

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 11 Avril 2012  
Par M<sup>elle</sup> Johannie HUYGHE

---

Le ralentissement du vieillissement est-il envisageable ?  
Nouvelles données pharmacologiques et physiopathologiques

---

Membres du Jury :

Président : M. DURIEZ Patrick, Professeur des Universités, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur : M. LUC Gérald, Professeur des Universités, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : M. GARANX Alain, Docteur en Médecine, Lille



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques

Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2  
Droit et Santé

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*A Monsieur le Professeur Duriez,  
Qui me fait l'honneur de présider ce jury,  
Merci pour votre encadrement dans la réalisation de ce travail,  
Merci pour vos précieux conseils, votre disponibilité, votre confiance et votre écoute,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mes plus  
profonds remerciements.*

*A Monsieur le Professeur Luc,  
Qui me fait l'honneur d'accepter de compter parmi le jury,  
Merci pour tout le temps que vous avez pu consacré à juger ce travail,  
Veuillez trouver ici ma gratitude et mon plus grand respect.*

*A Monsieur le Docteur Garanx,  
Qui m'a fait l'honneur de juger cette thèse et de compter parmi les membres du jury,  
Merci pour votre confiance et votre gentillesse,  
Merci pour votre professionnalisme depuis toutes ces années,*

*A mes parents,  
Pour m'avoir permis de réaliser ces études,  
Pour votre amour, votre soutien et votre aide,*

*A Pierre, Mon chéri,  
Pour ton soutien et tes encouragements dans la réalisation de ce travail,  
Pour ton amour,  
Merci d'être à chaque instant à mes côtés,*

*A mon frère, A Riikka,  
Pour m'avoir permis d'écrire une partie de ce travail en Finlande,  
Pour votre soutien et votre aide (on se souviendra des articles en anglais),*

*A Corinne,  
Pour tes conseils avisés,  
Pour tout ce temps que tu m'as consacré (petit clin d'œil à Thierry qui m'a laissé  
grignoter du temps sur votre vie à deux),*

*A mes amis,  
Pour votre présence,  
Pour votre soutien,*

*A l'équipe de la Pharmacie des Arcades (Tourcoing), à celle de la Pharmacie des  
Quais (Lille), à celle de la Pharmacie Demester (La madeleine),  
Pour votre accueil et pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées,  
Pour l'enrichissement de mon expérience professionnelle à vos côtés,*

*A tous ceux qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours dans mes études  
pharmaceutiques,*

**« L'un des privilèges de la vieillesse, c'est d'avoir,  
outre son âge, tous les âges ».**

Victor Hugo

# SOMMAIRE

---

<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>I. Contexte et démographie</b> .....	<b>17</b>
I. A. Le contexte .....	17
I. B. Quelques définitions .....	17
I. C. Le vieillissement démographique .....	18
I. C. 1 <i>Espérance de vie</i> .....	18
I. C. 2 <i>Démographie proprement dite</i> .....	19
I. C. 3 <i>Premières mesures prises</i> .....	20
I. D. Géographie du vieillissement .....	20
I. D. 1 <i>Une disparité Nord/sud</i> .....	20
I. D. 2 <i>Constatations actuelles et perspectives</i> .....	21
<b>II. Etudier le vieillissement</b> .....	<b>23</b>
II. A. Age physiologique, âge chronologique .....	23
II. A. 1 <i>L'âge physiologique proprement dit</i> .....	23
II. A. 2 <i>Mesure de l'âge physiologique</i> .....	23
II. B. Mesure du vieillissement .....	24
II. B. 1 <i>Données statistiques</i> .....	24
II. B. 2 <i>Etudes biologiques et cliniques</i> .....	24
<b>III. L'effet du vieillissement sur l'organisme</b> .....	<b>26</b>
III. A. Vieillissement perceptif et sensoriel .....	26
III. A. 1 <i>Généralités</i> .....	26
III. A. 2 <i>Les effets de l'âge</i> .....	26
a) La vue .....	27
b) L'audition.....	29
c) Le goût .....	31
d) L'odorat .....	31
e) Le toucher .....	31
f) La douleur .....	32
g) L'équilibre.....	32
III. B. Impact sur les métabolismes et la thermorégulation .....	32
III. C. Vieillissement du système nerveux .....	33
III. C. 1 <i>La structure du système nerveux</i> .....	33
III. C. 2 <i>Au niveau fonctionnel</i> .....	35
III. C. 3 <i>Les impacts du vieillissement</i> .....	36
III. D. Effets sur le système cardiovasculaire .....	37
III. E. Vieillissement de l'appareil respiratoire .....	38
III. F. Conséquences au niveau de l'appareil digestif .....	39
III. G. Effets sur la fonction rénale.....	39
III. H. Vieillissement de l'appareil reproducteur.....	41
III. I. Atteinte de l'appareil locomoteur .....	41

III. J.	Vieillessement cutané et effet sur les phanères .....	42
III. K.	Impact sur le système immunitaire .....	43
III. L.	Modifications biologiques .....	44
III. L. 1	<i>Paramètres hématologiques et statut en fer</i> .....	44
III. L. 2	<i>Paramètres biochimiques</i> .....	44
III. L. 3	<i>Marqueurs métaboliques et hépatiques</i> .....	44
III. L. 4	<i>Gazométrie sanguine</i> .....	45
III. L. 5	<i>Conclusion</i> .....	45
<b>IV.</b>	<b>Vieillessement et maladies</b> .....	<b>47</b>
IV. A.	Santé et vieillissement .....	47
IV. B.	Dépendance et démence .....	47
IV. B. 1	<i>Les dépendances</i> .....	47
IV. B. 2	<i>Les démences</i> .....	47
IV. C.	Maladies chroniques .....	48
IV. C. 1	<i>Cancers</i> .....	48
IV. C. 2	<i>Maladies cardio-vasculaires</i> .....	48
IV. C. 3	<i>Affections bactériennes et virales</i> .....	49
IV. D.	Maladies iatrogènes .....	49
IV. D. 1	<i>Généralités</i> .....	49
IV. D. 2	<i>Effets de quelques médicaments</i> .....	49
a)	Hormonothérapie substitutive chez la femme .....	49
b)	Psychotropes .....	49
c)	Anticoagulants .....	50
d)	Hypoglycémiantes .....	50
e)	Analgsiques et anti-inflammatoires .....	50
IV. E.	Etudes et stratégies .....	50
<b>V.</b>	<b>Process du vieillissement</b> .....	<b>51</b>
V. A.	La biologie .....	51
V. A. 1	<i>Facteurs génétiques</i> .....	51
a)	Axe GH/IGF-1/insuline : modèle <i>Caenorhabditis elegans</i> .....	52
b)	Axe GH/IGF-1/insuline : modèle mammifère .....	52
V. A. 2	<i>Instabilité du génome par sommation dans le temps de lésions de l'acide désoxyribonucléique</i> .....	53
V. A. 3	<i>Radicaux libres et stress oxydatif</i> .....	53
a)	La formation des radicaux libres .....	53
b)	L'hypothèse radicalaire .....	55
c)	L'hypothèse mitochondriale .....	56
d)	Impact des radicaux libres .....	57
e)	Moyens de protections mis en place par l'organisme .....	59
f)	Radicaux libres et vieillissement .....	61
g)	Constatation actuelle .....	61
h)	Controverse de la théorie de Harman .....	62
V. A. 4	<i>Glycation non enzymatique des protéines ou réaction de Maillard</i> ...	62
a)	Les étapes de la réaction .....	62
b)	Les produits de glycation avancée (AGE) .....	63
c)	Réaction de Maillard et vieillissement .....	63
V. A. 5	<i>Horloge biologique : théorie de la « limite de Hayflick »</i> .....	64

V. A. 6	<i>Prix Nobel de 2009 et raccourcissement des télomères</i> .....	64
a)	La réplication de l'ADN.....	64
b)	Cellules et vieillissement .....	66
c)	La découverte .....	66
d)	Prix Nobel de 2009.....	68
e)	Atteinte et disparition des télomères .....	71
f)	Impacts sur l'organisme .....	72
V. A. 7	<i>Maladies</i> .....	72
V. B.	Les théories évolutionnistes .....	72
V. C.	Le mode de vie.....	73
V. C. 1	<i>Facteurs extrinsèques responsables du vieillissement</i> .....	73
V. C. 2	<i>Alimentation</i> .....	73
V. C. 3	<i>Sédentarité et inactivité physique</i> .....	73
V. D.	Les maladies génétiques amenant à un vieillissement précoce.....	75
V. D. 1	<i>Laminopathies</i> .....	75
V. D. 2	<i>Cas de la progéria</i> .....	76
<b>VI.</b>	<b>Lutter contre le vieillissement</b> .....	<b>78</b>
VI. A.	Prévenir le stress oxydant.....	78
VI. A. 1	<i>Mesurer le stress oxydant</i> .....	78
VI. A. 2	<i>Bienfaits des antioxydants</i> .....	79
VI. A. 3	<i>Cas particulier du sélénium</i> .....	81
VI. A. 4	<i>Stress oxydant au cours du vieillissement</i> .....	81
VI. B.	La D.H.E.A. ....	81
VI. B. 1	<i>Caractéristiques de la DHEA</i> .....	81
VI. B. 2	<i>Métabolisme de la DHEA</i> .....	82
VI. B. 3	<i>Effets de l'âge</i> .....	82
VI. B. 4	<i>Pharmacologie et mode d'action de la DHEA</i> .....	83
VI. B. 5	<i>DHEA et vieillissement</i> .....	83
VI. C.	Bienfaits de l'exercice physique .....	84
VI. D.	Facteurs génétiques et facteurs environnementaux de la longévité.....	85
VI. D. 1	<i>Facteurs génétiques</i> .....	85
VI. D. 2	<i>Facteurs environnementaux</i> .....	86
VI. E.	Restriction calorique et ses bienfaits.....	86
VI. E. 1	<i>Bienfaits de la restriction calorique</i> .....	86
a)	Effets chez les rongeurs.....	87
b)	Effets chez les mammifères .....	87
c)	Etudes menées .....	87
VI. E. 2	<i>Impact de la nutrition sur les mécanismes fondamentaux</i> .....	88
VI. E. 3	<i>Constatations actuelles et recommandations</i> .....	89
VI. E. 4	<i>Produits à consommer</i> .....	89
VI. F.	Le resvératrol, un polyphénol antioxydant.....	91
VI. F. 1	<i>Propriétés du resvératrol</i> .....	92
VI. F. 2	<i>Consommer le vin</i> .....	93
VI. F. 3	<i>Un complément alimentaire</i> .....	93
VI. G.	Espoirs futurs .....	93
VI. G. 1	<i>Innovation cellulaire</i> .....	93
VI. G. 2	<i>Nanotechnologie</i> .....	94

a) Les nanotechnologies proprement dites.....	94
b) Nanotechnologies et vieillissement .....	94
<b>VII. Bien vieillir .....</b>	<b>96</b>
VII. A. Les façons de vieillir .....	96
VII. B. Les actions préventives.....	96
VII. C. Les clés d'un vieillissement réussi .....	98
VII. D. L'évaluation du vieillissement.....	98
<b>Conclusion.....</b>	<b>99</b>
<b>Figures et tableaux.....</b>	<b>100</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>102</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>105</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>106</b>

# INTRODUCTION

---

Vieillir, bien vieillir tout en restant en bonne santé est, ou sera, le problème de chacun d'entre nous. Il s'agit d'un sujet de tous les temps ; déjà dans la mythologie grecque, la question se posait. En effet, l'hydre, fabuleux serpent à sept têtes connus pour ses capacités de régénération, ne vieillissait pas. Cet animal possédait des capacités de renouvellement – des cellules souches en constante division – inégalées. La question s'est alors posée de savoir ce qui différenciait les cellules de l'hydre de celles de l'être humain.

Chacun sait que les cellules humaines se divisent de façon naturelle. Passé un certain temps, ce phénomène cesse mais les cellules ne meurent pas pour autant : elles sont dites alors « sénescents ». L'accumulation de ces dernières engendre un phénomène : le vieillissement.

Il a cependant été constaté que l'espérance de vie a doublé depuis le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle jusqu'à nos jours, avec une proportion de centenaires multipliée par 50. L'amélioration des conditions de vie et les progrès médicaux au fil des décennies pourraient expliquer en partie cette progression.

Les effets du temps sont certes irréversibles. L'avancée de la science joue un rôle primordial pour mieux comprendre les conséquences du temps sur l'organisme. A l'heure actuelle, le ralentissement du vieillissement semble envisageable.

La question qui se pose alors est : le ralentissement du vieillissement est-il envisageable ?

Il convient tout d'abord de rappeler les méfaits du vieillissement sur chaque système physiologique, et les études mises en place afin de les analyser. Puis il sera nécessaire d'en exposer les causes en mettant en exergue le processus, à savoir les étapes de ce changement humain. Enfin la lutte contre le vieillissement fera l'objet d'une dernière partie.

# I. CONTEXTE ET DEMOGRAPHIE

---

## I. A. Le contexte

En 1961, deux biologistes américains découvrent qu'*in vitro* des cellules humaines se divisent, puis cessent de le faire au bout d'un certain temps. Elles ne meurent pas pour autant. L'existence *in vivo* de telles cellules dites « sénescents » est démontrée en 1995. Elles s'accumulent avec l'âge, avec des conséquences néfastes pour leurs voisines : nous vieillissons. [1]

Depuis plus de 30 ans, la notion de « vieillissement réussi » a fait l'objet de recherches dans de multiples disciplines académiques. Ces dernières années, ce concept a connu un regain d'intérêt lié à l'allongement de l'espérance de vie et de la longévité. D'autant que les personnes âgées – d'un niveau éducation plus élevé que les générations précédentes – sont soucieuses non seulement d'améliorer mais aussi de préserver et faire durer leur capital santé. [2]

## I. B. Quelques définitions

Il est indispensable de clarifier quelques termes avant de parler en détails du vieillissement. Qu'est-ce que l'âge médian ? Qu'est-ce que l'espérance de vie ? Qu'est-ce que la longévité ? Qu'est-ce que la sénescence ? Qu'est-ce que la vieillesse ? Qu'est-ce le vieillissement ?

L'âge médian correspond à l'âge qui divise la population d'un pays en deux groupes numériquement égaux, une moitié est plus jeune, l'autre est plus âgée. [3]

L'espérance de vie à la naissance (ou à l'âge 0) représente la durée de vie moyenne – autrement dit l'âge moyen au décès – d'une génération fictive soumise aux conditions de mortalité de l'année. Elle caractérise la mortalité indépendamment de la structure par âge. [4]

Le terme de longévité est attribué à une longue durée de vie. [5] Une personne est dite longévive lorsqu'elle atteint l'âge de 90 ans. Une fois âgée de 100 ans, une personne est considérée comme ayant une longévité exceptionnelle.

La sénescence est le processus de vieillissement biologique. Elle correspond à l'ensemble des phénomènes non pathologiques qui affectent l'organisme humain à partir d'un certain âge – qui varie selon les sujets – provoquant, par une diminution et une modification des tissus, un ralentissement de l'activité vitale et des modifications physiques, physiologiques et psychiques. [6]

Le stade de la vieillesse correspond au dernier âge de la vie se traduisant par la diminution de toutes les activités. [5] Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle est définie par un critère d'âge de plus de 65 ans. En réalité, celle-ci correspond à plusieurs définitions, variables selon l'appréciation de chacun – elle peut être perçue dès l'âge de la retraite pour certains, ou dès l'âge d'entrée en institution gériatrique pour d'autres. En effet, la vieillesse n'est pas un événement, comme la naissance, mais un processus lent et progressif, comparable.

Le vieillissement est l'action de vieillir, le fait de devenir vieux. [5] Chez un être vivant, il est défini comme l'ensemble des processus, physiologiques (effort, maladies aiguës...) ou psychologiques (stress...), qui amène un organisme à ne plus assurer son équilibre physiologique. L'issue de ce déséquilibre est la mort.

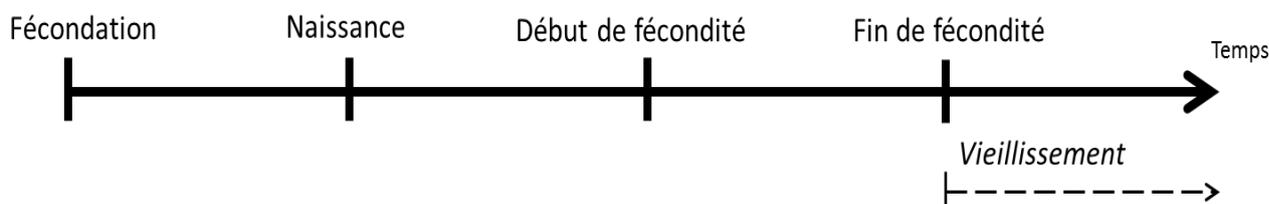


Figure 1 : Survenue du vieillissement au cours de la vie

La fin de la période de fécondité signe le début du vieillissement.

## I. C. Le vieillissement démographique

### I. C. 1 Espérance de vie

L'espérance de vie à la naissance s'est considérablement accrue en France en un quart de siècle. [7] Les gains sont irréguliers mais continus : ils ont été de près de 2,5 années en dix ans. Ce gain d'espérance de vie s'est accompagné d'un raccourcissement de durée de la période d'incapacité. [8] Fin 2010, l'espérance de vie est de 78 ans pour les hommes et de 84 ans pour les femmes (*Annexe 1, Annexe 2*). Un accroissement de la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans ou 65 ans – troisième âge – ou éventuellement de plus de 75 ans – quatrième âge – est constaté. [7] Dans l'espèce humaine, 122 ans est l'âge maximal observé à l'heure actuelle. [9]

Une horloge biologique détermine la durée de vie maximale théorique ; celle-ci varie selon les espèces. Par exemple, l'espérance de vie serait de 100 ans pour une tortue, de 20 à 25 ans pour un singe, et de 120 ans pour l'Homme. Cette durée de vie est influée par différents mécanismes physiologiques ainsi que par les facteurs extrinsèques tels que les facteurs environnementaux. [10]

## I. C. 2 Démographie proprement dite

En ce début du XXI<sup>ème</sup> siècle, les personnes âgées sont au nombre de 600 millions environ dans le monde, soit trois fois plus qu'il y a 50 ans. [7] La population mondiale des personnes de plus de 60 ans devrait doubler d'ici 2050, passant à une moyenne de 22% (contre 11% en 2006).

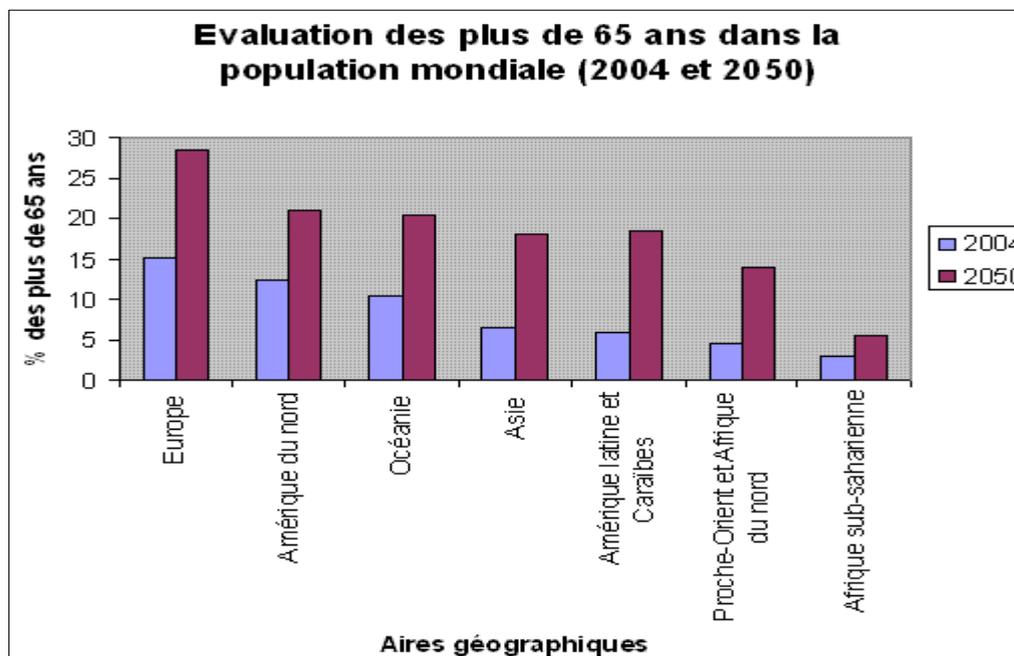


Figure 2 : Evolution de la part des plus de 65 ans dans la population mondiale [11]

L'augmentation du nombre de personnes très âgées devrait être encore plus spectaculaire. D'ici à 2050, un cinquième des personnes âgées aura 80 ans au plus. [12] En effet, la population mondiale de ce type de population croît au rythme de 2% par an – soit beaucoup plus rapidement que la population dans son ensemble. Une croissance aussi rapide exigera dans la plupart des pays des mesures économiques et sociales de grande portée.

Le nombre et la proportion des personnes âgées varient considérablement d'une région à l'autre. Dans les régions développées, les personnes âgées de 60 ans ou plus représentent en 2000 près du cinquième de la population ; d'ici à 2050, elles devraient en constituer le tiers. Dans les régions en développement, les plus de 60 ans ne représentent actuellement que 8% de la population, mais, d'ici à 2050, cette proportion atteindra près de 20%. [7]

Concernant les centenaires, leur nombre augmente de façon exponentielle depuis les années 1900. En effet, ils étaient au nombre de 100 au début du XX<sup>ème</sup> siècle, au nombre de 10 000 au début du XXI<sup>ème</sup> siècle et la prévision pour 2050 – selon les projections de l'Institut national d'études démographiques – est de plus de 100 000. [10]

L'âge médian de la population mondiale, quant à lui, est aujourd'hui de 26 ans. Le pays dont la population est la plus jeune est le Yémen, avec un âge médian de 15 ans, alors qu'à l'autre extrême, l'âge médian de la population japonaise est de 41 ans.

D'ici à 2050, l'âge médian de la population mondiale devrait avoir augmenté de 10 années, pour se situer à 36 ans. [7]

### **I. C. 3 Premières mesures prises**

Entre 50 et 70 ans, il est possible pour cette population, autour de l'âge de la retraite, d'organiser une prévention ciblée et une vie active et adaptée pour maintenir au plus haut niveau ses performances et ainsi prévenir ou retarder l'apparition de pathologies ou d'incapacités.

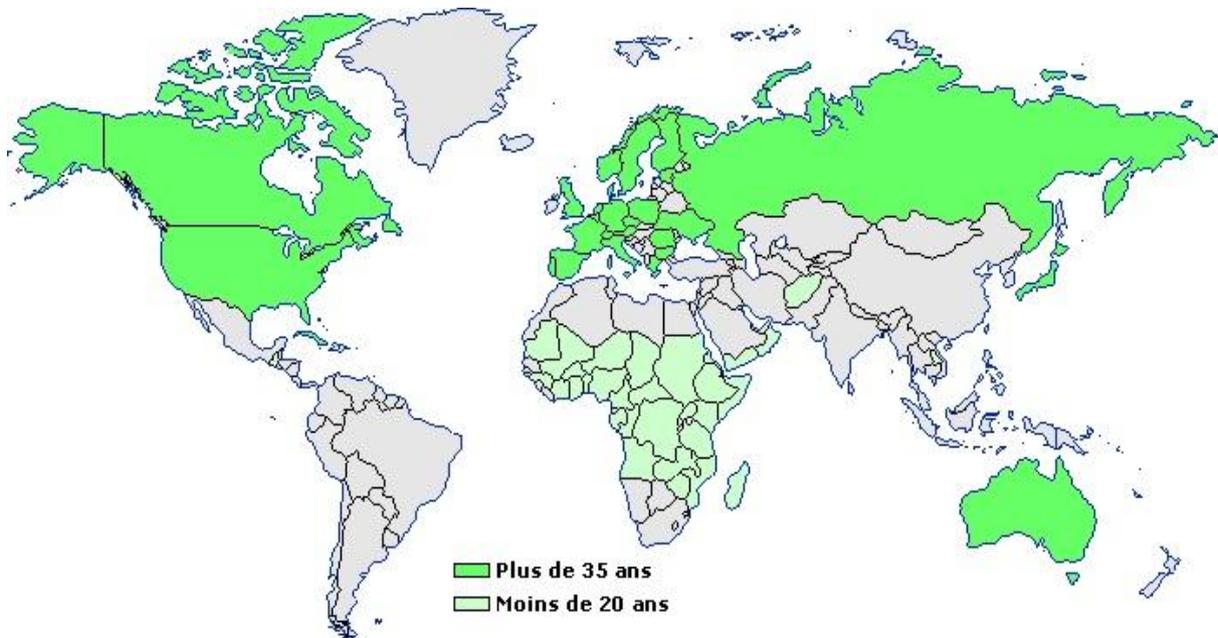
La France se place aujourd'hui dans le peloton de tête des pays à faible mortalité aux âges élevés – avec le Japon, le Canada, l'Australie et la Suisse. L'augmentation spectaculaire du nombre de centenaires en France, de 200 en 1950 à 6 000 aujourd'hui et 150 000 prévus en 2050, illustre le vieillissement de la population.

La prévention des maladies liées à l'âge repose sur des données scientifiques de plus en plus nombreuses. Il est possible actuellement de limiter cette dépendance ou de la retarder par des actions d'information, de prévention et d'éducation à la santé afin d'améliorer l'espérance de vie sans incapacités. [8]

## **I. D. Géographie du vieillissement**

### **I. D. 1 Une disparité Nord/sud**

Les pays dits « jeunes » – d'âge médian inférieur à 20 ans (15 ans au Yémen) – peuvent être opposés aux pays dits « vieux » – d'âge médian supérieur à 35 ans (41 ans au Japon). La proportion des personnes âgées de 65 ans ou plus atteint 15% dans les pays « vieux » alors que celle-ci n'atteint pas les 5% dans les pays « jeunes ».



*Figure 3 : Répartition des pays « jeunes » et des pays « vieux » dans le monde [13]*

Une disparité Nord/Sud – avec le Tropique du Cancer pour délimitation – est mise en évidence, exception faite de l’Australie. Manifestement, vieillir n’aura pas la même signification selon le lieu de naissance et de vie de chacun. En effet, il se pose alors la question des mesures d’adaptation de chaque pays face au vieillissement. Les pays du Sud possèdent des moyens économiques et sociaux nettement moindres par rapport aux pays du Nord. [14]

Cette répartition s’explique majoritairement par une baisse du taux de fécondité. Une progression régulière de l’espérance de vie est constatée dans l’ensemble des pays. [7]

### **I. D. 2 Constatations actuelles et perspectives**

La proportion des femmes âgées est nettement supérieure à celle des hommes à travers le monde : la variable la plus discriminante en termes de vieillissement s’avère donc être celle du sexe.

De même, le vieillissement est plus important dans les pays à dominance rurale qu’en milieu urbain.

Il a été récemment mis en évidence un phénomène de renversement de la pyramide des âges : pyramide avec une structure en colonne, plus fragile avec une base alors plus étroite. Cette tendance s’observe notamment dans les pays industrialisés.

Le renouvellement des générations n’est que peu assuré dans la population européenne contrairement au Tiers-monde.

La prise en compte du niveau d'industrialisation du pays d'origine est essentielle pour comprendre les caractéristiques du vieillissement de chaque individu. Les indices de vieillissement<sup>1</sup> confirment cette tendance. (tableau 1)

	<b>Début du XXI<sup>ème</sup> siècle</b>	<b>Prévisions pour 2050</b>
Monde	25,6	75,5
Pays les plus pauvres	7,2	10,2
Pays intermédiaires	19,9	84,5
Pays développés	77,4	161,2

*Tableau 1 : Indices de vieillissement au début du XXI<sup>ème</sup> siècle et prévisions pour 2050 [14]*

Plus l'indice de vieillissement est élevé, plus le vieillissement est important. Les pays les plus développés sont bel et bien les pays les plus vieillissants et les données pour les années à venir prévoient une amplification de ce phénomène. [14]

Les prévisionnels définis par les instances internationales confirment la tendance à l'augmentation de la durée de vie moyenne au cours du temps. Il convient en effet de considérer l'amélioration des techniques de dépistage, la prévention et le traitement des maladies ainsi que l'évolution des modes de vie. [7]

Chaque pays, bien que vieillissant, a ses propres caractéristiques et perspectives pour faire face à l'avancée en âge. Il en est de même pour chaque individu, puisqu'il existe des variations inter-individuelles et intra-individuelles. Il semble primordial de définir la notion d'âge, l'image que renvoie un individu correspond-t-elle vraiment à l'âge de l'organisme ?

Force est de constater que la population se veut de plus en plus vieillissante ; c'est la raison pour laquelle le vieillissement a été étudié.

---

<sup>1</sup> L'indice de vieillissement de la population est le rapport de la population des 60 ans et plus sur celle des moins de 20 ans. Un indice autour de 100 signifie que les deux types de population sont présentes à peu près dans les mêmes proportions sur le territoire concerné.

## **II. ETUDIER LE VIEILLISSEMENT**

---

### **II. A. Age physiologique, âge chronologique**

#### **II. A. 1 L'âge physiologique proprement dit**

Une différence notable peut exister entre âge physiologique et âge chronologique (déterminé par sa date de naissance) d'un individu – de nos jours, il est vrai que de nombreuses personnes ne font pas leur âge. Afin de mieux prendre en compte le statut organique réel de l'Homme, cette notion d'âge physiologique est alors indispensable. De nombreux chercheurs se sont d'ailleurs intéressés au sujet, notamment au Japon et aux Etats-Unis mais aussi en Europe.

L'âge physiologique, encore appelé « âge fonctionnel » ou « âge biologique » est en corrélation avec l'état physiologique ou fonctionnel de l'individu.

Pour certains sujets, l'âge chronologique et l'âge physiologique coïncident. D'autres peuvent paraître plus jeunes ou plus vieux, voire beaucoup plus vieux. Dans ce dernier cas, il semble que les sujets sont effectivement physiologiquement plus âgés que ne le voudrait leur âge chronologique.

L'âge physiologique est un marqueur nécessaire afin d'évaluer les effets à court, moyen ou long terme d'agents potentiellement efficaces sur le processus du vieillissement. Il existe d'ailleurs un centre à Paris capable d'estimer l'âge physiologique d'un individu.

