

## VIEILLISSEMENT, LE RISQUE MAJEUR

Le vieillissement cardiovasculaire n'est que l'expression régionale d'un processus biologique général irréversible qui touche tous les tissus. L'âge favorise la survenue de plusieurs types d'affections, pas seulement cardiovasculaires, il est également associé à des changements de l'appareil vasculaire et du myocarde lui-même qui ne sont pas à proprement parler des maladies, mais des évolutions véritablement physiologiques qui différencient l'appareil cardiovasculaire du sujet âgé de celui des sujets plus jeunes [Swynghedauw 1999 & 2002]. Ces deux aspects sont interdépendantes et inextricablement mélangées. Les modifications induites par la simple sénescence à l'appareil vasculaire peuvent être considérées comme un terreau qui facilite le développement de l'athérosclérose [Lakatta 2003 & 2003].

Le praticien dont la clientèle vieillit d'années en années se doit d'en connaître les caractéristiques physiologiques. Ce n'est pas facile. Rares sont les études, comme celle du groupe de Baltimore [Lakatta 2003], faites chez des sujets âgés à coronarographie et à pression artérielle normales, elles seules permettent de connaître la norme, elles seules permettent d'écrire le chapitre physiologie cardiaque du sujet âgé. Il y a maintenant un consensus qui permet d'affirmer qu'avec l'âge et en dehors de cette pathologie la fonction cardiovasculaire est modifiée.

### LES ASPECTS FONDAMENTAUX DU VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est un problème central en cardiologie, le cœur sénescant est différent du cœur de l'adulte, et reflète le processus général de la sénescence, le vieillissement artériel et le vieillissement endocrinien. Il existe un grand nombre de théories du vieillissement, aucune ne rend compte de la globalité du processus, chaque théorie ne rend compte que de l'un des aspects de ce processus très complexe, mais chacun de ces aspects est réel, en d'autres termes chacune de ces théories repose sur une donnée exacte, mais aucune ne rend compte de tous les aspects du vieillissement [Weinert 2003]. L'une des difficultés pour appliquer ces données expérimentales à l'homme est que, chez l'homme, la situation est d'une grande hétérogénéité, l'hétérogénéité ayant tendance à croître avec l'âge.

#### Le vieillissement sous un angle évolutionniste

Comme chacun sait, l'évolution procède par pression sélective, en bref une mutation survenue par hasard et qui va donner à son porteur un avantage, sera conservée, à l'inverse les mutations délétères disparaissent avec le temps. Cela veut bien sur dire que le porteur d'une mutation avantageuse soit encore à l'âge de procréer. Les sujets âgés ayant dépassé l'âge de la reproduction peuvent exprimer des gènes dont la pénétrance est retardée, et l'on peut imaginer que le vieillissement soit du à l'accumulation de mutations délétères à expression tardive, il y en a sûrement quelques-unes, mais ce n'est pas un mécanisme prioritaire, même si on y ajoute le fait que les processus de réparation de l'ADN sont atténués avec l'âge.

Une vue plus EvoDevo<sup>1</sup>, proche de la précédente, est celle selon laquelle, certains gènes dont les effets sont bénéfiques au cours du développement, peuvent

---

<sup>1</sup> EvoDevo, évolution-développement, est une nouvelle science basée sur la vieille idée d'Ernst Haeckel selon laquelle l'ontogenèse récapitulerait l'embryogenèse, c'est-à-dire que les différentes étapes de la vie foetale récapituleraient les étapes de l'évolution, ce qui suppose que toutes les étapes

être réexprimés chez les sujets âgés et contribuer à la sénescence (pléiotropie antagoniste) comme le gène responsable de l'ostéogenèse et des calcifications valvulaires, cette vieille hypothèse a sûrement un fond de vrai [Trevathan 1999].

