Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 36 (1980)

Artikel: Le vieillissement cellulaire et vasculaire de l'encephale

Autor: Lazorthes, Guy

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308227

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 36, 57-70 (1980)

LE VIEILLISSEMENT CELLULAIRE ET VASCULAIRE DE L'ENCEPHALE

GUY LAZORTHES

Résumé

L'auteur insiste tout d'abord sur la difficulté qu'il y a à distinguer le vieillissement physiologique du vieillissement pathologique du cerveau.
Il pose aussi la question préalable de savoir si le vieillissement physiologique du cerveau est surtout consécutif à une atteinte vasculaire générale ou à celle de la cellule nerveuse.
Les modifications morphologiques aspect et poids du cerveau, altérations du neurone et en particulier dépôts de lipofuscine, aspect et nombre des artères corticales, lésions involutives des artères cérébrales sont ensuite envisagées.
Les modifications physiologiques, altérations de la neurotransmission du débit sanguin cérébral et du métabolisme cérébral constituent une deuxième partie elle aussi exposée d'après l'analyse de la littérature et de travaux personnels.
Les conclusions portent sur les moyens dont nous disposons pour retarder le vieillissement cérébral artériel et cellulaire.

Summary

The author first discusses the difficulties in making the distinctions between physiological and pathological cerebral aging.
The initial question to be solved is whether or not the physiologic aging of the brain is the result of general vascular pathology or neuronal degeneration.
Morphological modifications are then discussed: general and brain weight, lipofuscine deposits, aspect and number of cortical arteries, degenerative arterial lesions.
Physiological modifications, i.e. alterations in neurotransmission, cerebral blood flow and metabolism are discussed in the second part of the presentation which is followed by a review of the current literature.
The various conclusions drawn concern the available means to retard cerebral, neuronal and vascular aging.

La limite des âges est conventionnelle et arbitraire. Où s'arrête l'évolution normale et où commence l'état pathologique? Comment distinguer le vieillissement physiologique et le vieillissement pathologique? Comment délimiter les domaines respectifs de la gérontologie et de la gériatrie?

Le vieillissement physiologique est un phénomène précoce; il commence dès la naissance: exister c'est vieillir. Il est irrémédiable et probablement inscrit dans le génome et donc, pour une part importante, programmé en dehors de tout facteur nocif surajouté.

A quel moment commence le vieillissement cérébral physiologique? Quels en sont les premiers indices? Voilà deux questions auxquelles il est difficile de répondre car les mêmes manifestations: diminution de la mémoire, du sommeil, affaiblissement de l'attention, automatisme oral, incoordination ... sont considérées comme conditionnées par l'âge et classées aussi parmi les manifestations de la pathologie cérébrale. Il est pourtant essentiel du point de vue social et du point de vue médical de reconnaître les changements dus à l'âge seul et de les distinguer des maladies de la sénescence; démence sénile, maladie de Pick.

Le cerveau vieillit certainement d'une façon particulière et de son vieillissement dépend en partie celui de l'organisme, en particulier des fonctions hormonales. Une question principale se pose pour le vieillissement cérébral comme d'ailleurs pour celui des autres viscères: commence-t-il et prédomine-t-il sur les cellules ou sur les artères? Quel est le premier responsable?

D'après les statistiques et les certificats de décès délivrés par les médecins, les troubles circulatoires sont largement prioritaires dans la responsabilité de détériorations mentales du sujet âgé. Les traités de neurologie font surtout état de l'aspect vasculaire de la sénescence cérébrale et les troubles neurologiques du vieillard semblent être la conséquence de l'atteinte vasculaire plus que le résultat de celle de la cellule nerveuse.

I. Les modifications morphologiques

1. L'aspect et le poids du cerveau

Les méninges et le cerveau changent d'aspect avec l'âge. La dure-mère devient plus adhérente à la voûte crânienne, elle s'amincit; la pie et l'arachnoïde s'épaississent au contraire et deviennent opaques; les granulations arachnoïdiennes présentent de la fibrose et des calcifications. A l'examen des hémisphères, on constate que les circonvolutions deviennent plus étroites et les sillons plus larges, l'espace sous-arachnoïdien est agrandi; l'atrophie, d'abord pré-frontale, s'étend au reste de l'encéphale, ensuite en particulier au lobe temporal et à l'insula. Sur les coupes, l'écorce cérébrale est moins épaisse, la substance

