neurones cholinergiques du NBM

Fait marquant, les phénomènes physiologiques rapportés ci-dessus sont largement corroborés par les résultats obtenus lors d'études anatomiques sur du matériel provenant de

cerveaux de rats aussi bien que d'échantillons de tissus humains. Les artérioles, microartérioles et les capillaires sanguins du cortex cérébral sont rejoints par les terminaisons nerveuses cholinergiques [15-17]. Il a été montré que certains de ces axones cholinergiques provenaient des neurones intracorticaux [17], car ils étaient doublement marqués, par immunofluorescence, pour l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (choline acétyltransférase) et le polypeptide intestinal vasoactif, une propriété spécifique des neurones bipolaires cholinergiques du néocortex. Par ailleurs, nos travaux récents

ont montré que les terminaisons cholinergiques périvasculaires sont aussi issues des projections du NBM [18]. Les fibres du NBM, marquées par un traceur antérograde injecté dans la région du NBM, se projettent sur le lit vasculaire (figure 2) et présentent, dans leur majorité, les caractéristiques morphologiques des terminaisons cholinergiques décrites précédemment [16, 18]. En outre, la lésion de la région du NBM montre que 63 % des varicosités cholinergiques adjacentes aux vaisseaux sanguins du cortex frontopariétal prennent leur origine dans le NBM (Tableau I) [18]. Cette observation quantitative confirme la présence d'une innervation cholinergique d'origine intracorticale mais, surtout, elle démontre pour la première fois que la grande majorité de cette innervation est constituée des afférences du télencéphale basal. Elle suggère donc une influence de ce dernier dans le contrôle de la microcirculation corticale.

L'influence du NBM sur la perfusion intracorticale ne se réduit probablement pas à ces seules relations neurovasculaires. Certains neurones locaux, comme par exemple les neurones à NO, pourraient jouer le rôle de relais local de l'activité des fibres basalo-corticales. La synthèse de ce médiateur est, en effet, nécessaire à l'obtention de la réponse cérébrovasculaire à la stimulation du NBM [10, 11]. Si l'origine – endothéliale, astrocytaire ou neuronale – du NO n'est toujours pas définie de façon claire, il est certain que plus de la moitié des neurones à NO du néocortex reçoivent une afférence cholinergique, provenant en majorité du NBM (Tableau I) [19]. Ces neurones possèdent des récepteurs muscariniques [20] et la plupart d'entre eux (57 %) contactent le lit vasculaire intraparenchymateux [19, 21]. Cependant, le NO d'origine endothéliale a aussi été proposé comme une source potentielle des mécanismes nitrogéniques intervenant dans cette réponse [11]. De façon encore hypothétique, on peut envisager que d'autres neurones intracorticaux contactant la microcirculation y contribuent, comme les neurones contenant le polypeptide intestinal vasoactif ou l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Cependant, la destruction

