

# Comprendre le vieillissement

O SAINT JEAN

Janvier 2018

## Une identification difficile

- Pour des raisons symboliques
- Par défaut conceptuel
- En raison de difficultés méthodologiques

## Comprendre les processus de vieillissement

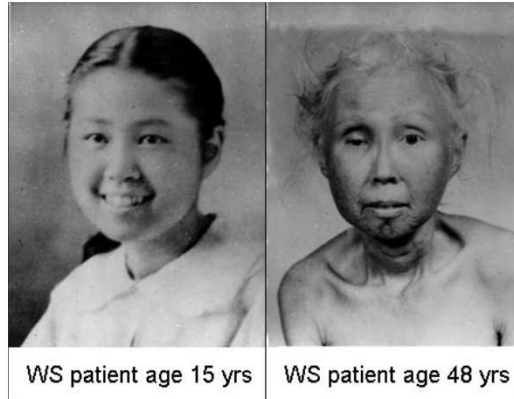
- Par l'étude des facteurs de longévité
  - Chez des sujets exceptionnels (les centenaires)
  - Parmi des groupes expérimentaux (animaux)
- Par l'étude d'un paramètre chez des sujets d'âges différents (*études transversales*) ou chez des sujets de même âge à des époques différentes
- Par le suivi d'un paramètre au fil du temps chez un groupe de sujets (*études longitudinales*)
- Par l'étude de maladies exceptionnelles qui miment certains aspects du vieillissement

## Progéria ou syndrome de Hutchinson-Gilford



Progeria: Premature aging. Usually die at 10-15 yrs. of heart failure.  
SS Gellis, M Feingold. Atlas of Mental Retardation Syndromes. 1968.

## Syndrome de Werner



Anomalie génétique du gène WRN, codant pour une Hélicase  
Rôle dans la stabilité de l'ADN

## Trisomie 21



## Quatre concepts essentiels

- La longévité
- La sénescence
- Le vieillissement
- La fragilité

## La génétique de la longévité

## Un niveau de preuve solide

- Le rôle du sexe (XX/XY)
- Des familles à forte longévité et l'étude de la gémellité
- Des expériences animales dont la traduction chez l'homme est difficile mais prometteuse

## Les familles à forte longévité

- Etude portant sur 444 lignées de centenaires (2092 individus)
- Deux résultats principaux :
  - Augmentation de l'âge au décès en référence à la population générale
  - Diminution des maladies liées à l'âge (maladies cardio-vasculaires, diabète, hypertension artérielle)

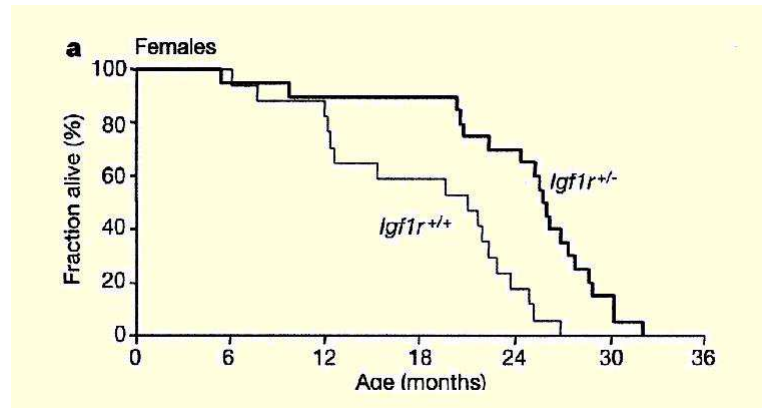
## Les gènes de longévité

- Présence de gènes qui ralentissent le processus de vieillissement ?
- Présence de gènes qui prédisposent à résister aux maladies ?
- Absence des gènes qui sensibilisent aux facteurs de risque de maladies ?