blanche atrophiée, les ventricules plus grands; les plexus choroïdes présentent une fibrose, parfois des calcifications comparables à celles des granulations de Pacchioni.
La dilatation ventriculaire physiologique qui est la conséquence de l'atrophie cérébrale n'est jamais aussi importante que celle de la démence présénile du type Alzheimer ou celle de l'hydrocéphalie dite "à pression normale" secondaire à un défaut de résorption et que peut traiter une valve de dérivation.
Les neuro-radiologistes doivent pouvoir apprécier la normalité des dimensions des ventricules cérébraux. Du temps des encéphaloventriculographies des études ont été réalisées. Avec les tomographies computérisées la question a été reprise: BARRON S.A., KINKEL W.R. et JACOBS L. (1970) (1), sur 104 sujets de 1 à 90 ans, ont constaté une augmentation moyenne de 1 % de la taille des ventricules latéraux par décennie. C. GYLDENSTED (1976-1977) (2, 3), d'après l'étude de 100 sujets normaux a fait la même constatation: la largeur des cornes frontales des plus jeunes aux plus âgés augmente de façon significative de 5 %. G. HAUG (4), sur plus de 170 patients normaux classés de 15 ans en 15 ans, trouve aussi de légères variations en fonction de l'âge et du sexe. La tomodensitométrie découvre aussi que l'on peut conserver un cerveau normal jusqu'à un âge avancé.
Sur les variations du poids du cerveau, de nombreuses études ont été réalisées. Leur valeur est rarement absolue car il n'est généralement pas mentionné certains détails importants: la cause de la mort, le temps écoulé depuis la mort, la pesée avec ou sans les méninges, avec ou sans le tronc cérébral ... D'après BOYD (1860) (5), le cerveau de l'homme atteint son maximum de 1374 grs vers 14 à 20 ans et a perdu approximativement 90 grs à 80 ans. BROCA (1878) (6) concluait, d'après une très importante série, que le maximum est atteint vers 25 à 35 ans. PEARL (1922) (7), d'après l'étude de 3134 cerveaux d'adultes (2100 hommes et 1034 femmes) trouvait une régression linéaire du poids du cerveau de 20 à 80 ans, réalisant une diminution de 7 % à cet âge. APPEL et APPEL (1942) (8), d'après l'étude de 2752 cerveaux, admettent un poids moyen de 1300 grs et trouvent que la diminution progressive du poids atteint 11 % à 96 ans. PAKKENBERG et VOIGT (1964) (9), sur 1090 cerveaux, retrouvent pour les hommes un poids de 1440 grs et pour les femmes 1282 grs; de 25 à 70 ans, la diminution du poids serait d'environ 100 grs, chiffre qui est le même que celui trouvé par BOYD 104 ans plus tôt.
En conclusion, le poids du cerveau paraît décroître d'environ 10 % de 20 à 90 ans. La perte de neurones intervient probablement peu dans la diminution du poids du cerveau; la diminution porte, semble-t-il, essentiellement sur la teneur en eau, phénomène qui se retrouve dans tous les viscères et tous les tissus.

2. Le nombre de neurones

Il a été évalué à 10 milliards par les uns, à 15 milliards par certains et à 100 milliards par d'autres; il n'est pas connu de façon assurée. Comment d'ailleurs faire un compte même approximatif des cellules de type granulaire?

A la différence de toutes les autres cellules, la cellule nerveuse ne se renouvelle pas. On peut en effet distinguer: 1) les cellules dites "intermitotiques" capables de se diviser; il est impossible de connaître leur âge et donc d'apprécier leurs altérations spécifiques de la sénescence; l'exemple le plus typique est la cellule intestinale, cellule très "animale", douée d'une grande activité métabolique et continuellement remplacée. 2) Les cellules très différenciées comme le neurone dites "postmitotiques" fixées, c'est-à-dire incapables de se diviser, de se reproduire. Elles ont l'âge de l'organisme qui les porte.

Non seulement le neurone ne se renouvelle pas, mais son nombre diminue avec l'âge. Signalons qu'il n'en est rien pour la cellule gliale qui, au contraire, présente des mitoses et même proliférerait dans le cerveau du sujet âgé.

Dès 1894, HODGE (10) a constaté que les cellules du ganglion spinal diminuent de la naissance à l'âge de 92 ans. Cette constatation a été confirmée par GARDNER (11) (1940): de la 5ème à la 7ème décennie, la diminution cellulaire est de 30,3 % dans le ganglion spinal. La perte de 32 % des fibres myélinées des racines spinales associées expliquerait la diminution de la sensibilité vibratoire qui apparaît avec l'âge.

HODGE (10) constata encore en 1894 la diminution avec l'âge des cellules de Purkinje, cellules de l'écorce du cervelet qui peuvent être aisément comptées. Ce point fut confirmé chez l'homme par ELLIS (1919-1920) (12) et HARMS (1927) (13) et chez le rat par INUKAI (1928) (14); elle atteindrait environ 25 %. D'après DAYAN (1971), la diminution est répartie dans tous les lobes du cervelet.

