

Comprendre le vieillissement

O SAINT JEAN

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

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

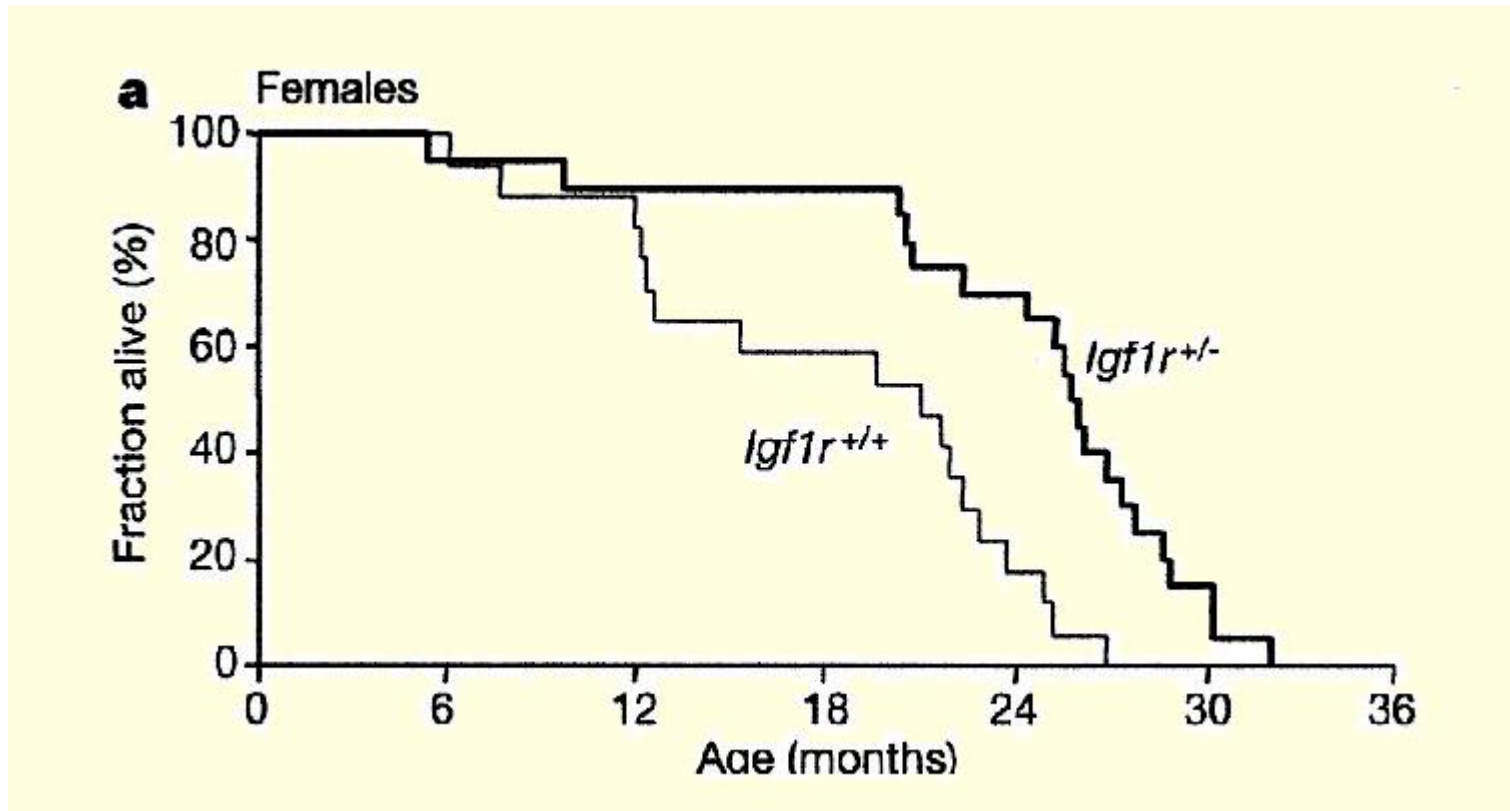
Les familles à forte longévité

- 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 ?