## Les modèles animaux

- Modification du génome d'organismes «inférieurs» (vers, mouches, etc...)
- Expérience récente chez des mammifères (souris) par modification du gène du récepteur de l'IGF1 :
  - accroissement de 33 % de la longévité des femelles

## Longévité des souris femelles



La sénescence

## Conséquence de l'avancée en temps

- Dans un milieu « hostile », ce dès la conception
- Ensemble complexe de facteurs
  - Chimiques
  - Biophysiques
  - Métaboliques
  - Infectieux
  - Psycho-sociaux
- Différenciation difficile des facteurs de risque de maladies à fréquence liée à l'âge

## La glycation des protéines

- Concerne les protéines à durée de vie longue, notamment celle de la matrice extracellulaire
- Réalise une réaction chimique spontanée par fixation de glucose, responsable de la perte de certaines propriétés normales de ces protéines (sensibilité à la protéolyse, souplesse moléculaire)
- Processus significatif des parois artérielles dans le très grand âge



## Le vieillissement comme processus adaptatif

### Un processus d'adaptation malheureusement pas toujours optimal

- L'évolution de notre physiologie au cours du temps n'est pas une usure, mais une adaptation aux conditions de l'avancée en âge
- Adaptation que nous offre, entre autre, notre patrimoine génétique
- Adaptation la meilleure, mais pas forcément optimale, qui porte en elle une part de désadaptation

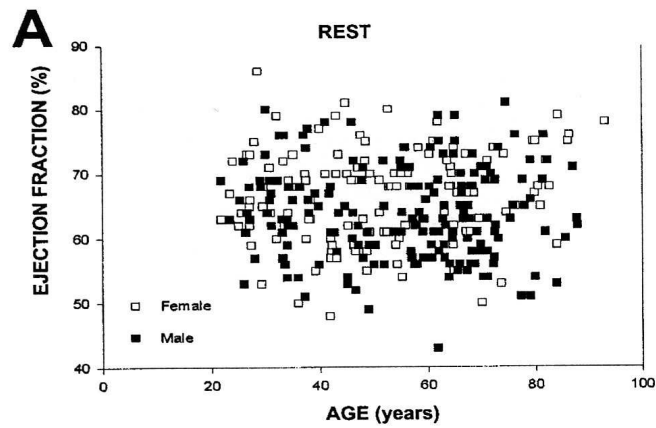
## Le vieillissement du système cardio-vasculaire

- Une cascade d'adaptation en réponse à l'accroissement de la rigidité artérielle liée à la glycation des protéines de la paroi des vaisseaux
- Synthèse d'une nouvelle protéine contractile dans la paroi du ventricule capable :
  - De produire de l'énergie à faible coût (adaptation pertinente à la raréfaction des capillaires coronaires)
  - Mais ... au prix d'un régime de fonctionnement réduit et d'une moindre rapidité de relaxation
- *Adaptation pertinente grâce à notre patrimoine génétique, mais qui a un caractère délétère potentiel*

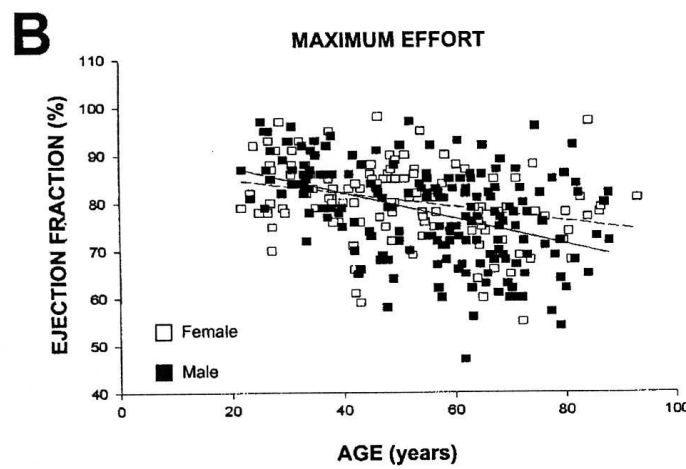
## Une nouvelle dynamique cardiaque

- Une force d'éjection conservée grâce aux propriétés de la nouvelle protéine contractile
- Un remplissage du ventricule rendu plus difficile par
  - Les troubles de la relaxation de cette protéine
  - Une fibrose d'origine inconnue