### **Les aspects moléculaires du vieillissement**

Le vieillissement modifie l'expression de nombreux gènes, ceci a été clairement montré par les techniques globales d'analyse de l'expression génique, comme les puces à ADN ou la protéomique [Lee 1999, Magalanes 2004, Roth 2002]. Cette approche a permis de définir un profil "vieillesse" de base qui est un outil pour étudier les interventions pharmacologiques ou diététiques supposées modifier le processus du vieillissement [Heart Protection Study 2002]. (i) Chez l'homme, sur des biopsies musculaires, l'âge (>65 ans) augmente l'expression d'environ 50 gènes (sur les 4.000 étudiés). Il s'agit de gènes responsables de la structure, du métabolisme ou des régulations [Roth 2002]. (ii) Le travail de Lee et coll. [1999] sur le muscle de souris apporte le même type d'informations avec quelques précisions. L'âge affecte les gènes en rapport avec le stress, le métabolisme et certains aspects de la neurogenèse qui sont affectés. Surtout, ces changements sont réversibles sous restriction calorique, qui est la seule intervention connue qui puisse ralentir le vieillissement chez ces animaux. (iii) Il existe enfin des banques de données organisées en réseaux, comme GenAge, cette banque suggère des analogies entre développement et vieillissement.

Les recherches de ce type ont mis en évidence chez les souris, chez la Drosophile et chez les lombrics, une voie de signalisation majeure, de type insulinaire, dont l'activation accroît la durée de vie. Chez l'homme, le vieillissement extrême semble bien être une exception. Une étude récente faite chez des centenaires a en effet identifié un locus (sur le chromosome 4) lié à cette exceptionnelle longévité et démontré, chez ces sujets, que la mortalité dans la fratrie était moitié moins élevée que la mortalité moyenne américaine en 1900 [Perls 2002].

### **Les aspects cellulaires du vieillissement**

Il existe une limite au repiquage des cellules en culture, après un nombre fini de repiquage la culture s'arrête et les dernières cellules ont une physiologie altérée. Une des causes de cette sénescence replicative est maintenant connue, c'est la perte progressive des télomères qui, finalement, empêche toute division. Il y a, expérimentalement, corrélation entre le potentiel replicatif et l'âge, et la longueur du télomère et/ou l'activité télomérasique ont été proposées de nombreuses fois comme facteurs de risque cardiovasculaire [Benetos 2004]. Cette explication si satisfaisante est, là aussi, incomplète: elle est incompatible avec le fait que l'âge est associé au cancer, les souris transgéniques déficientes en télomérase ne vieillissent pas plus vite que les autres, enfin il y a beaucoup d'exceptions à la règle selon laquelle sénescence replicative et raccourcissement télomérique seraient liés.

Les télomères sont des complexes ADN-protéines qui protègent l'extrémité des chromosomes contre toute tentative de fusion soit avec d'autres chromosomes

---

de l'embryogenèse et celles de l'évolution se dérouleraient toujours dans le même ordre. Cette idée est fautive, car il existe trop d'exceptions à cette règle, et en particulier le développement somatique est très souvent dissocié du développement reproductif [Ridley 2005]. La clef moléculaire de cette science est un gène, *Hox*, qui commande le développement, mais qui est aussi responsable au cours de l'évolution de la symétrie de certains êtres vivants.

soit avec n'importe quel fragment d'ADN, ce qui conduit à la genèse de chromosomes incapables de se diviser. Le maintien et la réparation de cette structure vitale est assuré par une télomérase [Smorgorzewska 2004, Blackburn 2004] qui existe en permanence chez tous les êtres vivants. Chez l'homme, elle est n'est active que dans les tissus à forte activité proliférative. En culture, à chaque repiquage, les télomères perdent de leur longueur, c'est la sénescence réplivative, la longueur du télomère est donc une véritable "horloge mitotique" [Aviv 2004]. Chez l'homme, la mortalité des sujets ayant un télomère long est deux fois moins élevée que celle des sujets à télomère court [Cawthon 2003]. La longueur des télomères est donc un facteur de risque, en partie familial [Nawrot 2004, Oh 2002, Samani 2001].

Ces données ont conduit à toute une série de publications qui ont montré que la sénescence réplivative d'origine télomérique jouait un rôle majeur dans la genèse de la sénescence vasculaire. La longueur des télomères est en effet corrélée à plusieurs facteurs de risque dont elle constitue peut-être le point de convergence [Aviv 2002, Edo 2004]. Les effets anti vieillissement de la restriction calorique sont expérimentalement bien démontrés, et la restriction calorique est associée à une réduction de l'usure des télomères [Aviv 2002].

