

## **Comment un certain mode de vie peut aider à un vieillissement cérébral réussi**

Stéphane BERMON

Docteur en Médecine, Docteur en Sciences

### **Introduction**

Le vieillissement du cerveau est un phénomène biologique complexe qui se manifeste pour l'essentiel par un déclin des fonctions sensorielles, motrices et cognitives. Ce vieillissement ne doit en aucun cas être considéré comme une maladie et lorsque ce vieillissement se déroule sans l'apparition de maladies intercurrentes, on parle alors de vieillissement réussi. Il est communément admis qu'aux alentours de 120 ans (pour les rares chanceux qui y arrivent !), même en l'absence de pathologies associées, le nombre de synapses au niveau de notre neocortex (la partie la plus noble de notre cortex cérébral) rejoint celui d'une personne souffrant de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire une réduction d'environ 40% de la connectivité intracérébrale. Cette réduction importante du nombre de connexions entre neurones réalise alors un tableau de démence sénile. Même si cette vision du vieillissement cérébral est sujette à discussion, car elle concerne entre autre une population rare aux confins de la longévité humaine, elle a le mérite de montrer les relations parfois étroites entre les vieillissements normaux et pathologiques.

Compte tenu de l'accroissement régulier de la longévité humaine, il est essentiel d'identifier et de comprendre les facteurs de vulnérabilité aux maladies neurodégénératives. De même, il faut comprendre quels sont les facteurs qui favorisent un vieillissement réussi et notamment au plan cérébral. Il existe ainsi dans la littérature scientifique actuellement disponible un nombre important de travaux qui laissent à penser que l'environnement de l'individu joue un rôle fondamental dans l'adaptabilité du cerveau. Cette adaptabilité cérébrale est nommée plasticité cérébrale et c'est actuellement un champ important de recherches en Neurosciences tant au plan du vieillissement réussi qu'à celui de la compréhension des maladies neurodégénératives.

### **Pourquoi le cerveau vieillit-il ?**

Le vieillissement cérébral est un processus de dégradation progressif qui ne semble pas véritablement génétiquement programmé. Il résulte plutôt d'une succession d'événements moléculaires qui ont pour conséquence une accumulation de composants cellulaires endommagés, tels des protéines, de l'ADN ou des membranes cellulaires. L'origine de ce

dysfonctionnement semble être le fait d'attaques de radicaux libres et d'une instabilité mitochondriale ; le tout aboutissant à une moindre disponibilité d'énergie nécessaire au maintien et à la réparation des tissus endommagés. Parmi les facteurs environnementaux, le mode de vie détermine donc à quel point notre vieillissement sera réussi, permettant ainsi une vie autonome dirigée par un cerveau encore très « vert ». Ceci est particulièrement vrai lorsque l'on considère le cerveau et son vieillissement. La capacité d'adaptation de notre cerveau, répondant au concept de plasticité fonctionnelle cérébrale, est directement lié à l'environnement dans lequel est soumis ce cerveau.

### **Comment le cerveau vieillit-il ?**

Nous savons désormais que le phénomène de vieillissement n'affecte pas de manière égale toutes les régions du cerveau. Ainsi, les changements observés avec l'âge, de la morphologie des neurones ou de la densité de neurones, de leurs nombres de dendrites et de leurs concentrations en neuromédiateurs sont quasi-spécifiques à chaque région cérébrale. Le cortex et l'hippocampe, qui sont des régions fortement impliquées dans l'apprentissage, la mémorisation ou d'autres fonctions cognitives sont ainsi plus le siège de changements qualitatifs que quantitatifs.

Il existe heureusement des facteurs neurotrophiques qui assurent le maintien de notre système nerveux central et notamment de fonctions supérieures telles l'apprentissage. Par exemple, l'un d'entre eux, le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) montre des concentrations décroissantes au niveau de l'hippocampe du rat lors de son vieillissement. Il y a fort à penser que ce phénomène existe également chez l'Homme. Il semble donc exister, avec l'âge, une diminution d'expression de gènes codant pour un ensemble de facteurs neurotrophiques. Ceci explique la perte de plasticité cérébrale et dans certains cas l'apparition plus ou moins précoce de maladies neurodégénératives.