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

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

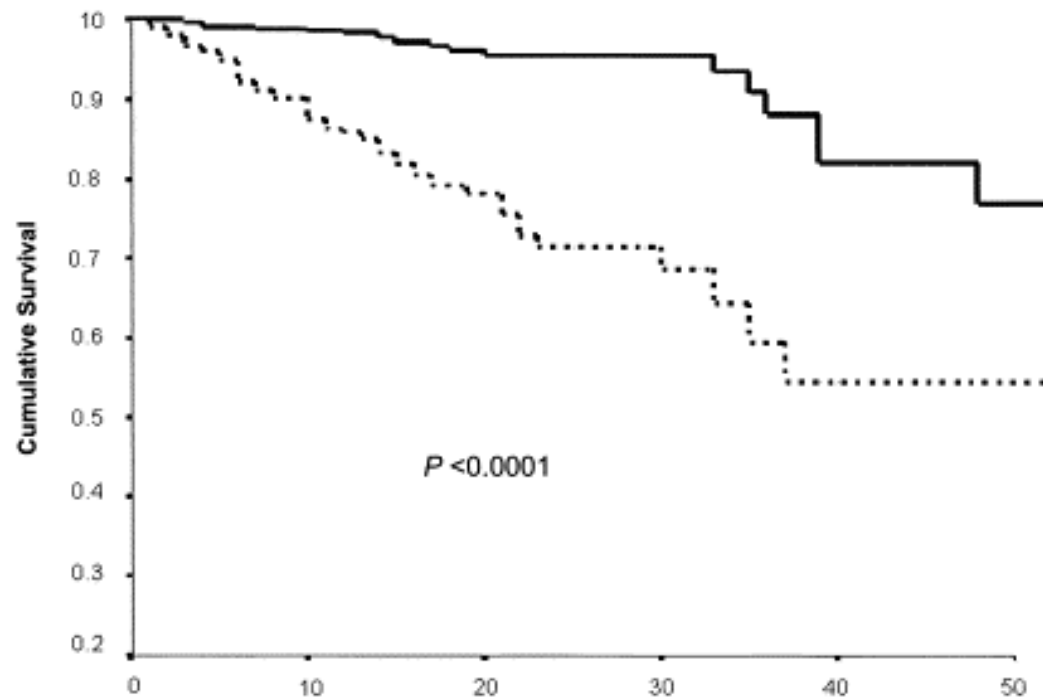
- Existe-t-il une capacité limitée de réserves d'adaptation ?
- Vieillir c'est s'adapter mais perdre progressivement sa réserve fonctionnelle
- Modèle fondamental pour comprendre les conséquences des maladies du vieillissement
- *Vieillir c'est devenir fragile ???*

Fragilité en clinique gériatrique : stade défini
ou processus continu ?

La complexité du concept

- Nourri d'une littérature pléthorique, identifiante du champ de la Gériatrie (5651 références Medline à la question « *Frailty, review, anglais ou français depuis 2007* »)
- Loin d'être défini consensuellement ou de reposer sur un schéma physiopathologique validé, bien que si identifiable cliniquement par les professionnels
- Impossible à séparer du vieillissement et des pathologies des malades âgés
- Explicatif des différences cliniques et de pronostic
 - entre jeunes et vieux
 - des vieux entre eux.

Survie après hospitalisation pour insuffisance cardiaque selon le statut cognitif



	Follow-up (days)					
No. at risk	0	10	20	30	40	50
Cognitively impaired	357	198	63	21	8	3
Normal	756	450	139	50	27	15

Domaines de définition de la fragilité dans la littérature : années 80

- Requiert une intervention multidisciplinaire (Fisk AA, JAMA, 1983)
- Excès de mortalité en référence à l'âge et au sexe (Vaupel JW, Demography, 1988)
- Age > 65 ans et altération des ADL (Woodhouse KW, QJ Med 1998)
- Perte d'autonomie et plus de 3 pathologies actives (Pannill FC, Am J Med 1991)
- Un critère parmi 14 (Winograd CH, JAGS 1991)
- Institutionnalisation avec perte d'au moins 2 ADL (Mulrow CD, JAMA 1994)

Domaines de définition de la fragilité dans la littérature : années 90

- Réduction de la force musculaire retentissant sur l'équilibre et la marche (Ory MG, JAGS 1993)
- Démence et stade terminal d'une pathologie (Grunfeld E, CMAJ, 1997)
- Réduction de l'autonomie durant une hospitalisation (Carlson JE, Am J Phys Med Rehabil 1998)
- Age > 70 ans et risque de ré-hospitalisation (Gagnon AJ, JAGS 1999)
- Réduction masse et force musculaire (Roubenoff R, J Clin Nutr 2000)
- Déclin cognitif, incontinence et perte des ADL (Wieland D, PACE, Gerontologist 2000)

