

BDNF (Brain Derivated Neurotrophic Factor) : données récentes.

Le BDNF est actif au niveau de l'hippocampe, du cortex, du prosencéphale basal, aires essentielles à l'apprentissage et la mémoire (et notamment à long terme).

C'est le second facteur neurotrophique décrit après le NGF (Nerve Growth Factor).

On le retrouve également au niveau d'autres organes que le cerveau : rein, prostate, muscle (fonction trophique pour les motoneurones)

L'exercice physique augmente la sécrétion de BDNF au niveau de l'hippocampe des rats. Ce phénomène pourrait exister chez l'homme également.

Des périodes d'exercice physique courtes peuvent par ailleurs produire une augmentation du BDNF sérique.

L'augmentation des niveaux de BDNF peuvent induire un changement dans la récompense dépendante aux opioïdes quand elle est exprimée dans l'aire tegmentale ventrale chez les rats (*Science*, vol. 324, no 5935, juin 2009, p. 1732–1734).

Ceci peut être rapproché d'une étude récente qui a montré l'augmentation du volume de la substance grise du cortex medio-orbital préfrontal chez des sujets gonarthrosiques symptomatiques, cette évolution allant de pair avec la réduction des douleurs (KOOS : Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), ces voies étant impliquées dans les voies pathogènes descendantes de type opioïdes et les systèmes de récompense/motivation.

De nombreux travaux depuis plus de 10 ans, ont démontré le rôle du BDNF dans le développement et les fonctions neuronales.

Huang EJ, Reichardt LF, « Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function », *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 24, 2001, p. 677–736

Un fait important est la capacité pour le BDNF périphérique, de traverser la barrière hémato-encéphalique (intérêt pour de possibles applications thérapeutiques). Toutefois le niveau que doit atteindre le BDNF pour être récupéré par le cerveau n'est pas quantifié à ce jour.

Concernant les études du BDNF et l'Obésité.

En 2009, on a retrouvé une association entre des variants proches du gène du BDNF et l'obésité dans deux très grandes études d'association génétique avec l'indice de masse corporelle (Thorleifsson G,DM, Gulcher)

Par ailleurs, chez des sujets forts consommateurs de sucres et matières grasses, on a trouvé des taux diminués de BDNF.

Concernant les fonctions cérébrales

Des auteurs ont étudié dès 2008 les mécanismes de maintien de la mémoire à long terme (**BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage**,

Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 105, no 7, février 2008, p. 2711–2716)

Puis plus récemment, les mécanismes de la consolidation d'acquisition mémorielle (**BDNF controls object recognition memory reconsolidation**.

Radiske A1, Rossato JI1, Gonzalez MC1, Köhler CA1, Bevilacqua LR1, Cammarota M2. *Neurobiol Learn Mem.* 2017 Jul;142 (Pt A):79-84.

Ces auteurs avaient déjà démontré le rôle de l'hippocampe dans la consolidation de la mémoire de reconnaissance, afin d'incorporer les nouvelles informations dans le programme d'origine. Dans le travail présent ils montrent que le BDNF est suffisant pour ce processus, et que le blocage de la fonction du BDNF dans la zone dorsale CA1 réduit la mise à jour de la réactivation de reconnaissance de la trace mémorisée.

Et en 2019, une mise au point est faite par l'équipe suivante :

(On the Involvement of BDNF Signaling in Memory Reconsolidation

Maria Carolina Gonzalez, Andressa Radiske, and Martín Cammarota*
Front Cell Neurosci. 2019; 13: 383)

D'autres auteurs avaient montré auparavant que lors des réponses exacerbées d'évitement en réponse au souvenir de peurs (comportements phobiques), un outil potentiel est d'interrompre cette consolidation mémorielle (Beckers and Kindt, 2017).

Les découvertes de la dernière décade montrent que le BDNF module la consolidation à la fois de l'aversion et de l'extinction des phénomènes mémorisés (Wang et al., 2012; Giachero et al., 2013; Radiske et al., 2015; Signor et al., 2017)

Plus récemment il a été montré que les lactates interviennent dans la facilitation de la cognition obtenue par l'exercice physique, par l'intermédiaire de la régulation de l'expression du BDNF dans l'hippocampe (El Hayek et al.,2019)

Les études rapportées dans le travail présent suggèrent une médiation par le BDNF de la durabilité des modifications synaptiques requises pour le renforcement de la mémoire et les mises à jour des souvenirs.

