

# Le vieillissement humain

---

**Date de création du document** 2008-2009

## Table des matières

* Introduction .....	1
1 Définitions.....	1
2 Méthodes d'étude du vieillissement.....	2
3 Effet du vieillissement sur l'organisme.....	3
4 Vieillesse et maladies liées au grand âge : interactions et frontières.....	4
5 Mécanismes à l'origine du vieillissement.....	5
6 Stratégies pour ralentir le vieillissement.....	6
7 Vers un vieillissement réussi.....	7
* Conclusion .....	8

### OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les aspects fonctionnels, biologiques et psychologiques du vieillissement normal
- Exposer les principes de la prévention des maladies et des troubles dont l'incidence augmente avec l'âge

SPECIFIQUE :

- 1.1 Définir le vieillissement.
- 1.2 Définir les termes : vieillesse, sénescence, gériatrie, gérontologie.
- 1.3 Définir et expliquer les notions d'espérance de vie, d'espérance de vie sans incapacité (cf. 2.1 et 2.5) et de longévité maximale.
- 1.4 Citer et expliciter les méthodes d'études du vieillissement : modèles expérimentaux, vieillissement accéléré humain, études transversales et longitudinales.
- 1.5 Citer les facteurs génétiques impliqués dans le vieillissement.
- 1.6 Citer les facteurs d'environnement impliqués dans le vieillissement.
- 1.7 Décrire les principaux effets du vieillissement morphologique chez l'homme.

- 1.8 Décrire les principaux effets du vieillissement fonctionnel chez l'homme.
- 1.9 Expliciter en les illustrant les notions de vieillissement différentiel entre organes, entre individus, entre espèces.
- 1.10 Expliquer les notions de sénescence et de baisse d'adaptabilité au cours du vieillissement.
- 1.11 En donnant des exemples, définir le sujet âgé "en forme" (cf. 2.11).
- 1.12 Exposer les principes de prévoyance et de prévention au cours du vieillissement.

## INTRODUCTION

Les médecins sont amenés à soigner des personnes âgées qu'ils soient généralistes ou spécialistes, au cabinet ou à l'hôpital.

Une bonne connaissance du vieillissement normal est indispensable afin de distinguer les effets du vieillissement de ceux des maladies. En effet, attribuer à tort certains symptômes aux effets du vieillissement conduit à méconnaître des problèmes de santé et à négliger leur prise en charge et leur traitement.

Le processus de vieillissement est complexe et multifactoriel. Les progrès de la recherche ont permis de reconnaître le rôle important des facteurs génétiques, des altérations du fonctionnement cellulaire ou des systèmes de protection contre l'oxydation, ou encore le rôle des modifications du métabolisme des protéines telle la glycation non enzymatique.

La meilleure connaissance des mécanismes du vieillissement permet aujourd'hui d'envisager des stratégies susceptibles de prévenir certains effets du vieillissement.

## I DÉFINITIONS

---

- **Le vieillissement** correspond à l'ensemble des processus physiologiques

et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

- **La vieillesse** connaît plusieurs définitions. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans

et plus. Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle, ce qui revient à entrer dans la vieillesse à 55 - 60 ans ! Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, l'âge de 75 ans est pertinent. Enfin l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. La perception de sa vieillesse ou de celle des autres est très variable et personnelle.

- **La longévité maximale** d'une espèce est la durée de vie maximale observée

pour cette espèce. Elle varie fortement d'une espèce à l'autre, allant d'un mois chez la mouche drosophile, à 3,5 ans chez le rat et jusqu'à 300 ans chez les tortues. Dans l'espèce humaine, le record de longévité est de 122 ans (Jeanne Calment).

- **L'espérance de vie** est le nombre moyen d'années de vie des personnes d'une classe d'âge donnée.

- De même on définit une **espérance de vie sans incapacité**

- **La gériatrie** est la discipline médicale qui prend en charge les personnes

âgées malades comme la pédiatrie prend en charge les enfants malades. Il ne s'agit pas actuellement d'une spécialité d'exercice. Elle est moins définie par le fait de soigner des personnes âgées que par la façon dont on le fait.

- **La gérontologie** est la science qui étudie le vieillissement dans tous ses aspects : biomédical, socio-économique, culturel, démographique...

- **L'âgisme** est la discrimination négative vis à vis des vieux et/ou de la vieillesse.

La gérontophobie de certains services hospitaliers en est un exemple.