En ce qui concerne le cerveau, des travaux sérieux sont relativement récents; ils portent essentiellement sur l'écorce cérébrale. ANDREW et CARDWELL (1940) (15) découvrirent une diminution évidente de la couche moléculaire de l'écorce cérébrale plus marquée entre 60 et 80 ans. CRITCHLEY (1942) (16) et RIESE (1946) (17) constatèrent une diminution des cellules pyramidales externes (couche 3) de l'écorce cérébrale. CONEL (1947) (18) remarqua qu'à l'exception de l'aire striée, l'épaisseur de l'écorce augmente avec l'âge, non par augmentation du nombre des neurones, mais par accroissement des ramifications et augmentation de la myéline.

Les études les plus sérieuses ont été réalisées par H. BRODY dans un premier travail paru en 1955 (19), il constata que le nombre des cellules de l'écorce cérébrale diminue avec l'âge dans plusieurs aires corticales, mais de façon inégale. De 20 à 95 ans, la plus importante

diminution se situe dans la circonvolution temporale supérieure (centre de l'audition); elle atteint approximativement le tiers du nombre existant à l'âge de 19 ans. Les circonvolutions précentrale (frontale ascendante) et occipitales (aire striée centre de la vision) ont une diminution moindre; la circonvolution pariétale ascendante a la plus faible diminution, bien qu'elle soit encore nette. Les aires génétiquement les plus récentes, première temporale, aires préfrontales, seraient les plus touchées.

BRIZZEE, SHERWOOD et TIMIRAS (1968) (20) furent dans l'impossibilité de découvrir une diminution significative de la densité des neurones dans l'écorce cérébrale des vieux rats; ils acceptèrent toutefois l'idée qu'une perte significative de neurones puisse survenir chez des rats plus vieux que ceux sur lesquels porta leur étude.

H. BRODY fit en 1970 (21) une nouvelle étude non plus sur l'ensemble de l'écorce cérébrale mais sur une circonvolution particulière, la frontale supérieure (F1) près du pôle frontal. Des prélèvements réalisés sur les cerveaux de sujets indemnes d'affection nerveuse furent traités comme dans le travail de 1955 par fixation et coloration au cresyl violet de coupes paraffine du 10 U. La diminution du nombre des cellules est évident de la 5ème à la 9ème décennie; à la 9ème décennie, la perte est approximativement de 50 %. Elle existe dans toutes les couches, mais est plus marquée dans les couches 2 et 4 des cellules granulaires externes et internes. BRODY confirme la perte des cellules Golgi Type II, cellules à axone court, caractéristiques du cortex humain, qu'il avait déjà constatée en 1955 dans d'autres aires corticales.

O. HUNZIKER (1975) (22) a constaté qu'à l'âge de 80 ans l'olive bulbaire a perdu 20% de ses cellules.

A partir des travaux de Brody, il a été calculé que nous perdrions de 10 à 50'000 cellules nerveuses par jour, et plus après 75 ans! Un rapide calcul aboutit au total impressionnant d'environ 30 millions par an, 300 millions au bout de 10 ans et 3 milliards vers la 100ème année. Il importe de savoir si c'est 3 milliards sur 14 ou 3 sur 100? En réalité plus que le nombre des neurones importe l'augmentation de leur volume et la multiplication des prolongements et des connexions interneuronales.

En effet l'acquisition des connaissances produit des modifications que l'on peut constater. M.R. Rosenzweig, E.L. Bennet et M.C. Diamond (Berkeley, Californie, 1972) pour étudier cette question, séparent plusieurs groupes de trois rats de même portée. Certains vivent dans une cage spacieuse où l'environnement est enrichi par différents objets avec lesquels ils peuvent jouer. D'autres sont seuls dans une cage dont l'environnement est au contraire appauvri. Au terme de périodes qui durent de quelques jours à plusieurs mois il est d'abord constaté que les rats issus du milieu enrichi soumis à des tests d'apprentissage se débrouillent

mieux et apprennent plus vite que deux qui ont vécu dans un milieu appauvri. L'écorce cérébrale des rats du premier groupe est plus épaisse que celle des rats du deuxième; les neurones ont augmenté de taille alors que leur nombre a diminué "par unité de volume": leurs dendrites et leurs axones sont plus ramifiés.

3. Le neurone âgé

Les neurones doivent assurer l'entretien et la réparation de leur cytoplasme et de leur membrane pendant toute la vie.

Les altérations cellulaires dues à l'âge sont mises en évidence grâce au microscope électronique qui observe des modifications de l'ultrastructure et par les méthodes histochimiques qui découvrent des modifications de l'activité enzymatique et chimique.