Domaines de définition de la fragilité dans la littérature années 2000

- Résultats de grandes études épidémiologiques explorant la fragilité (principalement aux USA et au Canada)
- Mise à l'agenda des sociétés savantes, réunions scientifiques de travail et (AGS/NIA et Initiative Canadienne sur la Fragilité)
- Une définition commune
- Des recherches quant à un substratum biologique à la fragilité
- Deux grandes tendances dans la littérature
 - Le syndrome de fragilité physique
 - Une vision plus globale ajoutant à la fragilité physique une dimension psycho-cognitive et sociale

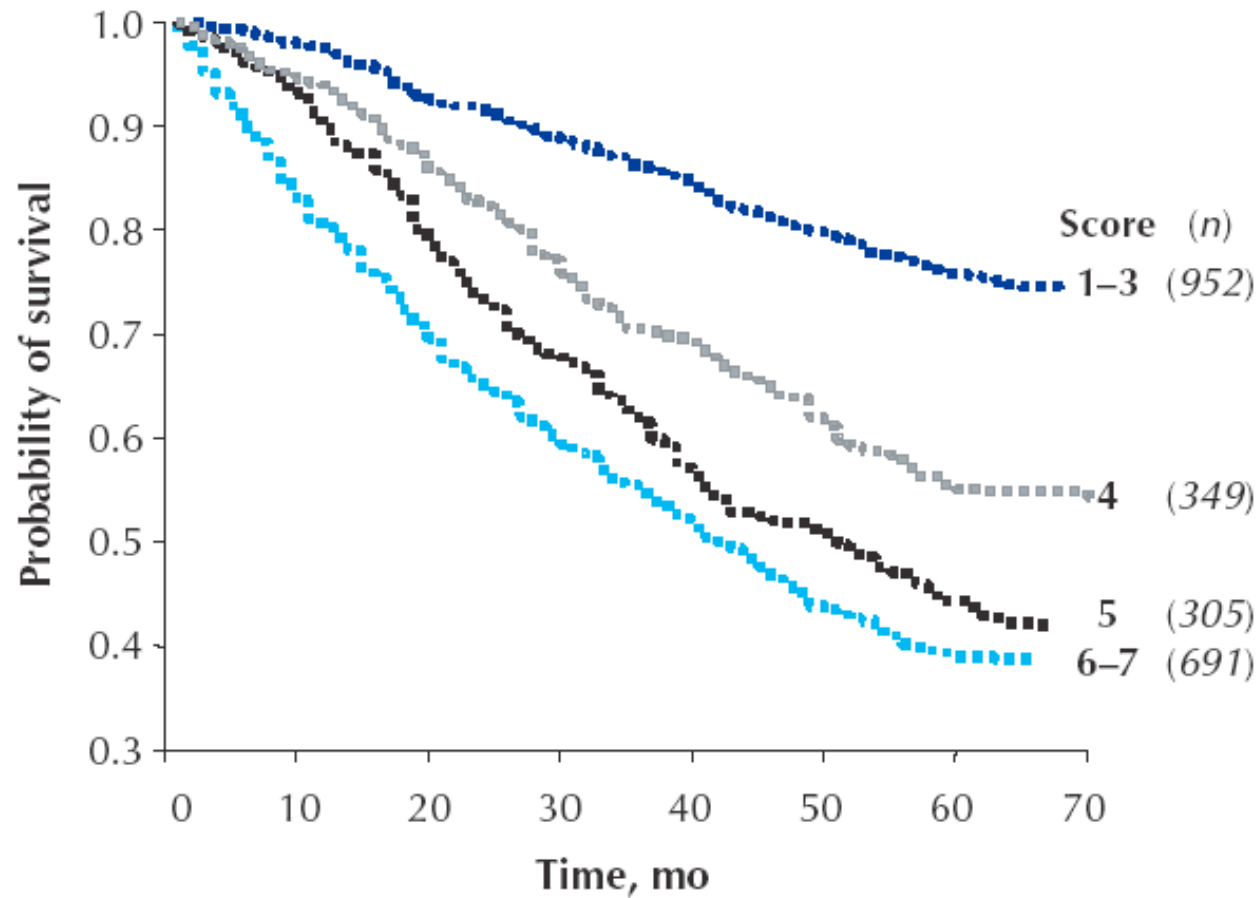
Une définition commune

1. *La fragilité comme diminution de l'homéostasie et de la résistance face au stress qui augmente la vulnérabilité et les risques d'effets néfastes tels que la progression d'une maladie, les chutes, les incapacités et la mort prématurée, par baisse des réserves fonctionnelles*
2. *La fragilité ne se résume donc ni à la pathologie multiple, ni à la perte d'autonomie, ni au vieillissement*

