

DOCUMENT

Le vieillissement du cerveau et de la pensée

DENNIS ELKOE

POUR LA SCIENCE N°181 NOVEMBRE 1992

A mesure qu'on avance en âge, tous les sentiments se concentrent. On perd tous les jours quelque chose de ce qui nous fut cher, et l'on ne le remplace plus. On meurt ainsi par degrés, jusqu'à ce que, n'aimant enfin que soi-même, on ait cessé de sentir et de vivre avant de cesser d'exister.» Rousseau n'est pas réputé pour son optimisme, mais beaucoup d'entre nous pensent, comme lui, que la vieillesse est un déclin lent et inexorable des capacités intellectuelles. Toutefois la dégradation des facultés intellectuelles n'est pas inéluctable. Certes les études du cerveau montrent que le vieillissement dégrade certaines molécules et certaines cellules de notre cerveau, mais ces perturbations ne réduisent nos capacités cognitives que lorsqu'elles dépassent un seuil critique. L'étude des comportements humains révèle aussi que l'âge ne s'accompagne pas nécessairement d'un déclin de la pensée.

Les démences dont souffrent certaines personnes âgées sont probablement dues à des maladies qui accélèrent le vieillissement. Dans les pays industrialisés, la première cause de démence sénile est la maladie d'Alzheimer, caractérisée par une perte progressive de la mémoire et des capacités cognitives. Les attaques cérébrales et la maladie de Parkinson provoquent aussi des démences.

Les médecins distinguent difficilement les personnes âgées qui souffrent de pertes de mémoire mineures et relativement stables de celles qui commencent à souffrir de la maladie d'Alzheimer ou d'une autre maladie neurodégénérative. Les études actuelles du vieillissement des sujets sains et des troubles du cerveau devraient déboucher sur une méthode de diagnostic fiable des démences séniles, ainsi que sur des traitements, voire des méthodes de prévention de ces maladies. On espère aussi améliorer la qualité de vie des personnes âgées et, de ce fait, l'espérance de vie humaine.

Un vieillissement inégal

Au cours du vieillissement normal, le cerveau subit des modifications anatomiques et structurales complexes. Le cerveau est constitué de plusieurs types de neurones (les cellules qui transmettent l'influx nerveux), de cellules gliales (qui assurent le soutien et la réparation des neurones) et de nombreux vaisseaux sanguins. Certains groupes de cellules et certaines aires cérébrales sont plus sensibles au vieillissement que d'autres. En outre, la vitesse de vieillissement du cerveau, la nature et l'étendue de ses modifications chimiques et physiques, ainsi que leurs effets sur les capacités intellectuelles, varient considérablement selon les individus. La plupart de ces perturbations surviennent généralement à partir de la cinquantaine, mais certaines s'aggravent après l'âge de 70 ans. Il existe probablement de multiples mécanismes de sénescence cérébrale, de sorte qu'on ne doit guère espérer découvrir un élixir de jeunesse, qui retarderait ou inverserait le vieillissement du cerveau.

Les biologistes se sont surtout intéressés au vieillissement des neurones, des cellules qui ne se divisent généralement plus après la naissance. Avec l'âge, le nombre total de nos neurones diminue, mais différemment selon les régions cérébrales : alors que très peu de neurones meurent dans les aires de l'hypothalamus qui gouvernent la sécrétion d'hormones, de nombreux neurones dégénèrent dans la substance noire et dans le locus coeruleus, deux aires spécialisées du tronc cérébral. La disparition de plus de 70 pour cent des neurones de ces aires, chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, perturbe gravement les fonctions motrices.

Le vieillissement seul ne correspond qu'à une perte bien inférieure de neurones, sauf chez les personnes âgées qui présentent des symptômes similaires à ceux de la maladie de Parkinson (raideur, ralentissement des mouvements, démarche traînante et attitude voûtée), et dont 30 à 40 pour cent des neurones initiaux de la substance noire meurent.

Dans le système limbique, qui intervient dans l'apprentissage, la mémoire et les émotions, la dégénérescence neuronale varie beaucoup selon les régions. Dans l'hippocampe, par exemple, cinq pour cent des neurones disparaissent à chaque décennie après l'âge de 50 ans, de sorte que 20 pour cent des neurones seraient perdus à l'âge de 90 ans. Toutefois ce déclin varie selon les aires de l'hippocampe, certaines d'entre elles étant épargnées.

En revanche, même lorsque les neurones survivent, leur corps cellulaire ou leurs prolongements (l'axone et les dendrites) s'atrophient parfois. L'axone est un long prolongement qui conduit l'influx nerveux du corps cellulaire vers d'autres neurones souvent éloignés ; les dendrites, plus courtes, forment des ramifications complexes autour du corps cellulaire, qui reçoivent l'influx nerveux provenant des autres neurones.