## II MÉTHODES D'ÉTUDE DU VIEILLISSEMENT

---

Le vieillissement des organes et de leurs fonctions peut être étudié de différentes façons. La recherche peut être conduite sur différents modèles : «vieillissement *in vitro*» de cellules en culture, étude *in vitro* de cellules provenant d'organismes jeunes et âgés, études *in vivo* d'animaux d'expérience, jeunes et âgés (vers, drosophiles, souris, rats, lapins, singes, ... ), et études chez l'homme. L'étude du vieillissement concerne quasiment tous les domaines de la biologie et de la physiologie. Les recherches étudiant les effets du vieillissement chez l'homme sont construites selon certains grands types méthodologiques :

- les études transversales, qui comparent des individus de classes d'âge différentes. Elles sont plus faciles à réaliser, mais mesurent, en plus des effets du vieillissement, d'autres effets (différences entre générations, effets de sélection, différences entre groupes d'âge, ... ).
- les études longitudinales, qui suivent le vieillissement d'un groupe d'individus pendant une période de temps assez longue. Elles sont plus difficiles à réaliser en raison de leur durée et de leur coût.

Ces deux types d'enquête imposent de sélectionner avec soin les personnes étudiées en écartant les malades. L'existence assez fréquente de maladies méconnues car pauci ou asymptomatiques chez les personnes âgées posent en pratique un problème difficile qui peut affecter la qualité des résultats.

Par ailleurs, certaines maladies rares (syndrome de Werner, progéria , trisomie 21...) sont responsables d'un vieillissement prématuré et d'un raccourcissement de l'espérance de vie. Ces maladies peuvent servir de modèle d'étude du vieillissement.

### III EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR L'ORGANISME

---

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. D'une façon générale, cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). **Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression.** De même, plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé.

Il faut souligner que cette réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre (vieillissement différentiel inter-organe).

De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu âgé à l'autre (vieillissement inter-individuel). La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité. En effet, les conséquences du vieillissement peuvent être très importantes chez certains sujets âgés et être minimales voire absentes chez d'autres individus du même âge (vieillissement réussi, vieillissement usuel, vieillissement avec maladies. cf chapitre 2).

- **Effets du vieillissement sur les métabolismes**

La composition corporelle de l'organisme se modifie au cours du vieillissement. Ce dernier s'accompagne à poids constant, d'une réduction de la masse maigre (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale).

Les besoins alimentaires (qualitatifs et quantitatifs) des personnes âgées sont sensiblement identiques à ceux d'adultes plus jeunes ayant le même niveau d'activité physique.

Le métabolisme des glucides est modifié au cours de l'avance en âge. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline.

D'une façon générale, les tests biologiques d'exploration dynamique s'avèrent fréquemment perturbés en raison de la réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations de stress, sans que cette réponse ne soit obligatoirement le témoin d'une pathologie.

- **Effet du vieillissement sur le système nerveux**

De nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du **système nerveux central** ont été décrites au cours du vieillissement parmi lesquelles il faut principalement mentionner : la diminution du nombre de neurones corticaux, la raréfaction de la substance blanche et la diminution de certains neurotransmetteurs intracérébraux (en particulier l'acétylcholine).

Les fonctions motrices et sensibles centrales sont peu modifiées par le vieillissement. En revanche, le vieillissement du système nerveux central se traduit par une augmentation des temps de réaction et par une réduction modérée des performances mnésiques concernant notamment l'acquisition d'informations nouvelles. Cette réduction, objectivée au moyen de certains tests, n'est pas à même d'expliquer les troubles de la mémoire ayant un retentissement sur la vie quotidienne.

Le vieillissement s'accompagne d'une réduction et d'une déstructuration du sommeil. La diminution de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse rend compte au moins en partie d'une désorganisation des rythmes circadiens (*cf. glossaire*) chez les individus âgés.

La réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs) et les modifications du métabolisme de l'arginine vasopressine (Arginine vasopressine) rendent compte au moins en partie de la diminution de la sensation de la soif chez les personnes âgées.

L'ensemble de ces modifications concourt à majorer la vulnérabilité cérébrale des personnes âgées à l'égard des agressions, et notamment le risque de syndrome confusionnel (*cf. glossaire*) (cf chapitre 6).