## Fonction cardiaque au repos



## Fonction cardiaque à l'effort



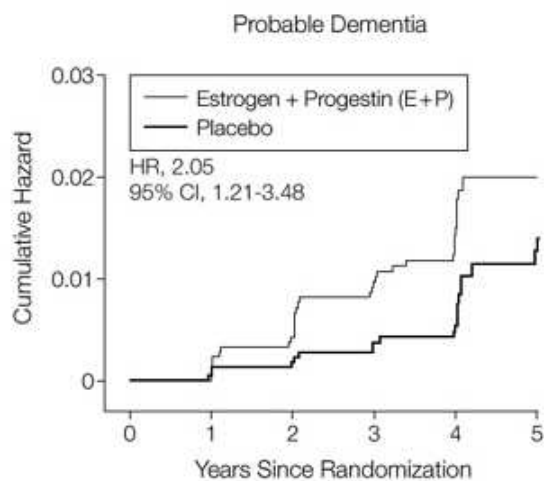
## Une interrogation nouvelle en biologie du vieillissement

- Ce qui est observé chez un sujet âgé exempt de maladie est-il
  - La conséquence de la sénescence (donc à combattre)
  - Le fruit du vieillissement adaptatif (donc à amplifier)
- D'où une interrogation nouvelle sur les variations hormonales liées à l'âge et leur supplémentation

## Un équilibre entre adaptation et désadaptation

- Existe-t-il une capacité limitée de réserves d'adaptation ?
- Vieillir c'est s'adapter mais perdre progressivement sa réserve fonctionnelle
- Modèle fondamental pour comprendre les conséquences des maladies du vieillissement
- *Vieillir c'est devenir fragile ???*

## THS et risque de déclin cognitif



*Bien vieillir par un autre  
mode de vie ?*

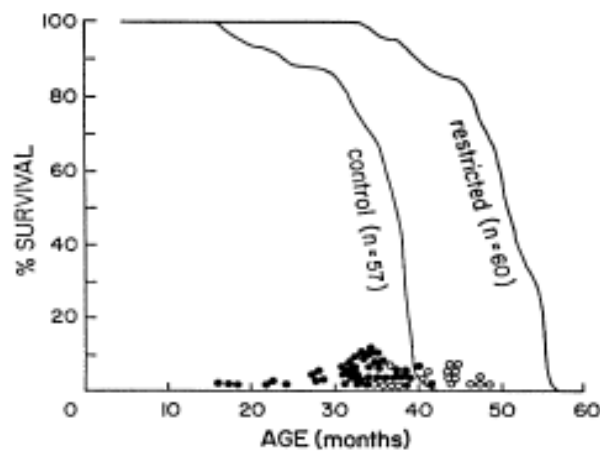
La diététique

L'exercice physique

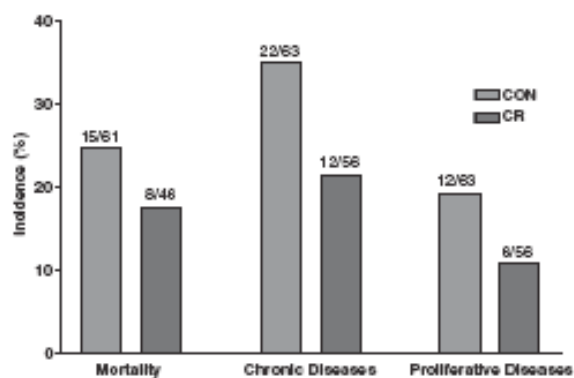
## La restriction calorique quantitative

- Allongement de 20 à 30 % de durée de vie de certaines espèces animales en cas de restriction alimentaire sévère (moins de 70 % de la ration normale)
- Action sur la glycation des protéines, réduction de certaines affections mortelles
- Chez l'homme
  - relation poids et pathologie cardiovasculaire
  - Relation péjorative entre restriction calorique et durée de vie chez les sujets âgés

## Restriction calorique et survie



## Restriction calorique et maladies chroniques ou mortelles



## Expérience BIOSPHERE 2



**Figure 2** Photographie du Dr Roy Walford, âgé de 67 ans au début de l'étude, qui passa deux ans dans Biosphere-2.  
 Photographie de gauche : le poids de R. Walford est de 54 kg après avoir passé 15 mois dans Biosphere-2. Photographie de droite : 18 mois après la sortie de Biosphere-2, R. Walford a retrouvé son poids normal de 68 kg avec un régime d'alimentation à volonté.