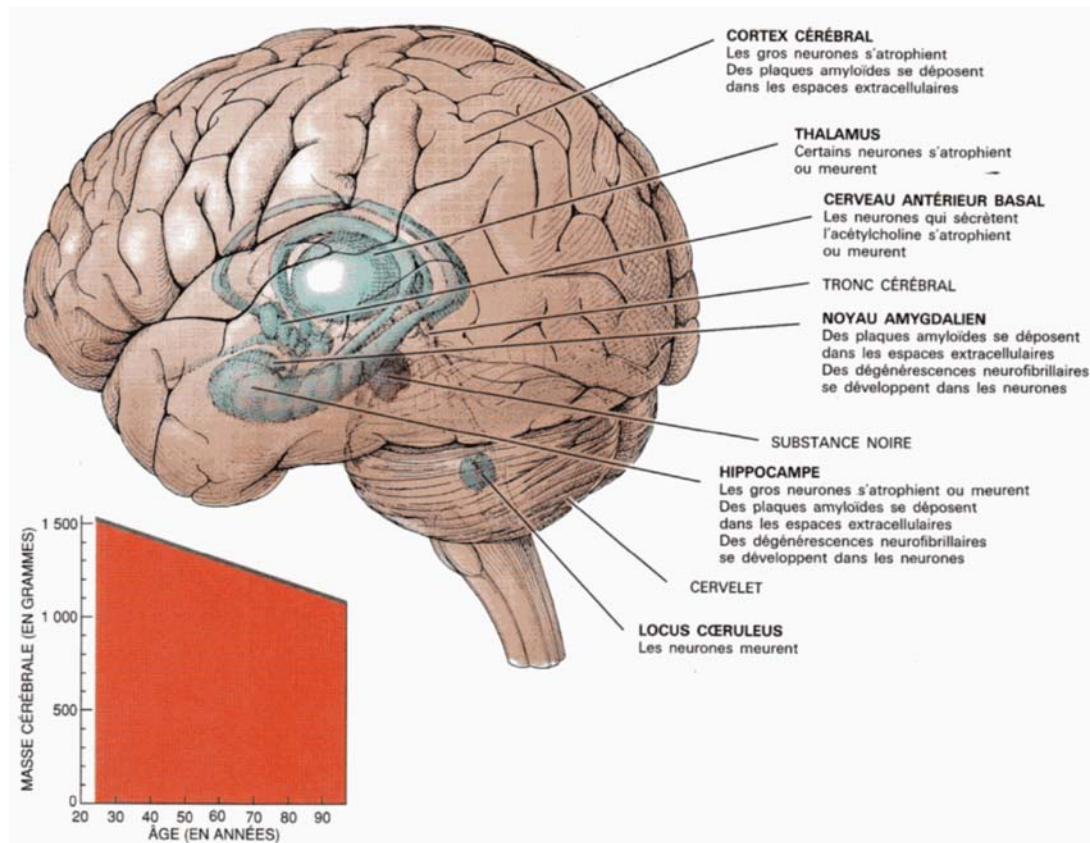
L'atrophie neuronale liée au vieillissement se produit surtout dans les régions cérébrales qui interviennent dans l'apprentissage, la mémoire ou les fonctions intellectuelles complexes. On l'observe notamment dans les gros neurones de

certaines régions de l'hippocampe et du cortex cérébral, ainsi que dans les neurones du cerveau antérieur basai qui libèrent l'acétylcholine par leurs synapses dans l'hippocampe ou dans diverses aires corticales (l'acétylcholine est un des neuromédiateurs, c'est-à-dire une des molécules qui transmettent l'influx nerveux à travers les contacts cellulaires nommés synapses).

Des modifications apparemment bénéfiques

Le vieillissement s'accompagne aussi de modifications neuronales qui sont apparemment bénéfiques, parce qu'elles semblent corriger la perte ou l'atrophie des autres neurones. Ainsi Paul Coleman, Dorothy Flood et Stephen Buell, de l'Université de Roches-ter, ont observé une croissance notable des dendrites de certaines régions de l'hippocampe et du cortex entre l'âge de 40 ans et l'âge de 70 ans, suivie d'une régression de ces dendrites vers l'âge de 80 ou de 90 ans (voir la figure 2). Cette croissance, qui servirait à compenser la dégénérescence sénile des neurones voisins, deviendrait insuffisante chez les personnes très âgées. L'existence d'une compensation neuronale a été confirmée par des études de rats adultes, dont le cortex visuel s'enrichit d'un réseau dendritique dense et complexe quand les animaux sont placés dans un environnement visuellement stimulant.

Ces découvertes sont encourageantes, parce qu'elles font espérer que les connexions neuronales peuvent se remanier, même à un âge avancé, et que des traitements pourraient augmenter cette plasticité cérébrale... à condition toutefois que les dendrites qui se développent chez les personnes âgées soient fonctionnelles. L'architecture interne des neurones se modifie progressivement avec l'âge. Dans l'hippocampe et dans d'autres aires cérébrales essentielles pour la mémorisation et pour l'apprentissage, le cytoplasme de certaines cellules se remplit de faisceaux denses de paires de filaments protéiques en hélice. On suppose que cette accumulation, nommée dégénérescence neurofibrillaire, contribue à la démence de la maladie d'Alzheimer, mais on ignore pourquoi le cerveau normal contient aussi de faibles quantités de ces paires de filaments en hélice. La dégénérescence neurofibrillaire, qui perturbe la conduction de l'influx nerveux, semble résulter de modifications chimiques de certaines protéines du squelette cellulaire, notamment de la protéine tau.