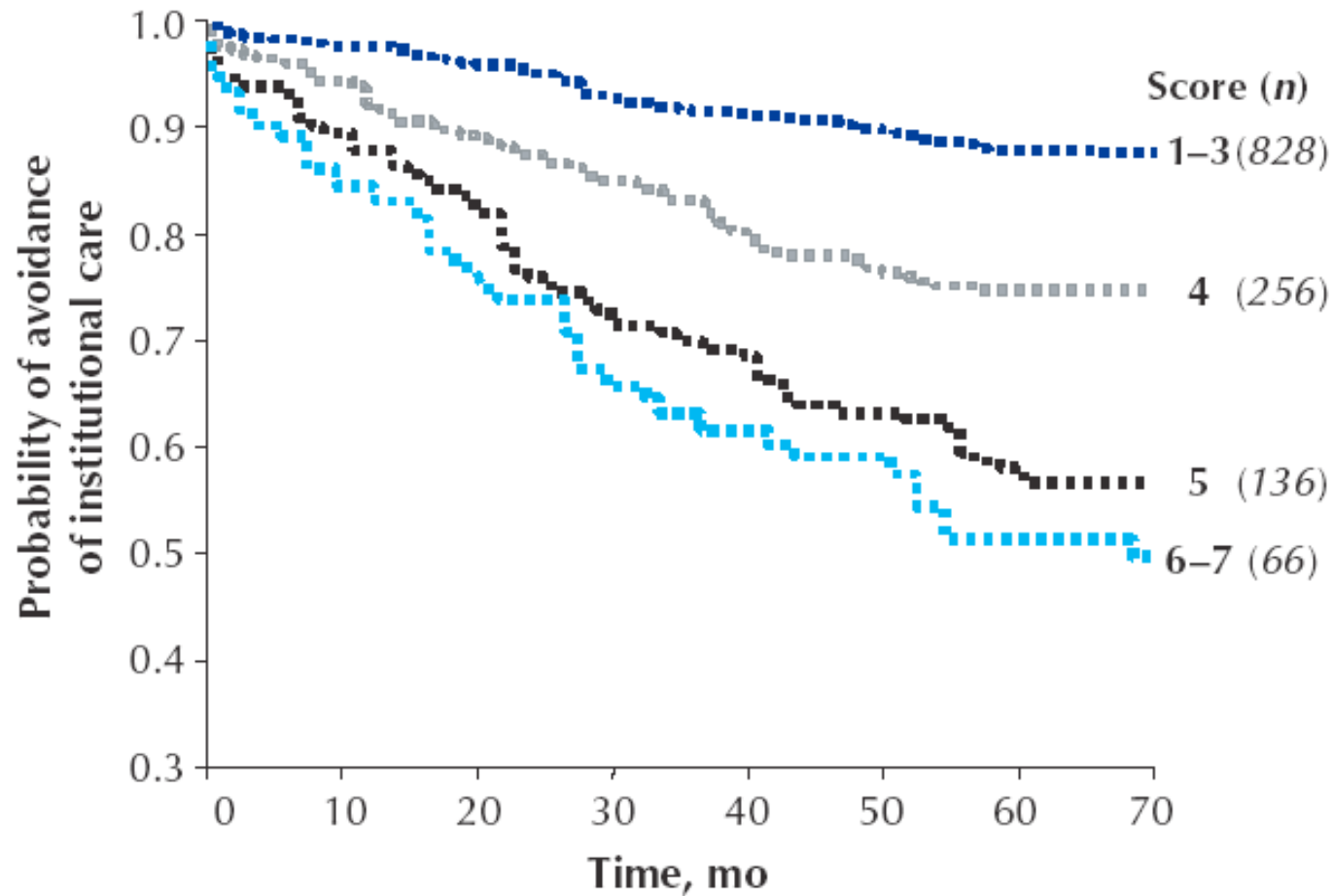
Une échelle de fragilité clinique

1. Santé excellente
2. Bonne santé
3. Bonne santé, avec comorbidité traitée et asymptomatique
4. Apparemment vulnérable (ralenti ou morbidité symptomatique)
5. Fragilité légère (IADL modérément perturbées)
6. Fragilité moyenne (besoins d'aide pour les ADL et les IADL)
7. Fragilité sévère (perte de toutes les ADL ou phase terminale de pathologie)

Validation sur la survie (Enquête Canadienne Santé et Vieillesse)



