

Réserve cérébrale et réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer : l'apport des modèles murins

Charlotte Bezzina, Claire Rampon

DANS **REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE** 2013/4 Volume 5 , PAGES 293 À 297
ÉDITIONS **JLE**

ISSN 2101-6739

DOI 10.1684/nrp.2013.0285

Date de mise en ligne : 05/01/2014

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2013-4-page-293?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour JLE.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Réserve cérébrale et réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer : l'apport des modèles murins

Brain reserve and cognitive reserve in Alzheimer's disease: lessons from murine models

Charlotte Bezzina, Claire Rampon

Université de Toulouse Paul-Sabatier, UPS, UMR5169 CNRS, centre de recherches sur la cognition animale, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex 4, France
<claire.rampon@univ-tlse3.fr>

Pour citer cet article : Bezzina C, Rampon C. Réserve cérébrale et réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer : l'apport des modèles murins. *Rev Neuropsychol* 2013 ; 5 (4) : 293-7 doi:10.1684/nrp.2013.0285

Résumé

Le concept de réserve cognitive et cérébrale permet d'expliquer l'inadéquation parfois observée entre le niveau d'atteinte cérébrale et les performances cognitives d'individus atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette réserve, dont l'établissement reposerait sur l'engagement régulier dans des activités éducatives ou de loisirs, diminuerait le risque de démence de type Alzheimer. Dans le but d'identifier les substrats neurobiologiques qui sous-tendent cette réserve, le modèle murin est largement utilisé. En effet, des souris transgéniques modèles de la maladie d'Alzheimer présentent, après exposition à un milieu enrichi, une progression ralentie de la pathologie, mesurable aux niveaux cognitif et anatomique. Le paradigme d'enrichissement environnemental semble donc adapté à l'étude des processus cérébraux impliqués dans l'expression de la réserve cognitive. Des études récentes ont analysé ces processus aux niveaux cellulaire et moléculaire, et suggèrent notamment l'implication des nouveaux neurones hippocampiques produits dans le cerveau adulte.

Mots clés : enrichissement environnemental • activité physique • mémoire • hippocampe • neurogenèse adulte • souris transgéniques

Abstract

The concept of cognitive and neural reserve has been used to account for the discrepancy between the degree of brain damage and cognitive performances of Alzheimer's disease (AD) patients. This reserve, built on regular participation in educational or leisure activities, has been linked to a reduced risk of AD-related pathology. In order to identify the neurobiological substrates underlying this reserve, murine models have largely been used. Indeed, AD transgenic mice models exhibit, after environmental enrichment exposure, a delayed progression of the pathology, measurable at both cognitive and anatomical levels. Thus, the environmental enrichment paradigm seems to be appropriate to study neural processes involved in the cognitive reserve. Recent studies have analyzed these processes at the cellular and molecular levels, suggesting in particular, that hippocampal adult neurogenesis could be involved.

Key words: environmental enrichment • physical activity • memory • hippocampus • adult neurogenesis • transgenic mice

Dans plusieurs pathologies démentielles comme la maladie d'Alzheimer (MA), on remarque l'inadéquation entre le niveau d'atteinte cérébrale et les performances cognitives de l'individu [1, 2]. Les études épidémiologiques révèlent que le lien entre ces deux

variables serait influencé par des facteurs tels que le niveau d'éducation, la pratique d'une activité physique et de loisirs. Protecteurs, ces facteurs semblent associés à un risque réduit de développer une démence de type Alzheimer [1]. De ces observations a émergé le concept de réserve, entité composite expliquant les différences interindividuelles de vulnérabilité aux atteintes neuropathologiques [3]. La théorie distingue deux composantes de la réserve : l'une dite

Tirés à part :
C. Rampon

passive et l'autre dite active, car pouvant être modulée par l'expérience acquise au cours de la vie.