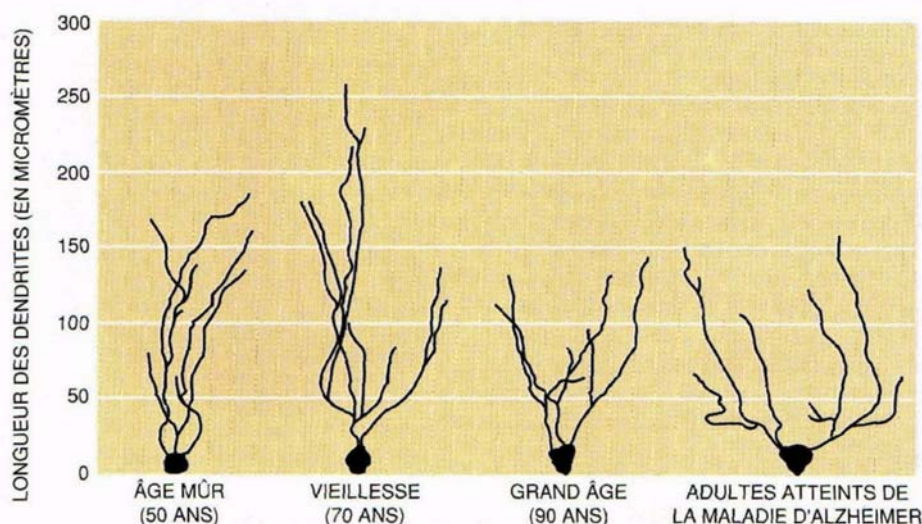
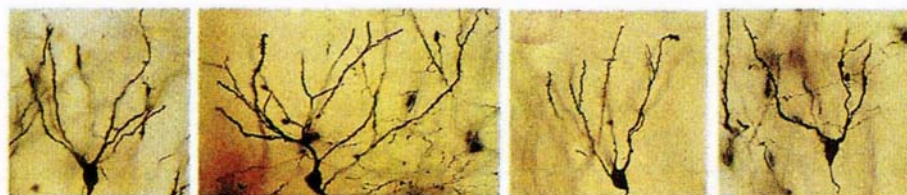
1 STRUCTURES CÉRÉBRALES intervenant dans l'apprentissage et le raisonnement. Les nombreux changements anatomiques de ces structures, au cours du vieillissement normal, s'accompagnent parfois de troubles cognitifs ; quelques-unes de ces modifications sont mentionnées ci-dessus (elles ne concernent généralement que certaines parties des structures atteintes). La masse du cerveau diminue avec l'âge (à gauche), probablement à la suite de la dégénérescence des gros neurones.

Avec l'âge, les neurones se chargent aussi d'innombrables granules cytoplasmiques qui contiennent de la lipofuscine. On pense que ce composé fluorescent provient de la digestion incomplète des membranes cellulaires internes, mais on ignore si les granules à lipofuscine perturbent ou non le fonctionnement cellulaire.

Le vieillissement dégrade également les cellules gliales. On a découvert par exemple que certaines cellules gliales, les astrocytes fibreux, se multiplient et grossissent après la soixantaine. On suppose que ces astrocytes, qui sécrètent divers facteurs favorisant la survie des neurones et la croissance des axones et des dendrites, prolifèrent pour compenser la dégradation progressive du nombre et de la structure des neurones.

Les molécules situées dans les espaces entre les neurones changent également avec l'âge. Chez l'Homme, le singe, le chien et d'autres animaux, les espaces extracellulaires de l'hippocampe, du cortex cérébral et d'autres régions cérébrales se chargent progressivement de dépôts sphériques, nommés plaques séniles. Ces dernières résultent de l'agrégation d'une petite molécule, la protéine bêta-amyloïde, qui s'accumule aussi dans les nombreux vaisseaux sanguins de ces régions cérébrales et dans les méninges (les membranes qui entourent le cerveau). Quelles sont les cellules à l'origine de ces dépôts? Et quelles sont les conséquences physiologiques de la formation des plaques séniles chez les personnes âgées en bonne santé? On espère répondre bientôt à ces questions en analysant le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, qui contient de très nombreuses plaques séniles.

Les modifications structurelles du cerveau des personnes âgées résultent de changements du nombre ou de la fonction de biomolécules vitales. Les cellules vieilliraient, notamment, parce que des mutations s'accumuleraient dans leur ADN (l'ADN est la molécule où les gènes sont codés par l'enchaînement spécifique de quatre bases azotées ; ces gènes codent eux-mêmes les instructions chimiques pour la synthèse des protéines par les cellules). Les mutations de l'ADN sont délétères lorsqu'elles diminuent la quantité ou la qualité de protéines essentielles (comme certaines enzymes), ou lorsqu'elles augmentent au contraire la quantité ou l'activité de protéines indésirables, telles celles qui engendrent des cancers.



2. LES NEURONES DE L'HIPPOCAMPE (photographies supérieures) ont été colorés dans des coupes de cerveau provenant respectivement, de gauche à droite, de sujets humains en bonne santé et âgés de 50 ans, de 70 ans et de 90 ans, ainsi que d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer. Au cours du vieillissement normal, la longueur moyenne des ramifications dendritiques de ces neurones augmente entre l'âge mûr et l'âge de 70 ans, puis elle régresse vers l'âge de 80 ans (en bas). La croissance de ces dendrites compenserait les altérations cérébrales liées à l'âge. Chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, cette croissance dendritique n'a pas lieu.

Encore récemment, les biologistes s'intéressaient surtout au vieillissement de l'ADN situé dans le noyau des cellules, lequel contient les gènes qui dirigent la synthèse de presque toutes les protéines cellulaires. Ils ont ainsi découvert que les enzymes qui réparent l'ADN nucléaire deviennent moins efficaces avec l'âge ou au cours de certaines maladies neurodégénératives. En outre, les mécanismes de régulation génétique se relâchent au cours du vieillissement, apparemment parce que, notamment, des groupes méthyle (CH_3) disparaissent dans certains segments de chromosomes (voir *Une nouvelle hérédité : la méthylation de l'ADN*, par Robin Holliday, *Pour la Science* n° 142, août 1989).

Le rôle de l'ADN mitochondrial

Récemment les biologistes ont également soupçonné l'ADN des mitochondries de participer à la sénescence du cerveau. Les mitochondries sont les organites intracellulaires qui produisent l'énergie des cellules ; elles contiennent leur propre molécule d'ADN, qui dirige la synthèse des 13 protéines assurant la production de l'énergie cellulaire. Des mutations de cet ADN mitochondrial pourraient provoquer la synthèse de protéines mitochondriales inactives, voire inhiber cette synthèse.

