

Vieillissement cérébral ou maladie dégénérative

D'après la conférence de Yves Agid

Professeur Émérite de neurologie à la Pitié Salpêtrière (Paris), Yves Agid est membre de l'Académie des sciences et membre du Comité Consultatif National d'Éthique. Il est aussi le co-initiateur de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM).

1 Le diagnostic d'une maladie dégénérative est cliniquement difficile

Existe-t-il une continuité entre le vieillissement normal et une maladie neurodégénérative ? Pour tenter de répondre à cette question, prenons deux cas pour exemples :

– Monsieur X a 85 ans. Il vit seul dans un petit appartement à Sarcelles au 9^e étage. Il n'y a pas d'ascenseur. Depuis quatre ans, il a des difficultés de la marche, il tombe. Et il tombe tellement depuis deux ans qu'il ne peut pratiquement pas sortir de chez

lui. Il devient déprimé parce qu'il ne peut plus quitter cet appartement. Puis il décède, parce que ses voisins qui lui apportaient un peu de nourriture et de l'eau sont partis en vacances. Finalement Monsieur X est mort de faim et de soif ;

– Madame Y a 79 ans. Elle vit dans un appartement confortable dans le 7^e arrondissement. Depuis six ans, elle a une perte de la mémoire progressive. De temps en temps, elle est un peu désorientée puis elle devient irritable, au point même d'être agressive en particulier avec

son entourage proche et notamment avec son mari. Et ce pauvre homme devient particulièrement déprimé. Malheureusement, cette dame ne se rend pas compte de son état et ne se rend pas compte que son mari est déprimé.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans chacun de ces cas n'est pas évident. Par exemple, cet homme, s'il ne sort plus, c'est peut-être aussi parce qu'il perd la mémoire et que personne ne le sait. Une maladie d'Alzheimer, ce ne sont pas seulement des troubles de mémoire, et cette dame a peut-être des troubles de mémoire d'une autre nature.

Le **Tableau 1** compare les résultats d'autopsies de malades déments et non déments. Les malades déments avaient été diagnostiqués comme at-

teints de maladie d'Alzheimer. L'autopsie révèle que ce n'était vrai que dans 60 à 70 % des cas. Chez les non déments, en revanche, dans près d'un tiers des cas, l'autopsie révèle des signes de maladie d'Alzheimer débutante. La constatation d'anomalies vasculaires rend le diagnostic de maladie d'Alzheimer difficile car elles sont souvent associées.

Quels sont les symptômes qui permettent de diagnostiquer le vieillissement cérébral normal et pathologique ?

Les symptômes du vieillissement normal sont résumés dans le **Tableau 2**. Du point de vue intellectuel, des troubles de mémoire, une diminution de la flexibilité intellectuelle et un rétrécissement du champ de conscience apparaissent avec l'âge. Du point de vue émotionnel, le sujet âgé devient déprimé, un peu apathique. De plus, des troubles moteurs (surtout des troubles de la marche), des chutes, de l'incontinence urinaire apparaissent, et aussi de l'ouïe et de la vue. En bref, au cours du vieillissement normal, les années accumulent sans fin les déficits cités dans le **Tableau 2**.

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer sont résumés dans le **Tableau 3**. La maladie d'Alzheimer se caractérise aussi par une perte de mémoire, surtout sur les faits récents. La nuance, c'est que le stockage mnésique est perturbé et que les malades sont anosognosiques, c'est-à-dire qu'ils ne s'en rendent pas toujours bien compte. Des troubles émotionnels (l'anosodiaphorie) sont aussi présents, c'est-à-dire que

Tableau 1

Diagnostic post-mortem dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer et de sujets témoins.

	Alzheimer	Vasculaire
Démence	64 %	46 %
Absence de démence	33 %	33 %

Tableau 2

Les symptômes du vieillissement cérébral normal.

Intellectuel	Troubles de la mémoire Diminution de la flexibilité intellectuelle Rétrécissement du champ de conscience
Émotionnel	Dépression Apathie
Moteur	Troubles de la marche Chutes
Autres	Incontinence urinaire Surdité Cécité

les gens perdent la mémoire, mais ils sont indifférents à ces symptômes. Les patients font des délires pauvres sur l'entourage.