Il est à peu près impossible d'affirmer que les altérations dégénératives du cytoplasme, du noyau, des organites, des membranes, constatées dans les neurones des sujets âgés, soient à inscrire sous la seule responsabilité de la sénescence cellulaire; elles peuvent être la complication d'une hypoxie secondaire à une atteinte vasculaire ou d'une affection intercurrente: hypertension, troubles cardio-vasculaires, maladies générales.

a) Les modifications du neurone mises sur le compte du vieillissement sont parfois difficiles à distinguer de celles qui accompagnent les états pathologiques.

1. La dégénérescence neurofibrillaire qui est à son maximum dans la maladie d'Alzheimer est aisément trouvée au niveau du cortex cérébral notamment dans la région temporale interne et dans la corne d'Ammon et dans les aires para-temporales. L'imprégnation argentique met en relief des filaments très épais de 200 microns avec des constrictions de 100 microns régulièrement espacés.

2. Les mitochondries, dont la taille et la forme sont apparemment en relation avec l'état fonctionnel de la cellule, diminueraient en nombre, augmenteraient en taille et présenteraient des ruptures fréquentes de leur crête.

3. Les appareils de Golgi présenteraient quelques altérations consistant en une distension des membranes, la formation de larges vacuoles et un agrandissement des vésicules; l'ensemble de l'appareil perdrait alors son aspect membraneux.

4. Les acides nucléiques et les protéines: le nombre d'erreurs dans la duplication des acides nucléiques augmente au fur et à mesure de la vie du neurone; elle serait le reflet de la programmation de la longévité du neurone.

Le trouble de la synthèse des macromolécules protéiques spécifiques telles que l'ARN dû à l'altération des ribosomes d'après DOTY et GORDON (1966) serait responsable de la baisse des capacités d'apprentissage et de mémorisation à long terme. Chez le rat, les modifications

des ribosomes sont de plus en plus nombreuses avec l'âge. Des thérapeutiques telles que la diphénylhydantoïne, et surtout des dérivés complexes de l'inosine, produisent chez le rat âgé simultanément une amélioration des facultés intellectuelles. L'extrapolation à l'homme reste incertaine.

5. La pigmentation des neurones est modifiée.

Les neurones de certains noyaux se chargent en mélanine dès le début de la vie (à la naissance pour le locus niger et vers 18 mois pour le locus coeruleus). Cette accumulation est continue puis vers le 6e décennie le contenu en mélanine commence au contraire à décroître. Mélanine et catécholamine sont unies par les liens biochimiques.

La lipofuscine, un pigment brun, jaune, finement grumeleux, s'accumule dans les neurones comme dans les cellules de nombreux viscères (myocarde, testicule, etc.). Dès l'enfance, il est détectable en quantité minime dans les neurones par la microscopie électronique. Chez l'adulte jeune, on commence à le voir en microscopie optique.

Des recherches récentes ont été entreprises à ce sujet: BRIZZEE K.R., ORDY J.M. et KAACK B. (1974) (23) ont trouvé des différences régionales de l'accumulation de la lipofuscine avec l'âge dans le cerveau du macaca mulatta, dans l'ordre du plus bas au plus élevé le cervelet, le néocortex, la protubérance, le mésencéphale. BRIZZEE K.R. et ORDY J.M. (1978) (24) constatent une augmentation de la lipofuscine dans l'hippocampe du rat âgé. MANN D.M. A., YATES P.O. et STAMP J.E. (1978) (25) découvrent qu'une augmentation régulière avec l'âge de la lipofuscine dans le noyau dentelé, les cellules de Purkinje et les cellules pyramidales de l'hippocampe coïncide avec une diminution de R.N.A. chez 82 personnes de 2 à 91 ans. TAKEICHI S., SHIKATA P. et WAKASUGI C. (1978) (26), sur 93 cerveaux d'âge divers du nouveau-né à 93 ans ont trouvé une accumulation progressive de lipofuscine plus ou moins importante: l'olive > thalamus > noyaux du pont > écorce cérébrale > cell. de Purkinje > noyau dentelé.

La composition chimique de la lipofuscine correspondrait avant tout à la dégradation d'acides gras insaturés, phospholipides et triglycérides par dysfonctionnement d'un système enzymatique. La lipofuscine se dépose au sein des lysosomes qui sont chargés d'éliminer les déchets du métabolisme enzymatique des neurones. Chez le sujet normal, même très âgé, la quantité de lipofuscine reste relativement faible. L'alcoolisme chronique accélère son accumulation.