Les risques de dérèglement sont plus grands pour l'ADN mitochondrial que pour l'ADN nucléaire, car les enzymes qui réparent l'ADN sont moins efficaces dans les mitochondries que dans le noyau ; en outre, l'ADN mitochondrial est probablement davantage soumis à l'attaque des radicaux libres. Ces composés oxygénés très réactifs sont les sous-produits des réactions qui produisent l'énergie dans les mitochondries (ils sont aussi formés au cours d'autres réactions cellulaires et sous l'effet des

rayonnements ionisants) ; ils modifient la fonction des molécules parce qu'il les oxydent, c'est-à-dire qu'ils leur ajoutent un atome d'oxygène.

De surcroît, la synthèse d'une enzyme vitale codée par l'ADN mitochondrial - la cytochrome oxydase - ralentit avec l'âge dans le cerveau des rats. Enfin on a également découvert des délétions spécifiques de certaines séquences d'ADN mitochondrial chez des personnes âgées et chez des patients souffrant de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

Même si le vieillissement épargnait la plupart des gènes nucléaires ou mitochondriaux (qui commanderaient alors la synthèse de protéines normales en quantités normales), il pourrait provoquer une accumulation de petits défauts dans certaines protéines. Après leur synthèse, les protéines subissent diverses transformations chimiques qui les parachèvent, telle l'oxydation de certains acides aminés, la glycolysation (une addition d'une chaîne sucrée sur un acide aminé) ou l'oligomérisation (une formation de liaisons chimiques fortes entre différentes protéines). Chez les sujets jeunes, ces modifications sont normalement limitées et indispensables, mais, chez les personnes âgées, leur accumulation semble délétère. La proportion de protéines oxydées, par exemple, augmente avec l'âge dans les cellules de la peau humaine et dans les cellules du cerveau de rat. Ainsi, chez les rats très âgés, cette proportion atteint 30 à 50 pour cent du total des protéines cellulaires. Chez des sujets humains jeunes atteints de progeria, une maladie rare caractérisée par un vieillissement prématuré de nombreux tissus, la proportion de protéines oxydées est semblable à celle observée chez des personnes âgées de plus de 80 ans.

[Le vieillissement des enzymes](#)

Comme les enzymes sont des protéines qui catalysent des réactions biochimiques essentielles, on a examiné l'évolution de leur structure au cours du vieillissement. On a notamment découvert que les enzymes qui synthétisent les neuromédiateurs ou les récepteurs de ces derniers deviennent moins actives avec l'âge ; pour certaines d'entre elles, cette baisse d'activité est due en partie à des modifications qui se produisent après leur synthèse.

Par malheur, les protéases (les enzymes qui dégradent les protéines oxydées) sont elles-mêmes progressivement oxydées et inactivées avec l'âge, alors même que se dégradent aussi les superoxydes dismutases et les catalases qui, normalement, inactivent les radicaux libres et empêchent ainsi l'oxydation de diverses molécules. Chez les rats âgés, la quantité de ces enzymes est considérablement réduite.

John Carney, à l'Université du Ken-tucky, et Robert Floyd, de la Fondation pour la recherche médicale de l'Oklahoma, ont récemment montré que l'oxydation des enzymes cellulaires peut détériorer les facultés intellectuelles. Ainsi, chez la gerbille (un rongeur aux pattes postérieures très allongées qui lui permettent de bondir comme un kangourou), le vieillissement s'accompagne d'une oxydation des protéines et d'une baisse d'activité de certaines enzymes, et les animaux âgés s'orientent plus difficilement que les jeunes dans un labyrinthe. Après avoir injecté à des gerbilles âgées un composé qui inactive les radicaux libres, le *N-tert-butyl-a-phénylnitron*, J. Carney et ses collègues ont observé une diminution de la quantité de protéines oxydées et une restauration de l'activité enzymatique, redevenue semblable à celle des animaux jeunes ; en outre, les animaux âgés ainsi traités sont redevenus capables de s'orienter dans un labyrinthe aussi efficacement que leurs jeunes congénères. À l'arrêt des injections, cependant, la quantité de protéines oxydées a de nouveau augmenté et l'activité enzymatique a rediminué pour devenir semblable à celle des animaux âgés non traités.

D'autres molécules que les protéines sont également transformées au cours du vieillissement. Ainsi les longues chaînes d'hydrocarbures, dans les lipides des membranes cellulaires, sont oxydées par les radicaux libres. Cette oxydation perturbe le comportement des membranes qui entourent les cellules ou les organites intracellulaires. Le vieillissement diminue ainsi la fluidité des membranes qui entourent les vésicules de neuromédiateurs (les vésicules qui stockent les neuromédiateurs dans les terminaisons axonales et qui les libèrent dans la fente synaptique) et il dégrade les lipides de la gaine de myéline qui entoure les axones, ce qui perturbe la conduction des influx nerveux. De nombreuses autres perturbations moléculaires apparaissent dans le cerveau des hommes et des mammifères âgés. Dans chaque cas, le problème essentiel est de déterminer si l'effet observé est une cause ou une conséquence du vieillissement. Par exemple, les défauts de l'ADN, qui finissent certainement par modifier l'activité du cerveau, sont-ils initialement la cause ou la conséquence de l'oxydation accrue des enzymes? Il se pourrait que les deux phénomènes se produisent parallèlement et qu'ils se renforcent mutuellement, entraînant alors une cascade complexe de réactions chimiques.