Les radicaux libres ("Reactive Oxygen Species", ROS) sont soit produits de façon endogène soit apportés par l'extérieur, leur accumulation jointe aux déficiences du système tampon (comme celui assuré par la superoxide dismutase, SOD) a la capacité, délétère, d'oxyder l'ADN (et par là de rendre compte de mutations neoformées), les protéines, ou les lipides. Le mécanisme a été proposé il y a déjà longtemps, il a fait souvent l'objet d'intenses campagnes, reposant sur des bases plus mercantiles que scientifiques, les seuls essais vraiment sérieux, prenant en compte tous les facteurs confondants et consistants à adjoindre un supplément antioxydant au régime, ont été totalement négatifs [Heart Protection Study 2002]. Le rôle déterminant de ce mécanisme d'oxydation dans la durée de vie est bien établi directement et par diverses manipulations transgéniques. La démonstration est déjà plus incomplète chez la souris chez qui, par exemple, une déficience transgénique en SOD ne modifie pas la durée de vie. Le rôle des radicaux libres est souvent invoqué, sans qu'il n'y ait vraiment de preuve convaincante, pour expliquer les effets, indiscutables, de la restriction calorique chez le petit rongeur. L'accumulation de composés oxydés jouent sûrement un rôle dans le vieillissement, mais ce processus est loin d'être le seul et probablement loin d'être un déterminant majeur.

### **Les aspects systémiques du vieillissement**

Le vieillissement affecte les fonctions endocriniennes et en particulier celles qui sont liées à la reproduction. Un des aspects les moins discutables du vieillissement neuroendocrinien est celui des horloges biologiques, dont un exemple bien connu est le rythme circadien de la fréquence cardiaque. Le pace-maker hypothalamique joue en effet un rôle capital dans l'homéostasie, les déficits hormonaux liés à l'âge et la diminution du tonus sympathique (responsable du fait que, à l'effort, le sujet âgé se conduit comme un sujet jeune sous  $\beta$ -bloquants). Il existe une hypothèse basée sur des données expérimentales et qui est potentiellement importante, selon laquelle une voie insulinique ancestrale serait déterminante. Cette voie jouerait un rôle coordinateur assurant un certain degré de longévité, l'homme en possède plusieurs éléments. L'immuno-sénescence est enfin un phénomène bien connu, mais qui n'affecte pas de la même manière les différents éléments du système immunologique.

## **MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET AGE**

**L'âge, facteur de risque indépendant**

**Figure III 9. Age et maladies cardiovasculaires  
Un échange de mauvais procédés**

Hypertrophie  
ventriculaire gauche

Fibrillation auriculaire

**LES PROCESSUS GENERAUX  
PROPRES A LA  
SENESCENCE:**

- vasculaire: épaissement,  
et fibrose
- myocardique: perte de  
myocytes, fibrose, down-  
régulation adrénergique
- endocrinienne: baisse de  
l'angio II & thyroxine libre,  
hausse du cortisol et du BNP

**ACCIDENTS VASC. CÉRÉBRAUX  
INSUFFISANCE CORONAIRE  
INSUFFISANCE CARDIAQUE**

**FACTEURS DE  
RISQUE  
PROPRES A  
L'ÂGE**

- sédentarité
- isolement
- pauvreté

**EXPRESSION  
TARDIVE de  
gènes à  
pénétrance faible**

**CONTACT  
PROLONGÉ AVEC  
LES FACTEURS  
DE RISQUE**

- tabac
- cholestérol
- calories
- glycémie
- pression
- pollution

Il peut paraître un peu simplet de qualifier l'âge de facteur de risque. L'âge est pourtant le premier des facteurs de risque cardiovasculaire. En tant que facteur de risque, l'âge est si important qu'en épidémiologie, il masque progressivement tous les autres facteurs, il est par exemple impossible de mettre en évidence un effet toxique cardiovasculaire du tabac après 75 ans. Il y a à cela plusieurs raisons (Fig III 9):

- l'âge facilite l'expression de gènes délétères à pénétrance faible, c'est ce qui fait toute la difficulté et les incohérences des recherches actuelles sur les polymorphismes génétiques liés à l'infarctus, à l'insuffisance cardiaque, ou à l'hypertension [Swynghedauw 2002];