A propos de l'intérêt de l'exercice physique

Dans l'article de Cotman CW, Berchtold NC, « Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity », *Trends Neurosci.*, vol. 25, no 6, juin 2002, p. 295–301

Il est bien rappelé que l'exercice volontaire peut augmenter le taux de BDNF et d'autres facteurs de croissance, stimuler la neurogénèse, augmenter la résistance du cerveau aux agressions, et intervenir dans la performance mentale et d'apprentissage. Récemment des analyses ont démontré qu'en sus de l'augmentation des taux de BDNF l'exercice agit sur l'expression de gènes intervenant dans les processus de plasticité cérébrale.

D'autres auteurs (Dishman RK1, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, Fleshner MR, Gandevia SC, Gomez-Pinilla F, Greenwood BN, Hillman CH, Kramer AF, Levin BE, Moran TH, Russo-Neustadt AA, Salamone JD, Van Hoomissen JD, Wade CE, York DA, Zigmond MJ. *Neurobiology of exercise. Obesity (Silver Spring)*. 2006 Mar;14(3):345-56), ont montré qu'un entraînement en habileté motrice et un exercice régulier rehaussent les fonctions exécutives et cognitives et certains types d'apprentissage y compris au niveau du cordon médullaire. D'où les implications en pathologie neurologique (Parkinson, séquelles d'AVC, mal. d'Alzheimer, traumatologie crânienne et médullaire) mais aussi dans l'obésité, le cancer, la dépression.

L'exercice physique atténue également les réponses nerveuses au stress au niveau des circuits cérébraux impliqués dans la réponse sympathique au stress, d'où de potentiels effets de réduction de l'hypertension, des accidents cardiaques, du stress oxydatif et de l'immunosuppression.

Les mécanismes, encore mal cernés, suggèrent l'intervention de voies métaboliques et neurochimiques au niveau du muscle squelettique, de la moelle épinière, et du cerveau.

Ainsi des études chez les sujets âgés (*Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain*, Siette J1, Westbrook RE, Cotman C, Sidhu K, Zhu W, Sachdev P, Valenzuela MJ. *Biol Psychiatry*. 2013 Mar 1; 73(5):435-42) ont confirmé que le déclin cognitif lié à l'âge était en rapport avec le déficit de synapses dans l'hippocampe ; et que la course volontaire restaurait la densité présynaptique dans le gyrus denté et les régions CA3 de l'hippocampe chez des rats âgés au-delà même de ce qui est observé chez des animaux plus jeunes, chez lesquels l'exercice n'avait pas d'effet fonctionnel ou synaptique. Cette étude met en valeur l'effet synaptique de l'exercice uniquement sur le cerveau âgé et la relation spécifique avec le système basal de la mémoire dans l'hippocampe en tant que siège de la reconnaissance.

En matière d'accidents vasculaires cérébraux.

Plusieurs travaux concernent l'étude des taux de facteur de croissance insuline-like et de BDNF en tant que biomarqueurs potentiels de la récupération dans les AVC.

Concernant les études dans la maladie de Parkinson

Les études sont également nombreuses.

Les altérations motrices de la MP (bradykinésie, tremblement, rigidité), sont souvent combinées avec des symptômes cognitifs (attention diminuée, mémoire) et des troubles de l'humeur (apathie, agressivité, perte de la considération de soi, dépression).

L'origine est l'agrégation de plaques de alpha Synucléine (corps de Léwy) dans les noyaux gris centraux.

Les patients parkinsoniens ont au niveau de la substance noire de la pars compacta des concentrations de BDNF, mRNA et protéine plus basses que les sujets contrôles sains.

Plusieurs rapports ont signalé que les niveaux de BDNF étaient élevés dans le sérum de patients parkinsoniens, et notamment dans des formes modérées à sévères de la maladie.

Le début et la progression de la MP sont également associés à une neuro-inflammation.