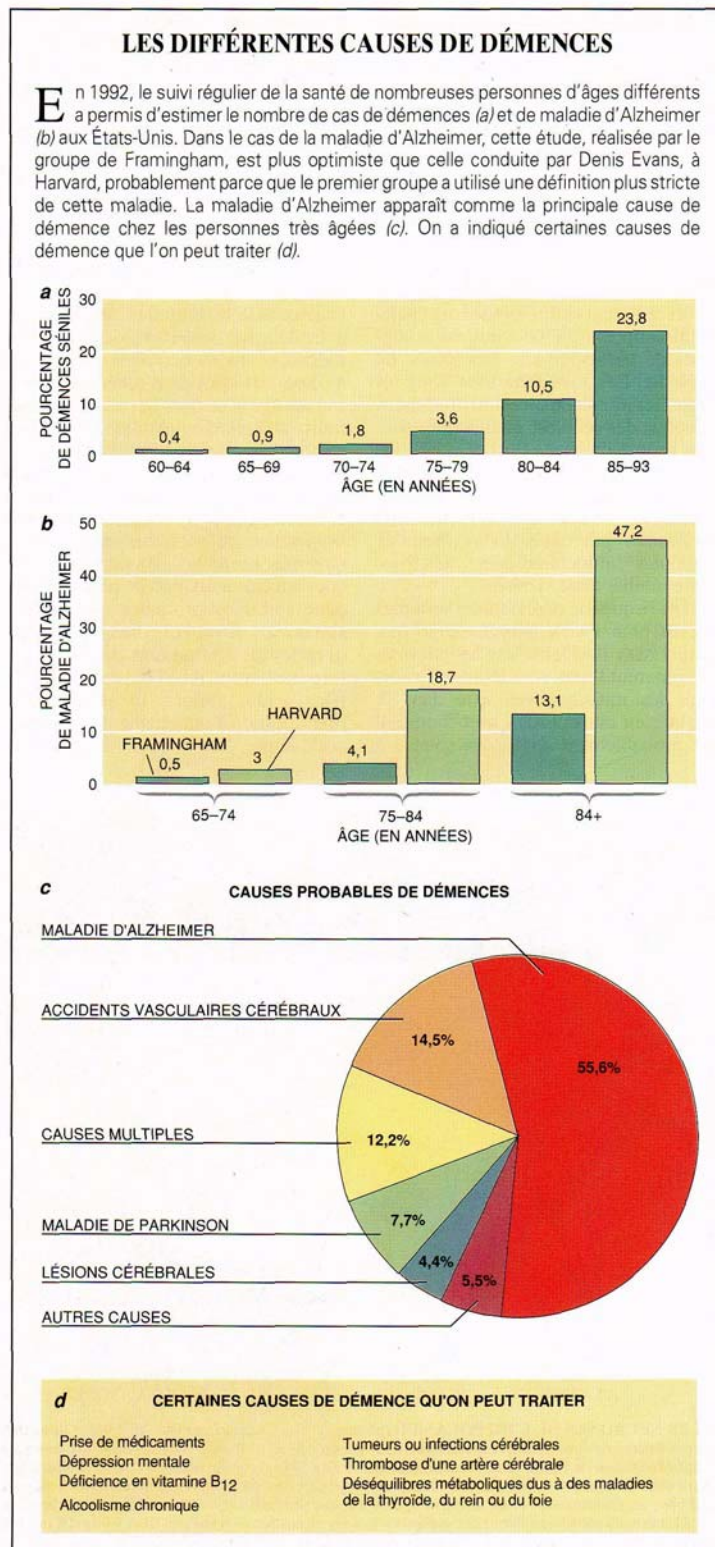
[Vieillesse et activité mentale](#)

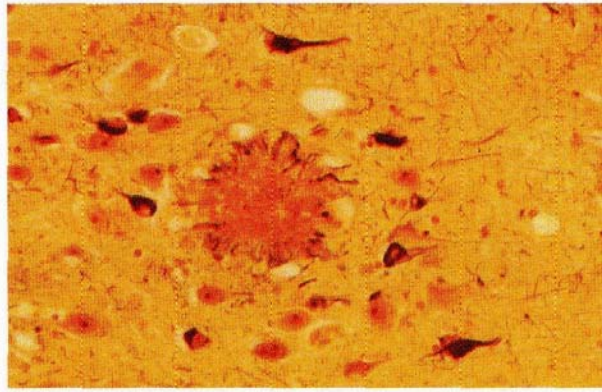
D'autre part, quels sont les effets de ces modifications anatomiques et physiologiques sur les facultés mentales des personnes âgées? Généralement ces effets sont heureusement mineurs, mais on ne précisera les liens entre des modifications physico-chimiques du cerveau et des perturbations mentales que lorsqu'on aura testé l'activité mentale d'un grand nombre de personnes âgées en bonne santé, peu avant leur mort, et qu'on aura corrélé cette activité aux modifications structurales et chimiques observées dans leur cerveau après une autopsie.

Chez les personnes âgées qui ne souffrent d'aucune maladie neurodégénérative, l'anatomie et la physiologie du cerveau changent peu : par rapport à des sujets jeunes, 5 à 30 pour cent seulement des molécules d'enzymes, de protéines ou d'ARN du cerveau sont modifiées, et la même proportion de neurones disparaît des aires cérébrales.

Bien qu'une disparition de 30 pour cent des neurones semble élevée, les capacités intellectuelles sont généralement très peu diminuées. La tomographie par émission de positons révèle que le cerveau des octogénaires en bonne santé est presque aussi actif que celui de sujets âgés de 20 à 30 ans. Comme les autres organes, le cerveau a des réserves physiologiques étonnantes et résiste bien à la disparition des neurones.

Les études épidémiologiques et psychologiques confirment ces observations. Les statistiques varient selon les études, mais au maximum dix pour cent des personnes âgées de plus de 65 ans seraient atteintes de démence sénile. La proportion de personnes souffrant de démences séniles augmenterait cependant avec l'âge : moins de cinq pour cent des sujets âgés de 65 à 75 ans en sont atteintes, contre 20 pour cent des sujets âgés de 75 à 84 ans, et 50 pour cent des sujets âgés de plus de 85 ans (des études plus optimistes indiquent, pour cette tranche d'âge, une proportion deux fois moindre). Bien que le risque augmente après 75 ans, un grand nombre de personnes âgées ne subissent aucun trouble cognitif majeur au cours des dernières années de leur vie.