Au vue de l'augmentation de l'espérance de vie ainsi que de la progression de la démographie des seniors, il est facile de comprendre que déterminer l'âge physiologique permettrait alors de déceler un vieillissement précoce et d'installer une prise en charge si nécessaire.

L'âge physiologique doit permettre de décrire l'état physiologique d'un individu à chaque stade de son vieillissement chronologique, d'étudier des populations particulières, de vérifier l'efficacité de certains traitements (exercices, régimes, médicaments) et de prédire le maintien ou la perte de la compétence physiologique, afin de déterminer l'incidence des maladies et d'estimer l'espérance de vie. [15]

#### **II. A. 2 Mesure de l'âge physiologique**

La mesure de l'âge physiologique présente plusieurs aspects, elle est multifactorielle. Tout d'abord, la compétence physiologique de l'organisme est évaluée via une évaluation quantitative de plusieurs paramètres.

L'estimation de l'âge physiologique, à partir de scores établis dans certains tests, passe par l'utilisation d'équations à régression multiple. Ces tests sont certifiés et tiennent compte des principaux systèmes physiologiques contenus dans l'organisme : cérébral, neurologique, cardiaque, vasculaire, métabolique, hormonaux, osseux, cutané...

Par exemple, le système artériel se rigidifie en vieillissant. La question qui se pose est alors la suivante : le sujet a-t-il une rigidité artérielle correspondant à son âge chronologique (vieillessement normal) ou celle d'une personne plus jeune ou plus âgée ? [15]

## **II. B. Mesure du vieillissement**

### **II. B. 1 Données statistiques**

Divers indicateurs permettent de mesurer l'étendue du phénomène du vieillissement. Des référentiels simples sont utilisés, tels que :

- L'effectif absolu de la population âgée ;
- La proportion de la population âgée dans la population totale ;
- L'âge moyen de la population ;
- L'âge médian de la population ;
- L'indice de vieillissement ;
- L'indice de dépendance : proportion des personnes du troisième âge rapporté à celle de la population d'âge actif. [7]

### **II. B. 2 Etudes biologiques et cliniques**

Le vieillissement de l'organisme peut être appréhendé également de manière plus complexe. De nombreux modèles sont alors utilisés pour entreprendre les différentes recherches : étude *in vitro* de cellules en culture, étude *in vitro* de cellules issues d'organismes jeunes et âgés, études *in vivo* sur des animaux jeunes et âgés, études chez l'Homme.

Deux grandes méthodes sont utilisées pour étudier les effets du vieillissement chez l'Homme :

- Les études transversales : comparaison d'individus de tranche d'âge différentes. Elles permettent de mesurer les effets du vieillissement sur l'organisme proprement dit mais aussi de mettre en évidence les différences entre les générations, les tranches
- Les études longitudinales : suivi du vieillissement d'un groupe d'individus sur une période donnée (relativement longue).

Les études longitudinales sont toutefois plus difficiles à mettre en œuvre, de par leur durée et leur coût. Les études transversales quant à elle, présentant peu de contraintes, paraissent donc plus faciles à réaliser.

Il n'en reste pas moins que le choix des sujets, pour ces différentes études, reste primordial ; il convient de les sélectionner avec soin. En effet, certains sujets sont atteints de maladies sans le savoir – maladies pauci ou asymptomatiques – il s'agit le plus souvent de personnes âgées. De plus, certaines maladies rares peuvent entraver les résultats obtenus ; c'est notamment le cas de la progéria<sup>2</sup> ou encore du syndrome de Werner<sup>3</sup>, responsables d'un vieillissement prématuré.

Après avoir vu les référentiels et modèles utilisés, il convient de s'intéresser aux effets proprement dits du vieillissement sur l'organisme.

---

<sup>2</sup> La progéria ou syndrome de Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique rarissime caractérisée par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale. Elle est due à la mutation de novo d'un gène.

<sup>3</sup> Le syndrome de Werner est une maladie rare de transmission autosomique récessive entraînant un vieillissement précoce.

### **III. L'EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR L'ORGANISME**

---

Le vieillissement est l'effet général du temps sur un organisme biologique.

Chaque système de l'organisme voit ses capacités diminuer avec le temps. Le vieillissement différentiel inter-organe – d'un rythme très variable d'un organe à l'autre – se distingue du vieillissement inter-individuel – sans homogénéité entre les individus. [8] Le concept de vieillissement se situe donc à différents niveaux : physiologique, morphologique, cellulaire et moléculaire, mais aussi social et psychologique.

Il existe donc des modifications des systèmes physiologiques liées à l'âge, en dehors de toute pathologie. [10] La plupart des systèmes physiologiques sont atteints par le vieillissement ; il en résulte alors une vulnérabilité accrue vis-à-vis de certaines pathologies.

Les processus de la sénescence sont encore mal connus. Néanmoins, il est vrai que le processus physiologique du vieillissement se déroule simultanément, mais pas nécessairement parallèlement, à l'âge chronologique. [8] Ainsi, pour certains sujets, les effets de ce phénomène seront minimes voire absents tandis qu'ils seront importants pour d'autres.

Sur le plan individuel, le vieillissement et la vieillesse ne doivent pas être considérés comme un état mais comme un processus dynamique. Ils concernent la vie entière et ne se réduisent pas aux dernières années de la vie. [16]

#### **III. A. Vieillesse perceptive et sensorielle**

##### **III. A. 1 Généralités**

La perception est l'ensemble des mécanismes physiologiques et psychologiques dont la fonction générale est la réception, le traitement et l'analyse. Les perceptions sont polysensorielles : plusieurs messages sensoriels sont intégrés pour une prise d'information.

##### **III. A. 2 Les effets de l'âge**

Le vieillissement perceptive et sensorielle est très différentiel. Certaines modalités sensorielles savent faire face au vieillissement, d'autres non (tableau 2).

Modalité	Effets de l'âge
Gustation	Très faible
Olfaction	Très faible
Kinesthésie	Très faible
Toucher	Important
Température	Important
Douleur	Important
Equilibre	Très important
Vision	Très important
Audition	Très important

Tableau 2 : Effets de l'âge sur les différentes modalités fonctionnelles [17]

Les modifications de deux des cinq sens – la vue et l'audition – sont clairement démontrées. Elles sont, de plus, corrélées à un déclin dans le fonctionnement des activités intellectuelles.

Les études réalisées pour les trois autres sens – goût, odorat et toucher – restent controversées.

L'atteinte de l'équilibre et des phénomènes douloureux génèrent, quant à eux, des difficultés tant sur le plan psychologique que social.

#### a) La vue

L'œil est à la fois un système optique et une structure nerveuse et rétinienne (figure 4). En effet, l'œil permet de capter la lumière, de l'analyser mais aussi de la traiter – via les voies nerveuses afin de remettre les images à l'endroit.

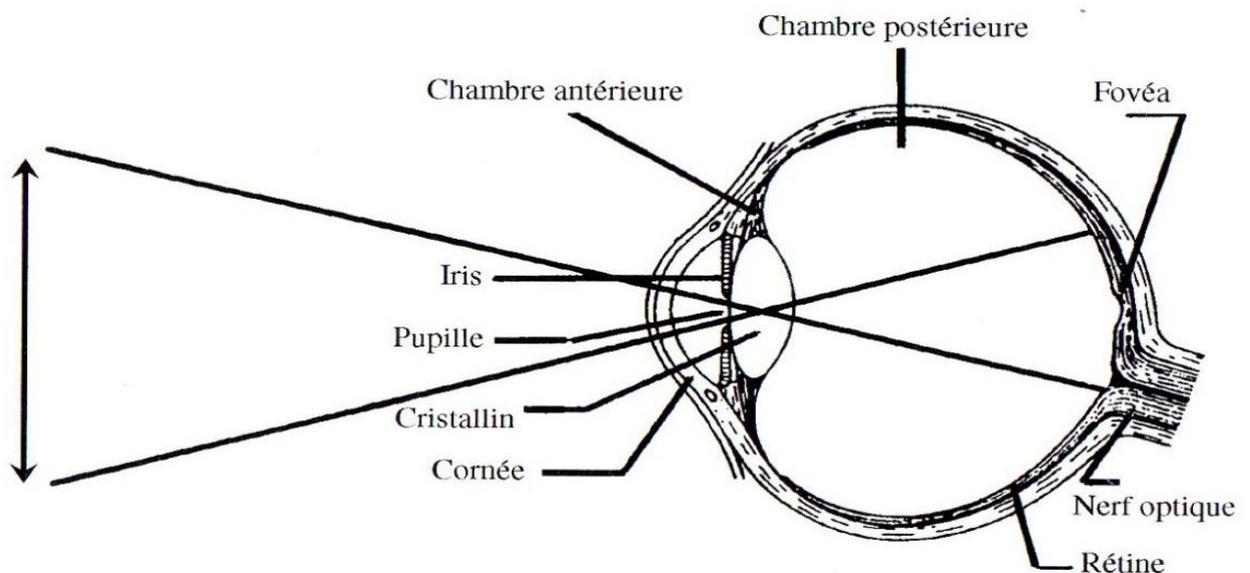


Figure 4 : Coupe schématique d'un œil [17]

Quatre éléments, qui composent la structure optique, sont atteints par le vieillissement.

La cornée se rigidifie, s'opacifie et s'épaissit, entraînant une apparition d'astigmatisme<sup>4</sup> et une vision floue.

Les muscles oculaires, liés au cristallin, s'atrophient, ayant pour conséquence une diminution du pouvoir accommodateur de l'œil.

L'humeur vitrée, contenue dans la chambre postérieure, se liquéfie augmentant ainsi la sensibilité à l'éblouissement.

Le cristallin se rigidifie provoquant une baisse du pouvoir accommodateur et s'opacifie progressivement ce qui déclenche l'apparition de la maladie connue sous le nom de « cataracte ». Cette dernière est caractérisée par la survenue d'éblouissements ou de vision floue. Il faut noter que la chirurgie reste le traitement de choix.

Au niveau du système rétinien, l'avancée en âge cause des altérations chimiques des cellules réceptrices de la rétine – les cônes (pour la vision des couleurs) et les bâtonnets (pour la vision en noir et blanc). Ainsi, une dégénérescence de ces cellules aboutit à une perte de la vision fine, des détails, des couleurs. [17]

La macula, zone particulière de la rétine responsable de la vision centrale, peut également être atteinte : il s'agit dans ce cas d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Une perte d'une partie plus ou moins importante du champ visuel, notamment de la vision de face, est alors constatée. La vision périphérique est, quant à elle, conservée, puisque les zones périphériques de la rétine ne sont pas touchées. Il faut noter que la photocoagulation au laser<sup>5</sup> ou un recours à la chirurgie (de type translocation ou transplantation de rétine) permettent d'y remédier. [18]

Les effets de l'âge sur le système visuel apparaissent dès 40 ans pour la structure optique alors que la structure rétinienne n'est atteinte qu'à partir de 60 ans. La perte a donc un sens différent suivant l'âge d'apparition. [17] Il s'agit d'un vrai problème de santé publique puisque les troubles visuels concernent près d'une personne de plus de 65 ans sur trois. [18]

De plus, des troubles visuels sévères – acuité visuelle corrigée sur le meilleur œil inférieur à 5/10<sup>ème</sup> mais supérieure à 1/10<sup>ème</sup>) – existent chez 3% des plus de 75 ans et chez 8,5% des plus de 80 ans.

---

<sup>4</sup> Du Grec, *stigma* «point » et a- privatif, trouble visuel lié à une mauvaise réfraction de l'image sur la rétine. L'astigmatisme entraîne une vision déformée, brouillée, dont l'un des troubles les plus spécifiques est la difficulté en lecture à reconnaître certaines lettres.

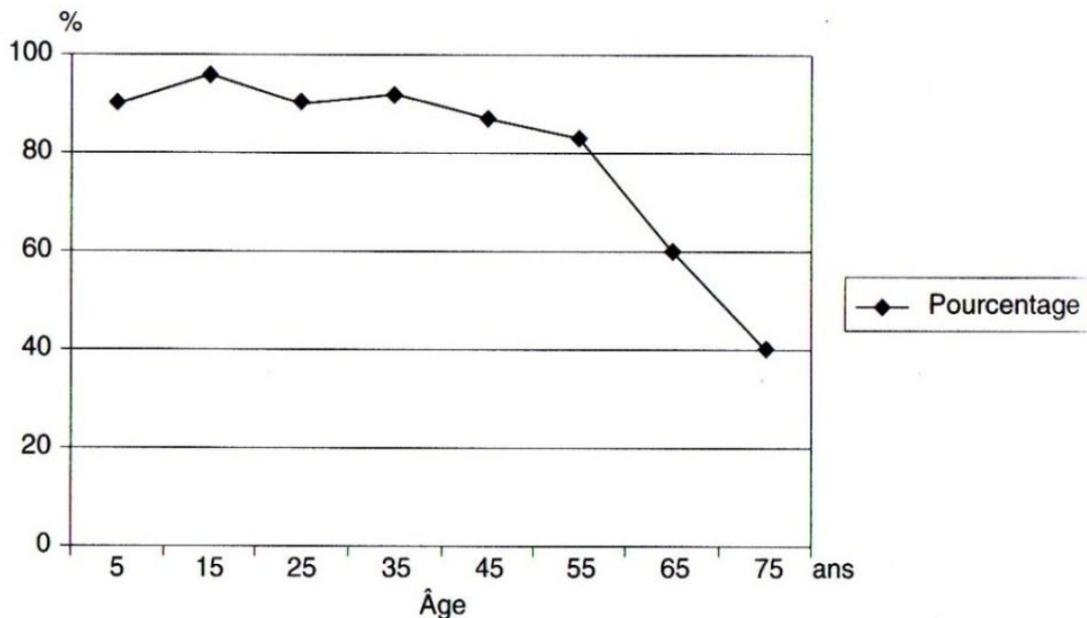
<sup>5</sup> Traitement de la DMLA dite « humide » caractérisée par l'apparition de vaisseaux anormaux sous la macula. La photocoagulation au laser consiste alors en la destruction de ces vaisseaux afin d'empêcher l'étendue des lésions et donc l'atteinte du centre de la rétine par celles-ci. Elle permet ainsi d'éviter une baisse de vision définitive.

La forme « sèche » de la DMLA, caractérisée par une dégradation de la macula, ne peut être soignée par cette méthode.

Des études réalisées montrent que chez les sujets âgés de 65 à 84 ans, la cataracte correspond à 38% des cas de malvoyance et que la DMLA représente 36%. [19]

L'effet du vieillissement sur le système visuel peut se résumer comme suit :

- Déclin de l'acuité visuelle (figure 5) ;
- Augmentation de la sensibilité à l'éblouissement dès l'âge de 40 ans ;
- Réduction de l'accommodation – presbytie – plus marquée à l'âge de la cinquantaine, perturbant la lecture de près ; [10]
- Difficulté dans la perception et la discrimination des couleurs ;
- Déclin de la sensibilité de l'œil au changement d'intensité lumineuse ;
- Diminution du champ visuel dès l'âge de 40 ans – à titre d'exemple, il est de 170° en moyenne à l'âge de 20 ans et de 140° à celui de 50 ans. [17]



*Figure 5 : Pourcentage de la population ayant une vision parfaite aux deux yeux en fonction de l'âge [17]*

### **b) L'audition**

Le système auditif humain est composé de trois parties (figure 6) :

- L'oreille externe ;
- L'oreille moyenne ;
- L'oreille interne.

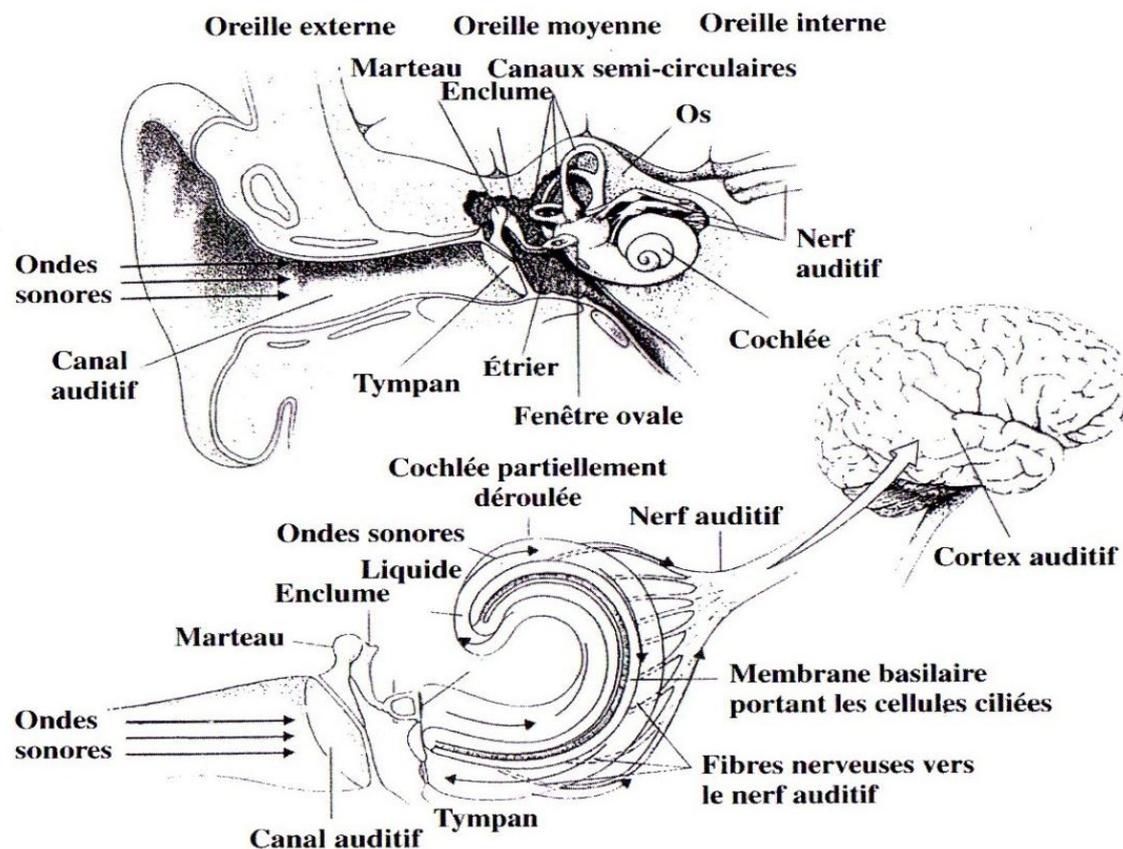


Figure 6 : Système auditif de l'homme [17]

L'ouïe est très sensible aux effets du vieillissement. En effet, le pavillon durcit, s'épaissit, s'approfondit et s'allonge avec l'âge ; la captation des ondes acoustiques par celui-ci en sera donc affectée. De plus, la dégénérescence des fibres nerveuses auditives ainsi qu'une altération du fonctionnement des cellules ciliées externes (de l'oreille interne) surviennent avec le temps générant une baisse de l'audition : on parle alors de presbyacousie<sup>6</sup> [17] – d'autres causes peuvent être également à l'origine de cette dernière (toxiques par exemple). Des études réalisées chez l'animal confirment que des lésions au niveau de la strie vasculaire<sup>7</sup> seraient à l'origine de ce phénomène. [18] Il faut également noter des modifications significatives du tympan et de la chaîne des osselets avec l'âge mais celles-ci n'ont pas de lien avec le phénomène de presbyacousie. [17]

La presbyacousie voit sa prévalence augmenter au cours du vieillissement : 40% des sujets de plus de 65 ans souffrent de troubles auditifs qui peuvent perturber la communication – contre 10% dans la population générale. 80% des personnes âgées souffrent de presbyacousie. Il en résulte donc logiquement un nombre plus

<sup>6</sup> Du Grec, *presby* « plus vieux » et *akousis* « audition », phénomène progressif, dégénératif, lié à l'âge, bilatéral et affectant particulièrement la perte des sons aigus – les fréquences élevées. La presbyacousie engendre par exemple des difficultés à suivre une discussion dans un environnement bruyant.

<sup>7</sup> Structure de l'oreille interne, riche en vaisseaux, en capillaires en particulier.

élevé de personnes porteuses de dispositif auditif avec l'âge, et ce de façon significative. Ce type de matériel permet d'améliorer la qualité de vie des patients atteints. L'apprentissage à la lecture labiale peut également constituer une aide dans la compréhension au quotidien. [18]

### *c) Le goût*

Peu d'études ont été faites à ce sujet ; les données recueillies étant parfois controversées et les causes pas clairement définies. [10] Il semble qu'une diminution du nombre de papilles gustatives ainsi que celles de la sensibilité gustative – hypoguesie – survient au cours du vieillissement et cela de façon plus marquée à partir de 60 ans et s'intensifie encore plus après 70 ans. Il faut alors une intensité du goût plus importante pour que la sensation soit détectée, perçue, reconnue et distinguée des autres. Les quatre saveurs gustatives primaires sont concernées : le sucré, le salé, l'acide et l'amer. Chez les sujets âgés, le seuil de perception est augmenté, et ce pour toutes les saveurs, mais avec une intensité variable selon la saveur. Ainsi, le seuil de détection du sucré est multiplié par 2,7 par rapport à l'adulte « jeune », celui du salé par 11,6, celui de l'acide par 4,3 et celui l'amer par 7. Elles ont ainsi parfois de la difficulté à identifier les aliments en fonction de leur goût.

Il est important de noter que d'éventuelles modifications du goût – hypoguesie et dysguesie (altération du goût) – peuvent survenir lors de l'utilisation de plus de 250 spécialités pharmaceutiques tels que hypoglycémiantes, AINS ou encore certains antibiotiques. [18]

### *d) L'odorat*

La sensibilité olfactive demeure stable jusque l'âge de 60 ans. Au-delà, les récepteurs de la muqueuse nasale sont touchés, un déclin de leur fonctionnalité, certes faible, semble apparaître. [17] Chez les plus de 80 ans, plus de trois personnes sur quatre auraient des difficultés importantes à percevoir et identifier les odeurs. [18] Tout ceci est toutefois variable selon les sujets et selon les odeurs. [17] D'après certaines études, il semblerait que l'odorat ait davantage diminué avec le vieillissement que le goût. [18]

### *e) Le toucher*

Ce sens n'a été que peu étudié. Sous la peau, différents récepteurs permettent de percevoir une pression. Le seuil de perception du toucher augmente avec l'âge. En effet, le changement vasculaire retrouvé au niveau de la peau engendrerait une perte de sensation tactile. Un déclin modeste, mais significatif de l'acuité tactile semble être lié au vieillissement. [18]

### *f) La douleur*

La perception de la douleur est une préoccupation quotidienne des professionnels de santé, en effet, sa détection permet une prise en charge adaptée. La traçabilité de l'évaluation de la douleur fait partie des dix indicateurs de qualité et de sécurité des soins, dans le cadre de la loi hôpital, patients, santé et territoires (HPST) de 2010. [20]

Il existe une augmentation de la plainte douloureuse chez le sujet âgé liée à un accroissement significatif du nombre de maladies chroniques au cours du vieillissement. [17] Ainsi, la prévalence de la douleur augmente avec l'âge. [20]

### *g) L'équilibre*

L'incidence des maladies liées à la position orthostatique augmente avec l'âge. Le système vestibulaire, contenu dans l'oreille interne, est attaché à la fonction d'équilibre. Il est formé de canaux aux parois recouvertes de cils sensibles. Ces derniers se déplacent en fonction des mouvements du corps (ascenseurs, manèges...).

Une dégénérescence lente des cellules ciliées débute dès l'âge de 40 ans et ce jusque 70 ans, ensuite elle s'accélère. La survenue de déséquilibre et le risque de chute augmente donc avec l'âge. Le phénomène de vertiges est le symptôme le plus fréquent faisant suite à cette perte de cellules ciliées. [17]

## **III. B. Impact sur les métabolismes et la thermorégulation**

Au cours du vieillissement, la composition corporelle de l'Homme change. Concernant le poids corporel, à poids constant, la matière grasse augmente au détriment de la masse maigre. En effet, un déficit en hormone de croissance (GH) et en somatomédine (IGF-1) est mis en évidence, favorisant alors cette répartition des masses.

Le métabolisme des glucides, quant à lui, est également atteint par le vieillissement ; ainsi le sujet âgé exempt de toute pathologie, a une moins bonne tolérance au glucose que le sujet jeune. Une baisse de l'activité insulinaire est aussi mise en évidence.

Avec l'avancée en âge, les concentrations plasmatiques en catécholamines sont plus importantes. Il existe alors une corrélation entre ce phénomène et la sensibilité moindre de ce type de population à la stimulation adrénergique.

Un déficit en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en mélatonine, altérant ainsi les rythmes circadiens, apparaît également avec l'âge.

Le métabolisme de base diminue dès l'âge de 30 ans, entraînant une baisse de la thermogénèse. [21] Cette atteinte est en fonction de l'âge certes, mais aussi de l'individu et d'autres facteurs – poids corporel, consommation d'alcool ou de tabac. En effet, l'organisme rencontre alors des difficultés à modifier et à adapter ses réponses physiologiques. Par exemple, le sujet âgé présente très souvent des extrémités froides, témoins de troubles de la vascularisation périphérique. De la même manière, le seuil d'apparition des frissons diminue avec l'âge, il en est de même concernant le seuil de vasoconstriction en réponse au froid. [10] Le réchauffement de la personne âgée est plus lent que chez le sujet jeune ; la réponse cardiovasculaire est moins efficace, il y a alors une redistribution moindre du débit sanguin vers la peau. [22]

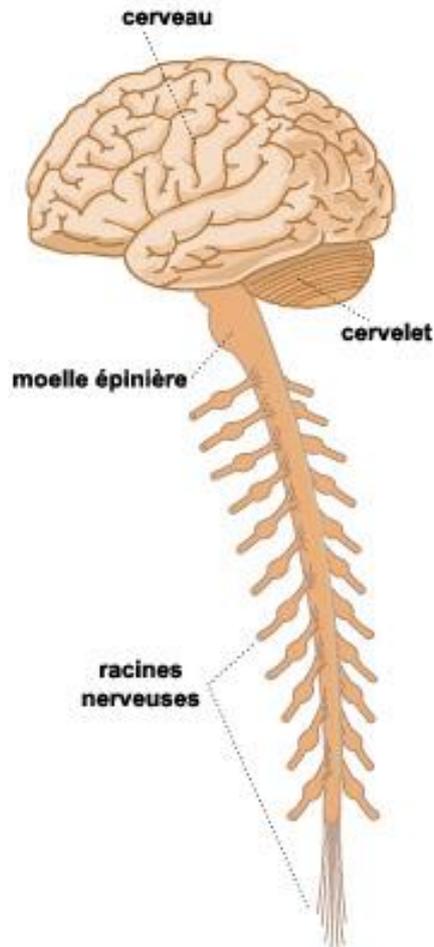
### **III. C. Vieillessement du système nerveux**

Le système nerveux est l'organe le plus complexe de l'organisme. Il peut être appréhendé au plan structurel ou au plan fonctionnel.

#### **III. C. 1 La structure du système nerveux**

Il est commode de distinguer, dans le système nerveux (SN), le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP).

Concentré à l'intérieur du crâne et de la colonne vertébrale qui le protègent, le système nerveux central est constitué, de haut en bas, par l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) prolongé par la moelle épinière (figure 7).



*Figure 7 : Le système nerveux central [23]*

Le SNP, en parfaite continuité avec le SNC, est formé de ganglions et de nerfs périphériques qui irradient de l'encéphale et de la moelle vers tous les points de l'organisme, assurant l'acheminement :

- des informations sensibles vers le SNC (comme la sensibilité de la peau et la vision, l'audition, le goût, ou l'odorat) ;
- des ordres du SNC vers les effecteurs périphériques (par exemple vers les muscles pour effectuer des mouvements volontaires).

L'élément constitutif de base du SN est le neurone. Les neurones sont constitués d'un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types : les dendrites et l'axone qui diffèrent par de nombreuses caractéristiques. Habituellement multiples, les dendrites, toujours très courtes, conduisent l'influx nerveux vers le corps cellulaire. L'axone, toujours unique, parfois très long, conduit l'influx nerveux du corps cellulaire jusqu'à ses cibles.

Les neurones – ou cellules nerveuses – sont anatomiquement et physiologiquement émettrices et conductrices d'influx nerveux. Certains axones sont entourés par une gaine de myéline qui les isole électriquement et augmente considérablement la vitesse de propagation de l'influx nerveux (figure 8). [23]

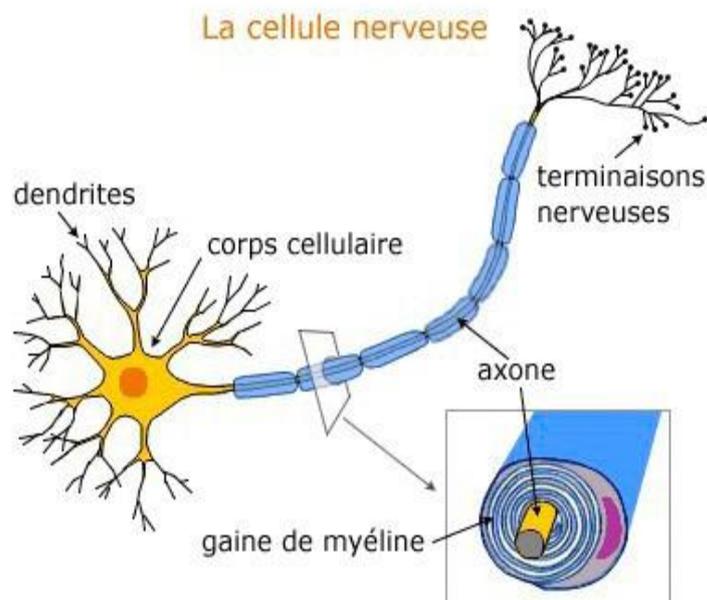


Figure 8 : La cellule nerveuse [23]

L'individu naît avec son stock de neurones et le tissu nerveux s'élabore tout au long de l'enfance. Ce dernier est constitué de tous les corps cellulaires ainsi que de leurs prolongements qui les relient les uns aux autres.

Les réseaux de neurones s'organisent en structures hiérarchisées :

- La première est constituée par le tronc cérébral et le système limbique. Elle a pour rôle de gérer les fonctions internes – rythme cardiaque et respiratoire, fonctions digestives, appétit... – afin de garantir la survie de l'organisme. Les organismes les plus primitifs ne disposent que de cette structure ;
- La seconde est constituée par le thalamus, le cortex, le cervelet, les ganglions de la base et l'hippocampe. Elle traite les aspects spatiaux et temporels et constitue le socle des fonctions intellectuelles et mnésiques. [17]

Chez l'Homme sont recensés également les aires du langage (qui semblent liés à une spécialisation des hémisphères cérébraux) et le fort développement des aires préfrontales (qui semblent liées à l'apparition de la pensée créatrice et de la pensée logique).