### **Le concept d'enrichissement environnemental et le vieillissement cérébral**

L'enrichissement environnemental renvoie à une condition expérimentale dans laquelle des animaux (le plus souvent des rongeurs) sont soumis à des interactions nombreuses entre eux ou avec des objets ou situations créant pour eux des expériences sensorielles ou motrices nouvelles. Ces interactions sociales ou sensitivo-motrices ont montré leurs effets bénéfiques sur les fonctions d'apprentissage et de mémoire des rongeurs. Même si les expérimentations sont, pour des raisons évidentes, plus compliquées à mettre en œuvre, il y a fort à penser que les humains puissent bénéficier de ces mêmes effets positifs de l'enrichissement

environnemental. Plus étonnant encore est de constater que ces changements peuvent survenir aussi bien chez des animaux jeunes qu'âgés. Les animaux vivant dans des environnements enrichis montrent non seulement des facultés d'apprentissage et de mémorisation accrues mais également une meilleure réponse neurobiologique aux situations de stress, une neurogenèse, un nombre de dendrites et de synapses augmentés dans certaines aires cérébrales, ainsi qu'un volume et un poids cérébral supérieurs à ceux présentés par les animaux contrôles. Toutes ces modifications observées chez les animaux âgés sont de plus corrélées à une augmentation des performances lors des tâches et tests d'apprentissage. Il apparaît donc clairement que la notion de plasticité cérébrale est portée par un ensemble de mécanismes géniques, cellulaires et physiologiques qui trouvent leurs origines dans la notion d'enrichissement de l'environnement. A l'instar du muscle squelettique, le cerveau répond favorablement lorsqu'on le stimule de façon non routinière. Ceci explique également pourquoi les individus pratiquant consciemment ou inconsciemment des exercices à visée cognitive sont plus résistants au développement de la maladie d'Alzheimer ou à d'autres formes de démences. La notion d'environnement enrichi est facile à concevoir pour des expérimentations animales. Elle est aussi concevable chez l'Homme, mais la vision d'une cage remplie d'autres animaux ou d'objets insolites est probablement un peu réductrice ou simpliste lorsque l'on s'intéresse à la complexité des Neurosciences cognitives humaines. Pour cette raison, il est peut-être plus facile, chez l'Homme, de parler de mode de vie permettant le maintien de la plasticité cérébrale.

### **Existe-t-il un mode de vie qui puisse favoriser un vieillissement cérébral réussi ?**

Un nombre croissant d'études médicales et scientifiques permettent de répondre par l'affirmative à cette question simple. Pour autant, il faut tempérer cette affirmation en rappelant qu'il s'agit là d'une approche statistique globale et qu'à l'instar du non fumeur affecté par un cancer du poumon, une maladie d'Alzheimer pourra frapper un individu répondant pourtant aux critères environnementaux et comportementaux lui permettant d'espérer *a priori* un vieillissement cérébral réussi.

Les facteurs qui peuvent favoriser un vieillissement cérébral de qualité sont détaillés ci-après.

### **La restriction calorique et les modifications du régime alimentaire**

Le plus intéressant d'entre tous est probablement la restriction calorique qui consiste à diminuer de 20 à 40% la quantité calorique ingérée, en veillant cependant à éviter un état de malnutrition. Ce type de manipulation a montré des effets positifs sur la santé de nombreuses

espèces y compris les primates comme le singe et l'Homme. Plus spécifiquement, et grâce à un tel régime, le rythme de vieillissement du cerveau se ralentit, probablement sous l'effet d'une moindre production de radicaux libres dérivés de l'oxygène et conséquemment de moindres dégâts cellulaires et membranaires. Au plan clinique, cela se traduit par une réduction des déficits de mémoire et d'apprentissage liés à l'âge. La restriction calorique pourrait également jouer un rôle protecteur vis à vis de la survenue des maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, ainsi que d'autres maladies neurodégénératives. Par exemple, un modèle murin de maladie d'Alzheimer a permis d'observer une réversion partielle des déficits d'apprentissage et de mémorisation. Il en est de même pour les troubles neuromoteurs propres à la maladie de Parkinson, qui voient, chez le singe, leurs manifestations réduites par une restriction calorique chronique. Là encore, le rôle des facteurs neurotrophiques semble prépondérant.