3. LE TISSU CÉRÉBRAL d'un sujet âgé de 69 ans est criblé de lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. La plaque sénile du centre (grosse sphère de couleur orange) est constituée par l'accumulation extracellulaire d'une protéine, la protéine bêta-amyloïde ; elle est entourée d'axones et de dendrites endommagés (fibres entortillées sombres). Les dégénérescences neurofibrillaires (petites taches noires) sont des amas de filaments protéiques hélicoïdaux à l'intérieur des cellules. Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires apparaissent aussi dans le cerveau des sujets âgés en bonne santé, mais elles sont bien moins nombreuses que chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, et présentes dans certaines aires cérébrales seulement.

Des performances intellectuelles intactes, mais ralenties

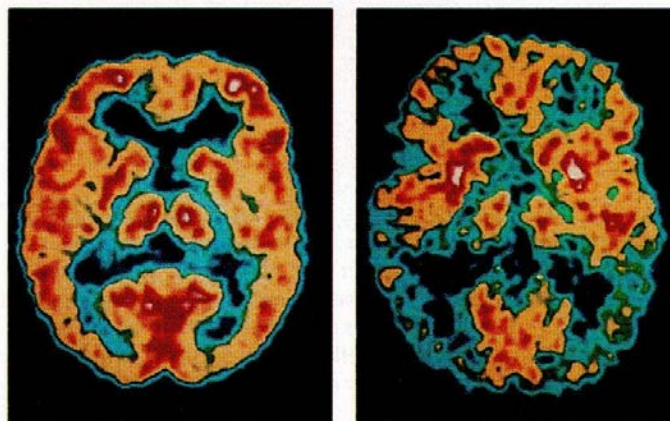
L'analyse des performances intellectuelles de personnes âgées en bonne santé aboutit à des conclusions analogues. Ainsi Arthur Benton, Daniel Tranel et Antonio Damasio, de l'Université de l'Iowa, ont montré que les performances des septuagénaires et des octogénaires en bonne santé, lors des tests de mémorisation, de perception et de langage, sont à peine inférieures à celles des sujets jeunes.

Toutefois certains processus cognitifs sont ralentis chez les personnes âgées. Par exemple, les septuagénaires sont parfois incapables de se remémorer immédiatement tous les détails d'un événement passé (comme une date ou un lieu précis), mais ils retrouvent souvent ces détails quelques minutes ou quelques heures plus tard.

Avec du temps et dans un environnement calme, la plupart des personnes âgées en bonne santé réussissent les tests cognitifs aussi bien que les sujets plus jeunes. Cependant leurs performances, comparées à celles des sujets plus jeunes, diminuent avec la complexité des problèmes traités : par exemple, les personnes âgées ont plus de mal à traiter un problème mathématique ardu. En définitive, si les personnes âgées en bonne santé ne sont pas aussi rapides que les sujets jeunes dans les tâches d'apprentissage et de mémorisation, elles sont presque aussi performantes que ces derniers.

Les études biologiques, épidémiologiques et psychologiques concourent également à montrer que la légère perte de mémoire et le ralentissement des processus intellectuels qui accompagnent le vieillissement résultent de l'accumulation progressive des modifications anatomiques et physiologiques dans le cerveau. Les démences séniles proviendraient de modifications plus prononcées et spécifiques de certains groupes de neurones et de certains circuits neuronaux. Ainsi des mécanismes distincts semblent être à l'origine du vieillissement normal et des maladies neurodégénératives, mais le vieillissement prédispose à ces maladies neurodégénératives, sans que l'on sache encore pourquoi.

Des progrès considérables ont récemment été accomplis dans l'étude de la première cause de démences séniles : la maladie d'Alzheimer. Depuis peu, on connaît mieux son origine et les raisons de son apparition chez les personnes âgées (voir *La maladie d'Alzheimer et la protéine bêta-amyloïde*, par Dennis Selkoe, *Pour la Science*, n° 171, janvier 1992).



4. IMAGES TOMOGRAPHIQUES DU CERVEAU d'une personne âgée en bonne santé (à gauche) et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (à droite). La couleur bleu foncé en excès, sur l'image de droite, révèle la dégradation de l'activité cérébrale associée à la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer

L'origine moléculaire de la maladie d'Alzheimer est restée totalement mystérieuse jusqu'en 1991, lorsque plusieurs équipes, analysant les dépôts de la protéine bêta-amyloïde, montrèrent alors que des mutations spécifiques de l'ADN sont responsables d'au moins certaines formes de la maladie d'Alzheimer. Ces mutations se produisent dans le gène qui code le précurseur de la protéine bêta-amyloïde - la protéine à l'origine des plaques séniles extracellulaires et des dépôts amyloïdes vasculaires. On ignore encore la fonction normale du précurseur de la protéine bêta-amyloïde, mais on a découvert que ce précurseur est synthétisé par la plupart des cellules de l'organisme. Des mutations de ce précurseur accélèrent la formation des dépôts amyloïdes extracellulaires et vasculaires. Lors de ce processus, certaines mutations se révèlent plus néfastes que d'autres, ce qui expliquerait en partie pourquoi la maladie se développe plus rapidement chez certains patients.

Par ailleurs, les recherches sur la maladie d'Alzheimer ont bénéficié des découvertes récentes effectuées par les neurobiologistes qui étudiaient la trisomie 21, ou mongolisme. Les patients atteints de cette maladie héritent de trois copies du chromosome 21 (au lieu des deux copies normales), chromosome sur lequel se trouve le gène du précurseur de la protéine bêta-amyloïde.