### III. C. 2 Au niveau fonctionnel

De nombreuses recherches ont permis de mettre en évidence que le cerveau est constitué de différentes parties et que chacune d'entre elles gère une fonction psychologique particulière. En plus d'être géographiquement définies, chaque segment est spécialisé. [17]

Le rôle du système nerveux central est de recevoir, enregistrer, interpréter les signaux qui parviennent de la périphérie et d'organiser la réponse à envoyer. Les neurones (ou cellules nerveuses) hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. Présent dans toutes les régions du corps, le SN représente un des plus importants moyens de communication de l'organisme. [23]

Certaines pathologies sont liées au dysfonctionnement d'une ou de plusieurs aires cérébrales. Un trouble neurologique résulte donc de la défaillance d'une aire précise ou d'une aire assurant la coordination entre des aires spécialisées.

### III. C. 3 Les impacts du vieillissement

Au cours du vieillissement, une atrophie du cerveau survient. Elle est due à une réduction de la substance blanche (SB) – sans atteinte de l'épaisseur corticale.

La substance grise (SG) correspond aux régions du SNC où s'établissent les contacts entre les neurones et c'est dans cette zone que siègent toutes les synapses du SNC. C'est donc dans la SG que sont reçues, traitées et intégrées les informations. Elle est constituée par le groupement des corps cellulaires neuronaux et de leurs prolongements.

A l'inverse de la SG, la SB ne contient aucun corps cellulaire de neurone et aucune synapse, mais le groupement en faisceaux des axones myélinisés (d'où l'aspect « blanc » donné par la myéline) qui se dirigent vers leur destination dans le cerveau ou le reste du corps. La SB est avant tout un organe de conduction de l'influx nerveux (figure 9). [23]

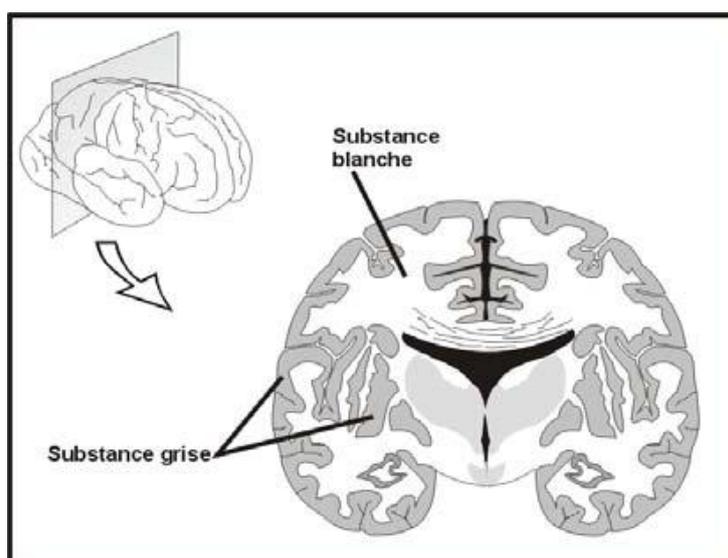


Figure 9 : La répartition de la substance grise et de la SB au sein du SNC [23]

Le vieillissement du système nerveux affecte tous les niveaux hiérarchiques de l'organisation nerveuse. Il se caractérise par la survenue de différents éléments :

- L'apparition de plaques séniles ; lésions entre les corps cellulaires, caractérisées par des prolongements nerveux anormaux ;
- La dégénérescence neurofibrillaire ; lésion à l'intérieur du corps cellulaire, caractérisée par des faisceaux de filaments anormaux qui envahissent les corps cellulaires, perturbant ainsi le bon fonctionnement des noyaux voisins ;
- La diminution de la neuroplasticité et des phénomènes d'apprentissage ;
- La diminution du nombre de dendrites possédées par les neurones, surtout au niveau du cortex préfrontal et de certaines zones de l'hippocampe.

Des différences interindividuelles existent et sont à prendre en compte ; le vieillissement du système nerveux ne s'exprime pas de la même façon chez tous les sujets – sévérité du vieillissement, aires cérébrales touchées. [17]

### **III. D. Effets sur le système cardiovasculaire**

Des modifications structurelles de l'appareil cardiovasculaire ainsi que des modifications fonctionnelles sont liées à l'âge. Quel que soit le niveau d'entraînement physique du sujet, ces altérations sont présentes. Les modifications observées sont moins importantes chez la personne qui n'a aucune maladie coronaire par rapport à celle atteinte de certaines pathologies telles que l'hypertension artérielle, les maladies coronaires ou l'insuffisance cardiaque.

Les principaux effets observés sont les suivants :

- une baisse de l'index cardiaque<sup>8</sup>, progressive dès l'âge de 30 ans. Celle-ci varie selon les individus et leur hygiène de vie ;
- une destruction progressive – par nécrose ou par apoptose – des cardiomyocytes<sup>9</sup> est mise en évidence au cours du vieillissement. Le tissu de conduction est également affecté par cette perte cellulaire ; [10]
- une baisse de la compliance du myocarde et des vaisseaux avec une augmentation des résistances périphériques vasculaires ainsi qu'un épaissement progressif de la paroi ventriculaire gauche – afin de compenser l'augmentation de la post-charge. Il en résulte un remplissage ventriculaire diastolique précoce moins efficace – par défaut du relâchement ventriculaire actif en début de diastole. [24] Toutefois, ce phénomène est contrebalancé grâce à l'augmentation de la systole auriculaire (contraction des oreillettes, à l'origine du remplissage tardif des ventricules) mais aussi par l'intermédiaire d'une diminution de

---

<sup>8</sup> L'index cardiaque correspond au débit cardiaque (volume de sang expulsé par les ventricules en une minute) reporté à la surface corporelle. Il s'exprime alors en litres par minute et par mètre carré.

<sup>9</sup> Cellules musculaires du cœur.

l'accélération cardiaque en réponse à l'effort. Le débit cardiaque est donc longtemps préservé.

Des altérations des mouvements du calcium à travers la paroi du réticulum endoplasmique (RE) contribuent à la dysfonction diastolique – ceci étant en corrélation avec l'utilisation des inhibiteurs calciques dans la prise en charge de ces troubles [25] ;

- une atteinte de la paroi artérielle avec une baisse de la compliance artérielle, des modifications structurelles de l'élastine avec rigidification du collagène, une altération de la vasomotricité artérielle – expliquant ainsi l'incidence élevée d'hypertension artérielle (HTA) avec l'avancée en âge, due principalement à une élévation de la pression artérielle systolique supérieure à celle de la pression artérielle diastolique (augmentation de la différentielle) ;
- une diminution de la réponse à une stimulation bêta-adrénergique et une altération du baroréflexe. Ainsi, la fréquence cardiaque d'une personne âgée face à l'effort n'augmente pas autant de celle d'un sujet jeune ;
- une activité procoagulante accrue est un risque potentiel augmenté de survenue de thrombose. Les facteurs fibrinolytiques et anticoagulants (protéine C et antithrombine III), quant à eux, ne sont pas modifiés au cours du processus de vieillissement. [10]

### **III. E. Vieillessement de l'appareil respiratoire**

Au cours du vieillissement, la fonction respiratoire est altérée. La compliance respiratoire et thoracique ainsi que le volume des muscles respiratoires diminuent. En effet, le rachis peut être atteint par une cyphose<sup>10</sup> et la mobilité de cage thoracique est réduite. Par ailleurs, l'efficacité du diaphragme ainsi que celle des muscles intercostaux sont également mise en cause ; elles diminuent chez le sujet âgé. Les alvéoles pulmonaires, quant à elles, subissent une perte d'élasticité.

Le rapport « volume expiré par unité de temps sur volume expiratoire maximum par seconde » est réduit avec l'âge lui aussi. L'espace mort respiratoire augmente suite à la dilatation de l'arbre trachéo-bronchique et atrophie des muqueuses. La pression partielle en oxygène du sang artériel ( $\text{PaCO}_2$ ) et la capacité de diffusion de l'oxygène diminuent progressivement avec l'âge. Les perturbations du rapport ventilation/perfusion induisent hypoxie et baisse des réserves respiratoires chez la majeure partie des personnes âgées. [10]

L'ensemble des éléments qui constituent le système respiratoire est donc grandement affecté par le vieillissement. Il est donc facile de comprendre pourquoi ce système fait l'objet d'une attention particulière dans le suivi des sujets âgés. Il convient de noter qu'il existe une altération des performances du système

---

<sup>10</sup> La cyphose est une déformation de la colonne vertébrale à convexité dorsale postérieure.

immunitaire avec l'âge et que ce phénomène augmente d'autant plus le risque de survenue de complications pulmonaires.

### **III. F. Conséquences au niveau de l'appareil digestif**

L'appareil digestif est touché à tous les niveaux par le phénomène du vieillissement. Au niveau bucco-dentaire, une diminution importante du flux salivaire est constatée.

Plus bas dans le système, une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques est mise en évidence.

Au niveau du foie, le débit sanguin diminue avec l'âge.

Concernant le transit intestinal, celui-ci est ralenti – diminution du péristaltisme – ayant alors pour conséquence ballonnement abdominal et constipation. Par ailleurs, déshydratation et sous-alimentation sont des phénomènes fréquemment présents chez le sujet âgé, phénomène amplifiant d'autant plus les problèmes de transit précédemment cités.

Au niveau hépatique, le vieillissement induit diminution de la masse et du débit. [10]

### **III. G. Effets sur la fonction rénale**

Les modifications rénales sont aussi bien anatomiques que physiologiques. Une diminution progressive de la masse fonctionnelle est mise en évidence, baisse notable entre l'âge de 50 et 80 ans avec une diminution de 20% chez la femme et de 10% chez l'homme. Le débit sanguin rénal chute également, de 10% par décennie à partir de 40 ans. Il s'en suit une perte du nombre de glomérules fonctionnels (figure 10), autrement dit une réduction néphronique (jusqu'à 40% des glomérules en moins, perte variable d'un individu à l'autre) ainsi qu'une diminution du débit de filtration glomérulaire (baisse de 0,5 à 1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en moyenne par an à partir de 50 ans) : les capacités d'élimination du rein étant alors limitées. [26] En effet, un sujet âgé de 20 ans a une clairance à la créatinine qui est double de celle d'un sujet âgé de 80 ans.

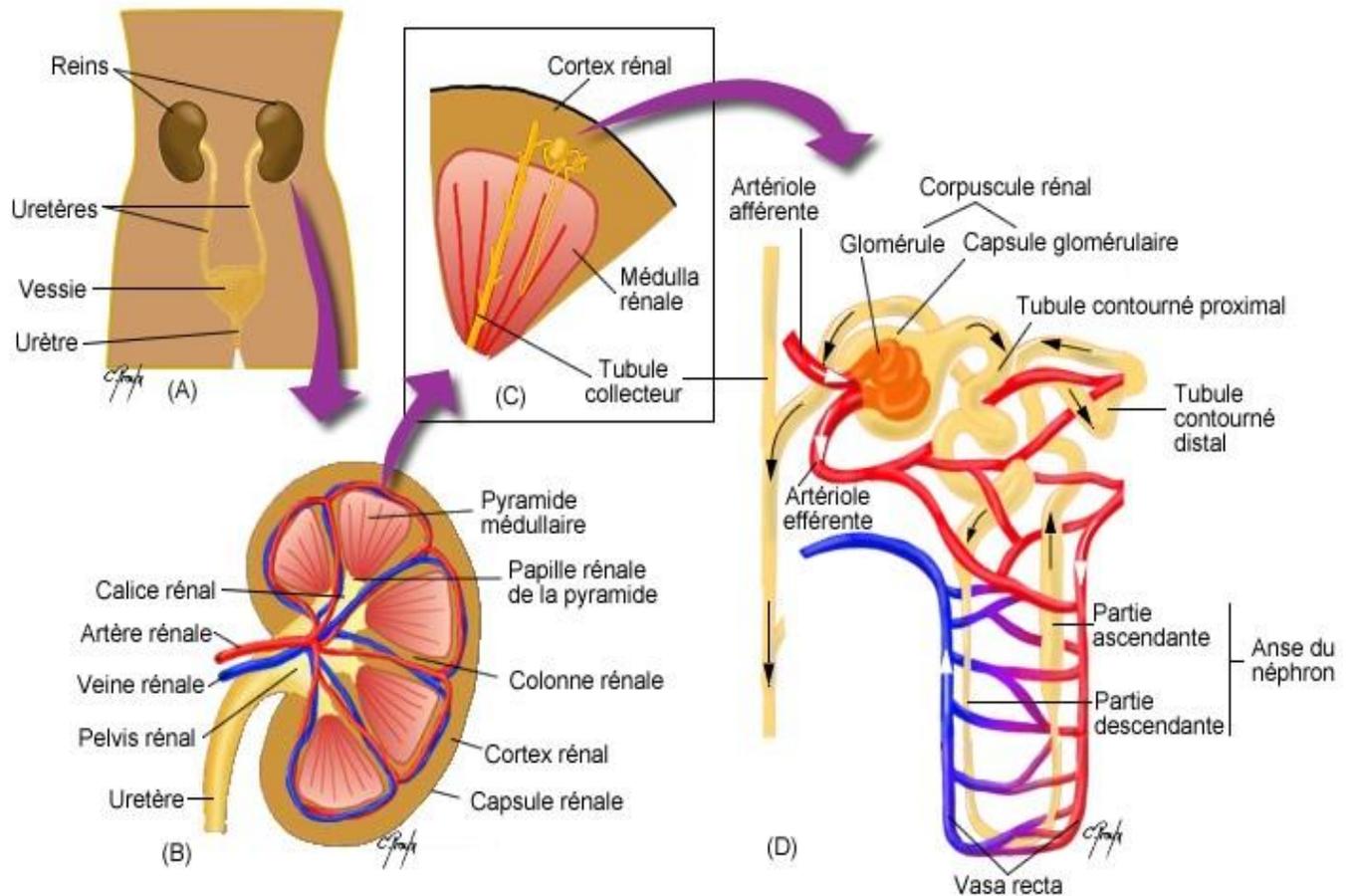


Figure 10 : La physiologie rénale

La fonction tubulaire, quant à elle, est aussi touchée : une baisse des capacités de dilution et de concentration des urines est mise en évidence avec l'avancée en âge. Certaines études mènent toutefois à associer ces phénomènes au cumul de différents facteurs tels que les facteurs infectieux, immunologiques, toxiques... plutôt qu'au vieillissement en lui-même.

Toutefois, BRENNER B. évoque dès 1974 la théorie d'hyperfiltration. En effet, il met en évidence le fait que les néphrons subsistants sont capables de conserver, via divers processus hémodynamiques ainsi qu'une hypertrophie structurale, le débit de filtration glomérulaire global. Malgré cela, les pressions exercées dans les glomérules restants étant trop importantes et induisant des scléroses, ce phénomène s'épuise et s'avoue inefficace sur le long terme.

En outre, le rein étant un organe richement vascularisé, toute anomalie cardiovasculaire – telle que l'HTA – aura un impact sur un système néphrologique. L'ensemble des modifications peut également être aggravé par certaines pathologies, le diabète par exemple. [26]

Ainsi, chez le sujet âgé, toute initialisation de traitement doit tenir compte :

- du potentiel de néphrotoxicité de chaque spécialité ;
- du risque de modifications pharmacologiques des médicaments (accumulation de spécialité à élimination urinaire par exemple)

### **III. H. Vieillessement de l'appareil reproducteur**

La diminution de sécrétion des hormones est progressive avec l'âge. Chez l'homme, les taux de testostérone et d'estrogènes sont touchés, quant à la spermatogenèse, elle persiste. Chez la femme il s'agit d'une baisse du taux d'estrogènes et de l'apparition de la ménopause – disparition des cycles menstruels, régression spontanée de l'utérus et des glandes mammaires.

Le statut hormonal, ainsi que les éléments psychologiques, sociaux et culturels, sont l'ensemble des facteurs qui expliquent en quoi le vieillissement des fonctions sexuelles est variable d'un individu à l'autre.

### **III. I. Atteinte de l'appareil locomoteur**

Trois grandes atteintes musculaires, amplifiées avec l'âge, ont des répercussions sur l'appareil locomoteur. Il s'agit :

- d'une diminution de la masse musculaire – sarcopénie – et remplacement par du tissu graisseux ;
- d'une diminution de la force musculaire ;
- d'une atrophie des fibres musculaires, notamment de type II (fibres dites « rapides », produisant une force immédiate), aboutissant au vieillissement des muscles.

Au fur et à mesure du temps, tous les muscles de l'organisme s'atrophient. Entre l'âge de 30 ans et celui de 70 ans, le poids total des muscles diminue de moitié.

Le vieillissement n'est pas seul responsable de cette atteinte musculaire, des facteurs nutritionnels (carence alimentaire par exemple) ainsi que de la sédentarité y sont souvent associés et sont à prendre en compte.

Par ailleurs, le cartilage articulaire (plus précisément sa composition) est également atteint. En effet, la composition en glycosaminoglycanes est modifiée avec le temps, le contenu en eau diminue ainsi que le nombre de chondrocytes ; il s'en suit une altération des propriétés mécaniques de l'articulation. Les ligaments se calcifient, s'ossifient, aggravant ainsi les troubles articulaires.

Bien que l'apparence soit conservée, une atteinte osseuse est mise en évidence ; notamment la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) ainsi que celle de la résistance mécanique de l'os ; tout ceci ayant des répercussions sur la locomotion. Le déséquilibre de réabsorption du calcium ainsi que la porosité et la fragilité notables du tissu osseux amènent au phénomène d'ostéoporose voire à des

complications telles que les fractures - fémorales, vertébrales... (figure 11). Lors du positionnement d'un patient, il convient de tenir compte de l'ensemble de ces événements afin d'en limiter les conséquences.

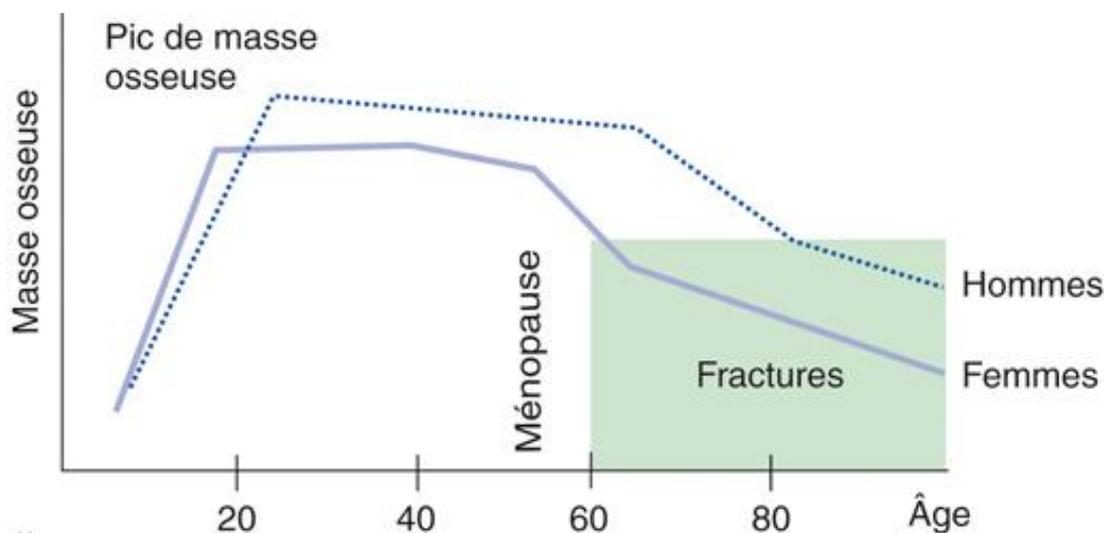


Figure 11 : Evolution de la masse osseuse avec l'âge [27]

Il existe par ailleurs une accélération post-ménopausique de la perte osseuse caractérisée par une perforation des travées osseuses, un excès de résorption, une réduction de l'apoptose des ostéoclastes et une croissance accrue de ces derniers – *a contrario* pour les ostéoblastes. [10]

Le phénomène de vieillissement peut être désigné comme responsable de la réduction de la taille d'un sujet au cours du temps. Elle commence aux alentours de la cinquantaine et touche plus particulièrement les femmes. Cet événement correspond à l'amincissement des vertèbres dorsolombaires aboutissant alors au raccourcissement de la colonne vertébrale (de 1,2 à 5 centimètres) ainsi qu'à une accentuation de la courbe naturelle – la cyphose.

La personne âgée aura alors tendance à plier les genoux et se pencher vers l'avant afin de maintenir son centre de gravité, tout ceci pour préserver son équilibre, déjà atteint par les modifications au niveau de l'oreille interne vues précédemment.

### III. J. Vieillissement cutané et effet sur les phanères

Le relâchement du tissu élastique, l'épaississement fibreux du derme, l'aplanissement de la jonction dermo-épidermique ainsi que la diminution du nombre de mélanocytes définissent le vieillissement cutané. L'épiderme se renouvelle plus lentement : la durée du cycle dépasse les 30 jours chez le sujet de plus de 50 ans (contre 20 jours chez le sujet jeune).

Les zones les plus exposées aux rayonnements ultraviolets – les zones découvertes – sont d'autant plus affectées par l'ensemble de ces événements. La viscoélasticité de la peau est altérée également, résultat d'un déficit en acide hyaluronique et en son récepteur CD44. En outre, une perte importante d'élastine apparaît avec l'avancée en âge, entraînant baisse de tonicité de la peau.

Il en résulte donc une peau plus pâle, qui comporte des ridules et des rides, et qui présente un aspect en papier de soie (derme aminci).

Ainsi, tous ces phénomènes permettent d'expliquer les diminutions de capacité de cicatrisation, des fonctions de barrière de la peau et de la production de la vitamine D retrouvées de façon importantes chez le sujet âgé.

Une sécheresse cutanée est également mise en évidence. Celle-ci est due à une réduction de l'activité des glandes sudoripares, des glandes sébacées, des glandes eccrines et apocrines.

Concernant les phanères (ongles, poils, cheveux), leur croissance est ralentie avec l'âge. Ces répercussions sont variables d'un individu à l'autre et dépendent de certains facteurs tels que le sexe ou les taux hormonaux.

Les cheveux deviennent généralement grisonnants, résultat d'une diminution du nombre de mélanocytes. [10]

### **III. K. Impact sur le système immunitaire**

Les réponses immunitaires à médiation cellulaire, notamment celles impliquant les lymphocytes T, sont diminuées au cours du vieillissement. Les cellules « naïves » voient leur quantité s'amoinrir en comparaison avec celles ayant déjà eu un contact avec l'antigène.

Certaines productions d'interleukines (IL) sont affectées par le vieillissement : diminution de celles d'IL-2 et d'IL-4 – ainsi que le nombre de récepteurs associés – et augmentation de la production d'IL-6.

La réponse immunitaire humorale, quant à elle, est préservée chez le sujet âgé.

Il convient également de préciser que les modifications observées sont le plus souvent corrélées à des conséquences de facteurs externes tels que médicaments, pathologies associées, alimentation, exercice physique.

Concernant la vaccination du sujet âgé, elle reste efficace même s'il faut toutefois noter que les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez les sujets plus jeunes. [10]

### **III. L. Modifications biologiques**

Les valeurs biologiques normales sont modifiées avec l'avancée en âge. Toutefois les données peuvent être variables, en fonction du groupe de population référent. [28]

#### **III. L. 1 Paramètres hématologiques et statut en fer**

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), aucune remise en question des valeurs établies pour les sujets jeunes n'est à faire pour les sujets âgés. La prise de médicaments ou les états pathologiques expliquent les éventuelles variations de l'hémogramme dans cette tranche d'âge.

Il est alors potentiellement retrouvé :

- la vitesse de sédimentation (VS) augmentée ;
- le temps de Quick légèrement augmenté.

S'il existe une anémie, il convient de réaliser un bilan pour en trouver l'origine.

Les autres marqueurs varient peu avec l'avancée en âge ; toute variation de ces derniers est sans retentissement clinique.

Au cours du vieillissement, les réserves en fer augmentent tandis que le fer sérique reste inchangé et que la capacité de fixation à la transferrine est diminuée. [28]

#### **III. L. 2 Paramètres biochimiques**

Avec l'avancée en âge, une réduction s'observe pour les valeurs de la calcémie et de la phosphorémie ; les taux pour les autres électrolytes sont quant à eux peu ou pas modifiés.

Secondairement à la baisse de masse musculaire, la production de la créatinine est diminuée avec l'âge. Le taux de créatinine plasmatique n'est néanmoins pas affecté du fait de la réduction néphrotique et ainsi d'une baisse de son élimination rénale. La clairance à la créatinine, quant à elle, diminue de façon sérieuse.

La diminution régulière du nombre de glomérules et ainsi celle de la filtration glomérulaire, mise en évidence au cours du vieillissement, engendre une augmentation graduelle de l'urée plasmatique.

Une hypoalbuminémie est mise en évidence avec l'avancée en âge, toutefois le vieillissement n'est pas la seule explication d'un tel phénomène ; en effet, la préalbuminémie diminue également et laisse penser à une contribution de malnutrition ou de syndrome inflammatoire. [28]

#### **III. L. 3 Marqueurs métaboliques et hépatiques**

Au cours du vieillissement, transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine plasmatiques ne varient pas.

La glycémie postprandiale augmente significativement avec l'âge tandis que celle à jeun n'augmente que légèrement. En effet, une résistance à l'insuline est mise en évidence, expliquant ainsi élévation de l'insulinémie et de la glycémie postprandiale. La cholestérolémie, particulièrement la fraction LDL, augmente avec l'âge. Une stabilisation est ensuite observée au-delà de 70 ans. Concernant les triglycérides, le taux s'élève chez la femme après la ménopause et reste inchangé chez l'homme. [28]

De nombreuses variations des taux hormonaux sont mises en évidence chez le sujet âgé. (tableau 3)

<u>Marqueur biologique</u>	<u>Effet du vieillissement</u>
testostérone	↘
œstradiol	↘
FSH	↗
LH	↗
parathormone	↗
insuline	↗
TSH	↔
aldostérone	↔
cortisol	↔

Tableau 3 : Effets du vieillissement sur les valeurs hormonales de référence [28]

#### III. L. 4 Gazométrie sanguine

En ce qui concerne les gaz du sang artériel, ils ne subissent pas de modifications avec l'avancée en âge. La PaO<sub>2</sub>, quant à elle, diminue d'environ 3mmHg par tranche de 10 ans. Toutefois, à compter de l'âge de 75 ans, une stabilité de la PaO<sub>2</sub> s'installe.

#### III. L. 5 Conclusion

Chez le sujet âgé, des problèmes d'interprétation peuvent exister face à des valeurs biologiques perturbées. Par manque d'études dans cette population, la fiabilité des valeurs de référence est incertaine.

Il convient ainsi de :

- favoriser la clinique ;
- faire appel aux examens biologiques pour confirmer une suspicion ;
- comparer les résultats biologiques obtenus aux résultats précédents du même patient.

<b>Fonctions</b>	<b>20 ans</b>	<b>40 ans</b>	<b>60 ans</b>	<b>80 ans</b>
Rapidité de la transmission nerveuse	100	98	95	92
Filtration intestinale	100	92	86	78
Efficacité des battements cardiaques	100	90	80	75
Volume pulmonaire utile	100	85	78	60
Capacité respiratoire maximale	100	84	62	40

*Tableau 4 : Diminution moyenne des fonctions corporelles avec l'âge [10]*

En dehors de toute pathologie, il existe donc bel et bien des modifications des systèmes physiologiques liés à l'âge (tableau 4).

## **IV. VIEILLISSEMENT ET MALADIES**

---

### **IV. A. Santé et vieillissement**

La perte fonctionnelle des organes apparaît lors du processus du vieillissement. L'allongement de la durée de la vie s'accompagne donc d'un risque accru de survenue de maladies et d'une augmentation des comorbidités.

Les maladies cardio-vasculaires, les maladies ophtalmologiques, les maladies ostéo-articulaires, les maladies endocriniennes et métaboliques comptent parmi les pathologies les plus fréquentes chez le sujet âgé. Il faut aussi prendre en compte la fragilité importante de cette tranche de population, de plus en plus dépendante avec l'âge. Enfin, l'amélioration de la qualité de vie voit une émergence des maladies de démences, en particulier la maladie d'Alzheimer ; en effet, les sujets atteints, mieux encadrés et pris en charge, vivent plus longtemps malgré la maladie. [29]

### **IV. B. Dépendance et démence**

#### **IV. B. 1 Les dépendances**

Une altération mentale et/ou physique entraînant une incapacité à effectuer des activités de la vie courante caractérise la dépendance. Il est alors nécessaire de faire appel à un tiers pour l'accomplissement de ces tâches.

Les besoins de chaque personne dépendante sont différents : origine, nature et degré de la perte d'autonomie sont à prendre en compte – et évalués par détermination du GIR<sup>11</sup>. Un accroissement de cette population est mis en évidence ces dernières années ; le sexe féminin semble le plus concerné. [29]

#### **IV. B. 2 Les démences**

Les études de prévalence de la démence type Alzheimer chez le sujet âgé démontrent que celle-ci tend à augmenter dans les années à venir et ce pour les deux sexes. [29]

Ce phénomène est attribuable d'une part à l'allongement de l'espérance de vie et d'autre part au développement des connaissances dans le domaine neuropsychologique. [30] Lorsque l'atteinte du sujet est légère à modérée, le maintien à domicile de la personne est possible dans la majorité des cas. Pour les atteintes plus sévères, plus d'un tiers des sujets restent tout de même au domicile. [29]

---

<sup>11</sup> La grille AGGIR (Autonomie, Gérontologie Groupe Iso-Ressources) est l'outil d'évaluation du degré de dépendance des sujets âgés. Elle permet de définir à quel groupe – GIR 1 à GIR 6 – appartient le sujet grâce à un questionnaire portant sur les tâches de la vie courante.

Malgré l'amélioration des prises en charge au cours des dernières années, les démences restent responsables de complications associées – en lien avec la dépendance induite – et de nombreux décès.