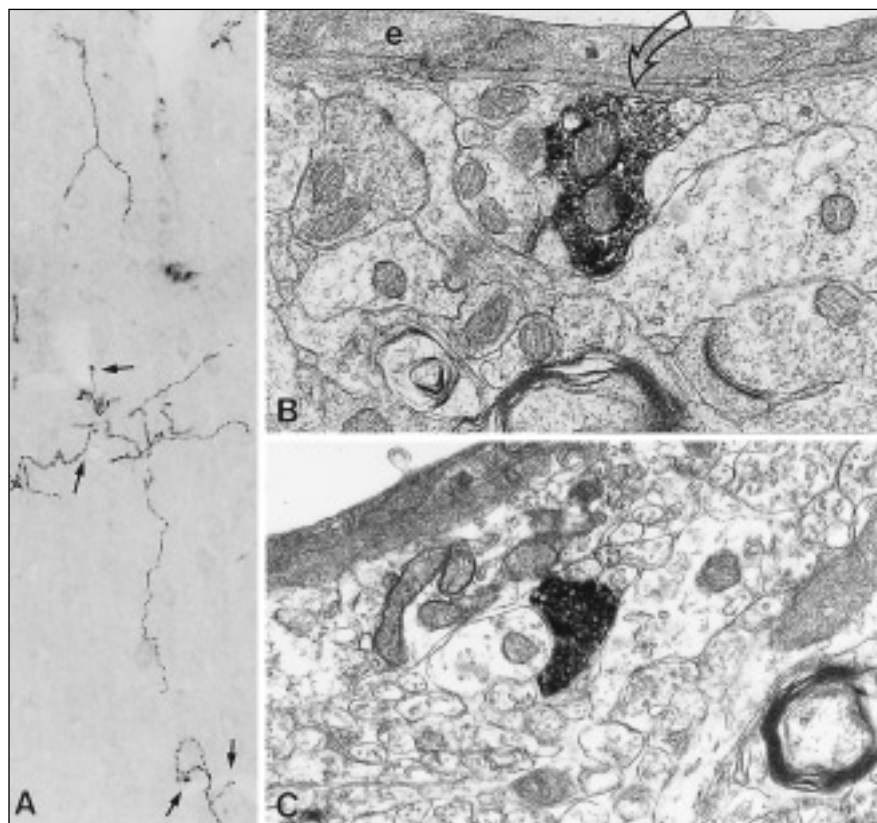


Figure 2. Photographie montrant l'innervation des microvaisseaux (petites flèches en A) par les fibres issues du NBM (A, B) ou des terminaisons cholinergiques (C) en microscopie optique (A) et électronique (B, C). Ces fibres sont respectivement marquées par immunocytochimie grâce à un traceur antérograde injecté au préalable dans le NBM (A, B) ou grâce à un anticorps anticholine acétyltransférase (C). En (B), la terminaison nerveuse est apposée à un capillaire sanguin. On notera la présence d'un feuillet astrocytaire (flèche courbe) entre la terminaison nerveuse et la lame basale de la cellule endothéliale (e).

Tableau I				
EFFET DE LA LÉSION DU NBM SUR L'INNERVATION CHOLINERGIQUE DES MICROVAISSEAUX OU DES NEURONES À NO DANS LE CORTEX CÉRÉBRAL DE RAT				
	Terminaisons cholinergiques [19]*		Neurones à NO [20]**	
	totales	périvasculaires	totaux	périvasculaires
Hémisphère intact	448 ± 20	11 ± 1	32 ± 2	19 ± 2
Hémisphère lésé	198 ± 33	4 ± 1	41 ± 1	9 ± 2
Diminution (%)		63		52

Valeurs moyennes (± ESM) du nombre de terminaisons cholinergiques périvasculaires (gauche) ou de neurones intracorticaux à NO recevant une innervation cholinergique (droite). Ces valeurs (tirées de deux études [19] et [20], respectivement) ont été obtenues sur des coupes semi-fines (3 μ m) après marquage immunocytochimique pour la choline acétyltransférase seule (haut) ou conjugué au marquage de la NO-synthase (bas). La dernière ligne représente la diminution en % de ces valeurs respectives après lésion du NBM*, calculé sur 0,2 mm² de surface corticale; ** calculé du cortex cingulaire au cortex insulaire.

RÉFÉRENCES

20. Moro V, Badaut J, Springhetti V, Edvinsson L, Seylaz J, Lasbennes F. Regional study of the co-localization of neuronal nitric oxide synthase with muscarinic receptors in the rat cerebral cortex. *Neuroscience* 1995; 63 : 797-805.

21. Estrada C, Mengal E, Gonzalez C. Local NADPH-diaphorase neurons innervate pial arteries and lies close or project to intracerebral blood vessels: a possible role for nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13 : 978-84.

22. Linville DG, Williams S, Arneric SP. Basal forebrain control of cortical cerebral blood flow is independent of local cortical neurons. *Brain Res* 1993; 622 : 26-34.

23. Duckles SP. Choline acetyltransferase in cerebral arteries: Modulator of amino acid uptake? *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223 : 716.

24. Umbriaco D, Watkins KC, Descarries L, Cozzari C, Hartman BK. Ultrastructural and morphometric features of the acetylcholine innervation in adult rat parietal cortex: an electron microscopic study in serial sections. *J Comp Neurol* 1994; 348 : 351-73.

25. Iadecola C, Mraovitch S, Meeley MP, Reis DJ. Lesions of the basal forebrain in rat selectively impair the cortical vasodilatation elicited from cerebellar fastigial nucleus. *Brain Res* 1983; 279 : 412.

26. Vaucher E, Hamel E, Seylaz J, Lacombe P. Uncoupling of local cerebral blood flow and glucose utilization during basal forebrain stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15 (suppl 1) : S493.