Ces substances probablement inactives ne modifient pas l'activité de la cellule et le fonctionnement du cerveau jusqu'à ce qu'elles atteignent une certaine quantité soit 1/3 ou 1/2 du volume cytoplasmique à partir duquel les possibilités de déplacement des acides nucléiques messagers et de transfert dans le cytoplasme sont gênées. Dans certaines maladies du cerveau (les lipofuscinoses) le dépôt pigmentaire est beaucoup plus important et reste pourtant compatible avec une activité cellulaire presque normale.

b) Les modifications des cellules gliales avec l'âge interviendraient dans la mortification des neurones. Si le métabolisme de neurone diminue avec l'âge celui des astrocytes augmente avec mise en réserve de glycogène ce qui se traduit par leur hyperhydratation et leur augmentation de volume, en particulier au contact de l'épendyme et des vaisseaux. La conséquence est mécanique, le gonflement des pieds astrocytaires péricapillaires provoque un retrécissement de la lumière capillaire et une augmentation de la résistance vasculaire. Elle est aussi nutritive l'altération de la paroi capillaire et de la barrière hémo-cérébrale gêne les apports des substra glucose et oxygène vers le neurone. Le ralentissement du flux axonal qui en est la conséquence entraîne l'altération des dendrites et des axones puis des corps cellulaires; ainsi se constitue la plaque sénile.

Les plaques séniles sont des aires arrondies parsemant le cortex et qui, comme leur nom l'indiqu ont la forme de plaques qui atteignent de 50 à 200 microns de diamètre. Elles sont faites d'un mélange inextricable de prolongements gliaux et de terminaisons neuronales agglomérées en dégénéréscence. Elles ne comportent aucun neurone vivant. Au centre est une substance amorphe amyloïde. L'origine de ces plaques est mal connue, la lésion initiale paraît siéger sur les prolongements, la mort du neurone suit.

4. L'aspect et le nombre des artères corticales

Avec l'âge les artères s'allongent et deviennent plus sinueuses, cela est connu depuis longtemps. Nous avons étudié plus particulièrement les modifications qui surviennent avec l'âge au niveau du réseau cortical. Des arcs anastomotiques unissent les artères cérébrale antérieure, cérébrale moyenne, cérébrale postérieure; entre ces arcs se développe le réseau pie-mérien. Chez le foetus de 24 semaines, existent une douzaine d'arcs dont certains sont faits d'anastomoses uniques (bout à bout), d'autres d'anastomoses multiples ("en candélabre"). L'artère sylvienne a un calibre de 750 microns; les anastomoses uniques de 50 à 90 microns, les anastomoses multiples de 20 à 40 microns. Chez le nouveau-né, les plis de l'écorce désorganisent les arcs artériels mais ils persistent. Sur le cerveau de l'adulte, les arcs existent encore mais les différences de calibre se sont accrues; celui de l'artère sylvienne est de 4000 à 4500 microns, celui des anastomoses uniques de 430 à 500 microns, celui des anastomoses multiples de 180 à 220 microns. Les anastomoses restent donc anatomiquement présentes mais certainement de moins en moins valables du point de vue fonctionnel.

A la suite des études que nous avons réalisées sur l'angio-architectonie des artères corticales et dont le résultat a été de découvrir des variations correspondant à celles de la cytoarchitectonie (1961) (27) nous nous sommes posé la question de savoir si le nombre des artères corticales varie avec l'âge. Nous avons sur ce sujet entrepris des recherches délicates car

il faut pour répondre avec rigueur disposer d'une quantité suffisante de cerveaux échelonnés sur les divers âges. Nos premières constatations paraissent aller dans le sens supposé.

5. Les modifications microscopiques des artères cérébrales

L'âge d'apparition des lésions involutives sténosantes et celui des déficits fonctionnels ischémiques qu'elles provoquent sont très variables. La précocité des altérations artérielles n'est pas sans surprendre; on découvre parfois chez des sujets jeunes des lésions évoluées qui ne se sont pas encore manifestées cliniquement; on peut, avec les apparences de la jeunesse, avoir un système artériel âgé.

Le rôle des facteurs mécaniques est évident comme dans n'importe quel système hydraulique. Les localisations de prédilection des lésions, zones de courbure, de bifurcation, d'embranchement, peuvent être prévues par la simple application des principes de la mécanique des fluides.

La première lésion de sénescence artérielle physiologique observée est un processus de réparation consistant en un épaississement par prolifération de l'endothélium intimal et des couches sous-jacentes. La lame élastique interne est épaissie, dédoublée, effilochée; la media est le siège d'une prolifération fibroblastique. Le muscle et le tissu élastique font place au tissu fibreux et à des calcifications disséminées, ce qui aboutit aux artères en "tuyau de pipe".

Dans l'athérosclérose, les lésions se constituent par l'effraction de l'intima et intrusion dans l'épaisseur de la paroi de cholestérol qui suscite la prolifération du tissu fibreux. Le résultat anatomique est la plaque typique avec ses dépôts lipidiques et calciques.