- l'âge prolonge le contact avec des facteurs de risque connus, tabac, surnutrition, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle, pollution atmosphérique (dont des travaux récents ont démontré le pouvoir athérogène);

- l'âge comporte des facteurs de risque qui lui sont propres, sédentarité, mais aussi isolement et misère qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire identifiés en tant que tels;

- enfin, il semble bien que les manifestations cardiovasculaires propres à la sénescence, au niveau des grosses artères mais aussi à celui des myocardiocentriques ventriculaires et atriaux, facilitent l'apparition des manifestations cliniques de l'athérosclérose, de l'insuffisance cardiaque et de la fibrillation auriculaire [Lakatta 2003] (Fig. III 9).

### **Principales maladies cardiovasculaires liées à l'âge**

Le tableau III 9 résume un peu ce que l'on sait sur les relations entre l'âge et les principales affections cardiovasculaires. Il appelle plusieurs remarques:

- la prévalence de l'hypertension artérielle atteint un plateau avant 70 ans,
- par contre, l'incidence des manifestations cliniques de l'athérosclérose, aussi bien cérébrales que coronariennes, croît régulièrement avec l'âge.

- L'ischémie silencieuse telle qu'on peut la détecter en combinant un test au Thallium et un test d'effort maxima avec réponse électrique positive, est présente chez environ 10% des sujets en bonne santé apparente de plus de 70 ans, son pronostic est mauvais, 50% des sujets avec une double épreuve positive développant dans les 5 ans un accident vasculaire sévère.

Trois affections cardiaques majeures sont étroitement liées à l'âge: l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie ventriculaire gauche, HVG, et, on l'oublie souvent, la fibrillation auriculaire [Lakatta 2003]. Leur incidence tient en partie aux caractéristiques basales du système cardiovasculaire du sujet âgé (Fig III 9).

- L'insuffisance cardiaque est une maladie du sujet âgé, l'insuffisance cardiaque du sujet âgé est plus souvent diastolique à fraction d'éjection préservée que systolique avec une fraction d'éjection abaissée [Lenzen 2004]. C'est manifestement la fibrose de la sénescence qui favorise la décompensation, comme probablement la fibrillation auriculaire.

- L'enquête de Framingham a démontré que l'HVG (détectée par simple échocardiographie) est un facteur de risque de mort subite et de trouble du rythme majeur. L'HVG est, bien évidemment, liée à la pression artérielle, mais aussi à l'index de masse corporelle (l'obésité, faut-il le rappeler est facteur de surcharge volumique). Il s'agit d'une HVG, non pas d'une hypertrophie bilatérale parce que le cœur sénéscent est soumis à une surcharge d'impédance, l'augmentation de l'impédance