Ces symptômes sont classiques mais il y a cependant trois risques d'erreurs :

1) un sujet âgé peut être confus. La confusion est un dysfonctionnement global du cerveau. Cela est observé chez des sujets âgés qui prennent trop de médicaments, et si on arrête le médicament, tout rentre dans l'ordre. Cela n'a donc rien à voir avec la démence ;

2) la dépression (état mélancolique) peut mimer une maladie d'Alzheimer à s'y méprendre. Et il suffit de traiter le malade avec des médicaments pour faire disparaître cette dépression ;

3) l'oubli bénin ne doit pas être confondu avec les troubles organiques de la mémoire, et sur ce plan, on peut faire de grosses erreurs.

Il faut donc être très prudent : il peut être très difficile de faire une différence entre des difficultés intellectuelles ou émotionnelles chez une personne âgée et une maladie d'Alzheimer débutante.

2 Les modifications cérébrales dues au vieillissement

Examinons le vieillissement du cerveau successivement sur le plan de la physiologie¹,

1. Physiologie : partie de la biologie qui étudie les fonctions et les propriétés des organes et des tissus des êtres vivants (végétaux et animaux).

Tableau 3

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Intellectuel	Troubles de la mémoire Anosognosie* Aphasie, agnosie, aprasie
Émotionnel	Anosodiaphorie Délire
Moteur	Comportements répétitifs

* L'anosognosie est un trouble neuropsychologique qui fait qu'un patient atteint d'une maladie ou d'un handicap ne semble pas avoir conscience de sa condition.

de la biologie cellulaire et de l'histologie².

Le vieillissement normal se traduit par une diminution du poids du cerveau d'environ 2 % par décennie. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique, voir le **Chapitre de B. Mazoyer** dans cet ouvrage *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015) met en évidence cette évolution normale sous le terme « atrophie cortico-sous-corticale. » Mais il n'y a aucun rapport entre la perte des fonctions intellectuelles et l'atrophie du cerveau, et en moyenne, on perd tous 10 % du poids du cerveau entre 50 et 100 ans.

2.1. Le nombre de neurones dans le cerveau diminue-t-il avec l'âge ?

La perte neuronale due au vieillissement est modérée : la mort neuronale est très faible. Surtout, il y a des différences majeures entre les individus. Quand elle est observée à l'autopsie, elle est surtout due à des maladies neuro-dégénératives débutantes.

2. Histologie : spécialité (médicale ou biologique) qui étudie la structure des tissus des êtres vivants au microscope.

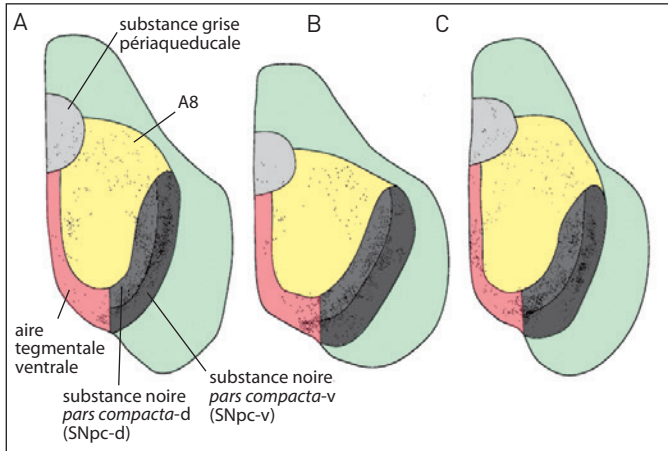


Figure 1

Schémas du vieillissement du cerveau (mésencéphale). Sujets de contrôle représentatifs âgés de 44 ans (A), 70 ans (B) et 101 ans (C).
Source : Damier et coll. (1993). *Neurosciences*, 52 :1-6.

La **Figure 1** illustre un travail qui consistait à compter les neurones (sur du matériel d'autopsie) dans le mésencéphale de l'homme, à la partie haute du tronc cérébral³. On y trouve une structure appelée « substance noire »⁴, qui est particulièrement détruite dans la maladie de Parkinson. Si dans cette structure on compte tous les neurones chez des sujets entre 40 et 100 ans, on n'observe pas de perte neuronale significative due à l'âge (**Figure 2**). On peut même dire que les sujets qui avaient le maximum de neurones dans cette structure, pourtant très vulnérable, étaient les sujets centenaires ! Autrement dit, dans le vieillissement normal, s'il y a une perte neuronale, elle est extrêmement faible si tant est qu'elle existe même.