La diminution du nombre de fibres fonctionnelles mesurables par l'augmentation des temps de conduction des **nerfs périphériques** est à l'origine d'une diminution de la sensibilité proprioceptive (*cf. glossaire*) (hypopallesthésie) qui favorise l'instabilité posturale.

Le vieillissement du **système nerveux autonome** se caractérise par une hyperactivité sympathique (augmentation des taux plasmatiques des catécholamines) et par une réduction des réponses sympathiques en raison d'une diminution de sensibilité des récepteurs aux catécholamines. La tachycardie induite par l'effort est ainsi moins marquée chez les sujets âgés que chez les adultes d'âge moyen.

- **Effets du vieillissement sur les organes des sens**

Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie) gênant la lecture de près. Ce processus débute en fait dès l'enfance, mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers l'âge de la cinquantaine. Il se produit aussi une

opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et retentissant sur la vision (cataracte).

Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition (portant principalement sur les sons aigus) à l'origine d'une presbyacousie.

Les données concernant les modifications du goût et/ou de l'olfaction au cours du vieillissement sont plus controversées.

- **Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire**

Le débit cardiaque au repos est stable et peu diminué à l'effort avec l'avance en âge. Toutefois, le vieillissement cardiaque s'accompagne de modifications anatomiques : augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'origine du moins bon remplissage ventriculaire par défaut de la relaxation ventriculaire. Cette altération de la fonction diastolique est habituellement compensée par la contraction des oreillettes (contribution de la systole auriculaire) et la préservation de la fonction systolique ventriculaire qui contribuent au maintien du débit cardiaque.

Le vieillissement de la paroi artérielle se caractérise par des modifications structurales de l'élastine, la rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle. La diminution de la compli-ance artérielle en résultant rend compte de l'augmentation de la pression artérielle systolique avec l'âge.

- **Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire**

La diminution de la compli-ance pulmonaire, de la compli-ance thoracique et la réduction de volume des muscles respiratoires rendent compte de la réduction de la capacité ventilatoire au cours du vieillissement. On constate une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration et une réduction du calibre des bronches distales qui diminue les débits expiratoires (c'est à dire la baisse du rapport volume expiré / unité de temps étudié par le Volume expiratoire maximum seconde ou par le débit expiratoire de pointe).

Par ailleurs, la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO<sub>2</sub>) diminuent progressivement avec l'âge.

- **Effets du vieillissement sur l'appareil digestif**

Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'appareil bucco-dentaire, d'une diminution du flux salivaire, d'une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales

gastriques et d'une hypochlorhydrie (*cf. glossaire*) gastrique.

Par ailleurs, le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme (*cf. glossaire*). La fonction pancréatique exocrine n'est que modérément altérée.

Le vieillissement est associé à une diminution de la masse et du débit sanguin hépatiques. La réduction de la clairance métabolique en résultant peut-être diminuée pour certains médicaments (*cf* chapitre 10).

- **Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur**

Le vieillissement du muscle squelettique se traduit au plan histologique par une diminution de la densité en fibres musculaires (principalement de type II), au plan anatomique par une réduction de la masse musculaire (sarcopénie (*cf. glossaire*)) et au plan fonctionnel par une diminution de la force musculaire.

Le vieillissement osseux se caractérise par la réduction de la densité minérale osseuse ou ostéopénie (principalement chez la femme sous l'effet de la privation oestrogénique de la ménopause) et par la diminution de la résistance mécanique de l'os.

Le vieillissement du cartilage articulaire se caractérise essentiellement par la diminution de son contenu en eau, la réduction du nombre de chondrocytes et la modification de sa composition en glycosaminoglycanes. Ces modifications génèrent un amincissement du cartilage et une altération de ses propriétés mécaniques à l'origine d'une fragilité, accentuée par l'existence d'ostéophytes marginaux.

- **Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire**

Au cours du vieillissement, il se produit une perte du nombre de néphrons (*cf. glossaire*) fonctionnels (variable d'un individu à l'autre), induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein. La clairance de la créatinine des personnes âgées de 80 ans est d'environ la moitié de celle de sujets de 20 ans ayant le même poids.

Cependant, les résultats de certaines études telles que l'étude longitudinale de Baltimore démontrent que cette modification de la fonction rénale épargne certains individus âgés et résulterait plus des effets cumulés de différents processus pathologiques (immunologiques, infectieux, toxiques, ischémiques...) que des effets propres du vieillissement.