Les artères cérébrales ont une particularité reconnue par tous les auteurs: leurs altérations sont plus tardives que celles des artères périphériques et surtout que celles des artères coronaires. L'ordre d'apparition des lésions constaté à l'autopsie est l'atteinte de l'aorte dès la première décennie, des coronaires vers la seconde, du réseau cérébral vers la troisième (Roberts). Les premières plaques surviennent chez des personnes âgées de 30 à 35 ans (Zülch), essentiellement au niveau de la cérébrale postérieure (Hassler). L'athérome apparaît sur les artères cérébrales avec 10 à 20 ans de retard par rapport aux artères coronaires (H. BOUISSOU et SORBARA, 1972) (28).

II. Les modifications physiologiques

Les études sur les fonctions, la circulation et le métabolisme du cerveau âgé sont plus récentes que celles sur les modifications morphologiques; l'atteinte fonctionnelle découle nécessairement des modifications anatomiques.

1. Les altérations de la neurotransmission

Dans les diverses théories, on retrouve toujours une altération de l'activité enzymatique conduisant à une diminution de la synthèse des molécules nécessaires au fonctionnement cellulaire, c'est-à-dire des neurotransmetteurs, et à la fabrication de "molécules absurdes".
La détérioration du métabolisme des catécholamines a été soupçonnée lorsque fut démontrée que l'activité des enzymes nécessaires à leurs synthèses était très amoindrie dans le cerveau des animaux âgés (FINCH, 1973, 29; ALGERI, 1977, 30). Chez l'homme sénescent, on a trouvé une réduction supérieure à 30 % du taux de ces enzymes, notamment de la tyrosine hydroxylase, en particulier dans les noyaux gris centraux (MCGEER, 1975, 31). Inversement, l'activité de la monoamine-oxydase, responsable de la destruction des amines, est progressivement augmentée (NIES et coll., 1972 (32); ROBINSON, 1975 (33)). Il n'est donc pas étonnant que la concentration cérébrale des catécholamines chute de près de 40 % chez des sujets entre 25 et 70 ans. L'altération du métabolisme des catécholamines et notamment celui de la dopamine est encore plus accentuée chez les déments séniles et les parkinsoniens.
La relation entre une dysfonction de la transmission sérotoninergique et la sénescence, proposée après quelques études chez l'animal, n'a pas été confirmée chez l'homme. Même chez les déments séniles, la baisse du taux de sérotonine, limitée à une zone corticale restreinte, est d'importance secondaire.
La neurotransmission cholinergique se détériore avec l'âge puisque l'activité des enzymes responsables du métabolisme de l'acétylcholine tend à diminuer chez l'homme sénescent; ce phénomène est particulièrement prononcé chez les déments séniles.
Bien qu'elle ne soit pas la seule explication du vieillissment, l'altération du métabolisme des neurotransmetteurs intervient certainement dans son apparition ou tout au moins dans celui des manifestations cliniques particulières à la sénescence: dépressions, psychoses, troubles extrapyramidaux et aussi des troubles de l'irrigation sanguine cérébrale.
Les recherches futures sur les thérapeutiques gériatriques doivent être orientées vers la biochimie. La déficience catécholaminergique observée dans les démences du grand âge peut par exemple inciter à instituer une thérapeutique de substitution.

2. Les altérations circulatoires et métaboliques

L'activité du système nerveux central est maintenue par le transport de substances énergétiques. Les cellules nerveuses ont un métabolisme rapide; elles demandent un approvisionnement continu en substrats. L'irrigation du cerveau est étroitement liée à son fonctionnement.

Il est logique de penser que pour le cerveau comme pour la plupart des organes, le vieillissement s'accompagne d'une diminution de l'activité circulatoire. Le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène diminuent-ils obligatoirement avec l'âge?
Chez l'enfant, le débit sanguin cérébral est élevé et serait supérieur à 100 ml/mn/100 g avec une consommation d'oxygène de l'ordre de 5 ml/mn/100 g entre 5 et 10 ans. A partir de 15 à 20 ans, la valeur du débit sanguin cérébral s'établit autour des valeurs moyennes connues (50 à 55 ml/mn/100 g) et s'y maintient habituellement jusqu'à 50 ou 60 ans. L'ensemble des auteurs (KETY, 1956) (34) admettent qu'ensuite le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau s'abaissent progressivement. Mais il est difficile de séparer ce qui résulte d'un processus dégénératif évolutif naturel des changements dus aux altérations pathologiques.
Comme Schieve et Wilson, comme Lassen, nous avons trouvé chez des vieillards cliniquement normaux des valeurs sensiblement normales du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène du cerveau; chez d'autres, une faible réduction de l'ordre de 10 %. L'éventail des possibilités s'élargit avec l'âge: il peut rester normal jusqu'à un âge fort avancé, mais s'abaisse le plus souvent dans des proportions variables selon le degré de l'artériosclérose cérébrale. Chez les sujets entre 50 et 75 ans, dont la majorité présentait une artériosclérose cérébrale, beaucoup ont un débit sanguin cérébral se situant nettement au-dessous de la valeur normale. Dans une étude faite sur des sujets atteints de démence sénile et donc situés hors de notre préoccupation présente, N.A. LASSEN (1978) (35) constate que leur débit sanguin cérébral global est abaissé et surtout que l'hyperhémie des lobes frontaux, si caractéristique chez l'homme normal, a disparu.
Même correctement approvisionnés en oxygène par une circulation cérébrale demeurée saine, les neurones vieillissant subissent des perturbations du métabolisme oxydatif et ne sont plus capables d'utiliser correctement le glucose dont ils ont besoin. Ils ne peuvent plus se servir de cet élément privilégié même s'il leur est administré, vraisemblablement par modification de la perméabilité de leur membrane et des transformations enzymatiques; la suppléance à ces défaillances par le recours à d'autres substrats est de moins bonne valeur énergétique.
O. HUNZIKER (1978) (36) a conclu que le cerveau vieillissant est caractérisé par une diminution de la faculté d'adaptation à l'élévation des fonctions métaboliques.