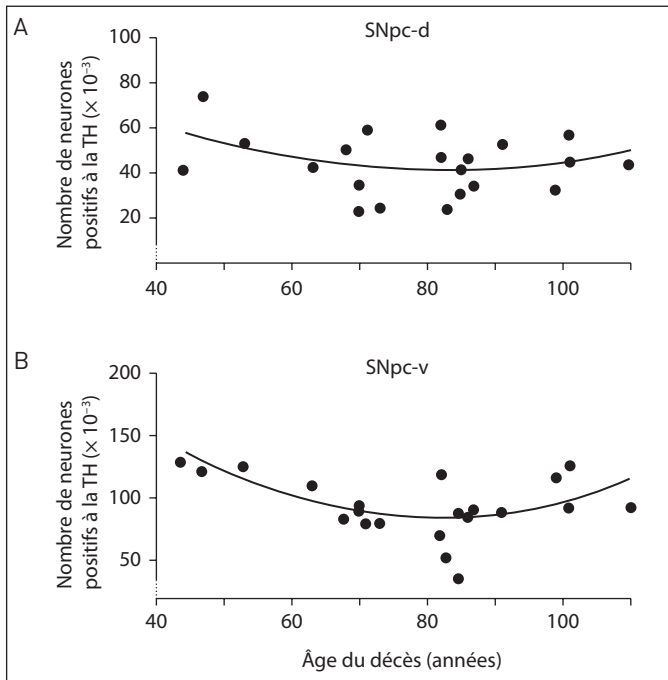


Figure 2

Variation du nombre de neurones dopaminergiques tyrosine hydroxylase TH+ immunoréactives en fonction de l'âge dans deux parties de la substance noire, SNpc-d (A) et SNpc-v (B).
Source : d'après Kubis et coll. (2000). *Brain*, 123 : 366-373.

2.2. La structure des neurones change-t-elle au cours du vieillissement normal ?

Les neurones ne disparaissent pas avec l'âge, mais ils ne sont pas en bonne forme. La **Figure 3** montre un neurone du cortex cérébral, cortex péri-amygdalien. Par rapport au sujet jeune, le sujet âgé a les dendrites⁵ comportant des

3. Tronc cérébral : partie de l'encéphale située sous le cerveau et continue avec la moelle épinière.

4. Substance noire : partie du cerveau qui doit son nom aux neuromélanines présentes et qui joue un rôle dans la libération de dopamine.

5. Dendrite : prolongement du neurone recouvert d'épines dendritiques (éléments post-synaptiques) qui reçoivent le signal électrique d'autres neurones au niveau des synapses.

épines en petit nombre et de petites tailles (**Figure 3B**), à l'image d'un arbre en automne qui perd ses feuilles par rapport à l'été ; les terminaisons des dendrites sont altérées, et, avec le temps, les épines disparaissent (**Figure 3C**).

Le vieillissement entraîne une très grande baisse de la connectivité parce que les terminaisons nerveuses souffrent puis disparaissent. Mais le tronc de l'arbre, le corps cellulaire, reste en place.

Ainsi, quand on vieillit on ne perd pas, ou presque, de neurones. En revanche, les neurones perdent leurs terminaisons nerveuses.

2.3. Le rôle des cellules gliales (astrocytes) dans la plasticité neuronale

La **Figure 4** représente un neurone mort et un neurone vieillissant qui survit avec

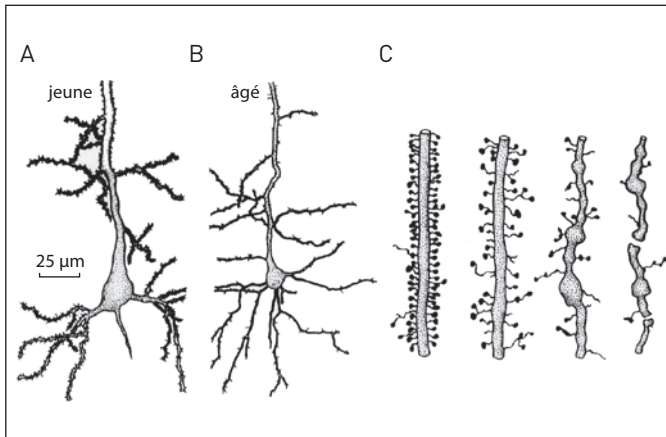


Figure 3

Représentation de neurones du cortex péri-amygdalien chez un sujet jeune (A) et un sujet âgé (B). Évolution d'une dendrite avec l'âge : la dendrite perd peu à peu ses petites épines (C).