27. Adachi T, Baramidze DG, Sato A. Stimulation of the nucleus basalis of *Meynert* increases cerebral blood flow without influencing diameter of the pial aptery in rats. *Neurosci Lett* 1992; 143 : 173-6.

28. Tsacopoulos M, Magistretti P. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1996; 16 : 877-85.

29. Song H, Tyml K. Evidence for sensing and integration of biological signals by the capillary network. *Am J Physiol* 1993; 265 : H1235-42.

30. Tilton RG. Capillary pericytes: perspectives and future trends. *J Electr Microsc Techn* 1991; 9 : 327-44.

31. Owmann C, Edvinsson L, Hardebo JE, Gröschel-Stewart U, Unsicker K, Walles B. Immunohistochemical demonstration of actin and myosin in brain capillaries. *Adv Neurol* 1978; 20 : 35-7.

non spécifique des corps cellulaires intracorticaux n'affecte apparemment pas les vasodilatations corticales dues à la stimulation du NBM [22]. Cela signifierait que les neurones intracorticaux ne seraient pas indispensables à la réponse mais auraient plutôt un rôle modulateur. Comme nous l'avons mentionné, les terminaisons cholinergiques (du NBM ou du cortex) atteignent les artères pénétrantes, mais surtout les microvaisseaux intraparenchymateux [16, 18]. Parmi ceux-ci, une forte proportion (70 %) est constituée de capillaires sanguins [18]. L'association prédominante des terminaisons périvasculaires aux capillaires cérébraux, si elle reflète plus que la simple abondance des capillaires dans le néocortex, pourrait rendre compte d'une influence cholinergique sur la fonction de la barrière hémato-encéphalique [23] ; elle laisse aussi entrevoir un rôle nouveau du lit capillaire dans la régulation du débit sanguin cérébral. Une autre observation émanant de l'analyse morphologique de ces relations neurovasculaires montre que seules quelques 5 % des terminaisons nerveuses périvasculaires (localisées à moins de 3 µm d'un vaisseau) contactent directement la lame basale des microvaisseaux. La plupart sont apposées sur les astrocytes périvasculaires ou, pour les terminaisons plus distantes, sur des dendrites ou axones environnants. Dans aucun cas, il n'est observé de spécialisations synaptiques entre les terminaisons des neurones du NBM et les cellules vasculaires adjacentes. L'acétylcholine libérée agirait donc sur ces structures selon un mode parasynaptique ou volumique, comme cela semble être le cas dans le neuropile [24].

Hypothèse d'un nouveau modèle de régulation de la microcirculation corticale

Au début des années 1980, le NBM a été proposé comme relais dans la réponse vasodilatatrice corticale à la stimulation du noyau fastigial du cervelet [25]. Tout récemment, nous avons montré que l'activation des fibres basalo-corticales produisait des augmentations du débit sanguin cérébral local, qui résulteraient d'un

contrôle neurogène primaire, c'est-à-dire pas nécessairement dépendant des variations du métabolisme oxydatif local [26] (*figure 1*). Cette observation remet en question la vision classique définissant les variations de débit comme un phénomène secondaire au changement du métabolisme énergétique local (régulation métabolique). Ce contrôle neurogène affecterait le lit vasculaire intraparenchymateux majoritairement, par rapport aux artères de la pie-mère, comme l'ont suggéré Adachi *et al.* [27]. En outre, l'hétérogénéité spatiale des réponses circulatoires à la stimulation du NBM laisse prévoir la présence d'une intégration au niveau de la région cible, faisant entrer en jeu des neurones locaux ou des projections non cholinergiques du NBM (comme les neurones à GABA). L'influence vasculaire du NBM s'exprimerait de façon phasique et non tonique, puisque sa lésion par les neurotoxines n'induit qu'une diminution modeste du débit sanguin cortical.

Ces résultats caractérisent un type de contrôle local du débit sanguin (*figure 3*), complémentaire de l'effet global ou régional exercé par les vaisseaux pie-mériens (extraparenchymateux) sous l'influence du système nerveux autonome. Ce contrôle serait exercé directement par les systèmes neuronaux centraux, sans être déclenché par une fluctuation de l'activité métabolique énergétique oxydative. Par ailleurs, un tel mécanisme n'exclut pas un rôle de l'acétylcholine dans la régulation du métabolisme anaérobie stimulé par certains neurotransmetteurs au sein de l'astrocyte périvasculaire [28]. De telles observations, comme l'implication du lit capillaire, celle des astrocytes ou l'indépendance transitoire du débit sanguin par rapport au métabolisme oxydatif, ont aussi été notées dans d'autres systèmes, en particulier le système sérotoninergique du raphé dorsal. Ces systèmes neuronaux présentent des caractéristiques communes.