Vers la quarantaine, les patients atteints de trisomie 21 présentent d'innombrables plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires. L'examen *post mortem* du cerveau des personnes atteintes de trisomie 21 et mortes jeunes a révélé que des dépôts amyloïdes se forment dès l'adolescence, c'est-à-dire plusieurs décennies avant que n'apparaissent les plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires et les premiers signes de démence sénile. Cette découverte, avec celle des mutations génétiques associées à la maladie d'Alzheimer, indiquent que les dépôts de la protéine bêta-amyloïde sont bien à l'origine de la maladie d'Alzheimer. On ignore encore comment cette protéine, initialement inerte, ravage le cerveau des victimes de la maladie d'Alzheimer en perturbant progressivement la structure et la biochimie des cellules neuronales et gliales voisines. Il se peut que la protéine soit elle-même inactive, mais que son accumulation progressive attire d'autres molécules qui endommageraient alors les cellules gliales et les neurones environnants. Selon une autre hypothèse, la protéine bêta-amyloïde endommagerait directement les cellules neuronales et gliales au-delà d'une concentration critique, en sensibilisant ces cellules à l'action de certains composés destructeurs présents dans le cerveau.

Des circuits neuronaux désorganisés

En tout cas, plusieurs études neuro-anatomiques ont révélé que les plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires et les modifications structurelles des neurones et de leurs prolongements désorganisent progressivement les circuits neuronaux qui assurent la mémorisation et la pensée. Au fil des ans, le système limbique et les aires corticales qui lui sont associées - qui jouent un rôle clef dans les processus mentaux - sont progressivement dissociés des autres aires cérébrales, de sorte qu'apparaissent les terribles troubles de la mémoire, du langage, du jugement et des capacités d'abstraction qui sont les principaux symptômes de la maladie d'Alzheimer. Comme les fonctions motrices et sensitives sont longtemps préservées, la maladie d'Alzheimer aboutit à un paradoxe tragique : les malades marchent, parlent et mangent, mais ils vivent dans un monde qui n'a plus aucun sens pour eux.

En dépit des progrès récents, de nombreuses questions demeurent. Comment les mutations du gène codant le précurseur de la protéine bêta-amyloïde accélèrent-elles la formation des plaques séniles? Pourquoi les dépôts amyloïdes sont-ils essentiellement localisés dans le cerveau, alors que presque tous les tissus synthétisent le précurseur de la protéine amyloïde? Quelles cellules sécrètent ce précurseur? Pourquoi certains neurones, comme ceux de l'hippocampe, sont-ils si sensibles à la présence des plaques séniles, alors que d'autres, notamment dans le cervelet, sont épargnés? Enfin et surtout, pourrait-on bloquer le processus de neurodégénérescence?

Aucun composé n'est malheureusement capable de bloquer, à lui seul, l'ensemble des réactions neurodégénératives. Les traitements à base de vitamines, de minéraux ou de composés qui stimulent les réactions de défense du cerveau ou la circulation sanguine ont été décevants.

Les bienfaits de l'exercice physique

Apparemment l'exercice physique semble un moyen efficace de préservation des capacités mentales : Robert Dustman et ses collègues de l'Université d'Utah ont montré que les personnes âgées qui pratiquent régulièrement un exercice physique réussissent mieux les tests cognitifs que les personnes sédentaires du même âge. En revanche, l'alcool et les drogues qui perturbent l'activité du système nerveux semblent néfastes ; aussi les médecins doivent-ils être très prudents lorsqu'ils prescrivent à des personnes âgées des médicaments agissant sur le système nerveux central : les études expérimentales et cliniques ont montré que les personnes âgées de plus de 60 ans sont très sensibles aux benzodiazépines (comme le Valium) et à de nombreux autres médicaments anxiolytiques ou stimulants. Chez les personnes âgées, et encore plus chez celles qui souffrent de démence sénile, ces médicaments diminuent les capacités cognitives ; en outre, leurs effets sont plus intenses et plus durables que chez les sujets jeunes. La pratique d'une activité intellectuelle soutenue prévient-elle les effets du vieillissement? Le débat reste ouvert, car on manque malheureusement d'observations précises et fiables dans ce domaine.

De même, l'influence du régime alimentaire sur le vieillissement cérébral est mal connue. On a observé que, chez plusieurs mammifères, un régime équilibré mais peu calorique retarde de nombreux symptômes de sénescence et augmente la durée de vie. Par exemple, des rats soumis à un tel régime ont moins de perturbations neurochimiques que leurs congénères nourris avec une alimentation plus riche, et ils obtiennent de meilleurs résultats que ces derniers à des tests d'orientation dans un labyrinthe.

De même, Alan Peters et ses collègues de l'Université de Boston ont découvert qu'une alimentation très peu calorique prolonge la durée de vie des rats d'environ une année et retarde la dégénérescence des neurones et des cellules gliales, par rapport aux animaux soumis à un régime normal. Autrement dit, une alimentation pauvre en calories retarde la sénescence cérébrale des animaux, mais elle ne la prévient pas. Comment un régime peu calorique prolonge-t-il la vie des animaux? Parviendrait-il aussi à retarder les troubles cognitifs des sujets âgés? On l'ignore, mais, pour être efficace, un tel régime devrait être suivi tout au long de la vie : une restriction alimentaire soudaine et sévère, chez des personnes âgées, risquerait d'aggraver la neurodégénérescence.