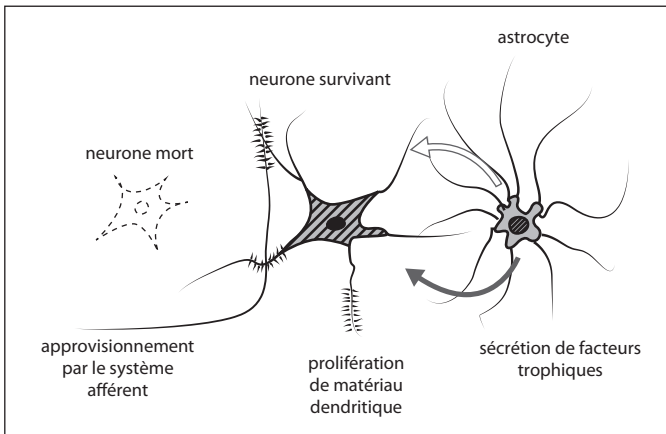


Figure 4

Représentation d'un neurone mort, d'un neurone qui survit (réception d'afférences, prolifération du matériel dendritique) **et d'un astrocyte** qui sécrète des facteurs trophiques permettant la prolifération du matériel dendritique.

ses dendrites et son axone⁶, *via* lequel il reçoit des influx nerveux. Au cours du vieillissement, une prolifération du matériel dendritique est observée, qui finit par disparaître. Il s'agit d'une compensation physiologique qui se traduit par une repousse compensatrice des dendrites. À côté des neurones se trouvent des cellules qu'on appelle cellules gliales ou astrocytes⁷ (Figure 4C). La plasticité neuronale qui résulte de la repousse compensatrice des dendrites est due à ces cellules gliales qui sont plus nombreuses que les neurones dans le cerveau et qui sécrètent des facteurs trophiques permettant ces repousses neuronales. Si dans le vieillissement on ne parle habituellement que de neurones, il faut savoir que ces cellules gliales sont presque deux fois plus nombreuses ; il faut en tenir compte car elles jouent un rôle important de protection.

3 Les modifications cérébrales des maladies neurodégénératives

3.1. Les pertes neuronales

Dans les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson, sclérose

latérale amyotrophique⁸, ataxie cérébelleuse⁹, etc.), la perte des neurones est plus rapide que dans le vieillissement normal, et elle est sélective, n'intéressant pas tout le cerveau. La perte neuronale ne correspond pas à un dysfonctionnement global du cerveau comme on le verrait dans une encéphalite (inflammation de l'encéphale). Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer, la perte de mémoire initiale résulte d'une perte neuronale sélective de la partie latérale du cerveau que l'on appelle la région temporale. Cette région située derrière les tempes, appelée hippocampe, est une espèce de hub¹⁰ qui joue un rôle capital dans les phénomènes mnésiques. Cette perte sélective des neurones est relativement stéréotypée, c'est-à-dire que les maladies d'Alzheimer commencent à peu près toujours de cette façon.

En un mot, dans une maladie neurodégénérative, à l'opposé du vieillissement normal, il y a une perte neuronale sévère, qui débute par une perte massive des terminaisons nerveuses.

6. Axone : long prolongement du neurone qui conduit le signal électrique jusqu'aux synapses.

7. Cellules gliales (ou astrocytes) : cellules majoritaires du cerveau présentant de nombreux prolongements fins et ramifiés (en forme d'étoile d'où leur nom) qui participent notamment à la neurotransmission et à la protection des neurones.

8. Sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot) : maladie neurodégénérative caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones moteurs du cortex cérébral causant des troubles musculaires (paralysies, crampes, troubles de l'élocution, etc.).