Les démences, les dépendances, sont aujourd'hui de plus en plus fréquentes, et induisent elles-mêmes d'autres pathologies, en particulier par l'intermédiaire de la dénutrition. L'adaptation et l'anticipation des besoins médico-sociaux et sanitaires à l'évolution de la proportion des personnes âgées sont nécessaires. Il est également primordial de mieux comprendre le vieillissement afin de mieux l'affronter. [29]

## **IV. C. Maladies chroniques**

### **IV. C. 1 Cancers**

Le cancer du sein, le cancer de la prostate et celui du côlon sont les trois principaux cancers retrouvés chez les personnes âgées.

Le dépistage du cancer du sein se fait par l'intermédiaire de mammographie réalisée de façon bisannuelle. De plus, une palpation des seins lors de chaque bilan médical est préconisée.

Chez l'homme de plus de 65 ans, le cancer de la prostate est très fréquent. D'évolution plus lente, il répond particulièrement bien aux traitements. En cas de signes suspects – touché rectal révélant une augmentation du volume de la prostate, besoin fréquent d'uriner – il convient de doser les antigènes spécifiques prostatiques (PSA) voire de réaliser une échographie de la prostate.

La recherche de sang dans les selles est la base du dépistage du cancer du côlon.

La prévention des cancers, quel que soit l'âge du sujet, passe essentiellement par des règles simples. L'absence d'activité physique et l'obésité semblent constituer des facteurs de risque pour ces cancers. L'alimentation du sujet doit répondre à certains critères : éviter les matières grasses d'origine animale et privilégier l'origine végétale, éviter les aliments trop riches en matières grasses et en calories. Il en est de même pour l'activité physique qui joue un rôle fondamental ; 30 minutes de marche trois fois par semaine par exemple, mais celle-ci ne doit pas être excessive. [31]

### **IV. C. 2 Maladies cardio-vasculaires**

La fréquence et la gravité des maladies cardio-vasculaires augmentent avec l'âge. La mesure de la tension artérielle est préconisée au moins une fois par an. En effet, celle-ci tend à augmenter avec l'avancée en âge et une thérapeutique doit alors être mise en place. Les habitudes de vie – tabagisme, alcool, obésité, sel – peuvent amplifier ce phénomène. [31]

### **IV. C. 3 Affections bactériennes et virales**

La baisse des défenses immunitaires chez le sujet âgé explique le nombre accru d'affections bactériennes et virales retrouvées.

Il convient donc d'éviter d'exposer la personne de plus de 65 ans à des contaminations bactériennes – alimentaires notamment – et de vacciner chaque sujet contre la grippe et le pneumocoque. [31]

## **IV. D. Maladies iatrogènes**

### **IV. D. 1 Généralités**

Les manifestations pathologiques définies imputables à un acte médical ou à l'administration de médicaments sont qualifiées de « iatrogènes ».

L'existence chez le sujet âgé, d'une diminution de la tolérance aux médicaments est un phénomène connu. Une divergence de la réaction aux médicaments est constatée avec l'avancée en âge. Il convient donc d'être vigilant dans la mise en place d'une thérapeutique chez cette catégorie de patient. [32]

### **IV. D. 2 Effets de quelques médicaments**

#### ***a) Hormonothérapie substitutive chez la femme***

L'hormonothérapie substitutive peut présenter des inconvénients tels qu'une augmentation du risque d'induire un cancer du sein. Néanmoins, les bénéfices apportés par la molécule contrebalancent nettement ce risque. En effet, une diminution significative de l'ostéoporose est démontrée. [31]

#### ***b) Psychotropes***

Chez le sujet âgé, les neuroleptiques peuvent induire une hypotension artérielle à prédominance orthostatique.

Les barbituriques, quant à eux, entraînent des effets déprimeurs centraux au niveau du système respiratoire. Troubles de la mémoire et confusion peuvent également être retrouvés. Il est donc préférable d'éviter l'utilisation de barbituriques chez la personne âgée – moindre élimination urinaire et altération du catabolisme hépatique. Enfin, avec l'âge avancé, la prise d'anxiolytiques reste bien tolérée. Une diminution de posologie semble tout de même préconisée. [32]

### *c) Anticoagulants*

Les anticoagulants sont à utiliser avec une grande précaution chez la personne âgée (excrétion rénale, hypoprotéinémie, formation de caillots).

Il existe en outre, une diminution de l'apport alimentaire en vitamines K.

A partir d'un certain âge, les complications hémorragiques sont plus fréquentes ; dues à l'existence de différentes lésions organiques. Il est alors nécessaire de diminuer les posologies – de l'ordre de la moitié de celle d'un adulte jeune. [32]

### *d) Hypoglycémiantes*

Les sulfamides hypoglycémiantes à excrétion rénale sont à utiliser avec précaution chez le sujet âgé. Ce dernier, souvent malnutri ou dénutri, présente d'autant plus de risques de faire une hypoglycémie dont les symptômes sont multiples – vertiges, troubles de la vision, fatigue, pâleur notamment. [32]

### *e) Analgésiques et anti-inflammatoires*

Les antalgiques les plus utilisés chez le sujet âgé sont généralement ceux du palier I. L'emploi des salicylés doit se faire avec précaution ; des conséquences graves, telles que les hémorragies digestives, peuvent être induites. [32]

## **IV. E. Etudes et stratégies**

La prévalence des maladies chroniques augmente avec l'âge. Des études montrent toutefois l'existence d'un vieillissement « idéal » chez certains sujets ; un vieillissement sans pertes fonctionnelles excessives. Certaines fonctions persistent très longtemps et de manière efficace jusqu'à un âge avancé, alors que d'autres déclinent très vite. [15]

De plus, pratiquer des bilans médicaux réguliers permet un dépistage prématuré des affections et ainsi de les prendre en charge précocement. [31]

## **v. PROCESS DU VIEILLISSEMENT**

---

Pour tenter d'expliquer le vieillissement, le gérontologue russe Zhores Medvedev a mis au point plus de 300 théories. Toutefois, celles-ci se portent en majorité sur les mécanismes de sénescence et non sur les réelles causes.

Chez l'Homme, plus particulièrement, le vieillissement est un phénomène graduel, commençant dès la naissance, et étant complexe et multifactoriel ; facteurs biologiques, physiologiques et sociaux sont en cause. Ceux-ci peuvent être intrinsèques (origine génétique) ou extrinsèques (propre à la vie de chaque individu). Le processus du vieillissement est donc un phénomène qui peut être appréhendé à différents niveaux.

La longévité montre un aspect héréditaire jusqu'à un certain point. La recherche des gènes impliqués dans les processus du vieillissement progresse. Un prix Nobel a d'ailleurs été décerné en 2009 à ce sujet. Il a également été mis en évidence que l'environnement – au sens large du terme, climatique, alimentaire, hygiénique, socio-culturel et écologique – joue un rôle non négligeable dans le processus du vieillissement. Le rôle important des facteurs extrinsèques est aussi démontré : conditions de vie, conditions de travail, évolution de l'habitat et aussi les progrès de la médecine. [8]

### **V. A. La biologie**

#### **V. A. 1 Facteurs génétiques**

Différentes études ont montré l'existence de relations entre certains facteurs génétiques et vieillissement. L'impact de l'héritabilité de la longévité est toutefois variable selon les études (de 0 à 89%) ; confirmant la complexité des recherches à ce sujet.

La régulation de la longévité semble reposer sur l'action de nombreux gènes qui contrôlent la résistance aux stress et implique différentes voies de signalisation. Des études ont mis en évidence l'implication des voies de signalisation de l'insuline, anti-stress et de l'IGF-1.

De plus, certains génotypes sont plus fréquemment retrouvés chez le sujet centenaire, évoquant que longévité plus grande et terrain génétique particulier sont liés. En effet, les sujets ne sont pas égaux devant le vieillissement, et certains génomes résistent mieux que d'autres aux effets du temps. [10]

Le déclin des fonctions organiques au cours du vieillissement n'est toutefois pas génétiquement codé. [33] A ce jour, aucun gène n'a été trouvé directement lié ou impliqué dans le vieillissement physiologique chez l'Homme. [10]

**a) Axe GH/IGF-1/insuline : modèle *Caenorhabditis elegans***

L'étude du petit nématode, *C. elegans*, a permis une nette progression dans l'étude du vieillissement. En effet, la mutation de certains gènes dans cette espèce entraîne un allongement de la durée de vie du sujet – via une sous-régulation de la protéine correspondante. Il s'agit ici plus particulièrement du gène DAF-2, homologue ancestral du récepteur de l'insuline ainsi que de celui de l'IGF-1. L'activation d'une cascade de protéines kinases (PDK-1 et SGK-1) fait suite à la liaison de molécules « insulin-like » au récepteur DAF-2. Ces protéines kinases contrôlent le facteur de transcription DAF-16. [10]

Une translocation de DAF-16 dans le noyau est mise en évidence en cas de mutation de DAF-2, modulant alors la transcription de certains gènes codant pour des superoxydes dismutases, catalases, enzymes de réparation de l'ADN... Les mutations de gènes dans cette voie de signalisation expliquent l'augmentation de la durée de vie de *C. elegans*. [34]

**b) Axe GH/IGF-1/insuline : modèle mammifère**

L'inactivation totale du récepteur IGF-1 – promoteur de la croissance somatique – ne semble pas viable chez le mammifère. En effet, des études effectuées chez la souris révèlent qu'une telle inactivation entraîne un retard sévère de développement fœtal ainsi qu'un décès à la naissance par insuffisance respiratoire. Les souris ayant une atteinte du récepteur IGF-1, sans inactivation totale, montrent elles-aussi un retard de croissance. Elles ont cependant une fertilité, une nutrition, une activité physique et un métabolisme énergétique normaux ; elles sont donc viables.

La voie de signalisation de l'IGF-1, faisant partie de l'axe somatotrope, relaie des effets de la GH. Dans ce dernier cas, la durée de vie de l'animal semble donc augmentée de l'ordre de 26%. Deux neuropeptides régulent la sécrétion de la GH : la somatolibérine (qui la stimule) et la somatostatine (qui l'inhibe). La ghréline, hormone située dans l'estomac, la stimule elle-aussi. Lors de la puberté, les stéroïdes sexuels exercent une action sur l'hypothalamus : la sécrétion de GH est alors augmentée.

L'état nutritionnel joue également un rôle dans la production d'IGF-1 : une restriction calorique ou protidique entraîne une baisse des concentrations d'IGF-1 sérique.

Les études sur la relation axe somatotrope et durée de vie sont incomplètes et difficiles à interpréter chez l'Homme. Dans la population centenaire, de faibles taux d'insulinémie plasmatique sont fréquemment mis en évidence, et ainsi associés à une mortalité retardée. Par ailleurs, chez le sujet âgé, certains polymorphismes du gène IGF-1R sont surreprésentés, notamment le variant Ala-37-Thr – situé dans le domaine de liaison de l'IGF-1R à son ligand. [34]

## **V. A. 2 Instabilité du génome par sommation dans le temps de lésions de l'acide désoxyribonucléique**

La fréquence des altérations de l'ADN – mutations ponctuelles, réarrangements, perte de séquence, changement dans le nombre de chromosomes – et des anomalies de sa réparation augmente avec l'avancée en âge.

L'influence des facteurs intrinsèques et extrinsèques semble expliquer un nombre d'anomalies d'autant plus important retrouvé dans l'ADN mitochondrial.

L'ensemble de ces lésions aboutit au fil du temps à une instabilité du génome ainsi qu'à une extinction de certains gènes : ces derniers sont alors dits « silencieux », notamment par l'adjonction d'un groupe méthyl sur les bases de l'ADN. La cellule, suite à l'ensemble de ces phénomènes, voit son environnement protéique modifié et son fonctionnement altéré. Elle peut être déviée vers un processus pathologique tel que le développement de cancer ou vers un processus de vieillissement. Nonobstant, les études menées sur ce procédé d'instabilité du génome par sommation dans le temps de lésions de l'ADN ne permettent pas de prédire à quel point la durée de vie d'une espèce s'en trouverait alors perturbée, elles suggèrent en effet des altérations génétiques plus programmées. [10]

## **V. A. 3 Radicaux libres et stress oxydatif**

Les termes « radicaux libres », « stress oxydant » et « antioxydants » sont de plus en plus incriminés pour tenter d'expliquer le processus du vieillissement et ses approches thérapeutiques. [35]

Le stress oxydant est caractérisé par toute atteinte cellulaire et tissulaire par des molécules oxydantes. Il est issu, en effet, d'une rupture d'équilibre entre pro-oxydants, producteurs d'espèces radicalaires et antioxydants, en faveur des premiers. Ainsi, ce stress oxydant résulte soit de l'affaiblissement des défenses anti-radicalaires de l'organisme soit d'une surproduction d'espèces radicalaires. [36]

### ***a) La formation des radicaux libres***

Les électrons, contenus dans la matière, sont stabilisés en s'associant en paires ou en couple. Un radical libre définit tout corps contenant un ou plusieurs électrons célibataires ; la matière – en particulier l'électron seul – est alors très réactive. [35]

Les radicaux libres, espèces très réactives capables d'endommager les molécules d'ADN, sont formées lors du cycle métabolique de l'oxygène et de la respiration. [34]

En effet, l'oxygène présente naturellement deux électrons célibataires sur la couche périphérique ; cette atome n'est que peu stable. Il va chercher à s'oxyder – prendre un électron aux composés qui l'entoure afin de constituer une paire. Ces derniers sont alors instables à leur tour. [35]

Les mitochondries, le réticulum endoplasmique et les peroxysomes sont les principaux sites de production des espèces réactives de l'oxygène (ERO), espèces chimiques dérivant du dioxygène (O<sub>2</sub>). [34]

Les mitochondries sont entourées de deux membranes : une membrane interne entourant la matrice mitochondriale et une membrane externe délimitant l'espace intermembranaire. Via la chaîne respiratoire, l'essentiel de la production énergétique de la cellule est apporté par les mitochondries. [37]

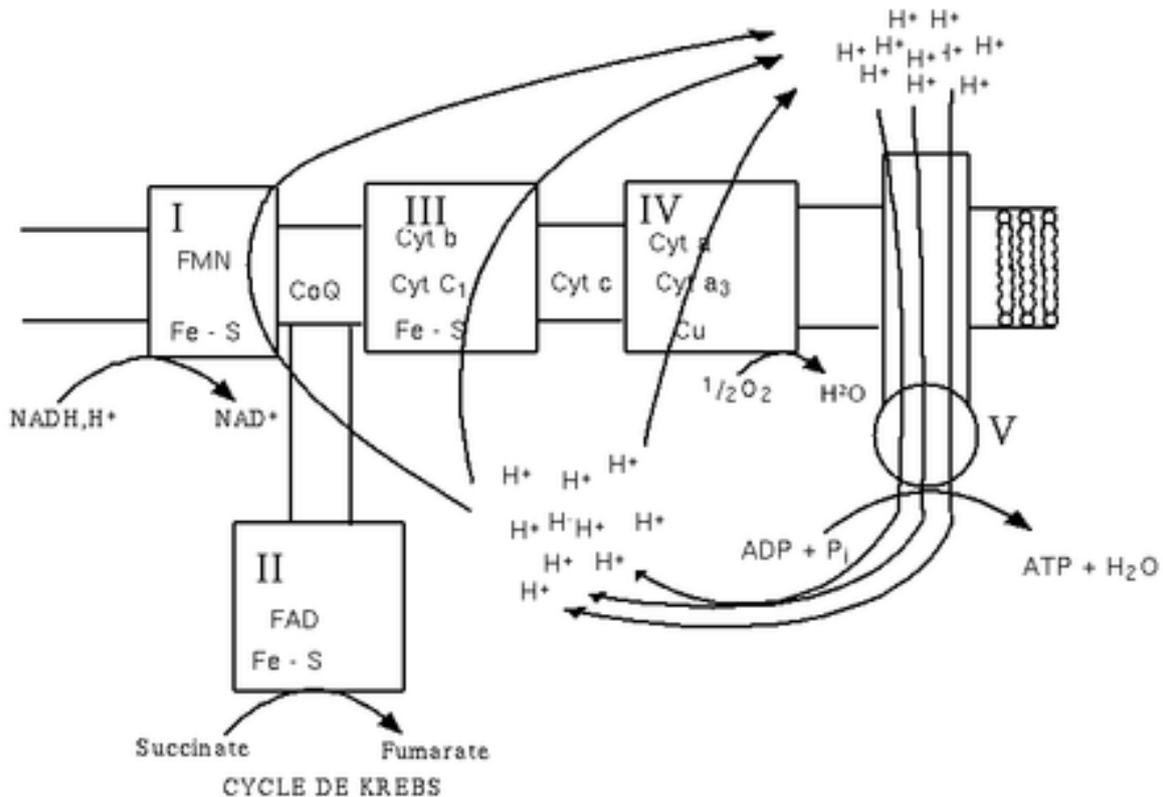


Figure 12 : Complexes de la chaîne respiratoire

Cinq complexes multiprotéiques, numérotés de I à V forment la chaîne respiratoire mitochondriale. La  $\beta$ -oxydation des acides gras et le cycle de Krebs génèrent le NADH et le FADH<sub>2</sub>. Ces derniers transfèrent leurs électrons à la chaîne respiratoire – respectivement au complexe I et au complexe II – ; les cofacteurs oxydés (NAD<sup>+</sup> et FAD), nécessaires pour la poursuite de nouveaux cycles, sont ainsi régénérés. Les électrons sont alors transférés successivement au coenzyme Q, au complexe III, au cytochrome c et enfin au complexe IV, où ils se combinent avec l'oxygène et des protons pour former de l'eau. Ce transfert des électrons le long de la chaîne respiratoire permet la constitution du potentiel de membrane mitochondrial nécessaire à la synthèse d'ATP au niveau du complexe V – formé de deux sous-unités, F<sub>0</sub> (canal à protons enchassé dans la membrane interne mitochondriale) et F<sub>1</sub>.

L'éjection de protons (issus de cofacteurs réduits) depuis la matrice mitochondriale jusqu'à l'espace intermembranaire intervient au niveau de trois sites de couplage – les complexes I, III et IV. Il en résulte la création d'un potentiel électrochimique important de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale. Non seulement ce potentiel est indispensable à la synthèse d'ATP mais aussi à la réalisation d'échanges ioniques ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ).

La majorité des électrons transférés migrent sans encombre le long de la chaîne respiratoire jusqu'au cytochrome c oxydase déclenchant la formation de molécules d'eau. Néanmoins, une minorité des électrons réagit avec l'oxygène plus en amont de la chaîne, aboutissant à la formation d'anions superoxyde et diverses espèces réactives de l'oxygène. [37] Le radical superoxyde est formé par l'ajout d'un unique électron sur le dioxygène<sup>12</sup>. Le peroxyde d'hydrogène, quant à lui, est issu de l'ajout de deux électrons sur le dioxygène ou d'un électron sur le radical superoxyde<sup>13</sup>. Enfin, le radical hydroxyle provient de la réduction du peroxyde d'hydrogène par un électron<sup>14</sup>. [38]

Les anions superoxyde sont produits principalement au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire. Dans les cellules, les mitochondries sont la principale source endogène d'ERO. [37] Ces dernières sont les protagonistes principaux du stress oxydant. En effet, les ERO présentent une réactivité néfaste vis-à-vis des biomolécules alors que le dioxygène, à l'origine de leur formation, se révèle peu réactif chimiquement. La réactivité chimique des ERO est prévisible ; ils interviennent dans de nombreux désordres pathologiques – maladies cardiovasculaires, diabète, cancer, maladies neurodégénératives, mais aussi dans les processus du vieillissement. [38]

Les électrons des molécules biologiques peuvent également être déstabilisés par d'autres éléments physiques – rayons X, certains rayons ultra-violet (UV) – ou chimiques. [35]

### ***b) L'hypothèse radicalaire***

Afin d'expliquer l'accroissement de la survenue des maladies avec l'âge, de nombreuses théories ont été mises en avant. [39] Proposée dès 1956 par Denham Harman<sup>15</sup>, la théorie radicalaire du vieillissement met en évidence le rôle privilégié des agressions oxydantes provoquées par les radicaux libres issus du métabolisme de l'oxygène. [34] Autrement dit, cette théorie avance le fait qu'avec l'âge se développe une majoration de processus inducteurs d'effets délétères et de vieillissement prématuré. [39]

---

<sup>12</sup>  $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$

<sup>13</sup>  $O_2^{\bullet -} + e^- (+ 2 H^+) \rightarrow H_2O_2$

<sup>14</sup>  $H_2O_2 + e^- \rightarrow \bullet OH + OH^-$

<sup>15</sup> Chimiste, biologiste et médecin gériatologue américain, reconnu comme le « père » de la théorie radicalaire du vieillissement.

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont les suivants :

- Une restriction calorique ayant pour conséquence une baisse du métabolisme basal et une production moindre d'ERO par les mitochondries est corrélée à une augmentation de longévité des espèces animales ;
- La durée de vie des espèces animales est inversement corrélée à l'activité métabolique de ces espèces et à la production d'ERO par leurs mitochondries ;
- Des études suggèrent une altération des capacités d'élimination des ERO ou de réparation des lésions oxydatives de l'ADN chez l'Homme atteint de pathologies associées à un vieillissement prématuré ;
- La surexpression de la superoxyde dismutase et de la catalase retarde l'apparition des altérations oxydatives et allonge la durée de vie chez certaines espèces, telle que la drosophile.

La théorie de Harman, a été soutenue et consolidée au cours des années par de nombreux travaux réalisés chez l'Homme et chez l'animal. A ce jour, de multiples articles – de source sûre – ont été publiés à ce sujet. [39]

### *c) L'hypothèse mitochondriale*

La mitochondrie étant le principal lieu de production des ERO – via un métabolisme aérobie – cet organite est au centre des intérêts de nombreuses études. Ces dernières montrent qu'au fil du temps, les dommages de l'ADN mitochondrial (ADNmt) augmentent et que l'activité de la mitochondrie diminue. La théorie mitochondriale du vieillissement, variante de la théorie radicalaire, repose donc sur les lésions de l'ADNmt provoquées par les ERO. Il s'en suit un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire et des anomalies, entraînant une surproduction d'ERO à leur tour.

De plus, les ERO sont aussi des régulateurs métaboliques. En effet, elles régulent les protéines découplantes mitochondriales (UCP) ; ces dernières réduisant, de part et d'autre de la membrane mitochondriale, le gradient de protons, et ainsi diminuant leur propre production.

Les anomalies de l'ADNmt au cours du vieillissement ont été répertoriées et étudiées. Chez des souris possédant un gène ADN polymérase mitochondrial muté, certaines études ont montré une diminution non négligeable de la capacité de correction des mutations lors de la biosynthèse de l'ADNmt. Il existe tout de même une différence entre les souris hétérozygotes et homozygotes. Les premières présentent, certes, un taux de mutations 500 fois supérieures à la normale, mais aucun signe de vieillissement prématuré n'est mis en évidence. Les souris homozygotes, quant à elles, sont affectées par un taux de mutations 2500 fois plus élevé que les souris normales et présentent donc un phénotype de sénescence prématurée associé à une réduction de la longévité. Il n'y a néanmoins pas

d'augmentation des ERO dans ce cas. Chez la souris, le seuil d'induction d'un phénotype de sénescence précoce demeure relativement élevé.

Chez *Caenorhabditis elegans*, trois mécanismes permettent d'expliquer en quoi le fonctionnement mitochondrial contrôle la durée de vie :

- L'inactivation au stade larvaire des différentes sous-unités de la chaîne respiratoire aboutissant à une diminution de la production des ERO et à un allongement de la durée de vie ;
- Le gène *clk-1*, dont la mutation s'accompagne d'une augmentation de la durée de vie ;
- Le gène *isp-1*, codant pour une protéine intervenant dans le transfert d'électrons, dont la mutation s'accompagne d'une baisse de la production d'ERO et d'un accroissement de la durée de vie.

Ces trois mécanismes n'ont toutefois pas été confirmés chez les mammifères.

Une fréquence de mutations de l'ordre de 50 à 75% est nécessaire chez l'Homme afin qu'une anomalie héréditaire de l'ADNmt aboutisse à une affection génétique. [34]

#### **d) Impact des radicaux libres**

Le peroxyde d'hydrogène doit absolument être détoxifié par la glutathion peroxydase pour que ce système soit protecteur face aux ERO. En effet, via la réaction de Fenton<sup>16</sup>, le peroxyde d'hydrogène – s'il n'est pas dégradé – est transformé en radical hydroxyle. Ce dernier, toujours avide d'électrons, présente une réactivité importante avec les macromolécules (protéines, lipides, ADN). Ainsi, des effets toxiques – lésions oxydatives – sur les fonctions mitochondriales sont mis en évidence secondairement à toute augmentation du fer et/ou du peroxyde d'hydrogène. [37] En s'accumulant au sein du génome, les radicaux hydroxyles s'additionnent sur les doubles liaisons donnant alors naissance à des sites radicalaires au niveau des atomes de carbone<sup>17</sup>. [38] Les radicaux libres entraînent donc des lésions de l'ADN, perturbant alors le fonctionnement des cellules, leur capacité de réparation des lésions ainsi que leur capacité de division. Les acides gras contenus dans la membrane cellulaire peuvent également être atteints. [34]

Les ERO ont une toxicité potentielle importante :

- oxydation de l'ADN, avec formation de 8-oxoguanine (préalable à une mutation guanine en adénine). En raison de l'absence de chromatine et de sa proximité physique avec la chaîne de transfert d'électrons, l'ADN mitochondrial est particulièrement exposé à ce phénomène. [38] Dans

---

<sup>16</sup>  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{}^\circ\text{OH}$

<sup>17</sup>  $>\text{C}=\text{C}< + \text{}^\circ\text{OH} \rightarrow -\text{C}(\text{OH})-\text{C}^\circ-$

diverses espèces animales, la 8-hydroxyguanine tient le rôle de marqueur de stress oxydant [36] ;

- oxydation des chaînes polypeptidiques sur les résidus cystéine, méthionine et tyrosine ;
- carbonylation et glycation des protéines avec formation d'Advanced Glycation End products (AGE) ;
- hydroperoxydation des acides gras insaturés, des lipides et des lipoprotéines ; [34]
- rupture de brins – simples ou doubles – résultant de l'action de ces molécules sur les groupes sucre-phosphate. [38]

Les enzymes de reconnaissance et de réparation de l'ADN mettent en œuvre des mécanismes de re-synthèse et d'excision afin de réparer les dommages de l'ADN. Néanmoins, les capacités de ces systèmes sont limitées – systèmes parfois dépassés voire défectueux – ; diverses altérations génétiques peuvent tout de même persister. [36]

Dans diverses maladies – cancer, athérosclérose, diabète, maladies neuro-dégénératives... (tableau 5) – les ERO sont donc potentiellement impliqués, tout ceci en lien avec le processus de la sénescence. [34]

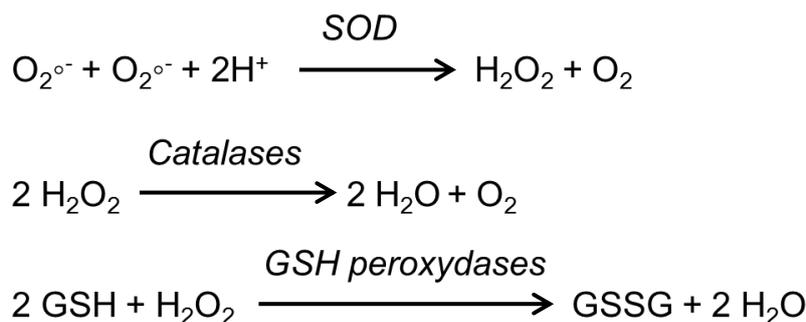
<b>Pathologies chroniques</b>	<b>Pathologies aiguës</b>
- Athérosclérose	- Lésions de reperfusion post-ischémique
- Cancers	- Hyperoxygénation
- SIDA	- Brûlures étendues
- Emphysème	- Choc septique
- Cirrhose éthylique	- Inflammation
- Diabète	- Allergie
- Arthrite rhumatoïde	
- Cataracte	
- Trisomie 21	
- Maladie d'Alzheimer	
- Maladie de Parkinson	

*Tableau 5 : Principales affections liées à la production de radicaux libres [36]*

e) *Moyens de protections mis en place par l'organisme*

La défense cellulaire contre les effets toxiques des ERO s'organise en plusieurs niveaux. Dès le début de leur accumulation dans la cellule, les ERO peuvent être éliminés directement :

- par les molécules anti-oxydantes (vitamine E et C pouvant interagir avec les radicaux libres et éviter ainsi leur accumulation)
- par l'activité d'enzymes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase) [34]



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène  
O<sub>2</sub><sup>°-</sup> : anion superoxyde  
GSSG : glutathion oxydé

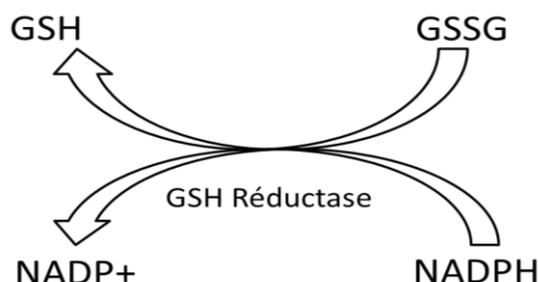


Figure 13 : Les 3 principaux mécanismes enzymatiques de dégradation des ERO [36]

L'anion superoxyde est tout d'abord dismuté en peroxyde d'hydrogène par la superoxyde dismutase – enzyme de la matrice mitochondriale, présente chez presque tous les organismes aérobies. [36] Le peroxyde d'hydrogène formé, intermédiaire dangereux pour la cellule, est ensuite dégradé en eau par la glutathion peroxydase mitochondriale, avec oxydation concomitante du glutathion réduit (GSH) mitochondrial en glutathion oxydé (GSSG). [34] Avec l'augmentation de concentration en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'activité de ces enzymes augmente de façon linéaire. [36] Finalement, le GSSG est réduit par la glutathion réductase, régénérant ainsi le GSH – nécessaire à la poursuite de l'activité précédente – et formant du NADP+. [37]

Néanmoins, au cours du vieillissement cet équilibre s'en trouve perturbé : augmentation des radicaux libres et baisse d'efficacité des systèmes de protections. [34]

D'autre part, et si nécessaire, la réponse cellulaire peut induire des gènes codant pour des enzymes et des protéines anti-oxydantes (catalase, SOD, hème oxygénase, métallothionéines...), ainsi que codant pour des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN ou des protéines. Une répression des systèmes susceptibles de générer des ERO – chaîne respiratoire, mono-oxygénases, NADPH-oxydase, cytochrome P450 – est également mise en évidence. [34]

Des molécules anti-oxydantes sont également retrouvées au sein de l'organisme. Il s'agit principalement des vitamines C et E, des flavonoïdes, des thiols, du bêta-carotène, des oligo-éléments et des chélateurs de minéraux. La majorité d'entre elles est apporté par l'alimentation. Par l'intermédiaire de réaction oxydoréduction, ces molécules peuvent inactiver les ERO. [36]

Par ses propriétés d'agent réducteur et chélateur, la vitamine C interagit directement avec les radicaux  $O_2$ ,  $OH^\circ$  et  $O_2^{\circ-}$  et induit la production de vitamine E sous forme oxydée. Cette dernière tient une place importante dans de nombreuses réactions enzymatiques. La vitamine E présente donc des propriétés stabilisatrice de membrane et anti-oxydante. Les flavonoïdes, via leur capacité de se réorganiser grâce à l'équilibre d'oxydoréduction, sont des molécules connues depuis longtemps pour leur action anti-oxydantes. Les acides aminés soufrés issus de l'alimentation permettent la formation de molécules à fonction thiol. La cystéine contribue à la formation du glutathion et exerce une action anti-radicalaire. Le bêta-carotène, via une interaction avec la vitamine E, protège les membranes cellulaires. De plus, ses nombreuses doubles liaisons conjuguées lui confèrent un rôle antioxydant ainsi qu'une protection face aux agressions radicalaires. Les oligo-éléments, co-facteurs dans de nombreuses voies métaboliques, jouent un rôle dans la protection anti-radicalaire. Le zinc participe au maintien de la SOD. Le cuivre agit en collaboration avec le zinc. Le fer, via la catalase, a un effet antioxydant. Le sélénium, quant à lui, bien connu pour son pouvoir antiviellissement, lutte contre les ERO toxiques. En effet, sous forme de sélénio-cystéine, il entre dans la structure des glutathions peroxydases qui génèrent la réduction des hydroxydes organiques et du  $H_2O_2$  présents dans la cellule. Le manganèse, par l'intermédiaire de l'activité de SOD mitochondriale, permet d'empêcher la production excessive de radicaux libres, lors de la respiration cellulaire.