Participation du lit capillaire

S'il n'est pas étonnant de constater que les artéριοles et microartéριοles sont innervées, puisque celles-ci possèdent des cellules musculaires lisses

RÉFÉRENCES

32. Hertz L. Autonomic control of neuronal-astrocytic interactions, regulating metabolic activities and ion fluxes in the CNS. *Brain Res Bull* 1992; 29: 303-13.
33. Geula C, Mesulam MM. Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* 1996; 6: 165-77.
34. Linville DG, Arneric SP. Cholinergic cerebral blood flow governed by the basal forebrain: age-related impairments. *Neurobiol Aging* 1991; 12: 503-10.
35. Kalara RN. The blood-brain barrier and cerebral microcirculation in Alzheimer disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 226-60.
36. Buée L, Hof PR, Bouras C, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH, Fillit HM. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 469-80.
37. Fillit H, Leveugle B. Editorial disorders of the extracellular matrix and the pathogenesis of senile dementia of the Alzheimer's type. *Lab Invest* 1995; 72: 249-52.
38. Mesulam MM, Hersh LB, Mash DC, Geula C. Differential cholinergic innervation within functional subdivisions of the human cerebral cortex: a choline acetyltransferase study. *J Comp Neurol* 1992; 318: 316-28.
39. Risberg J, Gustafson L, Brun A. High resolution regional cerebral blood flow measurements in Alzheimer's disease and other dementia disorders. In: Maurer K, Riederer P, Beckmann H, eds. *Epidemiology, neuropathology, neurochemistry and clinics*. New York: Springer-Verlag, 1990: 509-16.
40. Keilp JG, Prohovnik I. Intellectual decline predicts the parietal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1347-54.
41. Gitelman DR, Prohovnik I. Muscarinic and nicotinic contributions to cognitive function and cortical blood flow. *Neurobiol Aging* 1992; 13: 313-8.
42. Linville DG, Hamel E. Acetylcholine and its receptors. In: Welch KMA, Caplan L, Reis, D, Weir B, Siesjö B, eds. *Primer on cerebrovascular diseases*. New York Academic Press, 1997: 82-6.