9. Ataxie cérébelleuse : absence ou difficulté de coordination des mouvements volontaires à cause d'une atteinte du cervelet.

10. Hub (en aéronautique) : plateforme aéroportuaire de correspondance permettant aux compagnies aériennes de concentrer leurs avions en un point unique.

3.2. La perte des terminaisons nerveuses

Si l'on suit au cours du vieillissement l'évolution dans le temps d'un marqueur des terminaisons nerveuses dopaminergiques (qui interviennent dans le transfert de la dopamine) sur un sujet atteint de la maladie de Parkinson, on observe une perte massive de ce marqueur, c'est-à-dire des terminaisons nerveuses dopaminergiques, au cours de l'évolution de la maladie (Figure 5A). En somme, on commence par perdre les terminaisons nerveuses et, quand il n'y en a plus, on perd le corps cellulaire... Mais il faut noter la variabilité d'un sujet à l'autre. Il n'y a pas une mais des maladies de Parkinson ; certaines de ces maladies sont de gravité modérée, ne donnant pas de troubles majeurs. D'autres sont à l'origine de handicaps sévères malgré un traitement efficace.

La Figure 5B permet de comparer la perte de terminaisons nerveuses dans le cerveau de sujets normaux et dans le cerveau de sujets atteints de maladie de Parkinson. Un cerveau normal perd environ 40 % de ses terminaisons nerveuses en un siècle. Rappelons qu'un neurone vit cent ans chez un centenaire. Les neurones ne se reproduisent pas sauf exception.

Donc à l'opposé du vieillissement normal, dans les maladies neurodégénératives, la perte des neurones vulnérables suit une perte massive des terminaisons nerveuses, donc de la connectivité nerveuse, ce qui conduit aux symptômes qui en résultent.

En conclusion, dans le vieillissement normal, la perte des neurones est pratiquement nulle, contrairement à la neurodégénérescence. La perte des terminaisons nerveuses est massive dans la neuro-

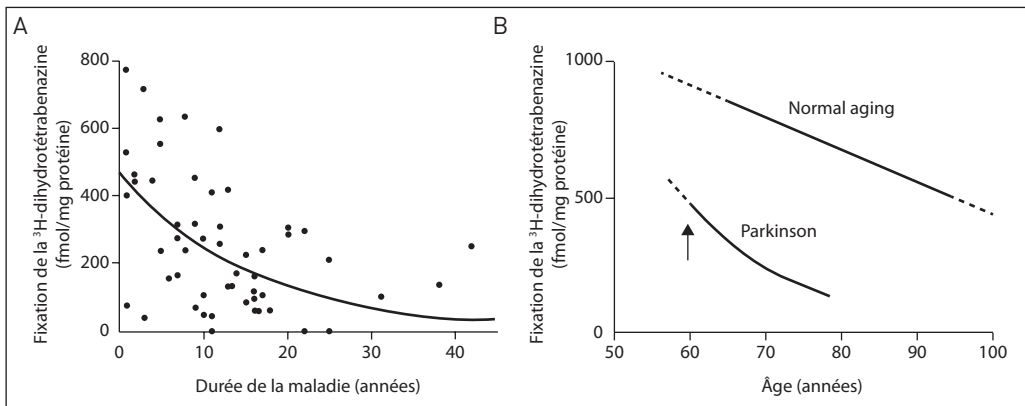


Figure 5

Pertes des terminaisons nerveuses. A) Représentation du nombre de marqueurs aux terminaisons dopaminergiques au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson ; B) représentation de la perte des terminaisons nerveuses en fonction du vieillissement chez un sujet sain et un sujet atteint de Parkinson.

Source : Scherman et coll. (1989). *Ann. Neurol.*, **26** : 551-557.

Tableau 4

Caractéristique physiologiques du vieillissement et de la neurodégénération.

	Vieillessement normal	Neuro-dégénérescence
Perte de neurones	0 ou \pm	++
Pertes de terminaisons nerveuses	+	+++
Compensation	++	+

dégénérescence et faible voire absente dans le vieillissement normal. Les phénomènes de compensation biochimiques et de réarrangements des neurones y sont présents, bien qu'ils existent aussi dans les maladies neurodégénératives (Tableau 4). Ce point est important car pour le traitement de ces maladies, on parle toujours d'arrêter la mort neuronale, mais il faut aussi augmenter les facultés de compensation des neurones restants, et l'industrie pharmaceutique travaille sur ces deux aspects.