## La modification qualitative de l'alimentation

- Beaucoup de phantasmes mais aussi de nombreuses études scientifiques, basées sur l'observation de populations ou le suivi de cohorte
- Etudes convergentes, avec une méta-analyse publiée dans le BMJ

## Les bienfaits du régime dit « méditerranéen »

- Analyse poolée des 12 études portant sur plus de 500 000 sujets (cohortes prospectives)
- Evaluation de la mortalité et de la fréquence de certaines maladies, selon le type d'alimentation
  - Méditerranéen : fruits, légumes, céréales, poisson, quantité modérée de vin rouge
  - Non méditerranéen : viande, produits laitiers

British Medical Journal 2008



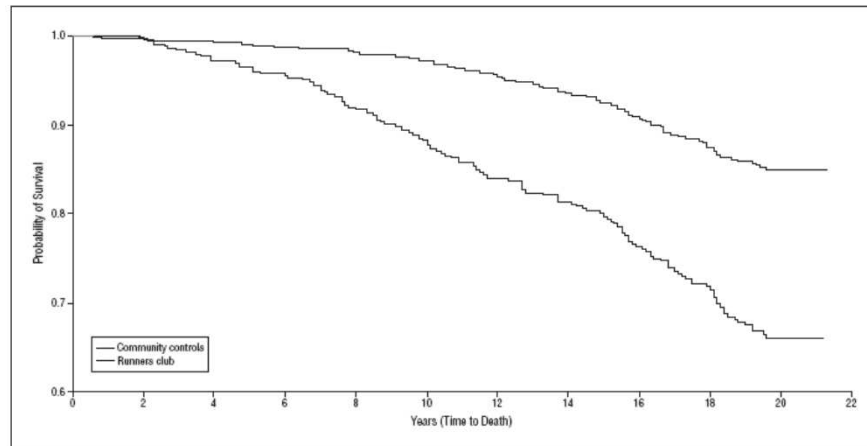
## Réduction de la morbi-mortalité

- Mortalité totale : - 9 %
- Mortalité cardio-vasculaire : - 9 %
- Mortalité par cancer : - - 6 %
- Morbidité neuro-dégénérative (Alzheimer et Parkinson) : - 13 %

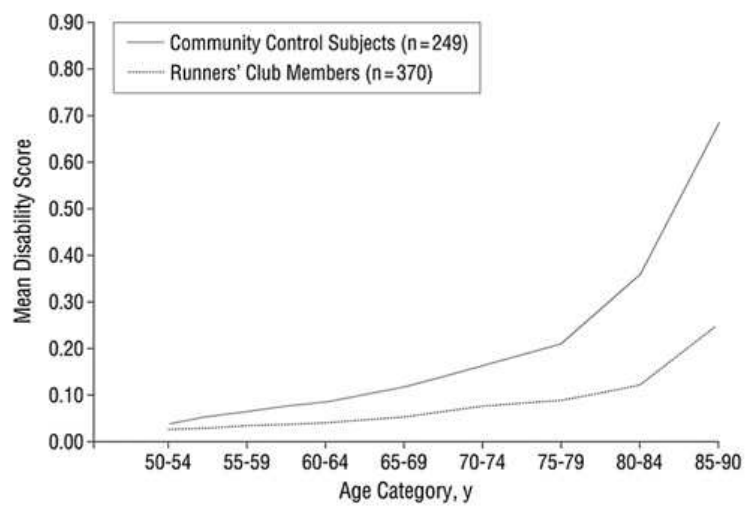
## L'activité physique et sportive

- Probablement le meilleur moyen de lutter contre certains « désagréments » qui accompagnent l'avancée en âge
  - Maladie
  - Incapacité
- Prouvé par de nombreuses études portant sur des variables de résultats « vraies »
  - Autonomie
  - Force musculaire
  - Débit cardiaque à l'effort
  - Déclin cognitif
  - Espérance de vie ....