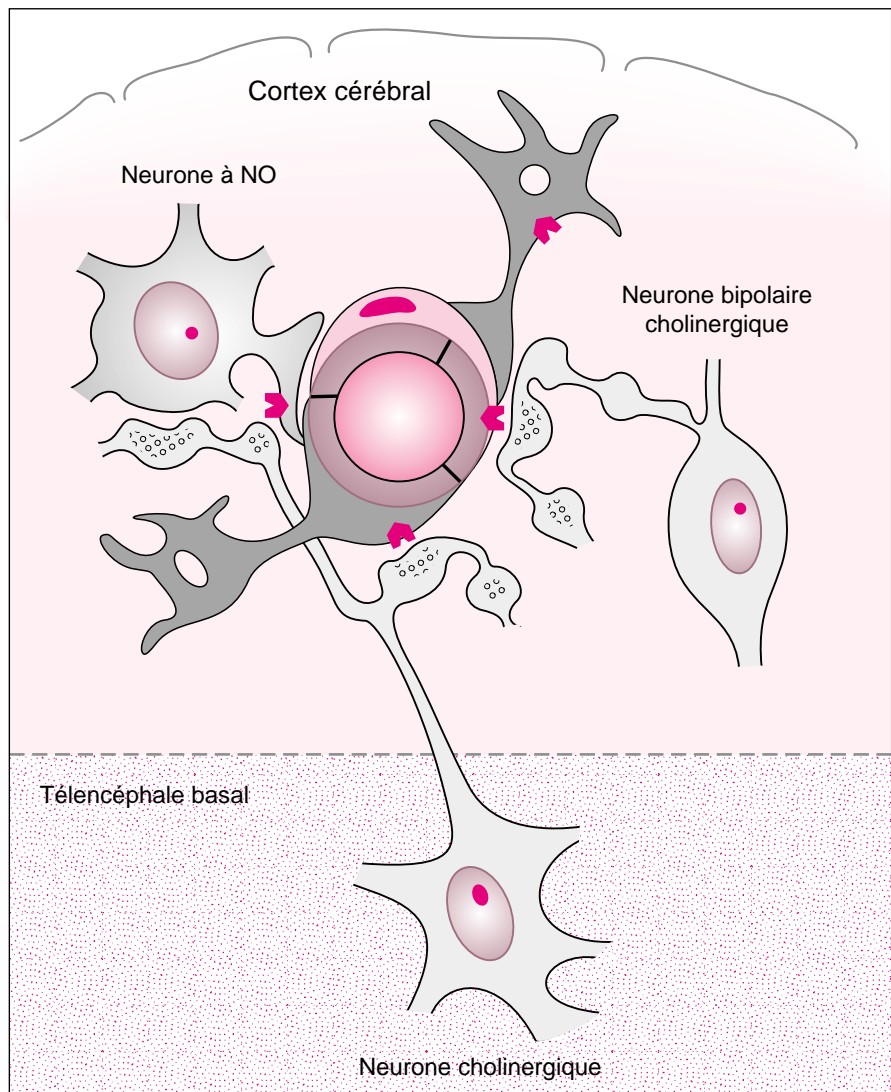


Figure 3. Schéma récapitulatif de l'influence des terminaisons cholinergiques du NBM sur la microcirculation corticale. Les terminaisons cholinergiques périvasculaires proviennent en majorité du télencéphale basal bien qu'une partie d'entre elles soient issues des neurones bipolaires intracorticaux. Toutes les cellules constituant le microenvironnement vasculaire sont munies de différents récepteurs cholinergiques. Les astrocytes s'intercalant entre la paroi des microvaisseaux et les terminaisons nerveuses jouent probablement un rôle dans ce contrôle neurogène de la microcirculation et dans le métabolisme anaérobie sous-tendant l'activation neuronale. Le NBM pourrait aussi exercer son effet vasodilatateur par l'intermédiaire de neurones à NO intracorticaux sur lesquels il se projette. (Modifié de Linville et Hamel [42].)

capables de modifier le diamètre vasculaire, une innervation préférentielle des capillaires, dépourvus de muscles lisses, est plus difficile à interpréter quant à la modulation de la perfusion cérébrale locale. En fait, il serait possible que les capillaires sanguins intègrent les influences des divers neuro-médiateurs et transmettent l'infor-

mation aux artères par voie rétrograde. Ainsi, dans un lit vasculaire périphérique, Song et Tynl [29] ont démontré que l'application de diverses substances, dont l'acétylcholine, sur le réseau capillaire était capable de provoquer un phénomène vasomoteur au niveau des artérioles en amont. D'un autre côté, les

péricytes [30] et même les cellules endothéliales [31] qui possèdent des protéines contractiles, pourraient contrôler la vasomotricité au niveau capillaire.

Contribution des astrocytes périvasculaires

Les données ultrastructurales établissent le fait que des feuillettes gliales s'intercalent souvent entre les terminaisons neuronales et la lame basale de la paroi vasculaire. Les pieds astrocytaires tapissant largement la surface du lit microvasculaire cérébral, on peut supposer que les astrocytes jouent un rôle important dans la communication neurovasculaire, comme cela a déjà été suggéré [16, 28, 32]. Plusieurs variétés de récepteurs ont été trouvées à la surface des astrocytes cérébraux, témoignant de leur engagement dans de multiples fonctions, notamment le maintien de l'homéostasie ionique locale, la régulation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, le métabolisme cérébral, la régulation des taux de glycogène intracérébral et du métabolisme anaérobie ou la sécrétion de neurotrophines [28, 32]. Mais, il est aussi possible qu'ils participent à la régulation du débit sanguin. Premièrement, comme dans le modèle proposé ci-dessus, de par leur organisation en syncytium, ils pourraient capter les signaux nerveux et les transmettre dans un plus grand périmètre de façon électrotonique grâce aux jonctions lacunaires qu'ils partagent. Une autre propriété, leur implication dans la régulation de la concentration extracellulaire des ions potassium, pourrait jouer un rôle dans la vasomotricité, étant donné que ces ions sont libérés lors de l'activation neuronale et influencent fortement la contraction des muscles lisses. Par ailleurs, la production de lactate au sein de l'astrocyte et son acheminement vers les neurones semble assurer la disponibilité d'un substrat énergétique lors d'une activation neuronale [28]. Finalement, les astrocytes sont des sources potentielles de facteurs vasomoteurs comme le NO, les prostaglandines, les endothélines, qui pourraient être libérés sous l'influence de neuromédiateurs.