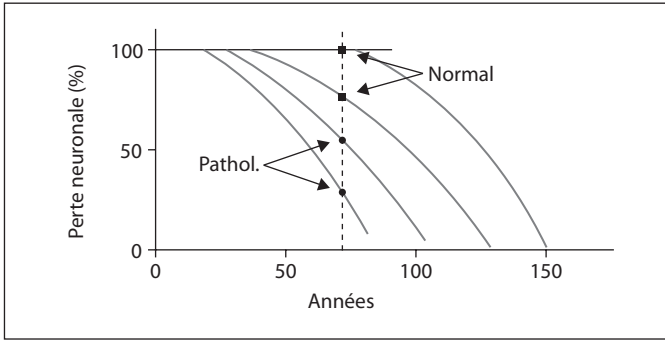
4 Quelle est la frontière entre le vieillissement normal et la maladie neurodégénérative ?

La définition de la normalité varie selon les disciplines, comme disait Murphy en 1975. En statistique, on la définit à partir de la courbe de Gauss ; en science, on parle plutôt de médiane, de moyenne ; en philosophie, c'est l'idéal ; en politique, c'est ce qui est accepté ; en médecine, c'est ce qui ne fait pas de mal ; en génétique, c'est ce qui est optimal ; dans les sciences

descriptives (les sciences humaines et sociales surtout), c'est ce qui est usuel... La question est ici de savoir s'il y a une continuité ou une discontinuité entre une maladie de Parkinson ou d'Alzheimer et un sujet dit « normal ». La réponse n'est pas évidente, que l'on s'attache à la perte neuronale, à l'histologie ou à la biochimie.

4.1. La perte neuronale au cours du temps dans le cerveau « normal » et le cerveau le siège d'une maladie neurodégénérative

La Figure 6 montre l'évolution de la perte neuronale exprimée en pourcentage avec l'âge au cours du temps. Le sujet normal garde ses neurones, mais il peut les perdre au très grand âge (on estime qu'à 150 ans, les neurones ne vivent plus...). À l'opposé, à 75 ans, la perte des neurones est variable, ce qui entraîne des symptômes variables selon la topographie de la perte neuronale. Une personne de 75 ans, qui est apparemment normale, a déjà perdu une quantité non négligeable de neurones. Est-ce que c'est une maladie débutante ? Est-ce un vieillissement prématuré des neurones normaux ? Il est encore difficile de répondre à cette question sur le plan clinique, comme sur le plan physiologique. En revanche, un autre sujet « pathologique » a, au même âge, une perte neuronale sévère qui ne manque pas d'entraîner des symptômes d'une maladie neurodégénérative.


Figure 6

Évolution de la perte neuronale en pourcentage en fonction de l'âge chez un sujet normal, un sujet malade et chez un sujet « intermédiaire ».

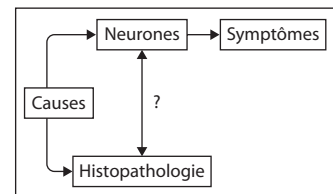
4.2. Les stigmates histopathologiques sont-ils la cause ou la conséquence de la mort neuronale ?

L'examen du cerveau de personnes âgées, et *a fortiori* celles atteintes de maladie dégénérative du type Parkinson ou Alzheimer, révèle, en plus de la perte neuronale, l'existence des petits corpuscules non observés normalement sous forme de petites images particulières vues au microscope. Il y a donc, en parallèle de la perte neuronale, des critères histopathologiques plus ou moins spécifiques de chaque maladie neurodégénérative (Figure 7). Dans la maladie de Parkinson, de petits corpuscules ronds sont appelés « **corps de Lewy** ». Dans la maladie d'Alzheimer, il s'agit de petites images appelées « plaques séniles », qui contiennent de la **protéine β -amyloïde**. Est-ce que c'est la perte des neurones qui entraîne l'apparition de ces stigmates ou est-ce l'inverse ? Est-ce par exemple l'accumulation de la protéine β -amyloïde qui entraîne la mort des neurones dans la maladie d'Alzheimer ou est-ce la perte neuronale qui produit

les anomalies histologiques ? Cette question est fondamentale pour des centaines d'équipes qui travaillent sur la maladie d'Alzheimer. Les avis sont partagés, il est possible que les deux interviennent. Cependant, dans le vieillissement normal, on observe aussi, mais à un degré moindre, les mêmes lésions que dans la maladie d'Alzheimer : dégénérescence neurofibrillaire, plaques séniles, lésions vasculaires (angiopathie amyloïde¹¹). La neurodégénérescence n'est-elle que l'accentuation du vieillissement normal ? Ou y a-t-il une discontinuité ?