Outre les composés cités précédemment, d'autres molécules issues de l'alimentation – magnésium, chrome, vitamines du groupe B – ont une action anti-oxydante indirecte. Cette propriété passe par :

- la lutte contre l'inflammation – magnésium ;
- l'amélioration de la sensibilité à l'insuline – chrome ;
- la régulation de l'homocystéinémie – vitamines du groupe B. [40]

Enfin, en dernier recours l'évolution cellulaire est susceptible de se faire vers l'apoptose. [34]

#### *f) Radicaux libres et vieillissement*

Malgré les mesures de réparation et protection mises en œuvre par l'organisme, la formation de radicaux libres entraîne des conséquences délétères, ces dernières augmentant avec l'âge. [10] En effet, les taux en substances anti-oxydantes diminuant avec l'âge, les sujets vieillissants sont donc un groupe d'autant plus à risque. [36]

Les radicaux libres induisent microlésions au niveau de l'ADNmt et dommages des protéines structurelles mitochondriales. De nombreux phénomènes de vieillissement s'expliquent par le dysfonctionnement mitochondrial secondaire à ces dommages. [10] Ainsi, au cours du vieillissement, la production d'espèces radicalaires s'en trouve augmentée secondairement à un dysfonctionnement de la mitochondrie, à l'augmentation du stock en fer – potentiellement pro-oxydant – et à l'insulinorésistance d'installation progressive.

Chez la personne âgée, le régime alimentaire constitue un rôle majeur de modulation du stress oxydant. Il est donc primordial de motiver des apports diversifiés et de densité nutritionnelle en micronutriments suffisamment riches pour cette catégorie de sujet. Par ailleurs, l'absorption et la biodisponibilité des micronutriments peuvent être perturbées par diverses modifications physiologiques du tractus gastro-intestinal ainsi que par le retentissement de pathologies chroniques au cours du vieillissement ; limitant alors le taux réellement apporté à l'organisme. Les médications – notamment les diurétiques – ont aussi un impact sur le statut vitaminique. [40]

#### *g) Constatation actuelle*

Bien qu'elle ait dominé le domaine de la recherche sur le vieillissement depuis plus de cinquante ans, cette théorie est aujourd'hui controversée. En effet, des contre-arguments existent. De nombreuses études tentent de démontrer l'efficacité des anti-oxydants par exemple, une étude récente a, en ce sens, montré que ceux-ci ne seraient pas efficaces sur les effets du vieillissement.

L'ion superoxyde ne serait pas l'une des principales causes du vieillissement de la population selon les suggestions d'une autre étude.

Au total, les théories radicalaires et mitochondriales expliquent certains des aspects du vieillissement, mais elles ne rendent pas compte de la totalité du phénomène. [34]

Connaitre les propriétés physico-chimiques des ERO, notamment des espèces radicalaires, permet de mieux appréhender les éventuels impacts de ces espèces au niveau physiologique. Des radicaux libres d'origine enzymatique, chimique ou physico-chimique ont donc été utilisés pour obtenir les données cinétiques et thermodynamiques caractérisant les ERO. De plus, connaître ces propriétés permet également de prévoir la réactivité des antioxydants. [38]

#### *h) Controverse de la théorie de Harman*

En étudiant chez les nématodes les gènes impliqués dans l'élimination de l'ion superoxyde, une équipe de l'Institute of Healthy Ageing est parvenue à maîtriser la capacité du ver, à éliminer le surplus d'ions superoxyde et à limiter les dommages potentiels causés par l'oxydation. Les chercheurs ont néanmoins constaté que ce phénomène n'a aucun impact sur la durée de vie de l'espèce. La théorie de Denham Harman semble donc controversée. En effet, l'ion superoxyde entre, certes en jeu dans le processus de vieillissement, mais il reste minime ; d'autres facteurs sont mis en évidence.

#### **V.A.4 Glycation non enzymatique des protéines ou réaction de Maillard**

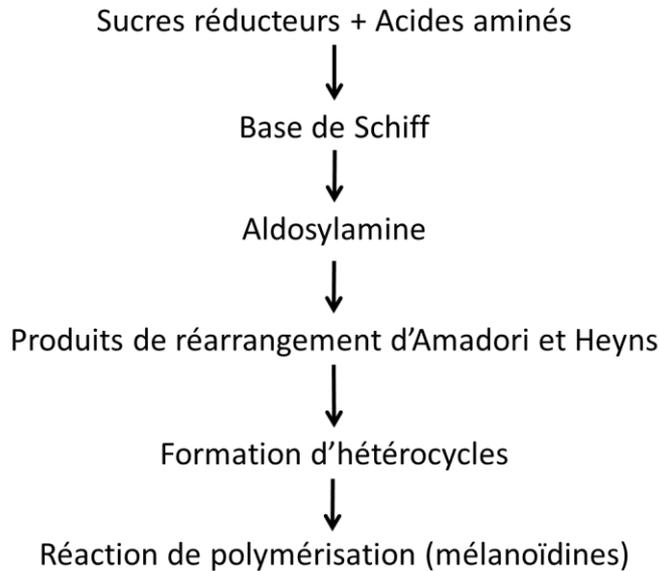
Un taux élevé en sucres au niveau sanguin peut engendrer la formation de liaisons entre sucres et protéines mais aussi entre sucres et ADN. Ce type de réaction fait l'objet d'une théorie du vieillissement. [15]

#### *a) Les étapes de la réaction*

La réaction de Maillard correspond à la réaction entre sucre réducteur et groupement aminé. Elle joue un rôle important, notamment dans la chimie des aliments. En effet, elle participe à la production d'arômes et d'odeurs lors de la cuisson. Cette réaction peut également aboutir à une réduction de valeur nutritionnelle – par dégradation des acides aminés – et à la formation de composés cancérigènes. Elle est également impliquée *in vivo* dans le phénomène de dégradation du collagène.

La réaction de Maillard peut être subdivisée en trois grandes étapes (figure 14) :

- Formation réversible de glycosylamines – qui se réarrangent (formation des produits de réarrangement d'Amadori et Heyns) ;
- Dégradation des produits de réarrangement et formation de composés hétérocycliques (à l'origine des odeurs) ;
- Polymérisation d'intermédiaires réactionnels produits à l'étape précédente : production des mélanoidines.



*Figure 14 : Réaction de Maillard et formation des AGE*

Certains facteurs, tels que la teneur en eau, la température, la concentration, le temps de réaction et la nature des précurseurs influencent les différentes étapes de la réaction de Maillard.

#### ***b) Les produits de glycation avancée (AGE)***

Les produits terminaux de la réaction de Maillard sont les AGE. Au cours du vieillissement physiologique, ces derniers s'accumulent dans les organes et les tissus. Il s'en suit alors des effets délétères.

Il convient de noter que le sujet insuffisant rénal ou diabétique présente un taux d'AGE élevé. Il a été démontré que le SNC, le SNP, les articulations, les vaisseaux, le rein, la rétine et la peau accumulent les AGE de façon privilégiée. Les désordres tissulaires et cellulaires liés à l'âge sont ainsi, en partie, justifiés. [41]

#### ***c) Réaction de Maillard et vieillissement***

Le glucose, essentiel au métabolisme énergétique, participe à la glycation des acides nucléiques et des protéines. Un régime alimentaire trop riche en glucose est alors néfaste, entraînant une baisse des capacités de réparations intrinsèques chez les sujets les plus sensibles et ainsi un vieillissement accéléré.

Au niveau de la matrice extracellulaire, la glycation rend les protéines plus résistantes face à la protéolyse ; empêchant alors leur renouvellement.

Le phénomène de glycation est un des phénomènes du vieillissement accéléré des tissus. Les AGE s'accumulent avec l'âge et sont dangereux. Ils sont impliqués dans le développement de maladies – insuffisance rénale, cataracte, artériosclérose et rétinopathie diabétique. [10]

Indispensable au métabolisme cellulaire, le sucre est source d'effets délétères directs et indirects – via des réactions aboutissant à la formation de produits responsables de vieillissement. [41]

#### **V. A. 5 Horloge biologique : théorie de la « limite de Hayflick »**

L'existence d'une horloge biologique interne a été recherchée dans la cellule par Léonard Hayflick. La notion de temps pourrait être assimilée par l'organisme et être transformée en signaux biologiques. Les cellules ayant atteint leur nombre maximal de réplication ne mourraient pas ; elles entreraient alors dans le stade de sénescence.

En 1961, l'expérimentation menée par Hayflick fut la suivante : des cellules normales mises en culture ont proliféré dans un premier temps. Celles-ci ont fini par atteindre un plateau correspondant à un arrêt de prolifération. Il a ainsi établi que les cellules humaines possédaient en réalité un nombre fixe de divisions cellulaires ; nombre défini selon le type et l'origine des cellules ainsi que fonction de leur milieu de vie.

Un matériel génétique cellulaire semble être responsable de cette théorie de la « limite de Hayflick ». il semblerait qu'un raccourcissement des télomères – extrémité des chromosomes – soit à l'origine d'un tel process. [9]

#### **V. A. 6 Prix Nobel de 2009 et raccourcissement des télomères**

##### ***a) La réplication de l'ADN***

Le processus par lequel l'ADN est dupliqué est celui de la réplication. Il s'agit d'un phénomène semi-conservateur puisqu'un chacun des deux brins initiaux sont séparés – devenant ainsi les brins parentaux – et utilisés en tant que matrices pour la synthèse de deux nouveaux brins complémentaires – les brins néoformés.

Ce mécanisme débute dans des zones spécifiques, au niveau des origines de réplifications. Il est qualifié de bidirectionnel : la réplication se faisant dans les deux sens, créant ainsi deux fourches de réplication. La réplication se déroule alors en trois grandes étapes :

- L'initiation, qui débute aux origines de réplifications (multiples chez les eucaryotes). Les hélicases permettent la rupture des liaisons hydrogènes entre les deux brins de la double hélice d'ADN et ainsi la création de deux fourches de réplication. L'ADN monocaténaire ainsi formé, l'élongation peut débuter. Il faut noter l'existence de protéines assurant le maintien de cet ADN simple brin.
- L'élongation de l'ADN, qui se déroule toujours dans le sens 5' vers 3'. Les désoxyribonucléotides sont donc ajoutés progressivement à l'extrémité 3' par l'ADN polymérase. Cette dernière, ayant besoin d'une amorce (début de synthèse par une extrémité 3'OH libre), va utiliser de l'ARN pour initier la

réplication. La primase est une ARN polymérase ADN dépendante qui va permettre la synthèse de cette amorce.

Les brins d'ADN étant antiparallèles, les brins parentaux seront de deux types et les mécanismes d'élongation différents. D'une part, le brin parental orienté 5' vers 3' donnera naissance au brin « direct » synthétisé comme cité précédemment, à savoir dans le sens 5' vers 3' de façon continue. D'autre part, le brin parental orienté 3' vers 5' donnera, quant à lui, naissance au brin « indirect » synthétisé sous forme de fragments d'Okazaki dans le sens 5' vers 3' de façon discontinue. Dans ce dernier cas, l'ADN polymérase de type I va permettre de finaliser le brin retardé, à savoir allonger le fragment d'Okazaki et retirer l'amorce d'ARN du fragment suivant – via l'activité exonucléase 5' vers 3'. L'ADN polymérase cède alors sa place à l'ADN ligase, cette dernière ligaturant l'ensemble.

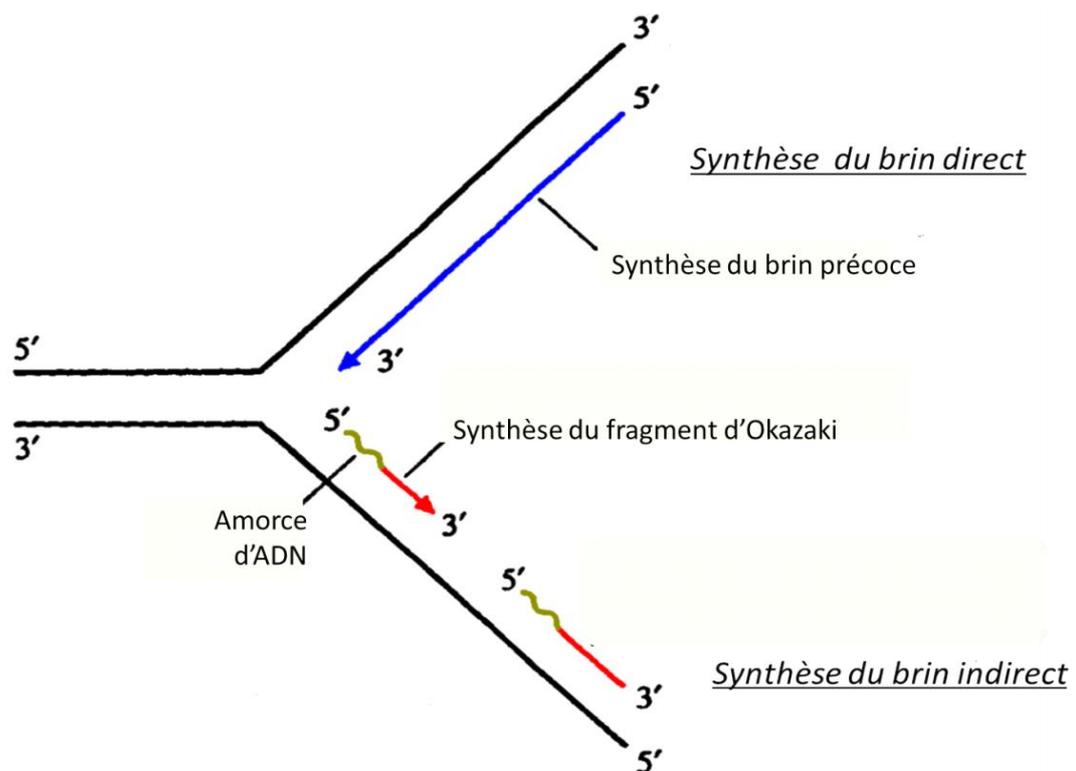


Figure 15 : Synthèse du brin « direct » et « indirect » lors de la réplication de l'ADN

- La terminaison, qui correspond à l'arrêt de la réplication soit par la présence d'un signal de terminaison, soit par la rencontre des deux fourches de réplication.

La télomérase, enzyme composée de ribonucléotides, joue un rôle à la fin de cette réplication afin de préserver la longueur des chromosomes. Elle intervient quelque soit le type de cellules.

## **b) Cellules et vieillissement**

Deux types de cellules sont mis en évidence :

- Celles à capacité de renouvellement faible, ayant l'âge du sujet, telles que les neurones et les cellules musculaires ;
- Celles renouvelables, ayant un capital de divisions. Il existe néanmoins une perte de fragment d'ADN à l'extrémité des chromosomes à chaque cycle de division cellulaire. Au fil de ces dernières, la stabilité de l'ADN des chromosomes est altérée.

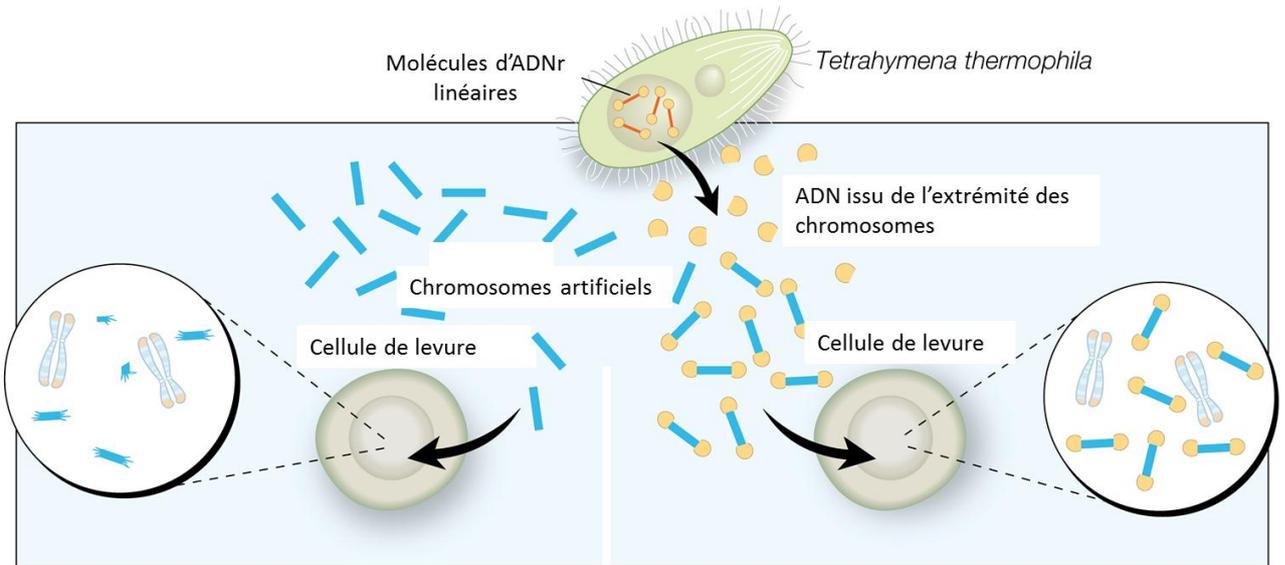
Lorsque l'organisme vieillit, les cellules vieillissent aussi. A l'extrémité des chromosomes se trouvent des structures appelées télomères, protégeant l'ADN des effets du temps et de l'environnement. Leur fonction est restée longtemps mystérieuse avant que n'apparaissent, dans les années 1970, des preuves de leur rôle essentiel de protection de l'intégrité du génome. Le facteur essentiel de la sénescence répliquative est donc le raccourcissement de ces télomères. A chaque division cellulaire, ceux-ci se raccourcissent. Sous une certaine taille seuil, un déclenchement des signaux d'arrêt de divisions cellulaires a lieu, parallèlement à une activation des voies de sénescence : la voie de la mort cellulaire est enclenchée. [34] Des télomères trop courts peuvent aussi entraîner une fusion de deux chromosomes. [42] Chaque cellule a une durée de vie programmée ; interviennent ensuite d'autres facteurs. En effet, les individus ne sont pas égaux face au vieillissement, ils possèdent d'une part un bagage génétique différent et d'autre part il existe un mode de vie propre à chacun – alimentation excessive, alcool, tabac, absence de pratique sportive, ensemble de facteurs qui vont accroître les difficultés pour l'organisme de mieux régénérer les cellules. [34] Avec l'âge, leur télomères raccourcissent donc de façon physiologique, mais d'autres facteurs – stress, inflammation – peuvent avoir le même impact.

## **c) La découverte**

Tout d'abord, une étape fondamentale de cette découverte a été initiée en 1980. Elizabeth Blackburn et Jack Szostak, alors présents dans une même conférence – celle de Gordon – décidèrent d'unir leurs capacités et leurs savoirs dans le cadre d'une étude. Ils voulaient savoir si l'ajout de terminaisons de chromosomes de *Tetrahymena sp.*<sup>18</sup> à des plasmides de levures permettrait de stabiliser les terminaisons de ces dernières et ainsi de permettre une réplication fidèle. Un fragment d'ADNr de *Tetrahymena* long de 1,5 kb a été ajouté aux extrémités d'un plasmide linéarisé (figure 16). [43]

---

<sup>18</sup> Protozoaire cilié, commensal ou pathogène, fréquemment retrouvé dans l'eau douce. *Tetrahymena thermophila* et *Tetrahymena pyriformis* sont les deux espèces les plus couramment employées dans le cadre de recherches.



*Figure 16 : Expérience de Blackburn et Szostak [43]  
L'ADN de fin de séquence, issu de *Tetrahymena thermophila*, est ajouté aux chromosomes artificiels. A long terme, cet ADN est maintenu dans la levure.*

Il en ressortit que la grande partie des transformants ont conservé le plasmide hybride sous forme linéaire, l'expérience apporta donc le résultat espéré. Pour aller plus loin, une des extrémités dérivée du *Tetrahymena* fut remplacée par des fragments d'ADN de levure : les transformants ont alors pu cloner des séquences de levure similaires à celles de la terminaison de l'ADNr du *Tetrahymena* d'un point de vue fonctionnel.

Au total, une stabilité chromosomique est mise en évidence – conservation des propriétés fonctionnelles des terminaisons de l'ADNr du protozoaire. Ainsi, ce type de terminaisons semble s'apparenter à des télomères fonctionnels.

Ensuite, en parallèle, des séquences CCCAA ont été retrouvées à différents endroits sur les molécules d'ADNr de *Tetrahymena thermophila*. Indépendamment, Elisabeth Blackburn a mis en évidence que les terminaisons des molécules linéaires d'ADNr mais aussi d'ADN variaient en terme de longueur et pouvaient également être allongées.

Enfin, Szostak et Blackburn ont démontré qu'il était possible de rallonger les séquences télomériques du *Tetrahymena* et de la levure en les préservant en l'état de levure.

A ce stade, Carol Greider et Elizabeth Blackburn coopérèrent dans le cadre de travaux concernant la façon dont est synthétisée l'extrémité des télomères – via une approche biochimique. Cette expérimentation, utilisant des extraits de cellules de *Tetrahymena*, a mis en évidence un phénomène d'ajout de séquence TTGGGG à la réplication *in vitro*, et ainsi de démontrer l'existence d'une activité enzymatique dans ces extraits de cellules. Ceci a été également confirmé via une étude utilisant des

levures. Par la suite, elles ont établi que cette enzyme correspondait à un complexe ribonucléoprotéique, associant protéine et ARN. Le nom « télomérase » a ultérieurement été attribué à cette enzyme. En parallèle, la séquence du composant ARN a été identifiée telle que CAACCCCAA - modèle pour la synthèse de la séquence TTGGGG évoquée précédemment.

Au total, la télomérase est une enzyme caractérisée par deux points clés : transcriptase inverse avec un composant protéique et une molécule intrinsèque d'ARN.

Par ailleurs, les chercheurs du laboratoire Szostak, afin d'identifier la télomérase, avaient utilisé des levures et des mutants EST1 (à télomères plus courts). Il ressortait de ce dernier une perte progressive de séquences télomériques. Le rôle primordial de maintien des télomères pour garantir la stabilité du génome et la vie de la cellule a ainsi pu être mis en évidence. [43]

#### *d) Prix Nobel de 2009*

Ainsi, le prix Nobel de médecine et de physiologie décerné en 2009 aux docteurs Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak récompense ainsi leur découverte sur la façon dont les chromosomes sont protégés par :

- des télomères, extrémités des chromosomes indispensables à leur intégrité ;
- l'enzyme télomérase, qui assure le maintien d'une protection de l'extrémité des chromosomes par les télomères. [43] Indispensable à la vie, la télomérase est contrôlée par de nombreux cofacteurs, assurant ainsi la sécurité du système.

Une répétition d'un motif unique de séquence constitue les télomères. Ces répétitions assurent la pérennité des chromosomes. Dans l'espèce humaine, la longueur de cette structure est variable d'un individu à l'autre et d'un chromosome à l'autre – le chromosome 17 est celui ayant la plus courte séquence.

La question qui se pose alors est celle de la préservation de manière intacte des extrémités au fil des divisions cellulaires. En effet, les télomères sont rognés à chaque division – jusqu'à érosion complète ; l'enzyme télomérase a alors pour rôle de veiller à leur intégrité. [43] Ce raccourcissement est d'autant plus prononcé dans les cellules du système immunitaire ; l'activité télomérasique étant moins importante à ce niveau.

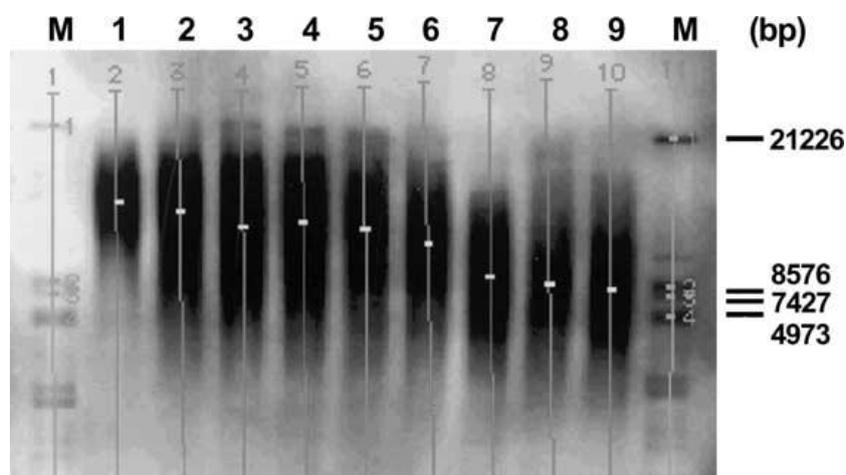
La télomérase est constituée de deux parties :

- une partie protéique – sous-unité catalytique appelée hTERT ;
- un ARN – servant de matrice pour l'élongation des télomères à chaque cycle de réplication.



Au total, la télomérase contribue à maintenir la longueur des télomères et à réparer les dommages de l'ADN. Outre cette enzyme, d'autres mécanismes assurant le maintien de cette longueur ont été mis en évidence dans certaines tumeurs. Dans 15% des tumeurs environ, l'activité de la télomérase est absente ; l'allongement des télomères est obtenu par recombinaison des télomères entre eux. Le fonctionnement exact de ces mécanismes impliqués dans la recombinaison reste toutefois mal connu. Le potentiel de prolifération illimité des cellules cancéreuses dépend du maintien des télomères. La télomérase pourrait alors être un marqueur de certains cancers mais aussi une cible potentielle utilisée dans certaines thérapeutiques. [44]

Une étude a néanmoins démontré l'existence d'un raccourcissement des télomères au fil du temps et de l'avancée en âge. (figure 18)



*Figure 18 : Raccourcissement des télomères avec l'âge [45]*

*L'image montre le nombre de paires de bases en fonction de la tranche d'âge :*

*Piste 1 : à la naissance ; Piste 2 : à 14 ans ; Piste 3 : à 26 ans ;*

*Piste 4 : à 36 ans ; Piste 5 : à 46 ans ; Piste 6 : à 55 ans ;*

*Piste 7 : à 63 ans ; Piste 8 : à 71 ans ; Piste 9 : à 85 ans.*

Par ailleurs, il existe une corrélation entre la longueur des télomères et l'âge du sujet. La longueur moyenne des télomères peut être utilisée pour calculer approximativement l'âge du sujet. La formule suivante a donc pu être établie :

$$\text{Age} = - 0,0095 y + 148,9 \pm 7,037 \text{ (avec } y : \text{ longueur du télomère)}$$

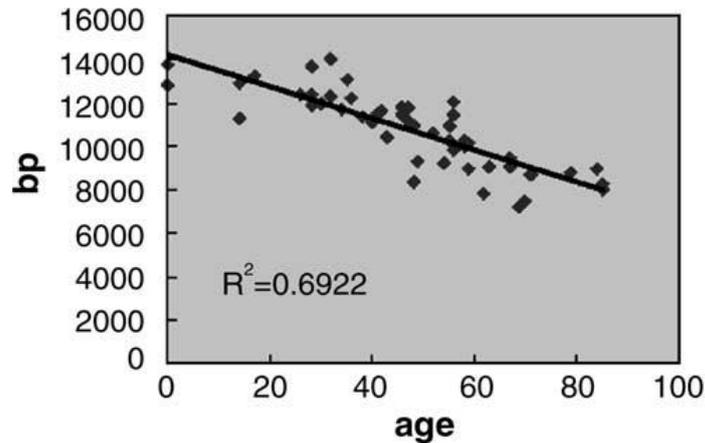


Figure 19 : Corrélation entre la longueur des télomères et l'âge [45]  
La droite de régression obtenue présente un facteur de corrélation égal à 0,8320

L'activité télomérase n'est pas la même dans toutes les cellules :

- elle est perceptible dans les cellules somatiques à potentiel prolifératif élevé (cellules du système immunitaire, du système hématopoïétique, des épithéliums cutanés et intestinaux). Toutefois, cette activité ne demeure pas sur le long terme : elle semble en effet être insuffisante pour persister et pour préserver ainsi la taille des télomères dans le temps ;
- elle est importante dans les cellules embryonnaires, les cellules germinales, les cellules souches mais aussi dans 80 à 90% des cellules malignes.