Validation sur l'institutionnalisation (Enquête Canadienne Santé et Vieillesse)



Le parcours de la fragilité globale

Le patrimoine génétique

Le parcours de vie

Le vieillissement

Les pathologies

L'environnement de vie

Les facteurs génétiques

- Mais il y a sûrement des gènes liés à la fragilité globale et au syndrome physique
 - Intervenant dans les processus métaboliques (IGF-1), inflammatoires ou de coagulation
- S'ajoutant aux anomalies acquises de la réplication et de la transcription du patrimoine génétique

Le parcours de vie

- Au travers d'un univers plus ou moins accueillant par
 - Ses facteurs agressifs, biochimique ou biophysique
 - Ses conditions de vie et de travail
 - Son environnement humain
 - La qualité de l'alimentation, y compris in utero
 - Les infections virales, etc...
- Que l'on traverse avec ses outils sociaux, psycho-cognitifs et éducatifs, son activité physique

Le vieillissement

- Processus de compensation, dirigé vers la survie qui porte en lui des facteurs d'inadaptation à d'autres fonctions
 - Isotype « sénile » de la myosine cardiaque
 - Ostéoporose comme processus d'adaptation pour s'alléger (Frost HM)

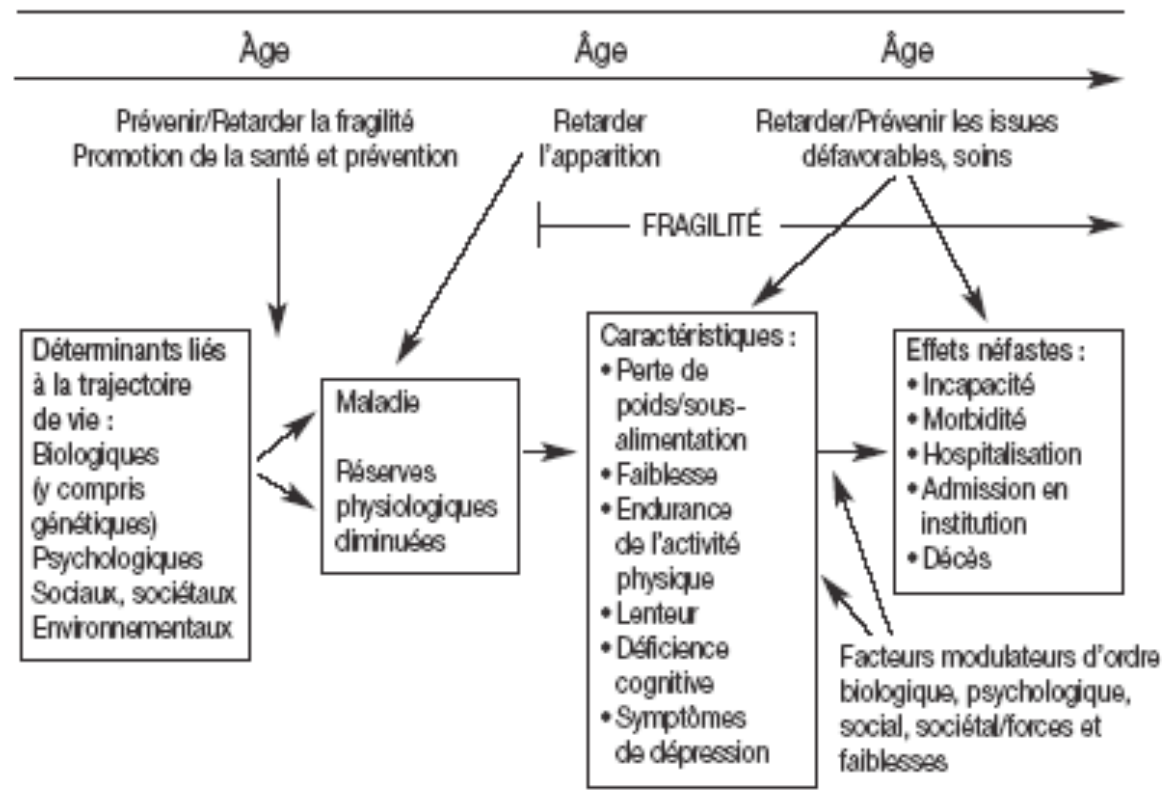
Les pathologies chroniques

- Contributives d'évidence à la fragilité tout en étant distinctes, sans oublier les effets iatrogènes
- En insistant sur
 - Les affections à évolutions démentielles
 - Les troubles dépressifs
 - Les affections responsables de troubles nutritionnels
- Avec une interrogation sur nos critères de définition des pathologies