4.3. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer apparaissent-ils au-dessus d'un seuil d'accumulation de ces lésions ?

Cette question est importante pour l'industriel qui met au point des médicaments. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, on observe une quantité considérable de plaques séniles (contenant la protéine


Figure 7

Causes et conséquences de la mort neuronale.

11. Angiopathie amyloïde : maladie qui se caractérise par des dépôts de type amyloïde à l'intérieur d'un vaisseau du cerveau.

β -amyloïde, $A\beta$), aussi de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) qui s'accumule. La **Figure 8** représente l'accumulation des stigmates histopathologiques avec l'âge. La démence apparaît avec retard par rapport à l'apparition des anomalies histologiques. La démence apparaît vers 65 ans, et si tout le monde devenait centenaire, presque 50 % des gens auraient une maladie d'Alzheimer... Ce sont les dégénérescences neurofibrillaires qui apparaissent en premier puis les plaques séniles ($A\beta$), et plus tard les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Donc au tout début de la maladie, les sujets apparemment normaux présentent déjà des dégénérescences neurofibrillaires. Il y a donc une continuité apparente, ce qui ne veut pas dire que la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal sont équivalents,

mais il est difficile de faire la différence entre continuité avec aggravation ou vraiment discontinuité. C'est probablement les deux.

4.4. Comment s'effectue la mort des neurones dans les maladies neurodégénératives ?

Il semble que dans le cerveau, les neurones meurent par apoptose, c'est-à-dire qu'ils se « suicident » comme pour une mort cellulaire programmée. À un moment de souffrance cellulaire, tout se passe comme si les neurones essayaient en vain de se multiplier, mais ne pouvant ré-entrer dans le cycle cellulaire, finissent par mourir par apoptose (**Figure 9D**). Dans une maladie d'Alzheimer par exemple (**Figure 9B**), l'apoptose a lieu assez précocement et touche tous les systèmes. C'est la différence avec le vieillissement normal où il y a peu ou presque pas de mort neuronale (**Figure 9A**), sauf à un âge avancé (**Figure 9D**).

Dans les maladies neurodégénératives, les neurones sont vulnérables. Par exemple, dans le cas de la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques sont particulièrement vulnérables en raison d'une production excessive de radicaux libres ; ce sont des bombes à radicaux libres¹².

Chez le sujet normal, il y a déjà production d'une grande

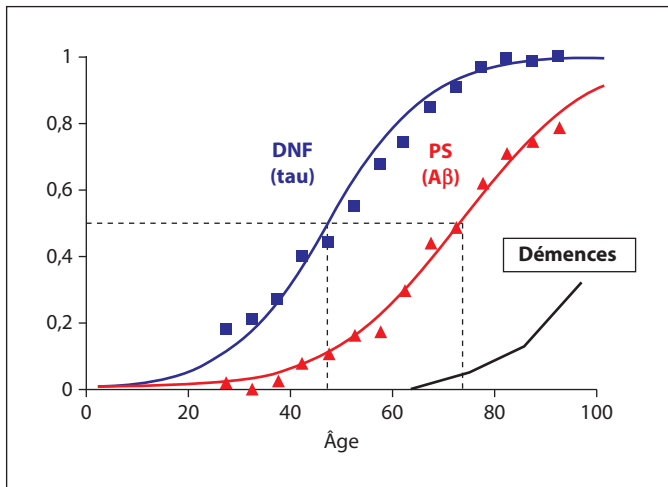


Figure 8

Évolution des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et des plaques séniles (PS) en pourcentage et l'apparition des symptômes de démence en fonction de l'âge.

Source : Braak H & E, 1997 ; Duyckaerts & Hauw, 1997.