La fonction tubulaire est aussi modifiée au cours du vieillissement. Les capacités de concentration et de dilution des urines diminuent progressivement avec l'avance en âge.

- **Effets du vieillissement sur les organes sexuels**

Chez la femme, la ménopause s'accompagne de l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'oestrogènes, de la disparition des cycles menstruels, de l'involution (*cf. glossaire*) de l'utérus et des glandes mammaires.

Chez l'homme, il se produit une diminution progressive de la sécrétion de testostérone qui est variable d'un individu à l'autre. Une proportion importante d'hommes âgés conserve une spermatogenèse suffisante pour procréer. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation du volume de la prostate.

Le retentissement du vieillissement sur la fonction sexuelle est variable d'un individu à l'autre, et est influencé par le statut hormonal, mais aussi par des facteurs sociaux, psychologiques et culturels .

- **Effets du vieillissement sur la peau et les phanères**

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement fibreux du derme, un aplanissement de la jonction dermo épidermique et une diminution du nombre de mélanocytes. Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes exposées aux rayonnements Ultra-violet (vieillissement extrinsèque, actinique ou héliodermie). La peau du sujet âgé prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules.

La vitesse de croissance des cheveux et des ongles diminue avec l'âge. La réduction du nombre de mélanocytes contribue au grisonnement des cheveux.

L'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée.

- **Effets du vieillissement sur le système immunitaire**

La réponse immunitaire humorale est globalement préservée chez les personnes âgées.

En revanche, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T.

La mise en jeu de certaines interleukines (Interleukines), qui interviennent dans la coopération des cellules immunitaires, est modifiée avec l'avance en âge : diminution de la production d'IL-2 et d'IL-4 et augmentation de l'IL-6. L'immunisation

conférée par la vaccination n'est pas altérée chez les personnes âgées en bonne santé, même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez des sujets plus jeunes

## **IV VIEILLISSEMENT ET MALADIES LIÉES AU GRAND ÂGE : INTERACTIONS ET FRONTIÈRES**

---

Certaines maladies ou syndromes dont la fréquence augmente avec l'âge ont longtemps été confondus avec l'expression du vieillissement.

Il en est ainsi :

- de la maladie d'Alzheimer à début tardif, longtemps considérée comme l'expression du vieillissement cérébral,
- de l'insuffisance cardiaque comme le témoin du vieillissement cardiaque,
- de l'athérosclérose comme celui du vieillissement artériel,
- de l'incontinence vésicale comme la conséquence du vieillissement urinaire.

En fait, on sait aujourd'hui que ces troubles sont en rapport avec des processus pathologiques, certes très fréquents chez les personnes âgées, mais non obligatoires. A ce titre, l'étude des centenaires qui illustrent le vieillissement extrême est particulièrement intéressante. Ainsi, le fait que certains centenaires soient indemnes de maladie d'Alzheimer ou d'insuffisance cardiaque, indique que ces troubles ne sont pas l'expression du vieillissement.

L'augmentation de la fréquence de certaines maladies chez les sujets âgés peut s'expliquer de plusieurs façons.

En premier lieu, la durée d'exposition à certains facteurs de risque de maladies augmente avec l'avancée en âge (effet cumulatif du temps).

En second lieu, les modifications induites par le vieillissement peuvent dans certains cas faciliter la survenue de maladies. Par exemple, l'altération de la fonction diastolique et l'augmentation de charge des oreillettes, rendent ces dernières plus vulnérables à un facteur pathologique responsable d'hyperexcitabilité et peuvent faciliter la survenue d'un trouble du rythme auriculaire.

En dernier lieu, les progrès de la prise en charge de certaines maladies chez les adultes d'âge moyen contribuent à allonger l'espérance de vie de ces patients et à augmenter la prévalence de certaines maladies. Par exemple, la diminution de la mortalité résultant

d'une meilleure prise en charge de l'Hypertension artérielle et des progrès dans le traitement de l'infarctus du myocarde vont révéler l'apparition d'autres affections à un âge plus avancé.

Dans certains cas et en l'état actuel de nos connaissances, il peut exister un continuum entre certains effets du vieillissement et certaines pathologies. Par exemple, l'ostéopénie qui résulte du vieillissement peut favoriser les tassements vertébraux ou les fractures par insuffisance osseuse, même en l'absence de traumatisme.