En outre, les télomères des hommes sont, à âge égal, plus courts que ceux des femmes ; ce qui va de pair avec l'espérance de vie plus courte de l'homme par rapport à celle de la femme. La longueur des télomères peut également être réduite sous l'influence de facteurs acquis tels que le stress oxydant accompagnant l'inflammation. [34]

Il faut toutefois noter que tous les nématodes appartenant à l'espèce *Caenorhabditis elegans* ont la même espérance de vie et ce quelle que soit la longueur des télomères. Celle-ci n'est donc pas influencée par les mutations des gènes de la voie insuline/IGF-1. [10]

#### e) *Atteinte et disparition des télomères*

Concernant les globules blancs, la longueur des télomères est variable. Celle-ci diminue de façon rapide de 0 à 20 ans, puis cette perte est plus lente jusqu'à 70 ans et accélère à nouveau après cet âge.

Quand le télomère atteint une longueur minimale, une émission de signaux de sauvetage est induite : la plus significative est celle de p53 – facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires. Cette dernière engendre alors apoptose ou sénescence répllicative.

De plus, l'ADN télomérique – extrêmement riche en guanine – est facilement oxydable ; sa sensibilité face au stress oxydatif est donc à prendre en compte.

Chez l'Homme, des mutations au niveau des gènes codant pour l'enzyme télomérase peuvent survenir et induire des maladies à caractère héréditaire, entraînant une prédisposition au cancer ainsi que des anomalies dans le renouvellement des cellules souches. [43]

### *f) Impacts sur l'organisme*

De nombreuses études ont été menées sur les répercussions de ces télomères raccourcis, avec le temps, sur l'organisme. Ces derniers représentent une cause possible de sénescence et sont très fréquemment associés à un risque plus important de développer des maladies liées à l'âge. Une controverse existe néanmoins au sujet de la corrélation longueur des télomères et risque de mortalité. Une étude a été réalisée chez 3075 sujets (âgés de 70 ans et plus) afin de rechercher une éventuelle connexion entre longueur des télomères, état de santé et survenue de décès. Aucune relation entre longueur des télomères et risque de mortalité – toutes causes confondues – n'a pu être mise en évidence. Toutefois, des télomères plus longs se sont révélés être synonymes de préservation d'un état de santé très bon voire excellent chez les sujets étudiés. Ainsi, une longueur des télomères « grande » semble être le témoin d'un vieillissement réussi et le gage d'une vie en bonne santé. [42] Une seconde étude suggère que la longueur des télomères pourrait représenter un marqueur pronostique du vieillissement et des maladies liées à l'âge. [46]

### **V. A. 7 Maladies**

Seule une infime partie des Hommes vieillissent sans développer de pathologie, quelle qu'elle soit ; l'apparition de maladies fait partie intégrante du phénomène du vieillissement. Au-delà de 75 ans, 30% des sujets sont atteints de pathologie cardiovasculaire et 50% souffrent d'arthrose. Autrement dit, vieillir sans pathologie associée se révèle être atypique. [10]

### **V. B. Les théories évolutionnistes**

Ces théories reposent sur l'étude de la longévité des différentes espèces animales. De nombreux aspects sont pris en considération tels que la masse corporelle ainsi que l'efficacité des systèmes de réparation des enzymes protectrices et du matériel génétique. Cette théorie défend le fait que les populations sont structurées par l'âge.

De plus, deux points de vue sont possibles :

- Adaptatif – la sénescence serait ici bénéfique et préservée par sélection naturelle, permettant ainsi de limiter les populations. Cette théorie reste néanmoins à confirmer puisqu'une constatation simple peut la contredire : l'inexistence de vieux animaux dans le monde dit naturel (hors zoos) ;
- Non-adaptative pour la sénescence – la longévité varie au cours de l'Evolution faisant ainsi changer la sénescence de manière indirecte.

Ces théories évolutionnistes permettraient d'expliquer que les grands animaux vieillissent plus lentement, que les espèces capables de voler possèderaient un avantage majeur sur les autres... ; cela démontrerait pourquoi la Nature n'a pas établi de moyens de défense face aux mécanismes de sénescence. [9]

## **V. C. Le mode de vie**

### **V. C. 1 Facteurs extrinsèques responsables du vieillissement**

Les facteurs environnementaux et extrinsèques jouent très certainement un rôle important dans le phénomène du vieillissement et semblent modifier le « vieillissement physiologique » dit primaire. Le vieillissement dit secondaire ou « survieillissement » intervient en réponse à certains processus pathologiques, aux conditions de vie et environnementales. Les compétences de réparation physiologique des tissus sont surpassées par ces derniers facteurs. [10]

### **V. C. 2 Alimentation**

Il est vrai qu'à l'âge adulte et au fil du temps : régime hypercalorique et obésité ont des répercussions néfastes chez l'Homme. La survenue de maladies telles que diabète ou artériosclérose est favorisée en cas de régime alimentaire non adapté.

Un effet positif sur le vieillissement fait suite à une restriction calorique, notamment au niveau de différents systèmes physiologiques tels que sur la fonction cardiaque ou sur l'immunité. Il semble en effet que cette diète agisse en réduisant le stress oxydatif et ses conséquences – faisant suite à une baisse d'utilisation en oxygène. [10]

### **V. C. 3 Sédentarité et inactivité physique**

Une baisse des capacités cardiorespiratoires et musculaires du sujet est corrélée à la diminution des activités physiques avec l'âge. Cette chute d'activité ou inactivité physique totale contribue au vieillissement.

En effet, l'environnement et le mode de vie induisent une perte des capacités aérobie d'environ 10% par tranche de 10 ans. Concernant les performances cardiaques et musculaires – force et masse musculaire (sarcopénie) –, leurs

diminutions sont principalement liées à la baisse de l'activité physique du sujet au fil des années (figure 20). [10] La perte de force musculaire, en mode isométrique, est significative dès l'âge de 60 ans, avec une chute de près de 50%. En mode anisométrique, la perte est progressive avec l'âge. La performance des membres inférieurs, la qualité de la marche, se lever, autant de choses du quotidien devenant difficiles à surmonter avec les années, chez de nombreux sujets. [47] L'ensemble de ces performances sont aussi sous l'influence de nombreux facteurs, hormonaux et nutritionnels. [10]

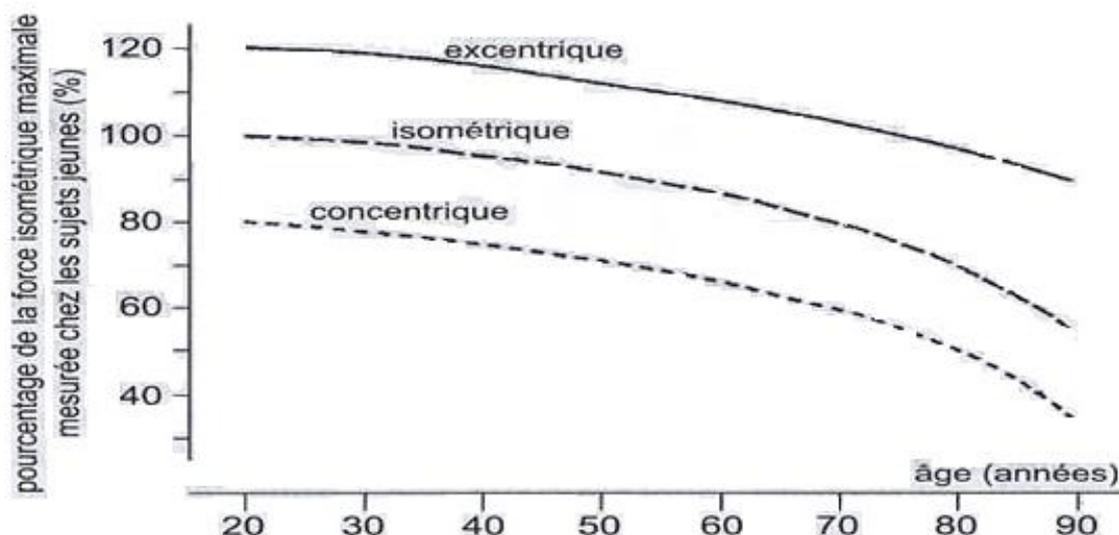


Figure 20 : Effets de l'âge sur les performances musculaires évaluées en fonction de différents modes de contraction [47] :

- *Isométrique* : contraction musculaire avec longueur du muscle constante ;
- *Concentrique* : contraction musculaire avec raccourcissement du muscle ;
- *Excentrique* : contraction musculaire avec allongement du muscle.

De plus, de nombreuses études ont mis en évidence que le nombre total de fibres constituant un muscle – quel qu'il soit – diminue avec l'âge. Entre 20 et 80 ans, cette baisse est estimée à près de 50%. La capacité de délivrance de force des fibres musculaires s'amointrit au fil du temps – notamment les fibres lentes de type I et les fibres rapides de type IIa.

Enfin, toute baisse de masse musculaire induit une modification de la composition corporelle : augmentation de la masse grasse et développement d'obésité voire d'insulinorésistance, de dyslipidémie et d'hypertension artérielle systémique. [47]

Si le patient est atteint d'une pathologie chronique, la perte de l'ensemble de ses capacités est aggravée.

Il convient de conseiller au sujet de pratiquer un entraînement physique régulier afin de maintenir un minimum de force musculaire. [10]

## **V. D. Les maladies génétiques amenant à un vieillissement précoce**

Les syndromes progéroïdes correspondent à des maladies génétiques très rares qui miment un grand nombre de signes cliniques du vieillissement. Néanmoins, ces maladies ne reproduisent en aucun cas l'ensemble du phénotype de la sénescence classique.

Toutefois, tous les processus du vieillissement ne sont pas accélérés chez les sujets atteints de syndromes progéroïdes. En effet, la fréquence de survenue de cancers, de surdité ou de cataracte n'est pas augmentée ; les fonctions cognitives sont normales.

Ces maladies – à transmission de type mendélienne – sont classées en deux grands groupes :

- Celui regroupant les affections dues à des mutations du gène de la lamine A ou des gènes codant pour des protéines impliquées dans sa maturation, encore appelées laminopathies, et dont la progéria de Hutchinson-Gilford (HGPS) est la forme la plus connue ;
- Celui regroupant les affections par anomalies des gènes de réparation de l'ADN dont les syndromes de Werner, de Rothmund-Thomson et de Cockayne sont des représentants. [34]

### **V. D. 1 Laminopathies**

Ces maladies, au nombre de 10, sont extrêmement hétérogènes cliniquement. Les laminopathies peuvent, en effet, affecter un tissu de façon isolée – les muscles striés dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfus –, plusieurs tissus de façon combinée – tissus adipeux, cutané et osseux dans la dystrophie acro-mandibulaire de type A –, ou s'étendre à tout l'organisme – dans la HGPS par exemple.

Les lamines font parties de la famille des filaments intermédiaires, ce sont plus précisément des filaments intermédiaires nucléaires. Elles assurent la structure et le maintien de l'intégrité du noyau via un système de réseau. Les lamines sont en interaction avec certaines protéines, de la matrice nucléaire et du feuillet interne de l'enveloppe. Elles jouent également un rôle important dans de nombreux mécanismes tels que : réplication de l'ADN, épissage, organisation chromatinienne, régulation génique...

Deux types de lamines sont à différencier :

- Lamines de type A, exprimées dans les cellules différenciées uniquement ;
- Lamines de type B, exprimées à tous les stades du développement et essentielles à la survie cellulaire.

Les laminopathies sont le résultat de mutations au niveau du gène de la lamine de type A (chromosome 1q21) composé de 12 exons. Le précurseur de la lamine A, appelé prélamine A, est formé de 664 acides aminés. Il est ensuite transformé en lamine A (646 acides aminés) via quatre étapes successives par l'action d'enzymes spécifiques :

- Addition d'un groupement farnésyl sur une cystéine par une farnésyltransférase ;
- Clivage des trois derniers acides aminés de l'extrémité C-terminale par une endoprotéase ;
- Fixation sur le groupement carbonyle de la cystéine farnésylée, devenue terminale, d'un groupement méthyl ;
- Clivage des 15 derniers acides aminés carboxy terminaux du précurseur par la zinc metallopeptidase protéine (ZMP), entraînant l'élimination du groupement farnésyl et la maturation définitive en lamine A. [34]

### V. D. 2 Cas de la progéria

Une mutation hétérozygote de l'exon 11 du gène de la lamine A est mise en cause dans la survenue de la progéria. Bien qu'elle soit silencieuse – c'est-à-dire qu'elle ne change en rien la séquence en acides aminés – elle a pour conséquence l'activation d'un site d'épissage situé en 5' de la mutation (entre les nucléotides 1818 et 1819). Ainsi, il se forme une prélamine A tronquée, appelée progérine ou lamine  $\Delta 50$ , délétère des 150 dernières paires de bases de l'exon 11. La maturation complète du polypeptide se révèle donc impossible : le site de clivage par ZMP se trouvant à l'intérieur de la délétion. Ainsi, la progérine présente :

- Une délétion de 50 acides aminés ;
- La présence d'un groupe farnésyl ;
- Une méthylation de la dernière cystéine.

Cette progérine reste attachée à la membrane cellulaire, ne migre donc pas dans le noyau. La membrane s'en trouve alors déformée, la chromatine va de surcroît adhérer à cette première.

La quantité de précurseurs accumulés est directement corrélée à la sévérité du phénotype de l'individu et s'en trouve donc déterminant dans la physiopathologie. Il a été envisagé de contrer ce phénomène en utilisant la farnésylation des prélamines ; il s'agit des inhibiteurs de la voie de biosynthèse du farnésylpyrophosphate – de ce fait celle du cholestérol. Les statines – inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase – ou les biphosphonates – inhibiteurs de la farnésylpyrophosphate synthétase – peuvent être utilisés.

L'utilisation de microARNs ou d'oligonucléotides peut également être envisagée. Alors que les premiers vont permettre une inhibition de la traduction de la lamine A, les seconds, quant à eux, vont permettre d'inhiber l'épissage en se liant au site.

Il convient de ne pas oublier que, dans les cellules d'individu sain, ce site cryptique d'épissage intervient également et ce, de façon complètement aléatoire. Ce phénomène se révèle de plus en plus important avec l'avancée en âge. [34]

## **VI. LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT**

---

Même s'il est inéluctable, le vieillissement est influençable. La mise en place de stratégie luttant contre le vieillissement est aujourd'hui envisageable grâce à la connaissance des différents mécanismes l'engendrant. Ces conduites restent cependant peu développées et utilisées à ce jour.

### **VI. A. Prévenir le stress oxydant**

Le stress oxydant jouant un rôle non négligeable dans les processus du vieillissement, lutter contre celui-ci permettrait ainsi de lutter – indirectement – contre le vieillissement.

#### **VI. A. 1 Mesurer le stress oxydant**

Mesurer le stress oxydant, à l'aide de marqueurs spécifiques et sensibles, peut s'avérer être un bon moyen d'évaluer l'efficacité d'une éventuelle prise en charge. Une technique récente permet, via la mesure de l'action anti-oxydante totale des fluides – du sang total en particulier – d'évaluer les capacités d'un individu à faire face au stress oxydant. Il s'agit du test KRL : production d'ERO à un taux connu et constant dans le sang test ; le but est d'évaluer la capacité de ce sang à résister à cette production de radicaux. L'activité anti-oxydante de divers composés est évaluée par cette méthode. [36] D'autres méthodes sont à ce jour validées mais l'interprétation des résultats obtenus reste difficile – chaque méthode présentant ses spécificités et ses limites. En outre, pour ces dernières, la définition de certaines valeurs de références reste forfuite.

Quelle que soit la technique employée et même si les conditions de prélèvement et de traitement pré-analytique de l'échantillon sont optimales, la prudence est de rigueur dans l'interprétation des résultats. En effet, pour tout prélèvement – plasmatique, sanguin ou urinaire – ceux-ci ne sont en rien le reflet du statut des compartiments cellulaires et tissulaires.

Il semble aujourd'hui possible d'estimer le risque de stress oxydant et ainsi de diagnostiquer un besoin éventuel et futur en antioxydant. (tableau 6) [40]

<b>Recherche des sources de stress oxydant</b>	<b>Bilan biologique de stress oxydant</b>	
Bilan biologique de base Examen clinique Facteurs environnementaux	Estimation des dommages oxydatifs circulants par des marqueurs d'oxydation	Estimation des déficits en antioxydants par la mesure des défenses anti-oxydantes endogènes et exogènes

*Tableau 6 : Estimation du stress oxydant, différentes approches [40]*

L'association de différents paramètres peut donc être prise en compte dans cette estimation du stress oxydant :

- Facteurs de risques du patient – pathologies, antécédents ;
- Régime et équilibre alimentaire ;
- Examen clinique – mesure de la tension, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du tour de taille ;
- Bilan biologique de base – insulinémie, glycémie, protéine C-réactive.

## **VI. A. 2 Bienfaits des antioxydants**

Le terme « antioxydant » qualifie toute substance capable d'inhiber ou de ralentir l'oxydation. Ces derniers, pouvant être présents dans différents compartiments de l'organisme, agissent à deux niveaux. En effet, les antioxydants dits « primaires » préviennent la formation des ROS alors que les « secondaires » épurent les ROS existants déjà présents. La transferrine, la ferritine, la céruloplasmine ont une action d'antioxydant primaire d'une part, par leur action de transporteur et d'autre part, par la séquestration qu'ils exercent sur le fer et le cuivre présents dans l'organisme sous forme libre. De plus, des défenses de type enzymatiques sont mises en évidence : catalase, glutathion peroxydase et superoxyde dismutase. Ces dernières, métallo-enzymes pour certaines, ont une action anti-oxydante indirecte.

La peroxydation lipidique, quant à elle, est limitée par la vitamine E ou l'ubiquinol – piègeurs de radicaux libres liposubles – contenus dans les membranes cellulaires. La vitamine C garantit cette même fonction dans les compartiments hydrosolubles. [48]

Des études ont établi les apports quotidiens optimaux pour garantir une concentration sanguine permanente et optimale en antioxydants. (tableau 7) [40]

Nutriment antioxydant	Apport usuel	Apports Nutritionnels Conseillés	Apport protecteur expérimental
Vitamine C	60 - 80 mg	110 mg	> 100 mg
Vitamine E	5 - 10 mg	12 mg	25 - 100 mg
Béta-carotènes	1,5 - 3 mg	Non défini	> 4 mg
Sélénium	40 µg	50 - 60 µg	10 - 200 µg
Zinc	7 - 10 mg	10 - 12 mg	15 - 20 mg

*Tableau 7 : Estimation des apports quotidiens optimaux en antioxydants [36]*

L'espace cellulaire, dans son ensemble, possède des mécanismes de défenses capables d'assurer une protection efficace. Pour ce faire, chaque système cité précédemment joue un rôle important dont l'action est non seulement complémentaire mais aussi synergique. [48]

Les antioxydants, réducteurs chimiques, vont donc réagir avec les ERO et ainsi en limiter l'action ; ces espèces réactives de l'oxygène sont détournées de leurs cibles biologiques. [38]

Chez l'Homme, il a été démontré que pour un stress oxydant de même importance sur des lymphocytes de sujets d'âges différents : la réparation des lésions de l'ADN est plus rapide chez les sujets jeunes (35-39 ans) que chez les sujets âgés (65-69 ans). Il semble donc que le vieillissement diminue l'action des systèmes de réparation.

Par ailleurs, de nombreuses études se sont penchées sur les effets d'une augmentation des défenses anti-oxydantes – par traitement pharmacologique ou par surexpression d'enzymes. Elles ont permis de mettre en évidence un effet bénéfique de telles défenses sur la durée de vie moyenne et maximale chez les animaux à longévité courte. Les effets obtenus pour les espèces à plus grande espérance de vie restent incertains. En effet, la longévité moyenne est très souvent augmentée alors que la longévité maximale ne l'est pas. Ainsi, les antioxydants montrent un intérêt certain dans la prévention des morts précoces, liées à des maladies, mais leur intérêt est nettement moindre dans celles liées à un vieillissement physiologique.

Afin d'attester de ces conclusions, des études inverses – qui visent à diminuer les défenses anti-oxydantes – ont été mises en œuvre. Les résultats obtenus mettent en évidence une diminution de la survie sans intervention sur le vieillissement proprement dit : l'effet obtenu dans ce cas est d'ordre « anti-pathologique » et non directement « anti-vieillessement ». [48]

### **VI. A. 3 Cas particulier du sélénium**

Le sélénium possède un rôle fondamental dans la défense des cellules et de ses constituants face aux attaques radicalaires. Cette propriété s'explique par un ensemble de caractéristiques :

- Propriétés immuno-modulatrices du sélénium – pool de glutathion réduit préservé assurant ainsi une protection de membrane (et des groupements thiols) et un maintien du potentiel de réponse des cellules immuno-compétentes ;
- Activité biologique anti-radicalaire des sélénoprotéines ;
- Présence de sélénium dans le site actif des glutathions peroxydases sélénodépendantes.

Ainsi, un manque d'apport en sélénium aura un impact sur les capacités de défenses anti-oxydantes de l'organisme – amoindrissant celles-ci. En effet, une étude française a mis en évidence, qu'au cours du vieillissement, une baisse de l'activité en glutathion peroxydase est corrélée à celle des concentrations plasmatiques en sélénium. Cette carence pourrait de plus être incriminée dans la survenue de certaines pathologies – maladies inflammatoires, maladies cardiovasculaires, cancers – et dans le déclin des fonctions cognitives.

La supplémentation en sélénium ne s'avère donc pas être que bénéfique pour l'immunité et pour le taux en sélénium du sujet. Toutefois, il n'y a pas d'impact sur le phénomène de lipoperoxydation. [39]

### **VI. A. 4 Stress oxydant au cours du vieillissement**

De nombreuses études ont, à ce jour, prouvé que vieillissement et stress oxydant vont de pair, de façon progressive. Augmenter les apports en antioxydants chez le sujet vieillissant permet de lutter contre la production de radicaux libres et ainsi de prévenir les effets – néfastes – qu'ils peuvent induire. Néanmoins, le sujet âgé, présentant dénutrition, défauts d'absorption et de biodisponibilité, couvrir l'ensemble des besoins semble être peu réalisable. Une supplémentation optimale est alors préconisée secondairement à un stress, un événement pathologique ou tout simplement une hospitalisation chez tout sujet vieillissant. Renforcer l'immunité par l'apport d'oligo-éléments et de vitamines anti-oxydantes se révèle primordial. [39]

## **VI. B. La D.H.E.A.**

### **VI. B. 1 Caractéristiques de la DHEA**

La DéHydroEpiAndrostérone (DHEA) fait partie du groupe des hormones stéroïdiennes. Ces dernières sont différentes de part :

- la nature des groupements substitués aux atomes d'hydrogène du noyau stérane ;

- le degré d'insaturation des cycles (A et B) ;
- la configuration des atomes ou groupements fixés au noyau stérane. [49]

La DHEA, plus particulièrement, correspond à un stéroïde formé de 19 atomes de carbone. La zone réticulée des corticosurrénales la sécrète sous forme libre et sulfatée ; ces deux formes étant en interconversion permanente dans l'organisme.

Concernant la DHEA libre, sa synthèse correspond à celle du rythme circadien du cortisol – pic matinal sécrétoire, vers 8 heures. Sa demi-vie est de 15 à 30 minutes. [50] La DHEA sulfatée, quant à elle, a une demi-vie de l'ordre de 7 à 10 heures. Son taux de sécrétion chez le jeune homme est de 20 à 30 mg/24h au niveau de la corticosurrénale et de 1 à 3 mg/24h au niveau des testicules. La sécrétion chez la jeune femme correspond aux deux tiers de celle de l'homme. [49]

A ce jour, aucun récepteur spécifique n'a été identifié pour ce stéroïde.

### **VI. B. 2 Métabolisme de la DHEA**

La DHEA est issue du cholestérol synthèse via l'absorption intestinale ou la synthèse hépatique. Le cholestérol subit en effet une coupure de sa chaîne latérale par un système enzymatique d'hydroxylation en C<sub>20</sub> et C<sub>22</sub> dans un premier temps, puis par une desmolase ensuite : la pregnénolone est ainsi obtenue. Il s'en suit hydroxylation en 17 pour donner la 17OH-pregnénolone et coupure par une desmolase pour former la DHEA. La forme ester sulfate de cette dernière est ensuite obtenue estérification.

La liaison de la DHEA à l'albumine permet à cette première de circuler, cela concerne 88 à 92% des composés. Ce taux est de 97 à 99% pour les formes sulfatées de la molécule. [49]

### **VI. B. 3 Effets de l'âge**

Quelle que soit la forme, les taux plasmatiques évoluent au cours des années. Des quantités importantes de DHEA libre et sulfatée sont présentes dès la vie foétale. A la naissance, ces concentrations chutent – involution de la surrénale foétale ; il faut attendre l'âge de 7 ans pour retrouver une synthèse croissante des deux formes.

Une décroissance notable débute à partir de 45 ans et ce de manière progressive jusqu'à atteindre 10 à 20% des valeurs maximales à l'âge de 90 ans. [50] Il faut également noter que, même si les taux plasmatiques en DHEA sont approximativement les mêmes quel que soit le sexe durant la période pubère, ceux-ci sont néanmoins plus bas chez la femme au fil du temps.

Suite à la découverte de cette chute globale avec l'âge, la possibilité d'utiliser la DHEA en préventif et en curatif a été étudiée. [49]

Toutefois, bien que les taux chutent au cours du temps, il n'est pas possible d'en faire une généralité, en effet ce phénomène ne touche pas l'ensemble de la population. [50]

#### **VI. B. 4 Pharmacologie et mode d'action de la DHEA**

L'administration de la DHEA et de son sulfate peut être faite *per os*, en sous-cutanée ou en percutanée. La lipophile importante des molécules rend les voies intra-artérielle et intraveineuse non exploitables.

De mécanisme encore mal connu, plusieurs modes d'action sont envisagés :

- Stimulation du GMPc pouvant ainsi contrôler l'action des métabolites de l'oxyde nitrique sur les muscles lisses ;
- Activation du gène de l'acyl-CoA oxydase par la forme sulfatée de la DHEA et ainsi intervention au niveau du métabolisme lipidique ;
- Inhibition de l'activité de la glucose-6-déshydrogénase et réduction du pool de NADPH. Il s'en suit donc une baisse non négligeable de la synthèse d'ADN cellulaire puisque le NADPH est indispensable à celle-ci. La DHEA semble ici bloquer l'apparition et la croissance de tumeurs ;
- Antagoniste des glucocorticoïdes : action en tant qu'anti-hormone et inactivation de processus métaboliques. [49]

#### **VI. B. 5 DHEA et vieillissement**

De nombreuses questions se posent à l'heure actuelle sur l'efficacité et la pertinence de l'introduction d'un traitement substitutif par la DHEA dans le processus du vieillissement. [50]

Cette dernière aurait, semble-t-il un effet bénéfique sur divers phénomènes fréquemment observés avec l'avance en âge, tels que :

- Ménopause : transformation de la DHEA en œstrogènes actifs dans certains tissus sécréteurs ;
- Ostéoporose : préservation de la densité minérale osseuse ;
- Démence : effets bénéfiques de la DHEA sur le SNC (ralentissement de la détérioration des fonctions cognitives) ;
- Pathologies endocriniennes : le rôle de la DHEA sur l'obésité et la survenue de diabète semble bénéfique mais il reste à définir de manière plus spécifique. [49]

Prouver une corrélation entre un taux plasmatique de DHEA faible et un état pathologique a été l'axe de recherche de nombreuses études. Ces dernières, souvent difficiles à mettre en œuvre, utilisant trop peu de sujets, sur une durée trop courte, montrent des résultats variables.

L'AFSSAPS n'a pas pu, à ce jour, attribuer de bienfaits à cette molécule dans le cadre de la lutte contre le vieillissement. Son efficacité, son innocuité et sa balance bénéfiques/risques favorable ne sont pas prouvés.

D'ailleurs, aucune demande d'AMM pour une telle indication n'a été déposée à ce jour, tous laboratoires confondus. La DHEA n'a donc pas le statut de médicament.

Les propriétés thérapeutiques de la DHEA restent à démontrer ; les recherches se poursuivent et seront les seules à même de prouver les bienfaits de cette molécule dans le domaine du vieillissement. [50]

## **VI. C. Bienfaits de l'exercice physique**

Une altération graduelle de grandes fonctions physiologiques – telles que la mobilité – est mise en évidence de l'âge adulte jusqu'au plus vieil âge. Des études mettent en évidence que l'activité physique tient une place privilégiée pour diminuer l'effet du vieillissement sur l'organisme et prévenir l'amyotrophie. De plus, ce moyen est efficace et facile à mettre en œuvre. Les deux objectifs principaux afin d'anticiper d'éventuelles complications en lien avec le vieillissement musculaire sont : préserver la masse musculaire et améliorer la force développée.

Il a été démontré que la répétition d'exercices en force présente un triple bénéfice :

- Entretenir l'efficacité gestuelle ;
- Finaliser la synchronisation des motoneurons au cours de la contraction maximale ;
- Augmenter la taille des fibres.

Il en résulte ainsi une augmentation de la masse musculaire.