À la fin des années 1980, les différences interindividuelles de résistance à la pathologie étaient expliquées par la composante passive de la réserve, souvent appelée réserve cérébrale, selon laquelle l'atteinte neuropathologique deviendrait symptomatique au-delà d'une certaine quantité de détérioration cérébrale, identique pour tous les individus. Ainsi, la taille du cerveau, le nombre de neurones, de synapses seraient des facteurs cruciaux permettant d'expliquer que certains individus maintiennent de bonnes performances cognitives malgré les atteintes neuropathologiques [2, 4]. Plus récemment, la notion de la réserve cognitive, composante active, est venue compléter ce concept en suggérant qu'au cours de la vie adulte, il est possible de développer des ressources cérébrales qui vont réduire le risque d'atteinte cognitive. Ainsi, un individu avec une forte réserve cognitive serait capable d'endurer un niveau élevé d'atteinte cérébrale avant de parvenir au seuil au-delà duquel l'expression clinique de cette atteinte deviendrait mesurable. Ce maintien des performances mnésiques malgré l'atteinte neuropathologique résulterait à la fois d'un fonctionnement cérébral plus efficace, et de meilleures flexibilités et capacités cognitives mais également de l'utilisation de réseaux cérébraux additionnels et compensatoires. Cela est illustré dans le cadre de la MA par de récentes études d'imagerie fonctionnelle réalisées chez l'homme montrant que, lors de la réalisation d'une tâche mnésique, le recrutement des réseaux cérébraux est modulé par la réserve cognitive des individus. Les personnes à forte réserve cognitive recruteraient davantage les réseaux cérébraux normalement impliqués et solliciteraient également des réseaux alternatifs, afin d'assurer des performances cognitives normales [5], voir aussi Bastin *et al.* dans ce numéro.

Dans l'objectif d'identifier le(s) substrat(s) neurobiologique(s) de la réserve cognitive, l'expérimentation animale a tenté de reproduire l'équivalent de cette réserve chez le rongeur, grâce à des protocoles d'enrichissement environnemental. Cela consiste à héberger des groupes d'animaux dans un large espace contenant une multitude d'objets fréquemment renouvelés et que les animaux sont libres d'explorer (*figure 1*) [6]. Par comparaison avec les élevages standards de laboratoire, ces conditions de vie enrichies favorisent les stimulations sensorielles, physiques et sociales. Chez les rongeurs, on observe que l'enrichissement environnemental améliore les performances mnésiques et stimule la plasticité cérébrale [7, 8]. Par exemple, il a été observé des augmentations de la neurogenèse et de la synaptogenèse hippocampiques [8-10] et de la potentialisation à long terme, un processus qui permet le renforcement des synapses [10]. Le séjour en milieu enrichi induit également une libération accrue de neurotransmetteurs et de facteurs neurotrophiques [11]. Ces processus de plasticité expliquent, d'une part, l'augmentation du volume neuronal (par neurogenèse) qui sous-tend la réserve cérébrale et, d'autre part, l'adaptabilité et l'efficacité accrue des

réseaux neuronaux à l'origine de la réserve cognitive (par synaptogenèse et modification de l'efficacité synaptique).

Afin d'étudier l'effet bénéfique des stimulations environnementales sur les troubles cognitifs liés à la MA, plusieurs études ont utilisé des souris modèles de la MA. Nombre de ces souris transgéniques expriment une ou plusieurs mutations génétiques trouvées dans des formes familiales de MA chez l'homme et présentent de forts taux d'amyloïde circulant, la formation de dépôts amyloïdes extracellulaires avec l'âge, des accumulations intracellulaires de la protéine Tau et des déficits mnésiques plus ou moins sévères selon les modèles [12]. Après exposition à un environnement enrichi, à un âge et pour une durée donnés, les performances mnésiques des animaux ainsi que certains corrélats neurobiologiques ont été évalués. Il ressort de ces travaux que les stimulations cognitives, physiques et sociales induiraient non seulement l'équivalent d'une réserve cognitive mais influenceraient également le processus neuropathologique. En effet, si certains travaux ne montrent pas d'effet de l'enrichissement environnemental sur la charge amyloïde, malgré l'amélioration des capacités mnésiques des souris [11, 13], un grand nombre d'entre eux rapporte en revanche une réduction de la surface ou du nombre des plaques amyloïdes [14, 15] ou une diminution des niveaux d'expression de peptides amyloïde β solubles [16] et ce, dans différentes lignées de souris modèles. De façon intéressante, cet effet anti-amyloïdogénique des stimulations environnementales a récemment été décrit dans une étude chez l'homme [17]. Il a été montré que les activités cognitives intervenant tôt dans la vie de l'individu (avant 40 ans) seraient associées à une diminution de la fixation du composé de Pittsburgh (C^{11} PIB), qui indique la présence de peptide amyloïde fibrillaire, alors que ce n'est pas le cas lorsque l'activité cognitive est plus tardive [17]. Les stimulations précoces pourraient donc ralentir l'apparition et/ou la progression de l'amyloïdogénèse. Dans une étude récente, nous avons testé l'influence de l'âge des souris au moment de l'exposition au milieu enrichi. Nous avons utilisé les souris Tg2576 (qui expriment le gène humain de la protéine précurseur de l'amyloïde β (APP) portant la mutation familiale dite suédoise, APP^{swe}) qui développent une amyloïdogénèse progressive et des déficits mnésiques liés à l'âge [18]. Nous avons placé les souris Tg2576 âgées de trois mois, alors qu'elles ne présentent encore aucun signe de la pathologie, dans un milieu enrichi pendant dix semaines. À l'âge de 13 mois, les souris Tg2576 restées en cage standard de laboratoire montrent des atteintes neuropathologiques et cognitives sévères [15]. En revanche au même âge, leurs congénères ayant bénéficié d'un environnement enrichi, présentent, elles, une diminution de la surface hippocampo-corticale occupée par les plaques amyloïdes et de meilleures performances cognitives dans des tests de mémoire dépendante ou non de l'hippocampe, comme le labyrinthe aquatique de Morris ou le test de reconnaissance d'objet [15]. Il est intéressant de noter que l'enrichissement environnemental réalisé chez des souris Tg2576 âgées de dix mois n'a pas d'effet sur les plaques amyloïdes et pré-