## V MÉCANISMES À L'ORIGINE DU VIEILLISSEMENT

---

Tous les mécanismes responsables du vieillissement ne sont pas élucidés. Les progrès de la recherche permettent toutefois aujourd'hui de mieux appréhender certains facteurs intervenant dans ce processus. Le vieillissement est un phénomène complexe et multifactoriel.

- **Les facteurs génétiques**

Plusieurs travaux ont mis en évidence des relations étroites entre certains facteurs génétiques et le vieillissement. La manipulation de certains gènes a pu allonger la longévité chez le nématode (*cf. glossaire*) *Caenorabditis elegans* et chez *Drosophila*. Chez l'homme, les études menées chez les jumeaux ont montré que la durée de vie semble fortement liée à des facteurs génétiques. Chez les centenaires, certains génotypes sont retrouvés en moyenne plus fréquemment que chez des sujets plus jeunes, indiquant qu'un terrain génétique particulier est associé à une plus grande longévité. Enfin, l'origine génétique des syndromes de vieillissement prématuré met en relief le rôle des facteurs héréditaires dans le contrôle du vieillissement.

Certaines altérations acquises du matériel génétique pourraient intervenir dans le vieillissement. La fréquence des altérations du Desoxyribonu- cleic acid en anglais Acide désoxyribonucléique en français (délétions (*cf. glossaire*), mutations) et des anomalies de sa réparation augmente de façon importante avec l'âge. Ces anomalies sont particulièrement fréquentes au niveau du DNA mitochondrial et pourraient être induites par des facteurs extérieurs, comme par exemple l'exposition aux radiations, ou bien à des facteurs intrinsèques, comme par exemple la division cellulaire.

Il existe différentes catégories de cellules :

- les cellules à très faible capacité de renouvellement qui ont l'âge de la personne (neurones, cellules musculaires ...). Leur vieillissement se caractérise par l'accumulation d'un pigment, la lipofuschine, résultat de la dégradation des organites (*cf. glossaire*) intracellulaires.

- les cellules renouvelables n'ont pas un capital de renouvellement illimité. Les travaux de Hayflick ont montré qu'il existe un capital de divisions pour plusieurs lignées cellulaires. Il est proportionnel à la longévité de l'espèce et connaît des écarts entre les individus d'une même espèce. A chaque cycle de division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment de DNA. Après plusieurs divisions, la fonction du télomère, qui contribue à maintenir la stabilité du DNA du chromosome, est altérée, ce qui pourrait être le substratum de «l'horloge biologique».

L'altération du DNA a de nombreuses conséquences en modifiant l'expression de certains gènes et la synthèse des protéines qu'ils commandent, ou encore en perturbant le cycle cellulaire. La mort cellulaire programmée ou apoptose (*cf. glossaire*) est déterminée par l'expression de gènes spécifiques.

- **La protection contre les radicaux libres et le stress oxydatif**

Les radicaux libres, espèces très réactives produites au cours du métabolisme de l'oxygène, exercent un stress oxydatif prononcé capable d'altérer le DNA et les acides gras de la membrane cellulaire. L'organisme se protège contre ces radicaux par plusieurs systèmes : les superoxyde dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase séléno-dépendante et les vitamines anti-oxydantes (A, E, C). Au cours du vieillissement, cet équilibre est altéré avec d'une part une production de radicaux libres augmentée au sein des mitochondries et d'autre part des systèmes de protection moins efficaces.

L'importance de ce mécanisme dans le vieillissement a été soulignée par l'induction expérimentale d'une surexpression du gène de la superoxyde dismutase et de la catalase chez la drosophile qui s'est traduite par une augmentation de leur longévité.

Un autre système de protection de l'organisme, les heat shock protéines (Heat Shock Protéines), est altéré au cours du vieillissement. Les HSP représentent une famille de protéines produites en réponse aux agressions, au choc thermique, aux traumatismes ou aux glucocorticoïdes.

Ces protéines rendent les cellules plus résistantes à une nouvelle agression et stimulent les systèmes de réparation et le catabolisme des macromolécules endommagées. Au cours du vieillissement, la sécrétion de ces protéines est diminuée et leurs effets cellulaires sont réduits en raison d'un défaut de transduction du signal intra-cellulaire.