Bien que l'activité musculaire en endurance soit plus facile à appliquer, conclure sur ce type de pratique s'avère moins aisé. Les études, menées sur le long terme, mettent en évidence que cet entraînement engendre une augmentation de la densité capillaire et de la capillarisation ; il en découle une amélioration de la diffusion de l'oxygène dans le muscle – chez tout type de sujet, même âgé voire très âgé. [47]

Par ailleurs, le contenu mitochondrial et la fonction des mitochondries sont amplifiées par l'exercice physique. En endurance, une augmentation significative de l'expression des enzymes mitochondriales ainsi que de la capacité des tissus à contribuer au métabolisme oxydatif a lieu. [51]

L'activité physique, tous types confondus, permet de contrer les effets du vieillissement. Elle va, en outre, ralentir la perte de masse musculaire au fil des années. Enfin, elle prévient la survenue de maladies cardiovasculaires et respiratoires via une limitation du développement de la masse grasseuse. Toute pratique sportive montre ses bénéfices quel que soit l'âge auquel celle-ci est débutée. [47]

De plus, une des mesures du plan national « bien vieillir » est de promouvoir l'activité physique et sportive chez les séniors via différents axes :

- Renforcer le soutien aux fédérations sportives destinées aux séniors ;
- Créer un annuaire des associations sportives proposant des activités physiques spécifiques pour les séniors ;

- Evaluer les aptitudes physiques des séniors. [8]

## **VI. D. Facteurs génétiques et facteurs environnementaux de la longévité**

### **VI. D. 1 Facteurs génétiques**

Des études familiales démontrent que la corrélation entre facteurs génétiques et environnementaux a un impact sur la longévité. Les données obtenues chez l'animal restent néanmoins difficilement extrapolables à l'être humain. Deux types d'approches peuvent être utilisés :

- Etude de paires germains, dont le but est de rechercher des régions chromosomiques qui sont partagées dans une fratrie, plus particulièrement la fréquence des zones évocatrices de grande longévité. Il convient de prélever l'ADN d'un nombre important de frères et sœurs âgés afin que le panel soit représentatif ;
- Etude d'association, consistant à comparer la répartition de polymorphismes sur des gènes candidats entre deux groupes de populations appariées (personnes très âgées face à des sujets témoins jeunes). Le groupe d'individus jeunes servent alors de référence, ils sont appariés aux centenaires. Ce mode d'étude requiert la collecte de prélèvements sanguins afin d'en extraire l'ADN et de comparer la répartition des variants génétiques (polymorphisme). La corrélation entre longévité et polymorphisme est avérée devant toute différence statistique significative entre les deux groupes testés. L'étude devra toutefois être renouvelée sur une seconde population afin d'attester la conclusion précédente.

Une étude menée aux Etats-Unis met en évidence que les frères et sœurs d'un sujet centenaire ont 3 à 4 fois plus de chance de le devenir eux-aussi. Il semble donc que le caractère familial intervient dans la notion de longévité. [52]

Plusieurs gènes ont pu être mis en évidence : un gène du chromosome 4 et celui de l'apolipoprotéine E (APOE), tous deux ayant donc un impact sur la longévité. [53] Le gène de l'APOE présente trois variants fonctionnels : E2, E3 et E4. [52] Les centenaires ont plus fréquemment l'allèle E2 dans leur patrimoine génétique que la population générale. [53] Quant à l'allèle E4, il est impliqué dans l'augmentation du risque pour le sujet de développer la maladie d'Alzheimer. La fréquence de ce dernier chez les sujets centenaires est 50% moins importante que chez les sujets témoins. [52] Il s'agit ici d'une simple constatation théorique, relativement difficile à démontrer en pratique. [53]

Le complexe majeur d'histocompatibilité, de par son rôle dans la fonction immunitaire (système HLA), est une région chromosomique ayant un impact sur la longévité de l'Homme. [52]

## **VI. D. 2 Facteurs environnementaux**

Les facteurs environnementaux jouent un rôle non négligeable dans l'allongement de la durée de vie au cours de ces dernières années. L'environnement prénatal, la pollution, les radiations et les agents cancérigènes, l'alimentation, les médicaments, le stress, l'éducation et les conditions de vie socioprofessionnelles, l'isolement, le nombre d'enfants, l'exercice... sont autant de facteurs pouvant influencer la durée de vie des individus.

De part leur effet protecteur dans la survenue de maladie, les médicaments, quant à eux, peuvent exercer un effet bénéfique, allongeant la durée de vie.

Les conditions de vie ont eux aussi leur importance : l'hygiène, les vaccinations, la lutte contre la malnutrition, contribuent à augmenter l'espérance de vie et à réduire la mortalité infantile. De plus, préserver une vie sociale, des liens familiaux constituerait un facteur de longévité.

Le tabac, le soleil et les autres facteurs cancérigènes ont un impact significatif sur le développement de tumeurs et sur la durée de vie des individus. Classiquement, la fréquence de ce genre d'atteinte augmente avec l'exposition.

Les autres facteurs environnementaux restent difficiles à identifier et surtout à prouver. L'impact des pollutions sur la longévité semble évident et peu discutable. Les pays de l'Est – et la tragédie de Tchernobyl – sont l'exemple même qu'un accroissement de pollution peut être corrélé à une baisse de la durée de vie. Cette catastrophe à Tchernobyl met également en évidence l'effet nocif des radiations ionisantes. En effet, ces dernières favorisent effet mutagène et vieillissement. [53]

## **VI. E. Restriction calorique et ses bienfaits**

La nutrition occupe une place importante dans la longévité. [34] La restriction calorique représente l'un des mécanismes les plus connus permettant de retarder le vieillissement ; il semble commun à toutes les espèces.

### **VI. E. 1 Bienfaits de la restriction calorique**

Au-delà de satisfaire les stricts besoins nutritionnels, une alimentation adéquate peut maintenir un bon état de santé, améliorer le bien-être et voire même diminuer le risques de survenue de certaines maladies. Déjà dans l'Antiquité, Hippocrate affirmait « Que l'alimentation soit la première médecine ». [54]

### **a) Effets chez les rongeurs**

Débutées en 1935, les premières études menées par le groupe McCay chez le rat ont mis en évidence qu'une restriction calorique<sup>19</sup>, sans induire de carence, retardait la croissance. Les durées de vie moyenne et maximale se révèlent être plus courtes dans le groupe des rats nourris « à volonté ». Les maladies liées à l'âge recensées sont également plus nombreuses dans ce dernier groupe. Plus précisément, il a été démontré qu'un animal soumis à une restriction calorique – moins 30 à 40% de sa ration normale – voit parallèlement son espérance de vie s'allonger de 20 à 40%. Des études en ce sens ont notamment été menées chez le rat dans un premier temps. [34]

Au total, chez les rongeurs, une restriction calorique montre ses bienfaits tant sur les pathologies liées à l'âge que sur les fonctions motrices mais aussi sur le vieillissement. [55]

### **b) Effets chez les mammifères**

Commencées en 1980, il est difficile de conclure sur les bienfaits d'une restriction calorique chez les primates puisque ces derniers utilisés pour les expérimentations peuvent vivre jusqu'à l'âge de 40 ans. Il semble toutefois que les primates présentent des effets comparables à ceux observés chez les rongeurs – prometteur tant sur leur vieillissement que sur leur longévité.

Une étude a été menée chez un petit singe originaire de Madagascar – ayant une longévité de 8 à 10 ans et présentant de grandes similitudes avec l'Homme sur le procédé du vieillissement (physiologique et cérébral). Un groupe « contrôle » qui mange « normalement » est mis en parallèle avec un groupe qui mange 30% de moins. Cette dernière catégorie montre de manière significative un maintien de la forme physique. De plus, les pathologies liées à l'âge se déclarent plus tardivement dans ce groupe « restreint » ; il en est de même concernant la survenue de décès.

Dans l'espèce humaine, les expérimentations de restriction calorique sont peu fréquentes. [55]

### **c) Etudes menées**

Chez la levure, *Saccharomyces cereavisae*, une baisse de concentration en glucose – de 2 à 0,5% – dans le milieu de culture est associée à une hausse de la longévité de celle-ci. Il a aussi été remarqué qu'un apport en glucose limité à 0,05% est corrélé avec l'apparition d'une paire de gènes ayant pour propriétés d'augmenter la longévité. [56]

---

<sup>19</sup> Faible apport calorique sans malnutrition [51]

Une étude menée chez *C. elegans* montre que, malgré une restriction calorique, les animaux mutants pour SMK-1, PHA-1, SNK-1 – trois gènes impliqués dans ce phénomène lié à l'alimentation – n'ont pas le bénéfice d'un allongement de l'espérance de vie. En effet pour le cas de SMK-1, par exemple, il s'agit d'un gène de la voie de l'insuline/IGF-1 dont la protéine d'expression est un cofacteur de DAF-16. SMK-1 entre également en interaction avec le facteur de transcription PHA-4, facteur spécifique de la restriction calorique. L'expression de ce dernier est surtout retrouvée dans le tube digestif, le SN et les gonades. Via un mécanisme endocrinien, il a une influence sur la longévité. Ainsi, chez *Caenorhabditis elegans*, la restriction calorique se révèle être l'une des méthodes les plus efficaces afin d'augmenter la longévité. En effet, elle induit une baisse de la sécrétion d'insuline et d'IGF-1 mais aussi une augmentation de la sensibilité à l'insuline par la même occasion.

Il a aussi été démontré chez les souris qu'une baisse d'utilisation ou qu'une inactivation des récepteurs spécifiques de ces hormones, ciblés au niveau du tissu adipeux, augmente d'une part leur durée de vie d'environ 18%. D'autre part, leur insulïnémie à jeun chute de 70% et leur masse adipeuse de 30 à 50%. Au total, la tolérance au glucose reste stable avec l'âge dans l'hypothèse où la souris est soumise aux règles de restriction calorique. [34]

Une restriction calorique induit une glycolyse réduite et une respiration augmentée. Le rapport NAD<sup>+</sup> /NADH augmente en cas de régime alimentaire ; cela active le gène SIR-2 et ses homologues. Ces derniers font partis de la famille des sirtuines ; ils contrôlent les zones de transcription des gènes. Il a été démontré que SIR-2 joue un rôle dans la longévité par restriction alimentaire. [56] SIR-2 est impliqué dans le contrôle de l'apoptose, dans les réactions de stress et dans la mobilisation des graisses. SIR-2 [57]

## **VI. E. 2 Impact de la nutrition sur les mécanismes fondamentaux**

La nutrition, est plus précisément la façon de manger du sujet, a une influence non négligeable sur différents mécanismes fondamentaux en lien direct ou indirect sur le vieillissement de l'organisme. L'impact de cette nutrition intervient sur :

- Le statut inflammatoire ;
- Le stress oxydant – l'apport en vitamines et minéraux antioxydants permet de compenser la perte d'activité de certaines enzymes avec le temps (telle que la SOD) ;
- L'insulinorésistance – augmentée par les pathologies de surcharge et une consommation excessive d'acides gras saturés ;
- Le poids – l'obésité n'étant pas de bon pronostic pour un vieillissement réussi ;
- La sarcopénie – favorisée en cas de dénutrition ;

- La sédentarité – ayant un impact direct sur la prise de poids par manque d'activité physique. [58]

### **VI. E. 3 Constatations actuelles et recommandations**

Il convient, dans un premier temps, de maintenir un degré d'hydratation suffisant : la sensation de soif diminuant avec l'âge, un intérêt tout particulier doit être porté à ce sujet dans la population âgée. En outre, il faut considérer les relations entre l'état d'hydratation cellulaire et la fonction cellulaire.

Préserver l'appétit et le goût est également un aspect important à prendre en compte chez le sujet vieillissant. Utiliser des aromates, enrichir l'alimentation sont des techniques alternatives proposées dans ce cas afin de préserver le goût et les besoins nutritionnels nécessaires. De plus, une alimentation saine est préconisée. [58]

A défaut d'une alimentation équilibrée et variée, la littérature actuelle recommande la prise de vitamines pour lutter contre le vieillissement. Le sujet âgé, souvent seul et isolé, porte de moins en moins d'intérêt à l'alimentation : il s'en trouve alors le plus souvent dénutrit par manque d'apport en éléments nutritifs nécessaires à son bon équilibre. Au-delà de l'âge de 75 ans, 41% des personnes vivent seules et chez elles le risque d'insuffisance d'apport protéinique et énergétique est notable.

La solution serait alors de rendre le plus appétissante possible la nourriture pour les sujets répondant au profil cité précédemment, avec des apports énergétiques importants sur une quantité moindre. La question qui se pose ensuite est celle de l'élévation de la cholestérolémie avec l'âge. Faut-il lutter contre celle-ci ? Elle est certes à prendre en compte et son évolution à suivre, mais il semble plus raisonnable d'instaurer une thérapeutique plutôt qu'un régime alimentaire au-delà d'un certain âge. [31]

### **VI. E. 4 Produits à consommer**

L'apport alimentaire doit tout d'abord se faire en fonction des besoins et de la dépense énergétique quotidiens. Pour exemple, il est recommandé à un homme actif de 60 kilogrammes de consommer au moins 2 000 kilocalories par jour. [58]

Pour lutter contre le vieillissement, l'alimentation doit être équilibrée, diversifiée, voire prise en quantités réduites. Par ailleurs, certains aliments doivent être privilégiés, notamment ceux connus pour leurs propriétés anti-oxydantes (tableau 8) [59]

<u>Aliments connus pour leurs propriétés anti-oxydantes</u>	Thé, Vin rouge, Végétaux (tomates, oignons, carottes, épinards, radis), Fruits (raisins, melons, fraises, pommes, grenades), Extrait de gingembre, Extrait de ginkgo biloba
---	---

Tableau 8 : Aliments à propriétés anti-oxydantes [59]

Le régime alimentaire de type méditerranéen – favorisant les produits végétaux (consommation quotidienne) et les produits de la mer (2 fois par semaine) avec un apport modéré en produits laitiers et en viandes – semble le plus adéquat pour avoir un apport antioxydant optimal. [51] Les apports en acides gras de type oméga 3 (huile de colza, soja) ainsi qu'en magnésium (tofu, haricots, graines de sésame, patates douces) sont également à privilégier. Les lipides, de natures variées, sont à consommer avec modération (en prohibant les graisses saturées).

Il a été démontré qu'un apport alimentaire quotidien de moins de 1 600 kilocalories induit une carence en vitamines et minéraux. Maintenir des taux minimaux en ces éléments est primordial, dans le sens où ceux-ci contribuent à :

- Maintenir l'immunité (Se, Cu, Zn, vitamines C et E) ;
- Lutter contre le stress oxydant et chélater les ROS (Se, vitamine C et E) (figure 21) ;
- Combattre l'insulinorésistance (de développement progressif avec l'âge) ;
- Ralentir la perte de densité osseuse (Zn, Cu, Ca, vitamine D) ;
- Diminuer le déclin des fonctions cognitives (Se,  $\beta$ -carotènes, folates, vitamine E). [58]

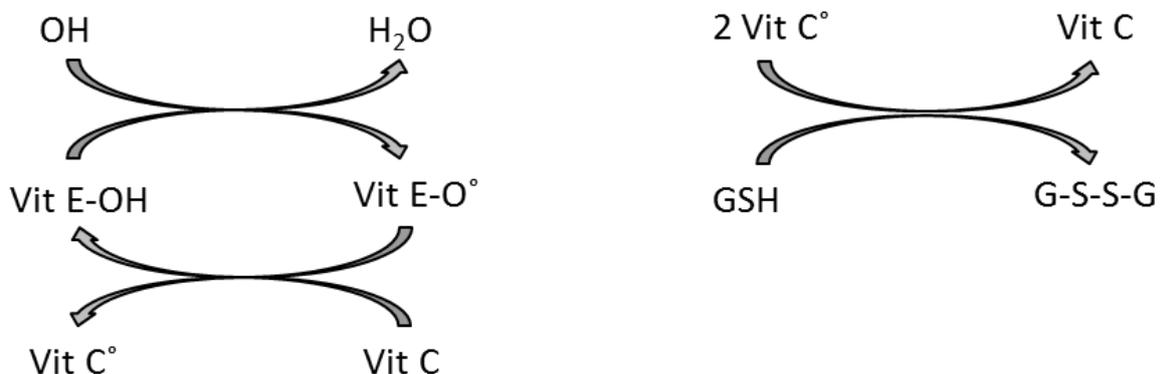


Figure 21 : Mécanismes de chélation des ROS par les vitamines E et C

Néanmoins, l'absorption intestinale ainsi que la synthèse par l'organisme d'éléments fondamentaux diminuant au fil du temps : des apports complémentaires thérapeutiques semblent donc nécessaires. Dans l'exemple de la vitamine D, un apport quotidien de 800 UI est requis afin de prévention le risque de fracture du col du fémur. Cette valeur, difficilement atteignable par la seule voie alimentaire – malgré l'existence de certains produits enrichis, notamment des produits laitiers –

nécessite donc une prise additionnelle de vitamine D3. Par ailleurs, il est important de rappeler que la vitamine D, outre dans le contexte de fracture, joue un rôle non négligeable sur la fonction cérébrale et sur le muscle. [58]

L'Académie de médecine a demandé un étiquetage spécifique des aliments. Celui-ci se veut plus informatif : nombre de calories, teneur en sodium, en graisses saturées et non saturées y figurent entre autres. L'ensemble a pour but d'orienter et d'aider les individus vers un effort nutritionnel. [31]

Par ailleurs, le stress oxydatif peut endommager la cellule endothéliale. Les flavonoïdes – molécules anti-oxydantes contenues dans le thé – peuvent, par leurs propriétés, minimiser cette atteinte endothéliale. Le jus de grenade, quant à lui, via son action anti-oxydante, possède des propriétés anti-athérogène. L'extrait de gingembre a le même impact sur le vieillissement que le jus de grenade.

Des études portant sur les propriétés de l'extrait de ginkgo biloba mettent en évidence son rôle neuro-protecteur. Cet extrait est ainsi proposé en tant que traitement symptomatique de l'insuffisance cérébrale liée au vieillissement normal. De plus, il va augmenter l'expression du cytochrome oxydase dans la mitochondrie et ainsi agir sur la phosphorylation oxydative en amplifiant la production d'ATP. Enfin, des flavonoïdes entrant dans la composition de cet extrait, l'extrait de ginkgo biloba a un effet antioxydant permettant la destruction de radicaux libres. [59]

Au final, inciter les sujets à suivre un régime sain se révèle bien plus bénéfique qu'un régime hypocalorique – les carences nutritionnelles étant fréquentes dans ce dernier. Un régime sain est un outil, une aide, il contribue à un retard du vieillissement mais n'est en rien une thérapeutique. Il est important de noter que restriction calorique ne veut pas dire jeun : il suffit d'en revenir à une situation plus physiologique – notre société actuelle étant très riche.

Par ailleurs, consommer des antioxydants à dose trop élevée et inadaptée peut faire de ces composées des pro-oxydants. En effet, bloquer une apoptose programmée et indispensable de cellules endommagées peut aboutir au développement de certains cancers.

## **VI. F. Le resvératrol, un polyphénol antioxydant**

Le trans-resvératrol (3,5,4'transtriahydroxytilbène) est un polyphénol d'origine naturelle. Il est retrouvé dans certains végétaux spermatophytes (pin, raisin noir, cacahuètes, renouée chinoise). Sa synthèse, par ces végétaux, fait suite à un stress par exposition à la lumière UV ou à une attaque de nature fongique. [60]

## VI. F. 1 Propriétés du resvératrol

Au fil de ces dernières années, les diverses propriétés pharmacologiques du resvératrol ont été mises en évidence. Initialement connu pour ses effets antioxydant et antagonistes des voies NF- $\kappa$ B et AP-1, l'implication du resvératrol sur les effets de la restriction calorique sur l'allongement de la durée de vie de diverses espèces animales a été prouvée récemment. Le resvératrol empêche la peroxydation lipidique et élimine les radicaux libres. [60]

Le vin rouge, via son contenu en flavonoïdes, a un effet piègeur de radicaux libres. Il aura ainsi un impact favorable pour lutter contre la survenue de maladies cardiovasculaires, de cancers, de pathologies liées à l'âge. [53] En outre, une méta-analyse de 13 études met en évidence l'effet protecteur du vin sur le risque cardiovasculaire (risque relatif de 0,65 par rapport aux non-consommateurs). De plus, à alcoolisme égal, la mortalité des grands buveurs ne consommant pas de vin se révèle plus élevée que celle des grands buveurs de vin. Concernant les autres alcools, des publications prouvent que seul le vin a un tel effet bénéfique, notamment sur le risque de mortalité cardiovasculaire. En outre, la protection avec le vin est belle et bien supérieure à celle avec la bière ou les spiritueux. (tableau 9) [61] Toutefois, encourager sa consommation serait de l'inconscience : les bénéfices de la consommation d'un tel breuvage ne sont en rien favorables aux risques qu'engendrerait une surconsommation d'alcool – risques et complications de l'ivresse aiguë mais aussi alcoolisme. [53]

Fréquence de consommation	Bière	Vin	Spiritueux
Jamais	1,00	1,00	1,00
1 fois/mois	0,79	0,69	0,95
1 fois/semaine	0,87	0,53	1,08
1 ou 2 verres/jour	0,79	0,47	1,16
3 à 5 verres/jour	0,72	0,44	1,35

*Tableau 9 : Risque relatif de mortalité cardiovasculaire chez des sujets de 30 à 70 ans suivis pendant 10 à 12 ans [61]*

L'ingestion de boisson en aigu et l'ivresse représente un vrai danger, encore plus marqué après un premier infarctus, tandis qu'une consommation régulière à table se révèle être protectrice. Pour un consommateur averti, le vin rouge a un effet préventif sur le risque d'infarctus du myocarde et sur le vieillissement cérébral ; le risque d'addiction est, certes réel, mais reste faible pour ce type de sujet. [61]

## **VI. F. 2 Consommer le vin**

Le vin blanc est 7 à 10 fois moins riche en tanins que le vin rouge : la consommation s'oriente donc vers ce dernier. Par ailleurs, plus la maturation du raisin est lente, plus le vins est riche en tanins. L'intérêt est d'apprendre « à bien boire » ; boire en faible quantité un vin de bonne qualité plutôt qu'en quantité importante un vin de mauvaise qualité. Enfin, il faut recommander de ne jamais boire à jeun, ne pas boire seul (éviter un premier pas vers la dépendance) et privilégier les vins tanniques. [61]

## **VI. F. 3 Un complément alimentaire**

En tant que complément alimentaire fonctionnel, le resvératrol semble être un bon candidat pour lutter contre le vieillissement. Par ailleurs, il s'agit d'un composé naturel, non toxique et utilisable par voie orale – facilitant la prise. Le resvératrol présente plusieurs actions combinées ; en effet il module l'inflammation, protège les systèmes neurologiques et cardiovasculaires et possède une action anti-oxydante ; ensemble d'événements contribuant à lutter efficacement contre les effets du temps. La mise au point d'une forme galénique adaptée se révèle toutefois indispensable puisque la molécule est éliminée de l'organisme dans l'heure faisant suite à l'ingestion. [60]

## **VI. G. Espoirs futurs**

### **VI. G. 1 Innovation cellulaire**

Les télomères peuvent être régénérés sous l'action d'une télomérase, normalement absente des cellules somatiques. La réintroduction de cette activité enzymatique dans des cellules humaines normales leur donne la possibilité de se diviser à l'infini sans signes de sénescence cellulaire et sans altération de leurs capacités fonctionnelles. [10]

Des cellules prélevées sur des sujets âgés ont fait l'objet d'une expérimentation particulière. Tout d'abord, suite à leur conservation dans des cuves d'azote, elles ont vieilli et se sont révélées davantage sujettes aux maladies. Il a alors été envisagé de leur donner une seconde vie. Repasser par un état embryonnaire, permettrait ainsi aux cellules de retrouver un état juvénile. La mémoire de ces cellules âgées a été effacée afin de leur donner les capacités des cellules présentes dans l'embryon au premier stade de la vie. Ces cellules ainsi formées peuvent donc proliférer à l'infini et se différencier dans n'importe quelle partie du corps humain.

Il s'agit lors d'une ouverture de perspectives exceptionnelles en termes de maladie régénérative : réparation de tissus et notamment dans le domaine du vieillissement.

Se pose alors la question suivante : sera-t-il possible un jour de programmer des cellules qui ne vieilliront jamais? Il semble que cela soit techniquement envisageable mais la question est aussi de savoir si c'est souhaitable... En effet, les seules cellules immortelles connues dans l'organisme, à part les cellules souches embryonnaires, sont les cellules tumorales...

## **VI. G. 2 Nanotechnologie**

### ***a) Les nanotechnologies proprement dites***

Le terme « nanotechnologie » fut utilisé par Norio Tanigushi en 1974 pour la première fois. Placé devant une unité ou un mot, le préfixe nano- fait référence à un facteur  $10^{-9}$ . Les nanotechnologies correspondent donc à la création et l'utilisation de systèmes ou de matières de taille nanométrique (de 1 et 100 nanomètres). Les nanoparticules – formées de quelques centaines à milliers d'atomes – forment des nanomatériaux.

Richard Feynman a été le premier scientifique à penser qu'il était possible de transformer la matière au niveau atomique. A l'heure actuelle, les nanotechnologies constituent un domaine scientifique en plein développement. Leur utilisation dans les domaines pharmaceutiques et médicaux constituerait une approche intéressante, elles pourraient apporter une stratégie complémentaire pour lutter contre le vieillissement. [62]

### ***b) Nanotechnologies et vieillissement***

Bien que le développement de nanosciences pose certains problèmes éthiques ; les chercheurs commencent à étudier l'impact de cette approche dans le ralentissement du vieillissement. [62] Leur utilisation en thérapeutique s'explique par la taille des molécules référentes, à savoir :

- L'atome (un dixième de nanomètre) ;
- L'ADN (10 nanomètre) ;
- Les protéines (20 nanomètres).

Au niveau de l'organisme, utiliser les nanotechnologies permettrait d'agir sur la matière intérieure et d'en modifier la structure. Elles pourraient également modifier certains mécanismes cellulaires. La recherche porte aujourd'hui sur des « médicaments intelligents », ces derniers pourraient cibler les cellules malignes. Une fois fixés sur celles-ci, un triage sélectif serait possible – utilisation d'un champ électromagnétique ou chauffage au laser – sans altération des cellules saines. De ce fait, cette méthode pourrait intégrer l'arsenal thérapeutique de lutte contre le cancer et de prolonger ainsi l'espérance de vie des sujets.

Des recherches se penchent également sur les effets du vieillissement sur l'organisme et plus précisément sur les méthodes et techniques à mettre en œuvre

afin de prévenir l'apparition de ces effets. Il est évoqué la possibilité de création de rétine artificielle, de systèmes capables de stimuler les muscles ou de diminuer la taille des stimulateurs cardiaques. Il est vrai qu'à cette échelle, il devient alors possible de mettre au point des matériaux biodégradables et pouvant stimuler la croissance des tissus. [63]

Au total, les nanotechnologies soigneraient et permettraient de ralentir le vieillissement. Celles-ci, bien que faisant du plus petit donc théoriquement du mieux toléré et du plus précis, peuvent toutefois induire des effets néfastes secondairement à leur utilisation – sur l'environnement par exemple. Des règles de bon usage doivent être établies et respectées.

## **VII. BIEN VIEILLIR**

---

Le principal objectif d'un « vieillissement réussi » est celui d'un vieillissement optimal sans handicap ; c'est ici le principal objet de la recherche et de la médecine de la longévité. Il se révèle souvent difficile de distinguer les effets du vieillissement physiologique des conséquences des maladies, plus nombreuses chez la personne âgée. Plus que l'allongement de la durée de vie elle-même, c'est la durée de vie sans déficience qui fait l'objet des principales recherches. [10]

### **VII. A. Les façons de vieillir**

Le terme « vieillissement réussi » implique alors qu'il existerait un « vieillissement raté ». Cette terminologie se révèle en effet réductrice, il semble plus judicieux de différencier plusieurs manières de vieillir. Les travaux de Rowe et Kahn confirment trois types de vieillissement :

- Le vieillissement « réussi » – avec une grande autonomie du sujet. Il s'agit du vieillissement optimal, avec une persistance des capacités fonctionnelles ainsi qu'une absence de pathologies ou un faible risque d'en acquérir. 12 à 58% de la population âgée répondent à ce schéma ;
- Le vieillissement « normal » ou « usuel » – sans pathologies mais présentant un risque d'en développer. Dans ce cas, les atteintes sont qualifiées de physiologiques, c'est-à-dire en lien direct avec l'âge des fonctions et organes ;
- Le vieillissement « pathologique » – avec de nombreux facteurs de risques, incapacités et/ou pathologies rapidement installés (atteintes cardiovasculaires, dépression, démence, atteintes sensorielles). Une dénutrition y est également souvent associée. [8] [9]

Afin de s'offrir le maximum de chances de vieillir suivant le premier processus, le sujet peut suivre des règles simples, agir de façon préventive.

### **VII. B. Les actions préventives**

Après l'âge de 55 ans, le programme national nutrition et santé propose le concept de « la santé en mangeant et en bougeant ».

Les premiers conseils retenus concernent l'hygiène de vie, il s'agit alors de :

- Maintenir un poids stable ;
- Eviter de fumer
- Boire de l'alcool avec modération ;
- S'alimenter selon le modèle méditerranéen ;
- Préserver le statut en micronutriments. [58]

A ceux-ci s'ajoutent des actions préventives recommandées et dont les effets peuvent être mesurés (tableau 10). Il est important de mettre en œuvre des

interventions préventives auprès des personnes âgées car le vieillissement réussi passe par la prévention continue. [64]

### **Prévention de l'état de fragilité - Actions préventives ayant des effets mesurables**

- Pratique régulière de l'activité physique
- Prévention des maladies aiguës
  - Dépistage et traitement de la dépression
  - Vaccination et prophylaxie antigrippale
  - Prévention de la sédentarité après une chute
  - Réduction de l'emploi de psychotropes
- Amélioration de l'état de santé avant une intervention chirurgicale non urgente (préadaptation)
- Retrait des obstacles à la convalescence
  - Réduction des médicaments psychotropes
  - Traitement de l'incontinence urinaire qui réduit les activités
  - Traitement du syndrome post-chute
  - Non-encouragement de l'alitement
  - Alimentation intensive des patients souffrant de malnutrition
- Lutter contre l'isolement
- Valoriser les notions d'estime de soi, de projet de vie et conserver une vie sociale riche

#### *Tableau 10 : Moyens de prévention de la fragilité liée à l'âge [64]*

Par ailleurs, le plan national « bien vieillir » établi pour la période qui s'entend de 2007 à 2009 reprend pour bases les actions préventives citées précédemment. L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) contribue à la bonne mise en œuvre de ce programme et tente d'impliquer de plus en plus le concept « vieillir en bonne santé ». Ce dernier, de part une approche globale du sujet, se veut plus proche des recommandations internationales : choix de vie, dimensions environnementales et biopsychosociales sont alors prises en considération. [65] Ce plan tend à favoriser :

- Les comportements favorables à la santé (nutrition équilibrée et adaptée, activité physique) ;
- La participation des seniors à la vie sociale, artistique, culturelle – via des liens intergénérationnels ;
- L'amélioration de l'environnement autour de la personne âgée (aménagement, logement) ;
- Les stratégies de prévention et de lutte contre les maladies chroniques. [8]

## **VII. C. Les clés d'un vieillissement réussi**

Processus irréversible, le vieillissement est inévitable. Conditionnés par l'environnement et le temps, les effets néfastes du vieillissement altèrent chaque jour un peu plus nos organismes. Le but est donc de retarder au maximum la survenue de ces effets.