12. Radical libre : molécule instable donc très réactive qui cause des dégâts (au sein de la cellule dans laquelle elle est synthétisée) notamment du vieillissement tissulaire.

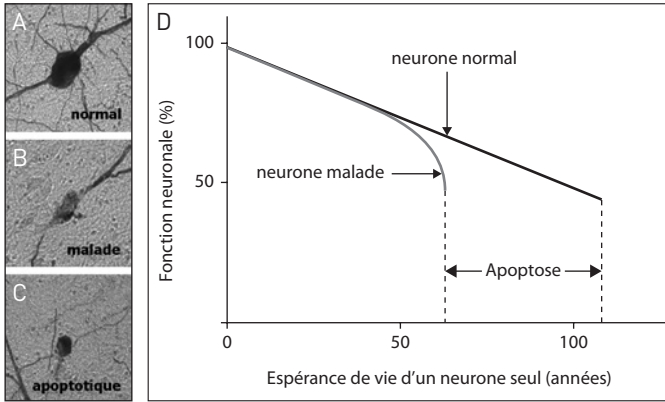


Figure 9

Espérance de vie d'un neurone. Photos d'un neurone normal (A), d'un neurone malade dans la maladie de Parkinson (B) et d'un neurone qui meurt par apoptose (C). La courbe représente la perte de la fonction neuronale en pourcentage chez un sujet normal et chez un sujet malade en fonction de l'âge d'un neurone (D).

quantité de radicaux libres. La neuromélanine¹³, par exemple, est un oxydant très fort qui est producteur de radicaux libres. Il y a aussi beaucoup de fer dans le cerveau, et il est lui aussi producteur de radicaux libres. Les radicaux libres sont des ingrédients normaux de la vie cellulaire, mais leur accumulation peut être toxique. Quand l'accumulation devient pathologique, on observe une accumulation de cellules gliales qui interviennent comme moyen de défense pour compenser la souffrance des neurones. Les régions du cerveau qui sont touchées dans cette maladie sont des régions ayant une densité faible de cellules gliales de sorte que les neurones sont plus vulnérables. En bref, il existe dans le cerveau des sujets malades comme dans celui des sujets normaux des facteurs de vulnérabilité des neurones dopaminergiques : l'accumulation de calcium, le déficit de la mito-

chondrie¹⁴, la production excessive de radicaux libres, une anomalie du protéasome¹⁵, l'accumulation d' α -synucléine¹⁶, une réaction inflammatoire.

Mais il existe aussi des compensations chimiques de la mort cellulaire. Par exemple la sécrétion de facteurs trophiques par les cellules gliales renforce le fonctionnement des cellules. Certaines synapses disparaissent au sein des neurones encore sains, se développent de nouvelles synapses, une croissance des axones, conséquence de l'accumulation des cellules gliales. Ces mécanismes sont évidemment importants à connaître pour développer les nouveaux traitements.

14. Organite qui fournit l'énergie à la cellule (ici neurone).

15. Protéasome : complexe enzymatique qui permet la dégradation ciblée de protéines endommagées, dénaturées ou obsolètes, une sorte de « surveillant » de la qualité des protéines.

16. α -synucléine : protéine abondante dans le cerveau humain notamment au niveau des terminaisons pré-synaptiques. L'accumulation de ces protéines cause la formation de fibrilles insolubles retrouvées dans les corps de Lewy.

13. Neuromélanine : mélanine présente dans le cerveau qui aurait un rôle de protection contre les substances toxiques.

Vieillessement dit « normal » ou neurodégénérescence, la frontière est encore floue

La question de la continuité ou discontinuité entre le vieillissement normal et la neurodégénérescence n'est donc pas complètement clarifiée sur le plan clinique, neurophysiologique, histologique et biochimique.

Dans le vieillissement normal, la perte des neurones, si elle existe, est très faible et variable selon les structures cérébrales et les individus. En revanche, les terminaisons nerveuses disparaissent, et donc la connectivité diminue. Dans la maladie d'Alzheimer et les autres maladies dégénératives, il y a une perte de neurones plus sévère que dans le vieillissement normal et sélective. Les progrès de la recherche en neurosciences sont tels que les solutions thérapeutiques nouvelles sont à portée de main.