L'environnement de vie dans le grand âge

- L'institution
- Le regard des autres et les interactions avec les autres
- La qualité et la disponibilité des systèmes d'aide
- La qualité de la prise en charge médicale
- La coordination des systèmes de soins et d'aide

Le parcours de la fragilité globale



Peut-on se mettre d'accord au-delà de cette définition?...*Pas tellement*

- *5 focus groups d'experts (5-7 experts sur-représentation monde santé, pas d'experts du champ "psychology sciences")*
- *Les experts ont une liste d'articles à lire en amont (parmi 848 articles → 113 → 27 en commun, 20 par groupes)*
- *2 tours en commun avec analyse du premier tour pour le deuxième et stratégie de réduction de la dispersion des réponses (notamment pour les "non-réponses") 1er tour Likert, 2e tour Likert dirigé*
- *Liste d'items (concepts, définition, biomarqueurs, pronostic, diagnostic, versus handicap, prévention et ttt)*
 - *Frailty is a dynamic process, nonlinear, different from vulnerability and disability (adopté)*
 - *Frailty involves alteration in several domains of function (adopté 80%)*

Sait-on mesurer le phénomène?...

Pas vraiment

- A partir des données de SHARE, 11 pays européens dont la France, à partir de 2004, personnes de 50 à 104 ans
- 27527 personnes moyennes d'âge 65 ans
- Un questionnaire unique permettant de reconstruire de façon assez fiable 8 échelles de fragilité différentes
 - Groningen Frailty Indicator, Tilburg Frailty Indicator, 70-item FI 44-item FI based on a Comprehensive Geriatric Assessment (FI-CGA), Clinical Frailty Scale (CFS), Frailty phenotype (Fried), Edmonton Frail Scale, FRAIL scale
 - Les échelles évaluent toutes les dimensions suivantes : mobilité, nutrition, énergie, cognition, humeur, AVQ et état de santé perçu.

Quelle prévalence? 6.1-43.9% ! Ça baisse

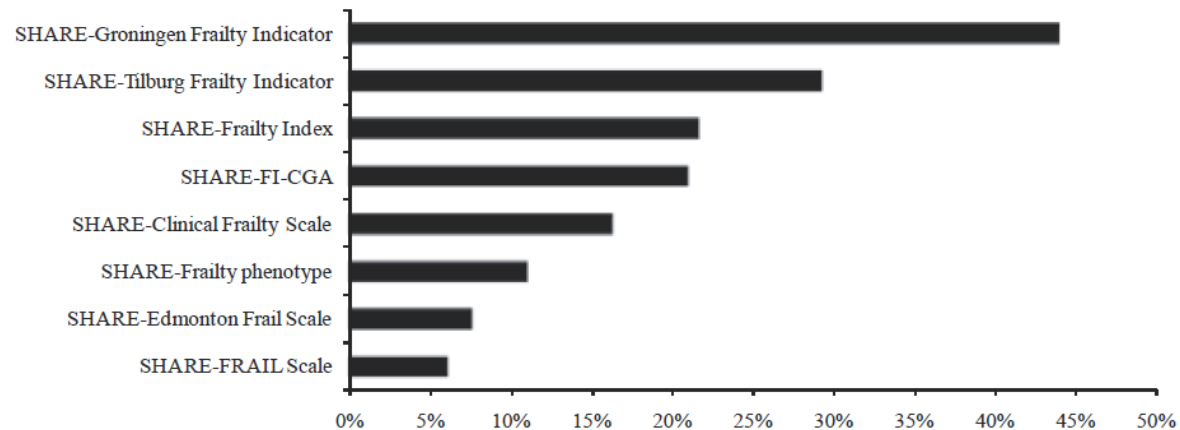


Figure 1. Prevalence of frailty. SHARE = Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe; FI-CGA = Frailty Index based on a Comprehensive Geriatric Assessment.