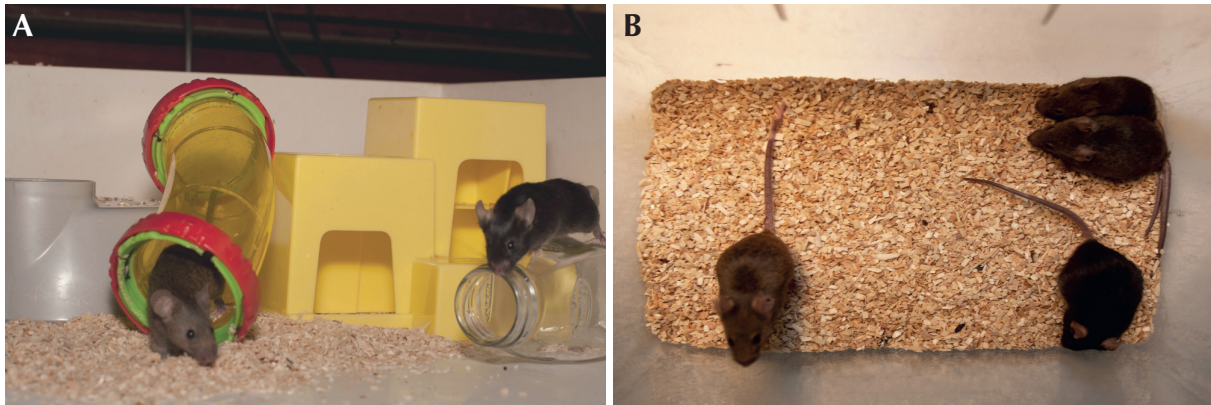


Figure 1. Photographies d'un dispositif d'enrichissement environnemental (A) et de conditions standards d'élevage (B) chez la souris.

sente un effet cognitif variable selon le type de mémoire mesuré [15]. À dix mois et en conditions d'hébergement standard, les souris Tg2576 possèdent des plaques amyloïdes dans le cortex et présentent des déficits mnésiques, mimant donc à cet âge, un stade relativement avancé de la pathologie. Les souris soumises à un enrichissement environnemental à l'âge de dix mois montrent, à 13 mois, une réduction de certaines anomalies comportementales telles que l'hyperactivité ou la désinhibition comportementale [15]. Il est probable que ces améliorations comportementales contribuent aux effets promnésiques observés suite à un enrichissement environnemental tardif.

Une étude récente menée chez les souris Tg2576 suggère que la réserve cognitive, et en particulier la capacité de recruter des réseaux cérébraux alternatifs, pourrait contribuer au ralentissement de l'amyloïdogenèse [19]. Ce travail montre en effet que le taux de peptide amyloïde soluble mesuré dans le liquide interstitiel (liquide extracellulaire du tissu cérébral) de souris Tg2576 jeunes, d'une part, et l'étendue des plaques amyloïdes dans le cerveau de souris Tg2576 âgées, d'autre part, sont remarquablement élevés dans les régions qui constituent, chez l'homme, le réseau du « mode par défaut » (*Default Mode Network* [DMN]). Ce réseau, mis en évidence chez l'homme puis chez le singe, est formé de sous-régions interconnectées comme le lobe temporal médian et le cortex préfrontal médian. Typiquement, le DMN est actif lorsque l'activité cognitive de l'individu n'est pas dirigée vers le monde extérieur (réminiscences autobiographiques, introspection, prise de décisions, projection dans le futur, etc.) [20]. En revanche, l'activité du DMN est réduite lorsque l'individu s'engage dans une tâche cognitive en lien avec l'environnement, par exemple lors d'activités intellectuelles, physiques ou de loisirs. Or, comme l'activité neuronale semble réguler la production et la sécrétion du peptide amyloïde [21], il est possible d'envisager que la désactivation du DMN lors de ces tâches cognitives