Relation neurovasculaire cérébrale et vieillissement pathologique

La dégénérescence du NBM et de ses projections cholinergiques corticales [33] est un des signes anatomopathologiques majeurs de la démence sénile de type Alzheimer. Elle a été corrélée aux troubles cognitifs caractéristiques de cette maladie : perte de mémoire, désorientation, altération de l'attention. Comme il a été montré chez le rat que l'efficacité de la fonction circulatoire du NBM diminuait avec l'âge [34], la question de son dysfonctionnement se pose chez l'homme qui possède vraisemblablement le même système fortement vasodilatateur. Une angiopathie amyloïde cérébrale est régulièrement retrouvée dans les cas de démence sénile de type Alzheimer et de démence vasculaire [35, 36]. On observe que la densité capillaire diminue chez ces malades, et que les microvaisseaux intraparenchymateux subissent de nombreuses détériorations : distortions, collapsus ou élargissement de la lumière [36], épaissement de la lame basale [37]. Nous proposons l'hypothèse que la désafférentation cholinergique du néocortex s'accompagne d'une dénervation spécifique des microvaisseaux intraparenchymateux, laquelle contribuerait de façon significative à l'angiopathie des démences séniles. Le noyau basal de Meynert de l'homme est la source de la totalité de l'innervation cholinergique du cortex, puisque son cortex ne contient pas de neurones cholinergiques (immunoréactifs à la choline acétyltransférase). Cette dense innervation paraît être ponctuellement associée au lit vasculaire cortical [38]. Nous recherchons actuellement l'existence d'une désafférentation cholinergique de la microcirculation corticale chez des patients atteints de démence sénile, et nous menons une étude conjointe sur des rats âgés, atteints ou non de troubles de l'apprentissage. Nos premiers résultats font apparaître une perte importante des terminaisons cholinergiques périvasculaires dans le cortex des malades, tout comme au niveau intraparenchymateux [33]. Un autre aspect des symptômes de la démence sénile de type Alzheimer

est l'hypoperfusion cérébrale. L'amplitude de la réduction du débit sanguin dans le cortex pariéto-temporal chez les patients est corrélée à l'intensité des troubles cognitifs [39, 40]. Chez le sujet sain, l'administration d'antagonistes muscariniques ou nicotiques provoque une diminution de la perfusion pariéto-temporale [41]. Des images semblables sont observées chez les malades [39], ce qui suggère une participation du système cholinergique à la régulation du débit sanguin cortical. Il est logique d'associer ces dérèglements fonctionnels à la microangiopathie évoquée plus haut, touchant vraisemblablement la barrière hémato-encéphalique et la microcirculation. Cependant, la chronologie des réactions en cascade aboutissant aux caractéristiques pathologiques de la démence sénile de type Alzheimer et donc le degré de causalité de la dénervation cholinergique du lit vasculaire, restent à déterminer.

En conclusion, ces données forment un ensemble cohérent en faveur d'une régulation de la microcirculation par des systèmes neuronaux centraux, mettant en jeu des éléments astrocytaires et éventuellement endothéliaux intracorticaux. L'activation du système cholinergique basalo-cortical, en provoquant un accroissement local de l'apport en substrats énergétiques, pourrait permettre la préparation du tissu cortical à une activation neuronale imminente ou simultanée. Cet effet serait un corollaire des fonctions cognitives exercées par les neurones du NBM, notamment dans leur rôle de potentialisation de la réponse des neurones pyramidaux aux stimulus sensoriels. Dans l'hypothèse où l'accroissement de la perfusion tissulaire serait enclenché par des commandes neuronales distantes, la régulation de type métabolique pourrait assurer son maintien dans le temps. Les conséquences de la détérioration de cette fonction neurovasculaire dans les démences de type Alzheimer méritent d'être définies en profondeur ■

TIRÉS À PART

E. Hamel.

Summary

Cholinergic basal forebrain neurons as modulators of the cortical microcirculation