En comparaison avec d'autres variables pour prédire la perte d'autonomie (ADL)

Table 2. Prediction of Incident Disability for the "Best Model," "Count Model," and "CHS Model"

	EPESE-Boston		EPESE-Iowa	
"Best model," OR (95% CI)				
	Cognition	1.44 (1.21–1.70)	Cognition	1.61 (1.28–2.04)
	Mobility	2.16 (1.44–3.24)	Energy	1.42 (1.13–1.78)
	Nutrition	1.63 (1.36–1.94)	Mobility	4.96 (1.92–12.84)
	Physical activity	1.88 (1.50–2.36)	Mood	1.35 (1.06–1.72)
	Strength	2.00 (1.65–2.43)	Nutrition	1.39 (1.13–1.71)
			Physical activity	1.54 (1.19–1.99)
			Strength	2.38 (1.77–3.21)
AIC		3635.7		3517.9
C statistic		0.76		0.77
Hosmer–Lemeshow test, <i>p</i> value		.43		.65
"Count model," OR (95% CI)				
	Number of frailty markers	1.51 (1.41–1.61)	Number of frailty markers	1.62 (1.48–1.77)
AIC		3658.8		3546.1
C statistic		0.76		0.78
Hosmer–Lemeshow test, <i>p</i> value		.91		.33
"CHS model," OR (95% CI)				
	Prefrail vs nonfrail	1.90 (1.59–2.28)	Prefrail vs nonfrail	1.91 (1.54–2.38)
	Frail vs nonfrail	6.53 (4.71–9.06)	Frail vs nonfrail	6.50 (4.32–9.77)
AIC		3679.4		3681.1
C statistic		0.76		0.77
Hosmer–Lemeshow test, <i>p</i> value		.87		.57

Notes. CHS = Cardiovascular Health Study; OR = odds ratio; CI = confidence interval; AIC: Akaike Information Criterion; EPESE: Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.

All models were adjusted for age, sex, and the number of chronic diseases at baseline.

En comparaison avec d'autres variables pour prédire la perte d'autonomie (ADL)