pourrait limiter l'accumulation du peptide amyloïde dans les régions cérébrales du DMN [19]. On peut supposer que l'effet serait d'autant plus robuste que l'activité cognitive régulière débiterait tôt dans la vie de l'individu et avant l'apparition de la pathologie. Cette hypothèse est soutenue par les résultats de Landau *et al.* [17] chez l'homme, et de Verret *et al.* [15] chez la souris modèle de la MA, qui suggèrent que les stimulations cognitives précoces ralentiraient l'accumulation du peptide amyloïde et donc retarderaient l'apparition des troubles cognitifs de la MA. Toutefois, cette hypothèse, si elle est séduisante, n'explique pas l'inadéquation entre une charge amyloïde importante et de bonnes performances cognitives qu'ont observée un certain nombre d'études.

Il est évident que de nombreux processus cérébraux interviennent dans la formation d'une réserve cognitive permettant de pallier l'atteinte neuropathologique. Parmi ceux-ci, la production de nouveaux neurones dans l'hippocampe adulte est une forme singulière de plasticité, qui reste difficile à étudier chez l'homme. Des données récentes obtenues chez le rongeur montrent que les nouveaux neurones granulaires du gyrus denté sont impliqués dans la formation de la mémoire à long terme, notamment lorsqu'elle dépend de l'hippocampe [22]. La production, la survie et l'intégration des nouveaux neurones de l'hippocampe sont finement contrôlées. L'activité physique, cognitive et le séjour en milieu enrichi stimulent l'activité neurogénique de l'hippocampe chez la souris [23]. Nous avons montré que cette augmentation de la neurogenèse observée suite au séjour en milieu enrichi est indispensable à l'expression de l'effet pro-mnésique de l'enrichissement [24].

S'inspirant du concept de réserve cérébrale présenté ci-dessus, Kemperman [25] a émis l'idée que la neurogenèse adulte, constituerait une forme de réserve neurale permettant d'assurer un bon fonctionnement de l'hippocampe au cours de la vie. La réserve neurogénique pouvant être éla-

borée par l'activité motrice et/ou mentale depuis l'enfance, contribuerait au maintien de la fonction hippocampique au cours du vieillissement et ce, malgré la pathologie [15]. Les nouveaux neurones produits chez l'adulte présentent des propriétés plastiques exceptionnelles faisant d'eux un substrat de choix pour l'encodage de nouvelles informations mnésiques [22]. Dans le contexte des maladies neurodégénératives, la réserve neurogénique représente un potentiel de compensation du cerveau. Chez l'homme, l'existence de neurogenèse hippocampique a été démontrée [26, 27] et des données obtenues sur des tissus *post-mortem* et qui restent à confirmer, semblent indiquer que ce processus serait perturbé chez le patient atteint de MA [28, 29]. Nos travaux et ceux d'autres équipes, ont contribué à montrer que la neurogenèse hippocampique adulte est également perturbée chez les modèles murins transgéniques de la MA [12, 30]. De façon intéressante, des études récentes chez l'animal indiquent que ces perturbations surviennent très précocement dans le décours de la maladie et précèdent l'expression d'autres marqueurs tels que les dépôts amyloïdes et l'inflammation qui ont aussi un effet néfaste sur la neurogenèse. En effet, les altérations de la neurogenèse surviennent dès l'âge de deux mois chez les souris APPxPS1 [31] et Tg2576 [32] par exemple, alors qu'à cet âge ces souris ne présentent pas de plaques amyloïdes. On sait aussi que certaines molécules clés dans la pathogenèse de la MA exercent également une influence régulatrice sur la neurogenèse adulte. C'est notamment le cas de l'apolipoprotéine E (ApoE), de la préséniline 1 (PS1) ou du peptide AICD (produit intracellulaire du clivage de l'APP, précur-

seur du peptide amyloïde). Ainsi, les recherches en cours laissent entrevoir un intérêt certain pour le développement de stratégies comportementales ou cognitives qui permettraient de stimuler la neurogenèse hippocampique *in vivo*, de façon à favoriser la mise en place d'une réserve neurogénique dans le but de ralentir le déclin mnésique lié à la MA.