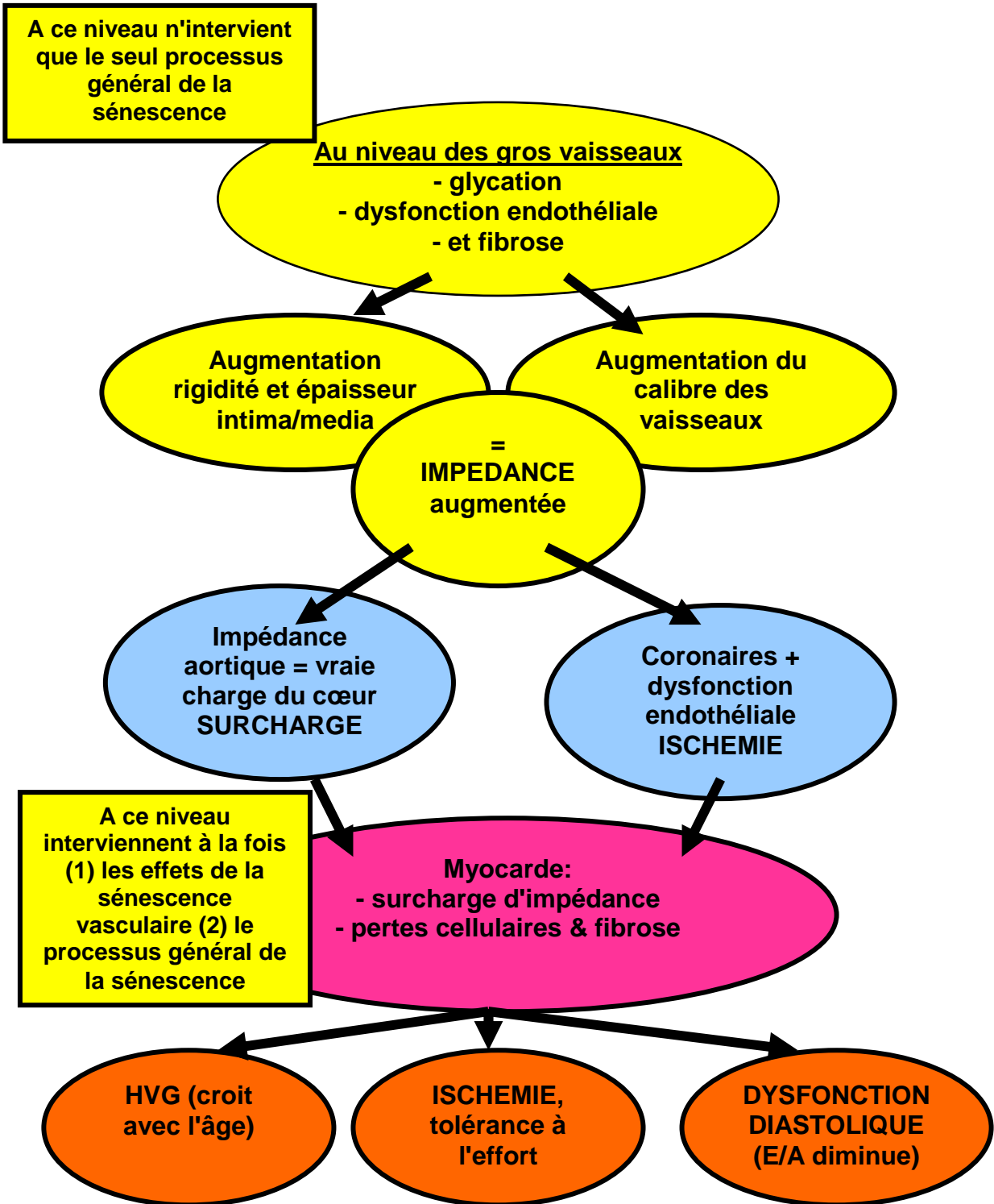
est en effet une caractéristique fondamentale de la sénescence. Il n'y a pas d'hypertrophie droite car l'impédance artérielle pulmonaire est très basse.

- La fibrillation auriculaire essentielle est présente chez 3-4 % des sujets de plus de 60 ans. La fréquence de cette affection chez le sujet âgé est également liée à la fibrose du cœur sénéscent.

<b>Tableau III 9. L'âge, facteur de risque cardiovasculaire prédominant</b> [recalculé d'après 5]					
<b>Tranche d'âge</b>	<b>&lt; 40</b>	<b>40-50</b>	<b>50-60</b>	<b>60-70</b>	<b>&gt; 70</b>
<b>Hypertension artérielle, prévalence, %</b>	11	21	44	54	65
<b>AVC, incidence pour 1000/an</b>		0,2	2	6	12
<b>Maladie coronarienne, incidence pour 1000/an, ♂</b>	5	11	18	22	30
<b>Ischémie silencieuse*, prévalence, %</b>			2	6	11
<b>Epaisseur Intima/media, cm</b>	0,035	0,040	0,045	0,055	0,06
<b>HVG** Prévalence, %</b>	5	8	12	26	
<b>Insuffisance cardiaque, pour 1000</b>	0	1	8	22	58
<b>Fibrillation auriculaire, prévalence, %</b>			0,5	1,8	6,8

\*Thallium + ECG; \*\*Pour une pression systolique de 130 à 139 mmHg

**Figure III 10. Le processus général du vieillissement cardiovasculaire. Le schéma simple global**





## LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES SPECIFIQUES DE L'AGE

Il y a entre vieillissement vasculaire et cardiaque une différence importante, le premier n'est que l'expression du processus général de la sénescence, le second est à la fois l'expression du processus général de la sénescence au niveau du myocarde et celle des conséquences myocardiques de la sénescence artérielle (Fig III 10).