Corréler l'action des antioxydants et la pratique d'une activité physique semble être la première étape dans cette lutte contre le vieillissement. [66]

Vieillir, vivre avec un organisme dont les capacités diminuent progressivement, nécessite de s'y accommoder bien que les capacités d'adaptation diminuent elles-aussi avec l'âge. Maintenir le goût de choses de la vie chez ces sujets vieillissants est primordial ; l'aspect psychique du vieillissement est donc lui aussi capital.

Vieillir en bonne santé dépend donc de l'interaction positive entre facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux. [58]

## **VII. D. L'évaluation du vieillissement**

Le vieillissement réussi ne peut pas être évalué seulement sur des critères objectifs comme la santé et les performances, mais aussi des critères subjectifs comme le bien-être, le bonheur ou le fait d'être utile.

Il est préférable d'adopter très tôt un mode de vie sain et de le conserver ; il n'est jamais trop tard pour bien faire. Les effets positifs d'un comportement alimentaire sain, adopté même tardivement, l'ont bien démontré. [58]

L'état de fragilité apparaît, en général, chez des personnes atteintes de maladies chroniques. Il est donc souvent trop tard pour faire de la prévention primaire.

Toutefois la prévention secondaire reste possible et permet d'éviter ou de freiner la perte d'autonomie fonctionnelle attribuable aux maladies chroniques et retarde l'apparition de la dépendance. Neuf facteurs ont été établis pour caractériser cet état de fragilité : le grand âge (plus de 80 ans), la dépression, l'usage de sédatifs, la sédentarité, la diminution de la force musculaire des épaules ou des genoux, la baisse de l'acuité visuelle, les problèmes d'équilibre, les troubles de la démarche et l'incapacité des membres inférieurs. [64]

## CONCLUSION

---

L'accroissement de l'espérance de vie au cours des dernières années a amené différentes équipes de chercheurs à approfondir la notion du vieillissement. La question se posait alors sur l'origine exacte de ce phénomène, vécu par chacun mais encore mystérieux pour tous.

De source sûre, il a été démontré qu'un phénomène biologique à lui seul ne peut expliquer le vieillissement, ce dernier se révèle bel et bien complexe et multidimensionnel. Une approche multicausale de ce processus se veut plus probable et rationnelle.

L'Homme se sait mortel, se sait pris dans l'impalpable filet du temps et n'a, à première vue, aucune prise possible sur le temps, celui-ci est à sens unique. De nombreuses études ont néanmoins cherché des solutions face à ce phénomène, à savoir : le ralentissement du vieillissement est-il envisageable ? Les différents volets de cet écrit amènent à penser que cela serait possible. En théorie, alimentation saine et exercice physique constituent les deux premiers éléments de réponse, accessible à chacun. Les autres éléments, plus accés sur la supplémentation en chimique, sont à considérer avec plus de recul. Au total, participer à l'entretien de sa jeunesse est une opportunité pour chaque sujet, certes, mais facteurs génétiques et environnementaux doivent être pris en compte. Ralentir le vieillissement se révèle possible mais les résultats restent inter-individuels et intra-individuels.

Par ailleurs, serait-il bien raisonnable de vivre des années et des années ? Le renouvellement des générations fait partie intégrante de l'espèce humaine.

A l'instar de Victor Hugo qui déclare : « l'un des privilèges de la vieillesse, c'est d'avoir, outre son âge, tous les âges », ne pourrions-nous pas amener de nouvelles pistes de réflexions quant à la place des personnes âgées dans notre société ? Pour avoir traversé bien des époques, ne sont-ils pas des témoins éclairés, par leur expérience de vie, pour nous aider à aller vers l'avenir...

# FIGURES ET TABLEAUX

---

## FIGURES

Figure 1 : <i>Survenue du vieillissement au cours de la vie</i>	13
Figure 2 : <i>Evolution de la part des plus de 65 ans dans la population mondiale</i>	14
Figure 3 : <i>Répartition des pays « jeunes » et des pays « vieux » dans le monde</i>	16
Figure 4 : <i>Coupe schématique d'un œil</i>	22
Figure 5 : <i>Pourcentage de la population ayant une vision parfaite aux deux yeux en fonction de l'âge</i>	24
Figure 6 : <i>Système auditif de l'homme</i>	25
Figure 7 : <i>Le système nerveux central</i>	29
Figure 8 : <i>La cellule nerveuse</i>	30
Figure 9 : <i>La répartition de la substance grise et de la SB au sein du SNC</i>	31
Figure 10 : <i>La physiologie rénale</i>	35
Figure 11 : <i>Evolution de la masse osseuse avec l'âge</i>	37
Figure 12 : <i>Complexes de la chaîne respiratoire</i>	49
Figure 13 : <i>Les 3 principaux mécanismes enzymatiques de dégradation des ERO</i>	54
Figure 14 : <i>Réaction de Maillard et formation des AGE</i>	58
Figure 15 : <i>Synthèse du brin « direct » et « indirect » lors de la réplication de l'ADN</i>	60
Figure 16 : <i>Expérience de Blackburn et Szostak</i>	62
Figure 17 : <i>Action de la télomérase sur la réplication de l'ADN</i>	64
Figure 18 : <i>Raccourcissement des télomères avec l'âge</i>	65
Figure 19 : <i>Corrélation entre la longueur des télomères et l'âge</i>	66
Figure 20 : <i>Effets de l'âge sur les performances musculaires évaluées en fonction de différents modes de contraction</i>	69
Figure 21 : <i>Mécanismes de chélation des ROS par les vitamines E et C</i>	85

## **TABLEAUX**

Tableau 1 : <i>Indices de vieillissement au début du XXI<sup>ème</sup> siècle et prévisions pour 2050</i>	17
Tableau 2 : <i>Effets de l'âge sur les différentes modalités fonctionnelles</i>	22
Tableau 3 : <i>Effets du vieillissement sur les valeurs hormonales de référence</i>	40
Tableau 4 : <i>Diminution moyenne des fonctions corporelles avec l'âge</i>	41
Tableau 5 : <i>Principales affections liées à la production de radicaux libres</i>	53
Tableau 6 : <i>Estimation du stress oxydant, différentes approches</i>	74
Tableau 7 : <i>Estimation des apports quotidiens optimaux en antioxydants</i>	75
Tableau 8 : <i>Aliments à propriétés anti-oxydantes</i>	84
Tableau 9 : <i>Risque relatif de mortalité cardiovasculaire chez des sujets de 30 à 70 ans suivis pendant 10 à 12 ans</i>	87
Tableau 10 : <i>Moyens de prévention de la fragilité liée à l'âge</i>	91

# ANNEXES

## Annexe 1 : Evolution de l'espérance de vie à divers âges, en France Métropolitaine [67]

Année	Espérance de vie des hommes (en années)					Espérance de vie des femmes (en années)				
	à 0 an	à 1 an	à 20 ans	à 40 ans	à 60 ans	à 0 an	à 1 an	à 20 ans	à 40 ans	à 60 ans
1946	59,9	64,4	48,0	30,8	15,4	65,2	68,9	52,2	34,7	18,0
1947	61,2	65,3	48,4	30,9	15,5	66,7	70,0	52,9	35,1	18,2
1948	62,7	65,9	48,5	30,9	15,6	68,8	71,2	53,6	35,6	18,7
1949	62,2	65,5	48,2	30,3	14,9	67,6	70,2	52,7	34,5	17,7
1950	63,4	66,2	48,7	30,7	15,4	69,2	71,4	53,6	35,2	18,4
1951	63,1	65,9	48,2	30,2	14,9	68,9	71,0	53,2	34,8	17,9
1952	64,4	66,8	49,1	30,9	15,5	70,2	72,1	54,2	35,6	18,6
1953	64,3	66,4	48,6	30,3	15,0	70,3	71,8	53,8	35,1	18,1
1954	65,0	67,1	49,2	31,0	15,5	71,2	72,8	54,7	35,9	18,9
1955	65,2	67,1	49,2	30,9	15,4	71,5	73,0	54,8	36,0	18,9
1956	65,2	66,9	48,9	30,6	15,2	71,7	72,9	54,7	35,9	18,7
1957	65,5	67,0	49,1	30,8	15,3	72,2	73,4	55,2	36,3	19,0
1958	66,8	68,3	50,2	31,8	16,0	73,2	74,3	56,0	37,0	19,5
1959	66,8	68,1	50,1	31,7	15,9	73,4	74,3	56,0	37,0	19,6
1960	67,0	68,1	50,0	31,5	15,7	73,6	74,4	56,0	37,0	19,5
1961	67,5	68,5	50,3	32,0	16,1	74,4	75,1	56,7	37,6	20,1
1962	67,0	68,0	49,9	31,5	15,7	73,9	74,6	56,2	37,1	19,6
1963	66,8	67,8	49,7	31,2	15,5	73,8	74,3	56,1	37,1	19,5
1964	67,7	68,5	50,3	31,9	16,0	74,8	75,2	57,0	37,9	20,3
1965	67,5	68,1	50,0	31,6	15,7	74,7	75,0	56,7	37,7	20,1
1966	67,8	68,5	50,3	31,9	16,1	75,2	75,5	57,2	38,1	20,5
1967	67,8	68,4	50,2	31,8	15,9	75,2	75,4	57,1	38,0	20,4
1968	67,8	68,3	50,2	31,7	15,8	75,2	75,5	57,2	38,0	20,4
1969	67,4	67,9	49,8	31,4	15,6	75,1	75,4	57,0	37,8	20,2
1970	68,4	68,8	50,7	32,3	16,2	75,9	76,1	57,6	38,5	20,8
1971	68,3	68,7	50,5	32,1	16,2	75,9	76,1	57,7	38,5	20,8
1972	68,5	68,7	50,6	32,3	16,4	76,2	76,3	57,9	38,7	21,1
1973	68,7	68,9	50,8	32,3	16,4	76,3	76,4	57,9	38,8	21,0
1974	68,9	69,1	50,9	32,5	16,5	76,7	76,7	58,3	39,1	21,3
1975	69,0	69,1	50,9	32,4	16,5	76,9	76,8	58,3	39,1	21,3
1976	69,2	69,2	50,9	32,5	16,6	77,2	77,1	58,6	39,3	21,5
1977	69,7	69,7	51,4	33,0	17,0	77,8	77,6	59,1	39,9	22,0
1978	69,8	69,7	51,5	32,9	17,0	77,9	77,7	59,2	39,9	22,0
1979	70,1	69,9	51,6	33,2	17,2	78,3	78,0	59,4	40,2	22,3
1980	70,2	70,0	51,8	33,3	17,3	78,4	78,1	59,6	40,3	22,4
1981	70,4	70,2	51,9	33,4	17,3	78,5	78,1	59,6	40,4	22,3

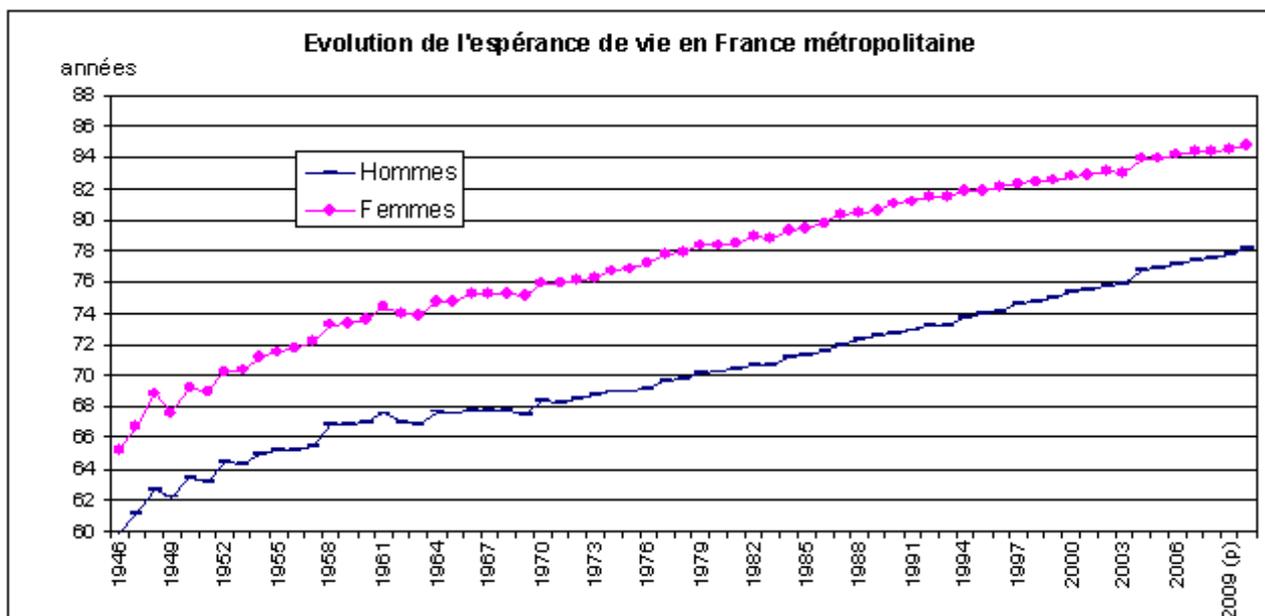
1982	70,7	70,5	52,2	33,7	17,7	78,9	78,5	60,0	40,7	22,7
1983	70,7	70,5	52,1	33,7	17,6	78,8	78,4	59,9	40,6	22,6
1984	71,2	70,8	52,4	34,0	17,9	79,3	78,9	60,3	41,1	23,0
1985	71,3	70,9	52,5	34,0	17,9	79,4	79,0	60,4	41,1	23,0
1986	71,5	71,2	52,8	34,3	18,1	79,7	79,3	60,7	41,3	23,2
1987	72,0	71,7	53,2	34,7	18,4	80,3	79,8	61,2	41,8	23,7
1988	72,3	72,0	53,5	35,1	18,7	80,5	80,0	61,3	42,0	23,8
1989	72,5	72,1	53,6	35,2	18,8	80,6	80,2	61,5	42,2	24,0
1990	72,7	72,4	53,9	35,5	19,0	81,0	80,5	61,8	42,5	24,2
1991	72,9	72,5	54,0	35,7	19,2	81,2	80,7	62,0	42,7	24,4
1992	73,2	72,7	54,2	35,9	19,3	81,5	80,9	62,2	42,9	24,7
1993	73,3	72,8	54,3	36,0	19,4	81,5	80,9	62,2	42,9	24,6
1994	73,7	73,2	54,6	36,3	19,7	81,9	81,3	62,6	43,3	25,0
1995	73,9	73,3	54,7	36,3	19,7	81,9	81,3	62,6	43,3	24,9
1996	74,1	73,5	54,9	36,4	19,7	82,1	81,4	62,7	43,3	25,0
1997	74,6	74,0	55,4	36,7	19,9	82,3	81,7	62,9	43,5	25,2
1998	74,8	74,2	55,5	36,8	20,0	82,4	81,8	63,0	43,6	25,3
1999	75,0	74,4	55,8	37,0	20,2	82,5	81,8	63,1	43,7	25,3
2000	75,3	74,7	56,1	37,3	20,5	82,8	82,1	63,4	43,9	25,6
2001	75,5	74,9	56,3	37,5	20,7	82,9	82,3	63,5	44,1	25,7
2002	75,8	75,1	56,5	37,6	20,8	83,1	82,4	63,6	44,1	25,8
2003	75,9	75,2	56,5	37,7	20,8	83,0	82,3	63,5	44,0	25,6
2004	76,7	76,1	57,4	38,4	21,5	83,9	83,2	64,4	44,9	26,5
2005	76,8	76,1	57,4	38,4	21,5	83,9	83,1	64,3	44,8	26,4
2006	77,2	76,5	57,8	38,8	21,8	84,2	83,5	64,7	45,1	26,8
2007	77,4	76,8	58,0	39,0	21,9	84,4	83,7	64,9	45,3	26,9
2008 (p)	77,6	76,9	58,2	39,2	22,0	84,4	83,6	64,8	45,3	26,9
2009 (p)	77,8	77,1	58,4	39,3	22,2	84,5	83,7	64,9	45,4	27,0
2010 (p)	78,1	77,4	58,7	39,6	22,4	84,8	84,1	65,2	45,6	27,2

(p) résultats provisoires à fin 2010.

Champ : France métropolitaine

Source : Insee, estimations de population et statistiques de l'état civil.

## Annexe 2 : Evolution de l'espérance de vie à divers âges, en France Métropolitaine [67]



## ABREVIATIONS

---

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADNmt	Acide DésoxyriboNucléique mitochondrial
ADNr	Acide DésoxyriboNucléique ribosomal
AGE	<i>Advanced Glycation End-products</i>
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
APOE	APOlipoprotéine E
ARN	Acide RiboNucléique
ATP	Adénosine TriPhosphate
DHEA	DéHydroEpiAndrostérone
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DMO	Densité Minérale Osseuse
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
FADH <sub>2</sub>	Flavine Adénine Dinucleotide réduite
GH	<i>Growth Hormone</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HGPS	Progéria de Hutchinson-Gilford
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
HSP	<i>Heat Shock Protein</i>
HTA	HyperTension Artérielle
IGF-1	<i>Insulin Like Growth Factor-1</i>
IL	InterLeukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduite
OMS	Organisme Mondial de la Santé
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>
RE	Réticulum Endoplasmique
SB	Substance Blanche
SG	Substance Grise
SOD	SuperOxyde Dismutase
SN	Système Nerveux
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
VS	Vitesse de Sédimentation
UCP	<i>UnCoupling Protein</i>
UV	Ultra-Violet
ZMP	Zinc Metallopeptidase Protéine

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] KLIGER C. Pourrons-nous rester jeunes? *La recherche* 2007 ; 406 : 30-48.
- [2] LE DEUN P., GENTRIC A. Vieillesse réussie. *Médecine thérapeutique* 2007 ; 13(1) : 3-16.
- [3] <http://www.statistiques-mondiales.com/definitions.htm> (consulté le 11.06.11).
- [4] <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/esperance-vie.htm> (consulté le 11.06.11).
- [5] <http://www.universalis-edu.com.docF-distant.univ-lille2.fr/> (consulté le 11.06.11).
- [6] <http://www.cnrtl.fr/definition/senescence> (consulté le 14.06.11).
- [7] DUPAQUIER J. Bulletin du rayonnement du CNRS relatif au vieillissement de la population dans le monde [en ligne]. n°42 d'octobre 2006. Disponible sur : <http://www.rayonnementducnrs.com/bulletin/b42/vieillessement.pdf> (consulté le 20.06.11).
- [8] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES, MINISTERE DELEGUE A LA SECURITE SOCIALE, AUX PERSONNES AGEES, AUX PERSONNES HANDICAPEES ET A LA FAMILLE. Plan national « bien vieillir » 2007-2009. Disponible sur [http://www.solidarite.gouv.fr/IMG/pdf/presentation\\_plan-3.pdf](http://www.solidarite.gouv.fr/IMG/pdf/presentation_plan-3.pdf) (consulté le 20.06.11).
- [9] DE JAEGER C., CHERIN P. Les théories du vieillissement. *Médecine et longévité* 2011.
- [10] DE JAEGER C.  
Physiologie du vieillissement.  
Encycl Med Chir, Paris, KINESITHERAPIE – MEDECINE PHYSIQUE  
26-007-D-10, 2011 (consulté le 19.07.11).
- [11] <http://fr.academic.ru/dic.nsf/frwiki/1706288> (consulté le 13.06.11).
- [12] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Bulletin Officiel relatif aux villes en réseau qui s'attaquent au problème du vieillissement [en ligne]. B.O. ; volume 88 de juin 2010, 401-480. Disponible sur : <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/6/10-020610/fr/index.html> (consulté le 10.06.11).

- [13] [http://www.statistiques-mondiales.com/age\\_moyen.htm](http://www.statistiques-mondiales.com/age_moyen.htm) (consulté le 13.06.11).
- [14] CHASTELAND J.-C., CHESNAIS J.-C. *La population du monde : géants démographiques et défis internationaux*. Paris : Jouve, 2002, 768p.  
ISBN 2-7332-0149-2
- [15] DE JAEGER C. *Les techniques de lutte contre le vieillissement*. Paris : Presses universitaires de France, 1999, 128p.  
ISBN 978-2-13-057394-4
- [16] LAFON C. *Vieillesse et longévité*. Paris : Editions Ellipses, 2007, 127 p.  
ISBN 978-2-7298-3444-9
- [17] FONTAINE R. *Manuel de psychologie du vieillissement*. Paris : Editions Dunod, 1999, 231 p.  
ISBN 2-10-003647-5
- [18] RASCHILAS F. Le vieillissement sensoriel. *Soins gériatriques* [en ligne]. 2006 ; 11(57) : 14-15.
- [19] BUCH H., VINDING T., LA COUR M. *et al.* Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 53-61.
- [20] BEROUD F. Douleur et personne âgée. *Docteurs* [en ligne] 2010 ; 11(5) : 258-265. Disponible sur : <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/269164/resultatrecherche/1> (consulté le 01.07.11).
- [21] KERCKHOFFS D.A., BLAAK E.E., VAN BAAK M.A. Effect of aging on beta-adrenergically mediated thermogenesis in men. *American journal of physiology* 1998 ; 274 : E1075-E1079.
- [22] MINSON C.T., WLADKOWSKI S.L., CARDELL A.F. Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. *Journal of applied physiology* 1998 ; 84 : 1323-1332.
- [23] POIRIER J. Le système nerveux central et périphérique : formation, fonction et rôle [en ligne]. 2010. Disponible sur : [http://www.arsep.org/library/media/other/recherche/systeme\\_nerveux\\_central.pdf](http://www.arsep.org/library/media/other/recherche/systeme_nerveux_central.pdf) (consulté le 16.06.11).

- [24] MANYARI D.E., PATTERSON C., JOHNSON D. Left ventricular diastolic function in a population of healthy elderly subjects. *Journal of the American geriatrics society* 1985 ; 33 : 758-763.
- [25] ARRIGHI J.A., DILSIZIAN V., PERRONE-FILARDI P. Improvement of the age-related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. *Circulation* 1994 ; 90 : 213-219.
- [26] DAROUX M., GAXATTE C., PUISIEUX F., et al. Vieillesse rénale : facteurs de risques et néphroprotection. *La presse médicale* 2009 ; 38(11) : 1667-1679.
- [27] FUNCK-BRENTANO T., ORCEL P.  
Ostéoporose.  
Encycl Med Chir, Paris, AKOS (Traité de médecine). 7-0630, 2010.
- [28] BELMIN J. *Gériatrie*. Issy-les-moulineaux : Elsevier-Masson, 2009, 835p.  
ISBN 978-2-294-70242-6
- [29] MULLER F., DENIS B., VALENTIN C., et al. Vieillesse humaine : évolution démographique et implications médicales. *Nutrition clinique et métabolisme* 2004 ; 8(4) : 171-174.
- [30] LADISLAS R. *Le vieillissement : de l'Homme à la cellule*. Paris : Editions CNRS, 1994, 199 p.  
ISBN 2-271-05086-3
- [31] TUBIANA M. Le vieillissement : aspects médicaux et sociaux. *Comptes rendus biologies [en ligne]* 2002 ; 325(6) : 699-717.
- [32] MOKHTAR Mohamed Nejib. *Le vieillissement : ses mécanismes, ses incidences pharmacocinétiques et pharmacologiques*. Th : Pharmacie : Université des sciences pharmaceutiques et biologiques de Montpellier I : 1983 ; n°1983MON13196, 74p.
- [33] ROBERT L. Mécanismes et mesure du vieillissement. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2004 ; 19 : 215-218.
- [34] LE GALL., ARDAILLOU R. *Biologie du vieillissement*. Académie nationale de médecine, 2009, 30p.
- [35] LEVERVE X. Stress oxydant et antioxydants ? *Cahier de nutrition et diététique* 2009 ; 44 : 219-224.

- [36] LEHUCHER M.P., LESGARDS J.F., DELUBAC O., et al. Stress oxydant et pathologies humaines. *La presse médicale* 2001 ; 30 (21) : 1076-1081.
- [37] FROMENTY B., MANSOURI A., DEGOUL F., et al. Vieillesse, alcool et mitochondries. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2000 ; 24 : 349-358.
- [38] GARDES-ALBERT M. Stress oxydant : aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Annales pharmaceutiques françaises* 2006 ; 64 : 365-372.
- [39] ROUSSEL A.-M., FERRY M. Stress oxydant et vieillissement. *Nutrition clinique et métabolisme* 2002 ; 16 : 285-291.
- [40] ROUSSEL A.-M. Qui manque d'antioxydants, et comment le savoir ? *Cahier de nutrition et de diététique* 2009 ; 44 : 230-236.
- [41] BOULANGER E., PUISIEUX F., GAXATTE C., et al. Vieillesse : rôle et contrôle de la glycation. *La revue de la médecine interne* 2007 ; 28(12) : 832-840.
- [42] NJAJOU OT., HSUEH WC., BLACKBURN EH., et al. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *The journals of gerontology series A : biological sciences and medical sciences* 2009 ; 64 : 860-864.
- [43] Prix Nobel de médecine 2009 décerné à BLACKBURN E., GREIDER C., SZOSTAK J. Disponible sur : [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org) (consulté le 04.12.2011).
- [44] DE CIAN A., LACROIX L., DOUARRE C., et al. Targeting telomeres and telomerase. *Biochimie* 2008 ; 90 : 131-155.
- [45] TSUJI A., ISHIKO A., TAKASAKI T., et al. Estimating age of humans based on telomere shortening. *Forensic Science International* 2002 ; 126 : 197-199.
- [46] ZHENYU J., LENHARD R. Telomere dysfunction and stem cell ageing. *Biochimie* 2008 ; 90 : 24-32.
- [47] BUTLER-BROWNE G., BIGARD A.-X. Caractéristiques du vieillissement musculaire et effets préventifs de l'exercice régulier. *Science et sports* 2006 ; 21 : 184-193.
- [48] FONTAINE E. Radicaux libres et vieillissement. *Cahier de nutrition et de diététique* 2007 ; 42(2).

- [49] BELAKHDARE H. *La DHEA et le vieillissement*. Th : Pharmacie : Université Cheikh anta diop de Dakar : 2002 ; 49p.
- [50] PITTI-FERRANDI H. DHEA et vieillissement. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement* 2003 ; 1(2) : 111-119.
- [51] GERBER M. Les effets de la nutrition sur la longévité. *Médecine et longévité* 2010 ; 2 : 168-181.
- [52] BLANCHE H. Les facteurs génétiques de la longévité. *La presse médicale* 2003 ; 32 : 365-369.
- [53] CHRISTEN Y. Les facteurs environnementaux de la longévité. *La presse médicale* 2003 ; 32 : 370-376.
- [54] HYARDIN A., CUNY A., MEJEAN L. La fonctionnalité alimentaire : illusion aujourd'hui, réalité demain. *Cahier de nutrition et diététique* 2007 ; 42(3) : 146-152.
- [55] LE BOURG E. La restriction calorique, un moyen de retarder le vieillissement et d'augmenter la longévité ? *La presse médicale* 2005 ; 34 : 121-127.
- [56] TRETON J. Le processus du vieillissement : longévité et alimentation. *Cahier de nutrition et diététique* 2008 ; 43(2) : 63-66.
- [57] FRANKEL S., ROGINA B. SIR-2, caloric restriction and aging. *Pathologie biologie* 2006 ; 54 : 55-57.
- [58] FERRY M. Bases nutritionnelles pour un vieillissement réussi. *Cahier de nutrition et diététique* 2008 ; 43(2) : 90-96.
- [59] BONNEFOY M., DRAI J., KOSTKA T. Les antioxydants pour retarder les effets du vieillissement, faits et perspectives. *La presse médicale* 2002 ; 31 : 1174-1184.
- [60] SEREE E., BURCELIN R., SAVOURET J.-F. Le resvératrol en complément thérapeutique : une piste pour la prévention du diabète de type 2 ? *Médecine des maladies métaboliques* 2009 ; 3 (5).
- [61] BROUSTET J.-P. Faut-il conseiller à nos patients de boire du vin ? *La presse médicale* 2006 ; 35 : 1023-1030.
- [62] TCHANGA M.-C. *Les nanotechnologies et les risques de santé*. Mémoire : Sciences sociales : Université de Toulouse I : 2008, 42p.

[63] SORENTE I. Les perspectives infinies des nanotechnologies : la révolution de l'infiniment petit. *Le Monde* 2006 ; 115.

[64] CHAMPOUX N. Les secrets révélés du vieillissement réussi. *Le médecin du Québec* 2005 ; 40(5).

[65] PIN-LE CORRE S., ROSILIO T., BOURDESSOL H. « Health for all ages », or how to communicate on prevention among seniors. *Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie* 2009 ; 9 : 217-222.

[66] LETONTURIER P. Pour un vieillissement réussi. *La presse médicale* 2002 ; 31 : 1173.

[67] [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATnon02229](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02229)  
(consulté le 11.06.11).



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : HUYGHE JOHANNIE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 04 2012 à 18h00 Amphithéâtre ou salle : Curie  
jour mois année

**Avis du conseiller de thèse:**

Nom : DURIEZ

Prénom: PATRICK

- favorable
- défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....  
.....

Date : 20/02/2012  
Signature:

**Décision de Monsieur le Doyen:**

- favorable
- défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Nom : HUYGHE**  
**Prénom : Johann**

**Titre de la thèse :** Le ralentissement du vieillissement est-il envisageable ?  
Nouvelles données pharmacologiques et physiopathologiques.

**Mots-clés :** vieillissement ; sénescence ; vieillesse ; vieillir ; personne âgée ;  
alimentation ; longévité

---

**Résumé :**

La recherche ne cesse de se développer au sujet du vieillissement ; la quête de la jeunesse est l'affaire de tous.

Vieillir est certes un phénomène inévitable, il convient alors d'être acteur et non spectateur de ce changement humain. La génétique tient une place non négligeable dans tout ceci, néanmoins l'hygiène de vie de chaque sujet a elle aussi un impact. Activité physique, régime alimentaire mais aussi prise en charge médicamenteuse sont autant d'aspects en mettre en œuvre afin de ralentir les méfaits du vieillissement – et de préserver durablement le confort de vie propre à chacun.

Cette thèse met en lumière les différents moyens qu'à l'Homme aujourd'hui pour intervenir sur les effets du temps.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. DURIEZ Patrick, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseur :** M. LUC Gérald, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre extérieur :** M. GARANX Alain, Docteur en Médecine, Lille