## Impact sur la mortalité de la course à pied



## Impact sur l'autonomie physique de la course à pied



## Activités physiques à l'âge moyen et Alzheimer

|             | Odds ratio (95% CI) for active vs sedentary group |                              |
|-------------|---|------------------------------|
|             | Dementia (n=1251)                                 | Alzheimer's disease (n=1239) |
| Crude model | 0.55 (0.30-1.01)                                  | 0.45 (0.22-0.93)             |
| Model 1     | 0.45 (0.24-0.85)                                  | 0.34 (0.15-0.74)             |
| Model 2     | 0.46 (0.24-0.88)                                  | 0.34 (0.15-0.77)             |
| Model 3     | 0.47 (0.25-0.90)                                  | 0.35 (0.16-0.80)             |

Model 1 was adjusted for age at re-examination, sex, education, follow-up time, and locomotor disorders. Model 2 was adjusted for the same variables as model 1 with the addition of APOE e4 genotype, midlife body-mass index, systolic blood pressure, cholesterol, and history of myocardial infarction, stroke, and diabetes mellitus. Model 3 was adjusted for the same variables as model 2 with the addition of smoking status and alcohol drinking. The analyses included participants with no missing data on the outcome, physical activity, or any of the covariates (including 61 cases with dementia and 48 with Alzheimer's disease).

Table 2: Association between midlife leisure-time physical activity and odds of dementia and Alzheimer's disease later in life

Lancet Neurol 2005

## Les limites des études sur l'alimentation et l'exercice physique

- Etudes observationnelles et non essais prospectifs randomisés
- Populations non « banales » (notamment statut social)
- Typologie de l'alimentation et l'exercice variables
- Niveau d'exercice élevé !

## Intensité de course à pied

Table 1. Cohort Demographics (Runners Club vs Community Controls)

| Demographic                             | All Subjects in 1984      |                     | Noncompleters in 1984 |                           | Completers in 1984        |                     | Completers in 2005        |                     |
|---|---------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
|   | Runners<br>(n=538)        | Controls<br>(n=423) | Runners<br>(n=254)    | Controls<br>(n=267)       | Runners<br>(n=284)        | Controls<br>(n=156) | Runners<br>(n=284)        | Controls<br>(n=156) |
| Age, mean (SD), y                       | 58 (5.6) <sup>a</sup>     | 62 (7.2)            | 59 (6.4) <sup>c</sup> | 64 (7.2) <sup>c</sup>     | 57 (4.4) <sup>a</sup>     | 59 (5.8)            | 78 (4.4) <sup>a</sup>     | 80 (5.8)            |
| Male, %                                 | 84 <sup>a</sup>           | 56                  | 87                    | 57                        | 81 <sup>a</sup>           | 56                  | 81                        | 56                  |
| White, %                                | 97                        | 96                  | 95                    | 97                        | 98                        | 95                  | 98                        | 95                  |
| Education, mean (SD), y                 | 16.6 (2.5)                | 16.6 (2.7)          | 16.5 (2.6)            | 16.5 (2.8)                | 16.6 (2.5)                | 16.8 (2.4)          | 16.6 (2.5)                | 16.8 (2.4)          |
| Smokers, %                              | 1.9 <sup>a</sup>          | 9.5                 | 2.8                   | 9.0                       | 1.1 <sup>a</sup>          | 10.3                | 0.7                       | 1.3                 |
| BMI, mean (SD)                          | 22.9 (2.5) <sup>a</sup>   | 24.4 (3.45)         | 22.9 (2.5)            | 24.6 (3.5)                | 22.9 (2.5) <sup>a</sup>   | 24.1 (3.3)          | 23.7 (3.4)                | 24.2 (3.9)          |
| HAQ-DI, mean (SD), score                | 0.029 (0.10) <sup>a</sup> | 0.095 (0.18)        | 0.043 (0.12)          | 0.112 (0.18) <sup>d</sup> | 0.022 (0.07) <sup>a</sup> | 0.068 (0.16)        | 0.200 (0.35) <sup>a</sup> | 0.430 (0.57)        |
| Running, mean (SD), min/wk              | 237 (144) <sup>a</sup>    | 15 (49)             | 234 (141)             | 9 (38) <sup>c</sup>       | 240 (147) <sup>a</sup>    | 25 (63)             | 76 (245) <sup>a</sup>     | 1 (12)              |
| vigorous exercise,<br>mean (SD), min/wk | 311 (196) <sup>a</sup>    | 87 (123)            | 315 (208)             | 79 (125)                  | 307 (185) <sup>a</sup>    | 100.1 (118)         | 287 (338) <sup>a</sup>    | 138 (189)           |
| Alcoholic drinks/wk,<br>mean (SD)       | 1.1 (1.3) <sup>b</sup>    | 1.3 (1.5)           | 1.2 (1.5)             | 1.4 (1.6)                 | 1.1 (1.2)                 | 1.3 (1.2)           | 0.9 (1.2)                 | 1.0 (1.1)           |
| HAQ-DI score of 0, %                    | 86.6 <sup>a</sup>         | 61.0                | 84.7                  | 54.3 <sup>c</sup>         | 88.4 <sup>a</sup>         | 72.4                | 62.3 <sup>a</sup>         | 46.2                |

