

NGF et Alzheimer, le débat reste ouvert

La maladie d'Alzheimer est notamment caractérisée, du point de vue neuropathologique, par une atrophie des neurones du cerveau antérieur responsables de l'innervation cholinergique de l'hippocampe et du néocortex. L'atrophie des neurones cholinergiques n'est pas, toutefois, la seule lésion visible chez les malades (*m/s* n° 6, vol. 5, p. 417). Il existe aussi une atrophie massive des zones corticales qu'innervent ces neurones. L'analyse physiopathologique se heurte de ce fait, depuis plusieurs années, à un classique problème d'œuf et de poule : la dégénérescence des neurones cholinergiques est-elle primitive ou secondaire, est-elle la cause (ou une des causes) de l'atrophie corticale ou, au contraire, une de ses conséquences.

La découverte du *nerve growth factor* (NGF) dans l'hippocampe et le néocortex [1], et de récepteurs au NGF sur les neurones cholinergiques [2] est venue, au cours des dernières années, renforcer la seconde hypothèse. Le mécanisme présumé de son action était le suivant : (1) le NGF, facteur trophique, serait libéré par les cibles des neurones cholinergiques et capté au niveau des récepteurs ; (2) il agirait tout au long de la vie pour maintenir l'innervation cholinergique indispensable au fonctionnement du néocortex et de l'hippocampe ; (3) la maladie interviendrait dans le cas d'une rupture de stock entraînant secondairement l'atrophie des systèmes cholinergiques. Le corollaire pratique de cette hypothèse est qu'un traitement éventuel pourrait découler d'une correction du déficit local en NGF. C'est dans ce sens qu'ont travaillé expérimentalement les équipes de Fred Gage à l'université de San Diego (CA, USA) et de Lars Olson à Stockholm. Tous les moyens disponibles d'introduire du NGF dans le cerveau de rats ont été utilisés, depuis la mini-pompe [3] jusqu'aux fibroblastes génétiquement modifiés pour produire le facteur trophique [4] en passant par les transplantations de cellules de glandes salivaires ou d'astrocytes. Ces études ont semblé

démontrer le rôle du NGF, puisque son introduction provoque effectivement un meilleur développement des neurones cholinergiques, une pousse terminale de leurs axones (avec pour conséquence une augmentation de la densité de l'innervation), et même une certaine réinnervation chez le rat âgé, chez lequel existe une diminution de la densité de fibres. Enfin, lorsque la voie empruntée par les axones cholinergiques pour rejoindre leur cible hippocampique (la *fimbria*) est coupée, la grande majorité des neurones meurent... sauf si on leur fournit localement du NGF. Ce dernier argument semblait définitif puisque le NGF apparaissait ainsi comme le facteur de survie que l'on attendait.

Le travail publié par Michael Sofroniew *et al.* [5] rappelle brutalement que l'hypothèse alternative, qui fait de la faillite du système cholinergique un phénomène primitif, ne peut pas être aussi aisément éliminée. Sofroniew *et al.* sont partis de l'idée que le NGF pouvait effectivement jouer un rôle positif vis-à-vis des neurones cholinergiques, promouvoir leur croissance et assurer leur survie après axotomie lorsque l'on coupe leur axone, sans pour autant être indispensable au maintien de la connexion. Ils ont utilisé une excitotoxine (voir nouvelle « *Neurodiététique* », *m/s* n° 4, vol. 6, avril 90, à paraître) – pour éliminer l'ensemble des cibles neuronales dans l'hippocampe sans léser directement les axones cholinergiques – et suivi l'évolution des neurones. Si le NGF produit par les cibles avait été indispensable au maintien de la connexion, les neurones cholinergiques se seraient alors atrophiés. Or il n'en a rien été, et quatre mois après la perte totale de leurs cibles, les neurones cholinergiques étaient aussi nombreux et montraient à peine, pour les plus gros d'entre eux, une légère atrophie. Pour compléter leur démonstration, les auteurs ont secondairement coupé les axones dans la *fimbria* chez certains de leurs animaux. Alors, l'atrophie et la perte neuronale ont été

aussi massives chez les animaux témoins que chez ceux ayant subi d'abord la lésion excitotoxique.

Nous voici donc revenu sinon à la case départ de cette discussion, du moins tout près. Et les conséquences de l'aboutissement de ce débat pour la thérapeutique de la maladie d'Alzheimer sont non négligeables : si l'hypothèse d'une lésion primitive des systèmes cholinergiques se vérifie, un traitement n'est possible que par un apport d'acétylcholine au niveau des cibles ; si, au contraire, l'atteinte est secondaire, il serait sans doute plus efficace de fournir le facteur trophique au niveau de la source. A moins que l'évolution progressive de la maladie ne permette une solution intermédiaire, l'introduction du facteur trophique au niveau des cibles provoquant un bourgeonnement des axones cholinergiques restants et les amenant à remplacer leurs voisins défaillants. On pense aujourd'hui que c'est à un mécanisme de ce genre que l'on doit certains succès obtenus chez les malades parkinsoniens traités par greffe intracérébrale de tissu médullo-surrénalien (*m/s* n° 7, vol. 4, p. 454).

M.P.

1. Korshing S, Auburger G, Heumann R, Scott J, Thoenen H. Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBO J* 1985 ; 4 : 1389-93.
2. Taniuchi M, Schweitzer JB, Johnson EM. Nerve growth factor receptor molecules in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 1950-4.
3. Fischer W, Victorin K, Björklund A, Williams LR, Varon S, Gage FH. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 1987 ; 329 : 65-8.
4. Ernfors P, Ebendal T, Olson L, Mouton P, Strömberg I, Persson H. A cell line producing recombinant NGF evokes growth responses in intrinsic and grafted central cholinergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 4756-60.
5. Sofroniew MV, Galletly NP, Isacson O, Svendsen CN. Survival of adult basal forebrain cholinergic neurons after loss of target neurons. *Science* 1990 ; 247 : 338-42.