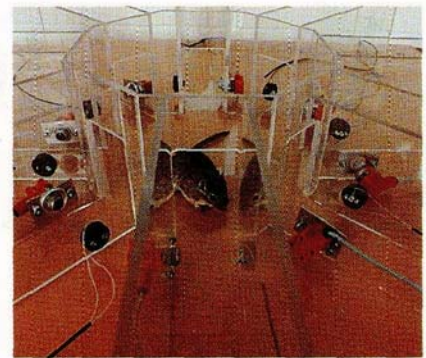
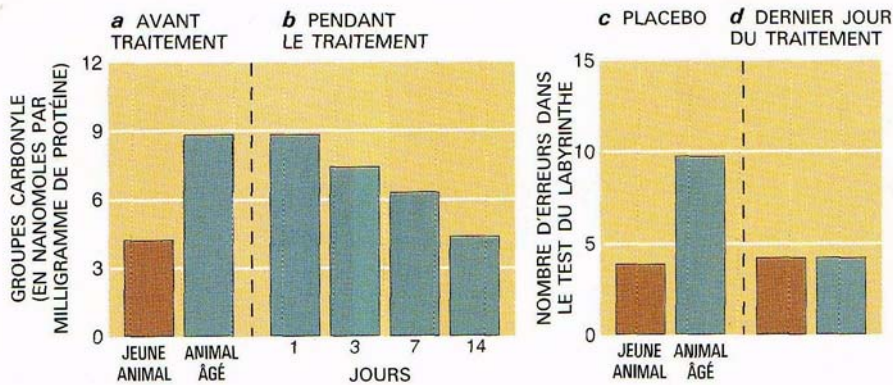
La consommation d'anti-oxydants, comme la vitamine E, serait une solution plus alléchante (au sens propre comme au sens figuré). On a montré que, chez des rongeurs, la vitamine E prolonge la durée de vie et retarde certains processus de sénescence, mais on ne connaît pas encore ses effets chez l'Homme.

Les stratégies thérapeutiques

La recherche rationnelle de traitements efficaces contre les troubles cognitifs liés au vieillissement ou aux maladies neurodégénératives requiert l'élucidation des mécanismes moléculaires responsables de ces troubles : lorsqu'on connaîtra ces mécanismes, on pourra concevoir des médicaments capables d'en bloquer une ou plusieurs étapes critiques. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, par exemple, on envisage plusieurs stratégies thérapeutiques : on pourrait inhiber les enzymes qui synthétisent la protéine bêta-amyloïde à partir de son précurseur, bloquer la libération de cette protéine dans le cerveau ou bien prévenir les réactions inflammatoires et neurotoxiques que cette protéine semble provoquer.

De tels traitements combattraient probablement aussi les troubles cognitifs modérés des personnes âgées en relativement bonne santé, puisque des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires apparaissent également dans leurs aires cérébrales de la mémoire et de l'apprentissage - à un degré moindre que dans la maladie d'Alzheimer, toutefois. Quelques thérapies préventives ou curatives sont actuellement à l'étude contre la maladie de Parkinson et contre les accidents vasculaires cérébraux (voir *Le traitement des accidents vasculaires cérébraux*, par Justin Zivin et Dennis Choi, *Pour la Science* n° 167, septembre 1991).

Le vieillissement croissant des populations des pays industrialisés devrait stimuler l'analyse des perturbations moléculaires et cliniques du cerveau des personnes âgées. En France, le nombre des personnes âgées de plus de 85 ans atteindra 1,4 million en l'an 2020, soit plus du double de l'effectif de cette tranche d'âge en 1985. La découverte de traitements qui prévient les troubles cognitifs associés au vieillissement, sans nécessairement augmenter la durée de vie humaine, améliorerait notablement la qualité de vie des octogénaires et des nonagénaires, tout en leur permettant de conserver leur autonomie. En meilleure santé mentale, les citoyens les plus âgés pourraient alors faire profiter nos sociétés de leur expérience et de leur sagesse.



4. L'ÉTUDE CHIMIQUE DES PROTÉINES dans le cerveau de gerbilles (de petits rongeurs) indique que certaines modifications dues au vieillissement sont réversibles. Les groupes carbonyles (qui témoignent de l'oxydation des protéines) sont beaucoup plus nombreux dans les protéines du cerveau d'animaux âgés (barre bleue en a) que dans celles d'animaux plus jeunes (barre marron en a). Cette différence s'estompe toutefois après l'injection d'une drogue qui inhibe certaines réactions d'oxydation (b). Les gerbilles âgées, moins performantes (c) que les jeunes dans le test du labyrinthe radial (photographie de droite), font nettement moins d'erreurs après avoir subi un traitement pharmacologique (d). Ce résultat laisse espérer que des anti-oxydants pourraient protéger le cerveau humain contre les effets du vieillissement.

Dennis SELKOE est professeur de neurologie et de neuroscience à l'École médicale de Harvard. Il est aussi codirecteur du Centre d'étude des maladies neurologiques au *Brigham and Women's Hospital* de Boston.

ED. COLEMAN et D.G. FLOOD, Neuron Numbers and Dendritic Extent in Normal Aging and Alzheimer's Disease in *Neurobiology of Aging*, vol. 8, n° 6, pp. 521-545, novembre/décembre 1987.

Richard WEINDRUCH et Roy L. WALFORD, *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*, Springfield, 111., Charles C. Thomas, 1988.

Yvon LAMOUR, *L'âge de déraison*, éditions Pion, 1990.

Le vieillissement cérébral, PUF, 1990.

Caleb E. FINCH et David G. MORGAN, *RNA and Protein Metabolism in the Aging Brain* in *Annual Review of Neuroscience*, vol. 13, sous la direction de W.M. Cowan et al, Annual Reviews Inc., 1990.

Caleb E. FINCH, *Longevity, Senescence and the Genome*, University of Chicago Press, 1990.

Dennis J. SELKOE, *The Molecular Pathology of Alzheimer's Disease* in *Neuron*, vol. 6, n° 4, pp. 487-498, avril 1991.

D.F. SWAAB, Brain Aging and Alzheimer's Disease : «Wear and Tear» vs. « Use It or Lose It » in *Neurobiology of Aging*, vol. 12, n° 4, pp. 317-324, juillet/août 1991.

Jean-Jacques HAUW et Jean-Louis SIGNORET, *Maladie d'Alzheimer et autres démences*, éditions Flammarion, 1992.