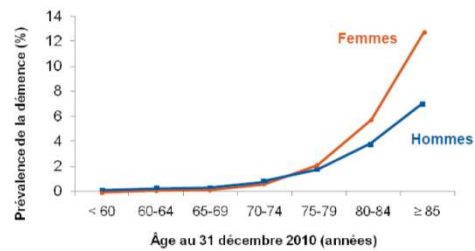
## Et l'activité psycho-sociale ?

- Peu d'études et rarement correctement construites
- Il y aurait une corrélation entre âge au décès et
  - précocité de l'arrêt d'activité professionnelle
  - Intensité des activités psycho-sociales
- Il n'y aurait pas de corrélation entre isolement social et mortalité (à deux ans dans l'étude française HID)

## Démence et retraite

### Un âge plus avancé de départ à la retraite est associé à une réduction du risque de démence...

- Étude de l'Inserm
  - 423 803 dossiers étudiés
  - 11 397 démences (2,65 %)
- Résultats
  - Chaque année supplémentaire réduit le risque de démence de 3,2 % (HR = 0,968 ; IC<sub>95</sub> = 0,962-0,973)
  - Âge de départ à 65 ans versus 60 ans : risque réduit de 14,6 %



### Troubles du sommeil et risque de démence : étude SHARE

- Étude réalisée dans 12 pays (âge moyen : 64,6 ans ; n = 28 797 ; suivi moyen : 4,7 ans) : les troubles du sommeil au cours des 6 mois précédents sont des indicateurs précoces de risque de démence

## Générer du progrès médical

- Améliorer par l'augmentation de la moyenne
  - Mettre au point de nouvelles techniques médicales ou chirurgicales (exemple : chimiothérapie chirurgicale intra-péritonéale en hyperthermie contrôlée)
  - Développer de nouvelles approches évaluatives (TEP dans le bilan et le suivi du cancer)
- Améliorer par la réduction de la variance des prises en charge
  - Accès au soin égalitaire
  - Déploiement rapide des nouvelles techniques
  - Organisation optimisée des prises en charge
    - développement de la discipline gériatrique
    - démarche proactive de soins et d'aides

## La gériatrisation du système de santé

- Progressivement mise en place
  - Incrémentation des compétences de tous les acteurs
  - Création de structures spécifiques
    - Service hospitaliers
    - Equipes gériatriques mobiles
    - Réseaux de santé
- Basée sur une approche globale médicale, psycho-cognitive et sociale

## Le système de soins et aide à domicile

- La volonté politique de l'aide à domicile existe depuis le début des années soixante
- Une montée en charge très progressive et des financements insuffisants et fragiles, bien que très améliorés par la création de l'APA
- Des organisations très perfectibles en efficacité

## En conclusion

- Il faut bien choisir
  - Ses parents
  - Ses médecins
  - Ses responsables politiques
- Il faut dans une quantité significative (mais inconnue)
  - Faire du sport
  - Manger
    - des fruits, des légumes, du poisson, des céréales sans limite
    - de la viande et des produits gras d'origine animale avec limite
  - Travailler et rester en interaction avec les autres
- Il faut maîtriser les facteurs de risque des maladies
- Il ne faut pas rêver à la pilule de jouvence