### Le vieillissement vasculaire

Le vieillissement est la traduction vasculaire du processus général du vieillissement. L'un des aspects les plus intéressants de la biologie contemporaine est que le nombre de gènes dont l'expression est modifiée par l'âge est extrêmement limité (moins de 2%) [Lee 1999]. Il se caractérise par deux éléments majeurs: les modifications de l'impédance artérielle, qui sont surtout dues à des changements dans l'intima et la media, et des changements, surtout au niveau de l'endothélium, qui fragilisent la paroi et la rendent plus vulnérable aux facteurs de risque athérogènes [Lakatta 2003, Levy 1999].

#### *Les modifications de l'impédance caractéristique des gros vaisseaux*

L'impédance caractéristique de l'aorte augmente avec l'âge (de 50, à 30 ans, à 90 dyne.sec.cm<sup>-5</sup>, à 70 ans). L'impédance est aux pressions et débits pulsatiles ce que la résistance est à un écoulement continu, c'est en fait la véritable post-charge du ventricule gauche. Elle exprime la relation entre pression et débit pulsatiles enregistrés en un même point d'un vaisseau et dépend, bien entendu, des résistances périphériques (l'impédance augmente dans l'hypertension), mais elle dépend également du diamètre, de la compliance et de l'inertance du vaisseau, de la viscosité du sang et des différentes ondes pulsatiles « en retour » [Levy 1999].

Au cours du vieillissement, le diamètre et la longueur des artères augmentent, l'intima et la media s'épaississent, les artères deviennent plus rigides et moins élastique. Finalement, cette augmentation de l'impédance caractéristique de l'aorte crée une surcharge ventriculaire gauche sans modifications des résistances périphériques (à la différence de ce qui se passe dans l'hypertension. Cette hypertrophie est compensée [Besse 1993]. Au niveau coronaire, les modifications de la structure des coronaires rendent compte à la fois de la diminution de la réserve coronaire et de l'augmentation de la sensibilité du myocarde à l'ischémie.

Sur un plan moléculaire, le vieillissement vasculaire est associé à des changements différents de ceux observés dans l'athérome. Ils existent aussi bien chez des animaux qui ne font pas d'athérome spontanément.

- Avec le temps les propriétés du collagène et de l'élastine sont modifiées par glycation par le glucose circulant qui réagit chimiquement avec les -NH<sub>2</sub> terminaux des protéines, ce qui rend les fibres du collagène moins facilement dégradable. Le produit de la réaction, les « advanced glycation end-products », ou "AGE", joue un rôle important dans le déterminisme des modifications de la compliance artérielle liées à l'âge lesquelles sont très significativement améliorées par un traitement au long court par l'aminoguanidine.

- La concentration en collagène de la matrice pariétale augmente et la lamina élastique se fragmente.

- Aux niveaux media et matrice le nombre de cellules lisses diminue et il y a fibrogenèse.

#### *Le lien avec l'athérosclérose*

L'épaississement de l'intima-media est directement et fortement corrélé avec l'âge sans que l'on puisse a priori savoir si cet épaississement est du à la seule sénescence ou à l'athérome, ou, ce qui est manifestement le cas le plus fréquent, aux deux (Tableau 16), mais, à âge égal, cet épaississement est beaucoup plus marqué chez les sujets ayant une insuffisance coronarienne définie. L'intima s'enrichit en métalloproteinases, ce qui rend compte de la fragmentation de la lamina élastique. La réponse de la paroi à une lésion par un ballonnet est exagérée avec une augmentation de la prolifération péri lésionnelle et des migrations cellulaires. La fonction endothéliale se dégrade progressivement avec l'âge, avec production de molécules adhésives, diminution de la production de NO et de l'angiogenèse, diminution de la réactivité vasomotrice [Besse 2001].

#### *La dysfonction endothéliale*

Sera traitée plus loin dans le chapitre "endothélium" (Ch. IV 2d).