Conclusion

Les hypothèses étiologiques du vieillissement cérébral formulées sont nombreuses: Détermination génétique implacable entre 60 et 100 ans, le neurone à l'âge de l'organisme. Agression endogène par l'accumulation de substances toxiques: acides gras insatures, protéines, résul-

tats d'erreurs dans la synthèse D'ARN que l'organisme ne reconnaît pas comme sienne; ces processus auto-immunologiques seraient causes du vieillissement et de la mort du neurone. Action d'un "virus lent" qui pourrait, pour divers auteurs, être responsable du vieillissement du neurone comme il l'est de certaines démences pré-séniles, comme le Creutzfeldt-Jacob? Agressions extérieurs de toutes natures, physiques, et psychologiques, traumatismes crâniens, carences alimentaires, intoxications, alcoolisme, surmenage, émotion...

La question essentielle reste posée: la dégradation du neurone et de ses fonctions observées chez les sujets âgés est elle primitive ou à mettre sur le compte de l'insuffisance circulatoire cérébrale et du manque d'oxygène qui en découle?

Sur le vieillissement de la media artérielle, on ne peut pas grand'chose. Un certain nombre de mesures préventives prises contre les facteurs de risque peuvent toutefois le retarder: tabagisme, troubles métaboliques, hypertension. Certaines substances vasoactives ont fait la preuve de leur activité dans la prévention plus que dans le traitement des accidents cérébro-vasculaires.

Le vieillissement du neurone ne peut pas encore être arrêté, ni même retardé. Il existe des médicaments qui prétendent agir sur certains éléments de ce vieillissement: dépôts pigmentaires, déficit des neurotransmetteurs, métabolisme cérébral, consommation de l'oxygène et du glucose. Utilisés dans les cas de vieillissement cérébral pathologique ils n'ont pas fait leur preuve sur la longévité fonctionnelle du neurone sain.

On a l'âge de ses neurones. Il reste beaucoup à faire ... pour éviter qu'ils vieillissent; en l'état actuel, le moyen le plus sûr est encore de les faire travailler.

1. Barron S.A., Kinkel W.R., Jacobs L.: The pattern of change in the size of the lateral ventricules of normal human during aging determined by CAT. Neurology, 26, 1001-1011, 1976.
2. Gyldensted C., Kosteljanetz M.: Measurements of the normal ventricular system with computer tomography of the brain. A preliminary study on 44 adults. Neuroradiology, 10, Nr. 4, 205-213, 1976.
3. Gyldensted C.: Measurements of the normal ventricular system and hemispheric sulci of 100 adults with computed tomography. Neuroradiology, 14, Nr. 4, 183-192, 1977.
4. Haug G.: Age and sex dependence of the size of normal ventricles on computed tomography. Neuroradiology, 14, no 4, 201-204, 1977.
5. Boyd R.: The average weights of the human body and brain. Philosophical trans. 1860. In Schafer and Thane Reference in Quain's anatomy, vol. 3/1, pp. 219 (Longmans and Green, London 1895).
6. Broca P.: Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. Rev.Anthrop. 1878: 384.
7. Pearl R.: The biology of death (Lippincott, Philadelphia 1922).
8. Appel F.W. and Appel E.M.: Intracranial variation in the weight of the human brain. Human Biol. 14: 48 and 235 (1942).
9. Pakkenberg H. and Voigt J.: Brain weight of the Danes. Acta anat.56: 297 (1964).