En conclusion, l'utilisation de souris modèles de la MA a permis d'identifier certains mécanismes neurobiologiques participant à l'élaboration de la réserve cérébrale et cognitive du cerveau. S'ils semblent aujourd'hui multiples et divers, ces processus agissent probablement de façon coordonnée et complémentaire. Notons que l'amplitude de l'effet pro-mnésique des stimulations environnementales semble dépendre fortement du stade de la pathologie au moment où elles sont débutées, soulignant, s'il en était besoin, la nécessité de prendre en charge la MA dès les stades les plus précoces. ■

Remerciements

Les auteurs remercient l'ANR MALZ (ANR-MALZ-2010), la Région Midi-Pyrénées (APRRTT 2010) et l'Agence régionale de santé d'Aquitaine pour leur soutien financier, et Kevin Richetin (CRCA, UMR5169) pour les photos.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, *et al.* Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271 : 1004-10.
2. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the nun study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25 : 671-9.
3. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47 : 2015-28.
4. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, *et al.* Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988; 23 : 138-44.
5. Stern Y, Moeller JR, Anderson KE, *et al.* Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation. *Neurology* 2000; 55 : 1291-7.
6. Sztainberg Y, Chen A. An environmental enrichment model for mice. *Nat Protoc* 2010; 5 : 1535-9.
7. Frick KM, Fernandez SM. Enrichment enhances spatial memory and increases synaptophysin levels in aged female mice. *Neurobiol Aging* 2003; 24 : 615-26.
8. Rampon C, Tang YP, Goodhouse J, *et al.* Enrichment induces structural changes and recovery from non-spatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat Neurosci* 2000; 3 : 238-44.
9. Mirochnic S, Wolf S, Staufenbiel M, *et al.* Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Hippocampus* 2009; 19 : 1008-18.
10. Hu YS, Xu P, Pigino G, *et al.* Complex environment experience rescues impaired neurogenesis, enhances synaptic plasticity, and attenuates neuropathology in familial Alzheimer's disease-linked APPswe/PS1DeltaE9 mice. *FASEB J* 2010; 24 : 1667-81.
11. Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, *et al.* Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2006; 60 : 1314-23.
12. Rampon C, Verret L. Amyloidogenesis, neurogenesis, learning, and memory in Alzheimer's disease: lessons from transgenic mouse models. In: Derreumaux P, ed. *Alzheimer's disease: insights into low molecular weight and cytotoxic aggregates from in vitro and computer experiments*. London (UK): Imperial College Press, 2013 (p. 157-75).
13. Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, *et al.* Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable beta-amyloid deposition. *Neuroreport* 2004; 15 : 1751-4.
14. Herring A, Lewejohann L, Panzer AL, *et al.* Preventive and therapeutic types of environmental enrichment counteract beta amyloid pathology by different molecular mechanisms. *Neurobiol Dis* 2011; 42 : 530-8.
15. Verret L, Krezymon A, Halley H, *et al.* Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34 : 211-25.
16. Lazarov O, Robinson J, Tang YP, *et al.* Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005; 120 : 701-13.
17. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, *et al.* Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012; 69 : 623-9.
18. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, *et al.* Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274 : 99-102.

19. Bero AW, Yan P, Roh JH, *et al.* Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition. *Nat Neurosci* 2011; 14: 750-6.
20. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
21. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, *et al.* Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels *in vivo*. *Neuron* 2005; 48: 913-22.
22. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 339-50.
23. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-5.
24. Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 513-21.
25. Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci* 2008; 31: 163-9.
26. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, *et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-7.
27. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, *et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219-27.
28. Jin K, Peel AL, Mao XO, *et al.* Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 343-7.
29. Boekhoorn K, Joels M, Lucassen PJ. Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 1-14.
30. Marlatt MW, Lucassen PJ, Neurogenesis PJ. Alzheimer's disease: biology and pathophysiology in mice and men. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 113-25.
31. Demars M, Hu YS, Gadadhar A, *et al.* Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of familial Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Neurosci Res* 2010; 88: 2103-17.
32. Krezymon A, Richetin K, Halley H, *et al.* Modification of hippocampal circuits and early disruption of adult neurogenesis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013; 8: e76497.