Quelques études mettent aussi en avant le possible bénéfice de certains nutriments dans la prévention du vieillissement cérébral. Ainsi, certains acides gras de type omega-3, comme l'acide docosahexanoïque (DHA) qui est un constituant essentiel de la membrane neuronale, lorsqu'ils sont administrés en supplémentation provoquent une augmentation dans l'hippocampe des taux de BDNF. D'autres micronutriments comme la vitamine E et ses effets antioxydants, ou les flavonoïdes contenus dans les fruits et végétaux sont encore à l'étude car leurs possibles effets sur la prévention des troubles de l'apprentissage ou la plasticité cérébrale semblent dignes d'intérêt.

### **L'exercice physique régulier**

C'est surtout l'exercice physique de type aérobie (efforts d'intensité modérée mais de durée prolongée) qui est protecteur en l'occurrence. Les recherches les plus récentes sur l'animal soumis à un tel régime d'exercice démontrent bien une neurogenèse stimulée au niveau de l'hippocampe avec son corolaire positif sur l'apprentissage ainsi qu'une plus grande apparition de synapses et une meilleure angiogenèse (création de nouveaux microvaisseaux). Tous ces mécanismes adaptatifs sont médiés par les facteurs neurotrophiques comme le NGF, le Fibroblast Growth Factor et surtout le BDNF dont la prépondérance semble s'affirmer de recherches en recherches. Si la pratique régulière d'un exercice d'endurance a montré des bénéfices sur le cerveau du sujet âgé sain, il semble qu'il en soit de même pour les patients âgés atteints de maladie d'Alzheimer ou de dépression. Dans la maladie d'Alzheimer, l'exercice physique non seulement retarde l'apparition de la maladie mais aussi en réduit le rythme de progression lorsque celle-ci est déclarée. Des effets similaires ont été rapportés

pour d'autres affections neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou l'ataxie spino-cérébelleuse.

### **Les situations de stress**

Si l'on veut vieillir harmonieusement pour ce qui concerne notre cerveau, il faut éviter les situations de stress psychologique excessives. Parmi tous les neuromédiateurs relargués lors des situations de stress, les plus importants d'entre eux sont certainement les glucocorticoïdes. Ces hormones produites par la glande surrénale traversent la barrière hémato-méningée et exercent des effets directs sur le tissu cérébral. Lorsque l'on s'intéresse à l'âge, c'est une nouvelle fois la région de l'hippocampe qui occupe un rôle premier. En effet, il a été démontré que des taux élevés et répétés de corticoïdes au niveau de l'hippocampe sont neurotoxiques, affectent la balance énergétique locale et la densité neuronale et par conséquent diminuent les performances aux tests de mémorisation et d'apprentissage. Chez un sujet âgé (comme chez un sujet jeune), une situation de stress aigu, mais aussi une situation de stress modéré mais persistante au cours du temps induit une imprégnation excessive de l'hippocampe par les glucocorticoïdes et provoque donc à terme des effets délétères sur les fonctions cognitives.

### **Conclusions**

Il existe donc bien un moyen de favoriser un vieillissement cérébral réussi. Ceci passe par une adaptation ou un changement du mode de vie incluant pour l'essentiel, une alimentation équilibrée et modérée pour ce qui concerne les aspects caloriques quantitatifs, la pratique d'une activité physique aérobie régulière, et le maintien d'un environnement social propice aux échanges, aux émotions positives et à la découverte de choses ou concepts nouveaux. Comme le muscle, le cerveau est plastique et cet organe complexe se doit être stimulé en permanence, sous des formes diverses voire inédites. Enfin, la réduction du stress psychosocial est aussi un pilier important de la lutte contre la dégénérescence des fonctions cognitives liées à l'âge. La mise en pratique de ces recommandations issues des découvertes les plus récentes en Neurosciences est un véritable défi à la fois pour les individus âgés eux même ainsi que pour les institutions, ces deux entités s'avérant, pour des raisons différentes, plutôt résistantes aux changements. Il convient toutefois de relever le défi, tant le nombre de pathologies neurodégénératives est susceptible d'augmenter du fait du vieillissement croissant de la population mondiale.