10. Hodge C.F.: Changes in ganglion cells from birth to senile death. Observations on man and honey bee. J. Physiol. 17: 129, 1894.
11. Gardner E.D.: Decrease in human neurones with age. Anat.Rec. 77: 529, 1940.
12. Ellis R.S.: A preliminary quantitative study of the Purkinje cell in normal, subnormal and senescent human cerebella, with some notes on functional localization. J. Comp. Neur. 30: 229, 1919. Norms for some structural changes in the human cerebellum from birth to old age. J. Comp. Neur. 32: 1, 1920.
13. Harms J.W.: Alterserscheinungen im Hirn von Affen und Menschen. Zool. Anz. 74: 249, 1927.
14. Inukai T.: On the loss of Purkinje cells with advancing age from the cerebellar cortex of the albino rat. J. Comp. Neur. 45: 1, 1928.
15. Andrew W. and Cardwell E.S.: Neuronophagia in the human cerebral cortex in senility and in pathologic conditions. Arch.Path. 29: 400, 1940.
16. Critchley M.: Aging of the nervous system. In COWDRY problems of ageing, pp. 518 (Williams and Wilkins, Baltimore, 1942).
17. Riese W.: The cerebral cortex in the very old human brain. J. Neuropath. and exp. Neurol. 5: 160, 1946.
18. Conel J.L.: The cortex of the three-month infant. In the postnatal development of the human cerebral cortex: vol. 3, pp. 158 (Harvard Univ. Press, 1947).
19. Brody H.: Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex. J. Comp. Neuf. 102: 511, 1955.
20. Brizzee K.R., Sherwood N. and Timiras P.S.: A comparison of cell populations at various depth levels in cerebral cortex of young, adult and aged Long-Evans rats. J. Gerontol. 23: 289, 1968.
21. Brody H.: Structural Changes in the Aging Nervous System. Interdiscipl. Topics Geront. Vol. 7, pp. 9-21, 1970.
22. Hunziker O.: Altérations morphométriques biochimiques et électroencéphalographiques du cerveau vieillissant. Symposium de Bâle, Juin 1978 sur la Recherche expérimentale et investigations cliniques dans la sénéscence cérébrale, Sandoz, edit.
23. Brizzee K.R., Ordy J.M., Kaack B.: Early appearance and regional differences in intraneuronal and extraneuronal lipofuscin accumulation with age in the brain of a nonhuman primate (Macaca mulatta). J. Geront. 29 (4), 366-381, 1974.
24. Brizzee K.R., Ordy J.M.: Age pigments, cell loss and hippocampal function. Mech. Ageing Dev. 9 (1-2): 143- 162, 1978.
25. Mann D.M.A., Yates P.O., Stamp J.E.: The relationship between lipofuscin pigment and ageing in the human nervous system. J.Neurol.Sci. 37 (1-2), 83-93, 1978.
26. Takeichi S., Shikata I., Wakasugi C.: Lipofuscin accumulation in the brain during aging process. Jpn J. Leg. Med. 32 (4): 224-229, 1978.
27. Lazorthes G., Amaral-Gomes F.: Angioarchitectonie de l'écorce cérébrale. Mém. Acad. Nat. de Médecine, 1961, 145, 33, p. 698-703
28. Bouissou et Sorbara: Artériosclérose des artères cérébrales. Son individualité: ses relations avec les accidents malaciques. Nouv. Presse Méd. 1972, I, 47, pp. 3193-3194.
29. Finch C.E.: Catecholamine metabolism in the brains of ageing male mice. Brain Res. 1973, 52, 261-276.
30. Algeri S. et coll.: Biochemical changes in catecholaminergic neurons of the senescent rats. 10th CINP Congress, Quebec, Canada, July 1976.
31. McGeer E.G. et coll.: Aging and brain enzymes. Exp.Gerontol. 1971, 6, 391-396.
32. Nies A., Robinson D.S., Davis J.M., Ravaris C.L. -In: Adv. behav. biol., Vol. 6. Psychopharmacology of aging, pp. 41-54; Ed. Eisdorger and Fann. Plenum Press, New York, London, 1973.
33. Robinson D.S. - Fed. Proc., 34, 103-107, 1975.

34. Kety S.: Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. J. Chron. Dis. 1956, 3, 478–586.
35. Lassen N.A.: Modifications du débit sanguin cérébral régional dans les affections liées au vieillissement. Rech. exp. dans la sénéscence cérébrale. Symposium, Bâle, 5–6 Juin 1978.
36. Hunziker O., Abdel'Al S., Frey H., Veteau M.J., Meier-Ruge W.: Quantitative studies in the cerebral cortex of aging humans. Gerontology, 24, 27–31, 1978.

Adresse de l'auteur: Prof. G. Lazorthes, Chef du Département de Neurochirurgie, C.H.U. Rangueil, F-31054 Toulouse (France)