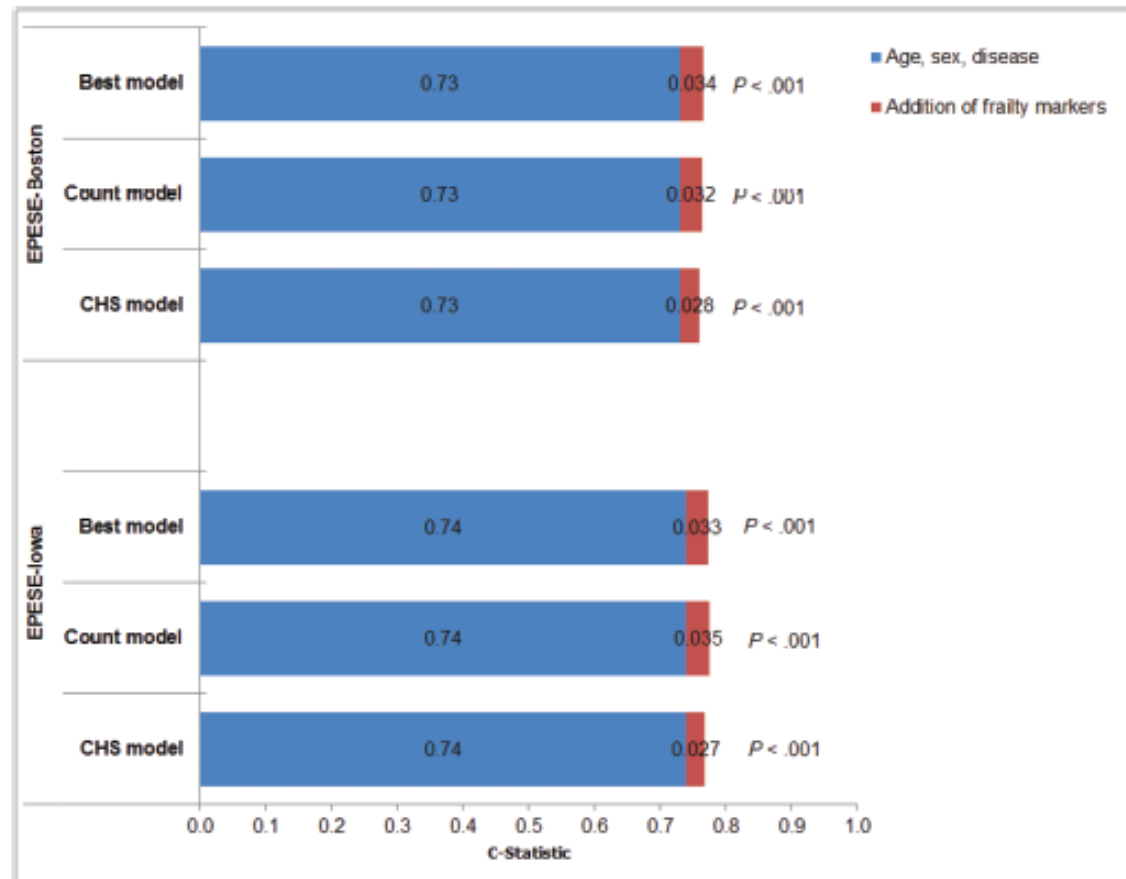
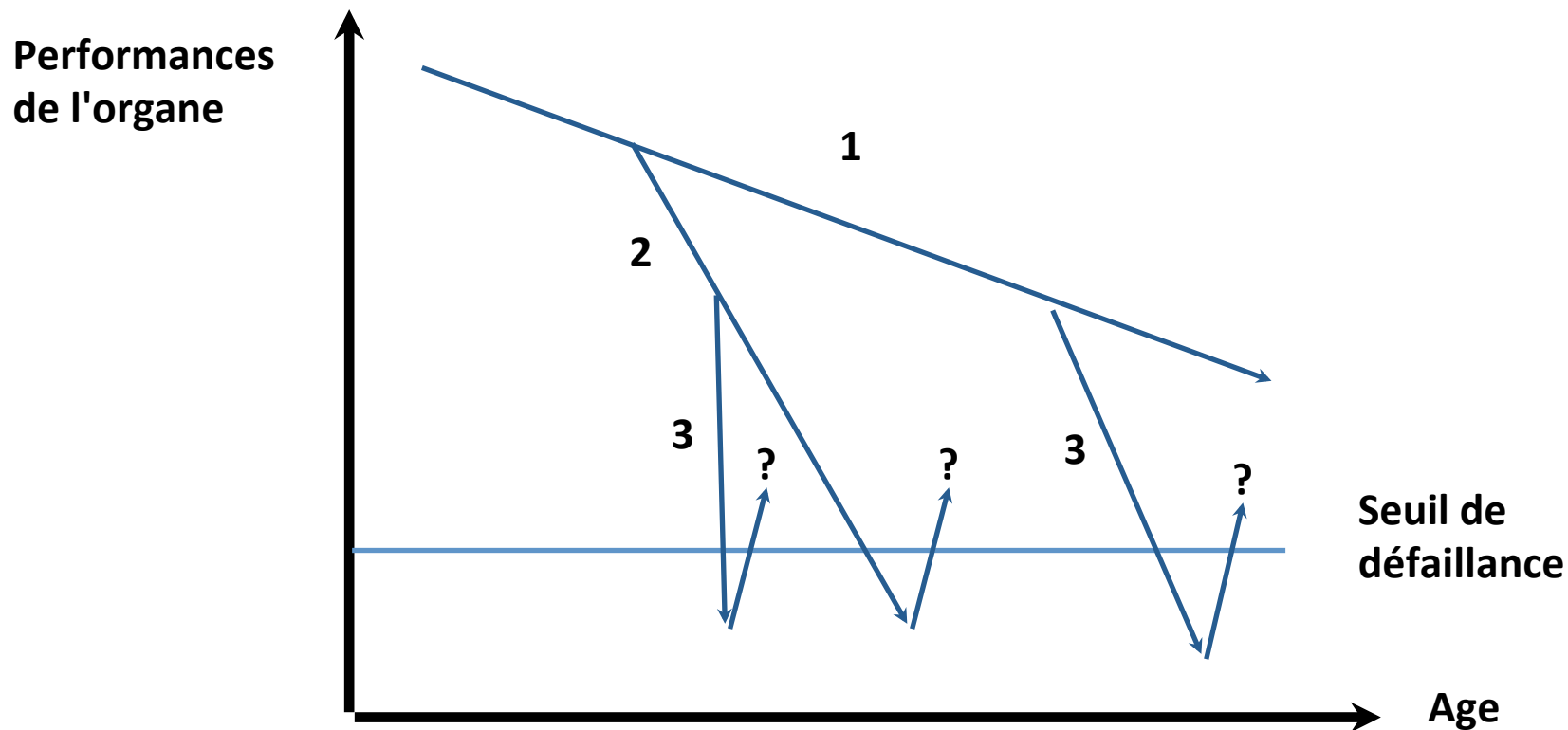


Figure 1. Contribution of frailty markers to predictive accuracy beyond age, sex, and the number of chronic diseases. *P* values represent whether increase in C statistic due to addition of frailty markers was statistically significant. EPESE = Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.

DEFAILLANCE VISCERALE CHEZ LE MALADE AGE



Analyse des performances d'un organe chez un sujet âgé, sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3), avec ou sans traitement spécifique (?). (J.P. Bouchon 1984)