- **La glycation non enzymatique des protéines**

Les protéines à demi-vie longue subissent des modifications au contact du glucose. Le glucose réagit spontanément sans intervention enzymatique avec les groupements NH des acides aminés pour former une base de Schiff, ce qui conduit à former des produits terminaux de la glycation, appelés Advanced glycation end products (advanced glycation

end products). Les protéines de la matrice extracellulaire, dont la durée de vie dans l'organisme est très longue, sont très touchées par la glycation. La glycation modifie les propriétés de ces protéines, les rendant plus résistantes à la protéolyse et empêchant leur renouvellement. De plus, les AGE induisent la formation de pontages moléculaire entre les fibres de collagène, le rendant plus rigide et moins soluble. Enfin, les AGE pourraient avoir d'autres actions en se liant à des récepteurs spécifiques présents sur les macrophages, les cellules endothéliales et mésangiales, en induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou de facteurs de croissance. La glycation des protéines peut aussi se produire à partir du pentose, conduisant à la formation de pentosidine.

L'importance de la glycation des protéines a été soulignée par l'effet de médicaments qui inhibent la glycation, se traduisant par un ralentissement du vieillissement de certaines fonctions chez des animaux d'expérience. Au cours du diabète sucré, il se produit aussi une glycation exagérée des protéines, liée à l'élévation de la glycémie (l'hémoglobine glyquée est un marqueur bien connu de l'équilibre glycémique). Aussi, le diabète est considéré par certains aspects comme un modèle de vieillissement accéléré, et il existe de nombreuses analogies entre les effets du diabète et ceux du vieillissement.

- **Les autres facteurs**

Du fait de la complexité du vieillissement et de la diversité des facteurs mis en cause, de nombreux autres mécanismes sont proposés pour expliquer ce processus. Il existe de nombreuses «théories du vieillissement». Toutefois, les progrès de la biologie permettent, sur la base de faits expérimentaux, d'étayer ou de réfuter certaines de ces théories et les années à venir apporteront d'autres éléments pour mieux comprendre le vieillissement et ses mécanismes.

## VI STRATÉGIES POUR RALENTIR LE VIEILLISSEMENT

---

Le vieillissement en tant que conséquence du temps qui passe est un phénomène obligatoire et inéluctable. Toutefois, plusieurs travaux de recherche ont montré qu'il était possible d'influencer le vieillissement ou la longévité par des facteurs expérimentaux, si bien que des stratégies capables de ralentir le vieillissement sont envisageables.

- **La restriction diététique**

Plusieurs travaux ont montré que la restriction calorique allongeait la durée de vie d'animaux d'expérience (nématodes, insectes, rongeurs). La ration calorique restreinte doit être inférieure à 70% de la ration ingérée spontanément et doit être débutée tôt dans la vie, juste après la maturation sexuelle. Certaines maladies, comme les cancers et les infections, sont moins fréquentes chez les animaux soumis à la restriction diététique, et certains organes ou fonctions semblent avoir un vieillissement ralenti. La restriction calorique pourrait agir en ralentissant la glycation des protéines ou en améliorant la protection de l'organisme contre les radicaux libres, le stress ou l'infection. Chez l'homme adulte, le respect d'un poids «idéal» est un facteur de longévité sachant que, chez le sujet âgé, la restriction calorique est au contraire néfaste.

- **L'activité physique**

L'activité physique a des effets qui s'opposent à ceux du vieillissement. Une activité physique régulière ralentit la diminution de la masse musculaire liée à l'avancée en âge. Parallèlement, l'activité physique limite l'augmentation de la masse grasse et les problèmes métaboliques associés comme l'intolérance au glucose par insulino-résistance. Les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire sont aussi mieux préservées chez les sujets âgés qui ont une activité physique régulière. Même débutée à un âge avancé, l'activité physique peut avoir des effets positifs sur la santé, notamment en réduisant le risque de maladie cardio-vasculaire et en prévenant le risque de chute.

- **La lutte contre le stress oxydatif**

L'administration au long cours de substances anti-oxydantes (vitamine E, vitamine C, vitamine A et dérivés) a représenté une première voie de recherche. Les effets anti-vieillessement varient selon les travaux expérimentaux et il n'y a pas de consensus sur l'intérêt de cette approche. Les premières études chez l'homme d'administration au long cours de la vitamine E et de  $\beta$ -carotène se sont avérées décevantes pour prévenir les maladies cardio-vasculaires et les cancers, mais leurs effets sur le vieillissement n'ont pas été étudiés. Une des limites à cette approche pharmacologique est la difficulté à induire

une protection anti-radicalaire au niveau intra-cellulaire. Des travaux expérimentaux basés sur le transfert et l'expression des gènes de la superoxyde dismutase et de la catalase sont particulièrement intéressants et prometteurs.