Stimulation of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) of the basal forebrain, the equivalent of the nucleus basalis of Meynert in primates, induces large increases in blood flow within the cerebral cortex which are mediated by mechanisms involving acetylcholine and nitric oxide. This nucleus provides the majority of the cholinergic input to the neocortex and its degeneration has been associated with dementia of the Alzheimer type. Morphological studies have shown the presence of intimate associations between basalo-cortical fibers and local microvessels, thus providing an anatomic substrate to the functional observations. Furthermore, immunocytochemical investigations coupled to lesion studies have indicated that the vast majority of these neurovascular associations with microarterioles and capillaries, that include the perivascular astrocyte, originate from cholinergic basal forebrain neurons. Other elements such as the intracortical nitric oxide-containing neurons are also innervated by cholinergic neurons from the basal forebrain. These local neurons could serve as intermediaries in the regulation of the cortical microvascular bed by the basal forebrain. Interestingly, the various elements which either compose or are encountered in the environment of the cortical microvessels are endowed with specific receptors for acetylcholine. Altogether these results suggest that cholinergic basal forebrain neurons could exert a primary role on the intraparenchymal blood vessels either directly or through an intermediary local neuron containing nitric oxide. Such an hypothesis has recently gained support from functional studies which showed no change in oxydative glucose metabolism despite the large increase in cortical perfusion following stimulation of the NBM. These data strongly imply a direct neurogenic effect of the basal forebrain on the intracortical microcirculation and provide the basis for a new mode of regulation of intraparenchymal microarterioles and capillaries by brain neurons, based on neuronal-astroglial-vascular interactions. Further, the contribution of the NBM in the control of cortical vasomotor functions might require a better understanding of its role in microvascular pathology related to either aging or senile dementia of the Alzheimer type.

■ 2^e Colloque International ■

Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Pathogenic Micro-organisms

Corum de Montpellier, France, 26-28 mai 1997

Sous les auspices du Cnrs, de l'Orstom

et des Centers for Diseases Control (CDC) d'Atlanta (USA)

- Le but du colloque est de favoriser l'osmose entre recherche fondamentale (génétique de l'évolution) et recherche appliquée (identification moléculaire des agents pathogènes, étude de leur biodiversité, variation antigénique, résistance aux drogues et aux vaccins, spécificité d'hôtes et de vecteurs). Le colloque illustrera l'apport de la génétique et de la biologie moléculaire dans les recherches portant sur l'émergence et la réémergence des maladies infectieuses. Les communications peuvent porter sur les bactéries, les virus, les protozoaires parasites, les organismes fongiques, les insectes vecteurs.
- Le colloque est également ouvert à la microbiologie d'intérêt agronomique, vétérinaire, industriel.

Contact:

Michel Tibayrenc
CEPM, UMR CNRS/ORSTOM 9926, Centre ORSTOM de Montpellier, BP 5045
34032 Montpellier Cedex 1, France.
Tél. : 04 67 41 64 97
Fax : 04 67 41 62 99
e-mail : Tibayrenc@cepm.mpl.orstom.fr

L'Association
et troubles
apparentés

**FRANCE
ALZHEIMER**

attribuera en 1997

**6 bourses
de 100 000 F***

pour encourager la
RECHERCHE sur la
MALADIE
d'ALZHEIMER
et les troubles apparentés

Les candidats, de niveau
DOCTORAL ou POST-DOC-
TORAL, âgés de moins de
35 ans, d'orientation fonda-
mentale, clinique ou sociale,
devront adresser au Secrétariat de l'Association, en
TROIS EXEMPLAIRES

avant le 1^{er} mai 1997

un dossier comportant :

- La présentation du projet de recherche qu'ils comptent entreprendre ou poursuivre (5 pages maximum), l'indication du laboratoire ou du service d'accueil, et une lettre d'acceptation du responsable de ce service.

- Un curriculum vitae, précisant leur statut et leurs ressources, en 1997 et 1998.

- La liste de leurs publications.

Les lauréats seront désignés en juin 1997 par le Jury composé des membres du COMITÉ SCIENTIFIQUE de l'Association.

Pour le retrait des dossiers de candidature et tous renseignements, s'adresser à :

FRANCE ALZHEIMER

21, boulevard Montmartre

75002 PARIS

Tél. : 01 42 97 52 41

* Le jury se réserve le droit de moduler le montant des bourses et leur nombre.