- **La correction des déficits hormonaux**

Le traitement substitutif de la ménopause (Traitement hormonal substitutif) par son action sur l'os, la peau, le cerveau et les organes urogénitaux, s'oppose à certains effets du vieillissement chez la femme. Les concentrations plasmatiques d'hormone de croissance (Growth hormone en anglais Hormone de croissance en français) diminuent chez certains sujets âgés, et l'administration de GH à des hommes âgés ayant des concentrations basses a permis d'augmenter leur masse maigre et de réduire certains effets du vieillissement sur la peau. Des travaux expérimentaux ont montré que l'administration de déhydroépiandrostérone (Déhydroépiandrostérone), un stéroïde surrénalien dont la concentration plasmatique diminue progressivement avec l'âge, pouvait améliorer certaines fonctions mnésiques chez le rat âgé. L'évaluation de ses effets chez l'homme est en cours.

- **L'inhibition de la glycation**

L'inhibition de la glycation des protéines est une voie de recherche intéressante pour s'opposer aux complications du diabète et aussi du vieillissement. Le traitement de rats non diabétiques par l'aminoguanidine permet de retarder l'augmentation de la rigidité artérielle et de ralentir l'hypertrophie cardiaque qui se produisent au cours du vieillissement.

- **Les autres approches**

Le transfert de gènes codant pour des facteurs de croissance du système nerveux (nerve growth factor notamment) a permis chez le rat de limiter certains déficits cognitifs liés au vieillissement voire de les faire régresser.

L'administration d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez les rats normotendus a permis de limiter certains effets du vieillissement artériel, cardiaque et aussi rénal. De façon intéressante, la fonction endothéliale dont l'altération est majeure au cours du vieillissement semble bien préservée chez les animaux ayant reçu ce médicament.

L'application d'acide rétinoïque a permis de faire régresser certains effets du vieillissement cutané chez l'homme.

## VII VERS UN VIEILLISSEMENT RÉUSSI

---

Dans les conditions de base favorables, les différents organes assurent à l'organisme une fonction satisfaisante à un âge avancé.

La survenue de facteurs déstabilisants (maladie, choc psychologique, agression, modification de l'environnement) peut induire une situation de rupture lorsque les capacités d'adaptation/régulation du sujet âgé sont dépassées. Plus l'avance en âge est importante, plus l'équilibre de base est fragile, et une agression de plus en plus minime peut suffire à bouleverser cet équilibre.

Pour vieillir «en forme», il est donc important de préserver et renforcer cet équilibre d'une part et ne pas abandonner les activités qui mettent en jeu les capacités d'adaptation de l'organisme ...

- en entretenant, voire améliorant le capital de base intellectuel, physique et relationnel, ...

- en prévenant les maladies qui peuvent l'être (grippe, maladies cardio-vasculaires),

en prenant en charge précocement les maladies ou les troubles qui sont susceptibles d'entraîner des désordres en cascades des autres fonctions de l'organisme (troubles de la marche, état dépressif, altération de l'état nutritionnel, ...).

Chaque décennie a vu l'amélioration très sensible de l'équilibre de base des septuagénaires, des octogénaires, puis des nonagénaires. Actuellement les centenaires ne sont plus des cas d'exception. Qui aurait imaginé aux débuts de la conquête spatiale qu'en 1998 un homme de 77 ans effectuerait un séjour dans l'espace ?

### CONCLUSION

Si les mécanismes à l'origine du vieillissement restent encore mal connus, il est important que chaque médecin connaisse avec précision les principaux effets du vieillissement sur l'organisme humain.

Cette connaissance est indispensable pour mieux soigner les sujets âgés, pour mieux comprendre les symptômes dont ils peuvent souffrir et leurs origines, pour mieux connaître l'expression et l'évolution particulières de certaines maladies sur ce terrain.

Cette connaissance aide dans de nombreux cas à choisir les approches thérapeutiques les plus adaptées. Enfin, il est important de bien connaître le processus du vieillissement pour donner aux sujets de tous âges des conseils de prévention et réussir à vieillir avec le meilleur état de santé possible.

## VIII ANNEXES

---

### GLOSSAIRE

- apoptose : On nomme apoptose (ou mort cellulaire programmée, ou suicide cellulaire) le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est une mort cellulaire physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. Contrairement à la nécrose, elle ne provoque pas d'inflammation : les membranes plasmiques ne sont pas détruites, et la cellule émet des signaux (en particulier, elle expose sur le feuillet externe de sa membrane plasmique de la phosphatidylsérine, un phospholipide normalement constitutif de son feuillet interne) qui permettront sa phagocytose par des globules blancs, notamment des macrophages.
- délétions : La délétion est la perte d'un fragment de chromosome, pouvant aller d'une seule paire de bases à une fraction importante du chromosome. Pour un caryotype humain, cette perte de matériel génétique n'est visible qu'à partir d'un minimum 4 000 000 de paires de base. En dessous de cette taille il s'agit d'une microdélétion qui ne peut être mise en évidence qu'en employant certaines techniques comme l'hybridation in situ par fluorescence. Une délétion est dite intercalaire si elle a lieu dans le chromosome, et terminale si elle a lieu en bout de chromosome. Si une microdélétion a lieu lors de la méiose, elle peut être à l'origine de maladie génétique.
- hypochlorhydrie : L'hypochlorhydrie se rapporte à des états où le niveau d'acide chlorhydrique dans le liquide gastrique (essentiel pour la digestion) est bas.
- involution : En médecine, une involution est une régression spontanée ou provoquée d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme.
- nématode : Les vers ronds, némas ou nématodes (Nemates, Nemata ou Nematoda) constituent un embranchement de vers non segmentés. Classé parmi les ecdysozoaires, ils sont recouverts d'une épaisse cuticule. Ils mènent une vie libre ou parasitaire. Ce groupe contient des vers dont le cycle ne nécessite pas d'hôte intermédiaire (monoxène). Il est commode de les classer selon le mode de transmission.
- néphrons : Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il permet la formation d'urine. Un rein humain adulte en compte entre 500 000 et 1 million.

- organites : En biologie cellulaire, le terme organite (en anglais organelle) désigne différentes structures spécialisées contenues dans le cytoplasme des cellules eucaryotes et délimitées du reste de la cellule par une membrane lipidique. Il existe de nombreux types d'organites, en particulier dans les cellules eucaryotes. On a toujours pensé qu'il n'y avait pas d'organites chez les cellules procaryotes, mais quelques exemples ont été mis en évidence.
- péristaltisme : On appelle péristaltisme l'ensemble des contractions musculaires (mouvements péristaltiques) permettant la progression du contenu d'un organe creux à l'intérieur de cet organe.
- proprioceptive : Qui se rapporte à la sensibilité du système nerveux aux informations provenant des muscles, des articulations et des os.
- rythmes circadiens : Un rythme circadien est un type de rythme biologique (ou biorythmes ou biocycles) d'une durée de 24 heures. Ce rythme a des conséquences sur les processus physiologiques des êtres vivants, comme les plantes, les animaux, les champignons et les cyanobactéries. Le terme circadien, inventé par Franz Halberg, vient du latin circa, environ, et diem, jour, qui signifie littéralement environ une journée. L'étude formelle des rythmes biologiques est appelée chronobiologie. Stricto sensu, les rythmes circadiens sont endogènes. Ils ne peuvent être modulés par des éléments extérieurs comme par exemple la lumière du jour. Dans ce cas, on parlera plutôt de rythme nycthéméral.
- sarcopénie : La sarcopénie est le phénomène physiologique par lequel un individu qui vieillit perd sa masse musculaire au profit de sa masse adipeuse.
- syndrome confusionnel : Le syndrome confusionnel ou confusion mentale comprend un ensemble de troubles des fonctions supérieures, et correspond à une atteinte aiguë et globale des fonctions mentales, se caractérisant essentiellement par un trouble de la conscience. Un onirisme peut lui être associé, on parle alors de syndrome confuso-onirique.

## ABRÉVIATIONS

- AGE : Advanced glycation end
- AVP : Arginine vasopressine
- DHEA : Déhydroépiandrostérone
- DNA : Desoxyribonu- cleic acid en anglais Acide désoxyribonucléique en français
- GH : Growth hormone en anglais Hormone de croissance en français

- HSP : Heat Shock Protéines
- HTA : Hypertension artérielle
- IL : Interleukines
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- THS : Traitement hormonal substitutif
- UV : Ultra-violet
- VEMS : Volume expiratoire maximum seconde