### **Le myocarde sénescant**

C'est à la fois un cœur surchargé à gauche par l'augmentation de l'impédance caractéristique de l'aorte, un cœur mal adapté à l'effort, et un cœur fibrosé [Swynghedauw 1999] (Fig. III 10).

#### *La surcharge d'impédance*

Sur un plan physiologique, le ventricule gauche est un ventricule surchargé mécaniquement qui se contracte et se relaxe moins vite, mais dont le cycle contractile est plus économique au sens thermodynamique du terme [Lakatta 2003]. Les taux de BNP sont augmentés. L'hypertrophie est compensée, l'index cardiaque et la fraction d'éjection au repos sont inchangés, l'économie musculaire est préservée,  $V_{max}$  est réduit, il y a des changements d'isomyosine et d'iso- $Na^+$ ,  $K^+$  ATPase analogues à ceux observés dans les surcharges mécaniques [Besse 1993]. Le paramètre le plus caractéristique du cœur sénescant est la diminution, de près de 50 %, du rapport entre les vitesses de remplissage passif et actif de la cavité (ondes E et A en écho Doppler) : le remplissage précoce, passif, du ventricule gauche est réduit, ce qui reflète à la fois les anomalies de la relaxation active et la présence de fibrose, principal déterminant de la compliance ventriculaire, le volume télédiastolique reste normal, car le remplissage ventriculaire est maintenu normal grâce à une augmentation de la contribution des oreillettes. La fonction diastolique globale reste donc normale au repos, mais le cœur âgé se remplit plus du fait de la contraction auriculaire que de par ses propriétés passives d'élasticité, contrairement à ce qui se passe chez le sujet jeune, ce qui facilite le passage en fibrillation auriculaire. Le myocarde sénescant perd régulièrement des myocytes, plus vite chez l'homme que chez la femme, cette lyse cellulaire est essentiellement non apoptotique [Malat 2000].

Les performances physiques d'un individu diminuent avec l'âge, mais l'augmentation du débit cardiaque à l'effort est peu modifiée avec l'âge, l'index cardiaque durant un test ergométrique diminue modestement. Néanmoins, alors qu'un sujet jeune augmente son débit par l'intermédiaire des effets du système nerveux sympathique sur la fréquence, chez le sujet âgé normal, à l'exercice, l'index cardiaque augmente, mais cette augmentation est moins importante que chez le sujet jeune du fait d'une accélération moins marquée de la fréquence cardiaque, l'éjection systolique indexée reste normale à cause de l'augmentation des volumes cardiaques. Biologiquement parlant, il y a diminution de la densité des récepteurs adrénergiques et des anomalies dans la transmission des signaux adrénergiques [Hardouin 1999]. L'une des caractéristiques de cette population est également la relative hétérogénéité des réponses, cette hétérogénéité à l'effort résulte probablement de l'existence d'insuffisances coronariennes occultes non détectables par les examens même invasifs.

Il existe maintenant des données suggérant que le grand âge peut, en soi, être cause d'insuffisance cardiaque, sans altération des coronaires. Il a été en effet démontré que le rat de 28 et de 32 mois (l'équivalent chez l'homme de 90 ans) il y avait non seulement une dysfonction diastolique majeure, mais aussi des anomalies importantes de la fonction systolique [Rozenberg in press].

#### *Surcharge de pression et vieillissement myocardique*

Les analogies sont nombreuses et suggèrent que le cœur sénescence n'est qu'une forme clinique des hypertrophies adaptatives des surcharges de pression chronique, mais, comme on l'a vu il n'est pas que cela. Le cœur âgé a conservé la capacité de se remodeler en réponse à une surcharge mécanique, mais la réponse hypertrophique est plus lente à venir [Besse 2001].

### **COMMENT TRAITER LES SENIORS?**

Le cœur et les vaisseaux du sujet âgé sont différents de ceux de l'adulte, mais aussi les systèmes endocriniens et bien des intégrateurs hypothalamiques. Ces différences imposent d'avoir un regard un peu particulier lorsqu'il est question de traiter quelqu'un de plus de 65-70 ans.

#### **Le système rénine angiotensine**

Le système rénine angiotensine circulant est moins actif chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, les concentrations plasmatiques en angiotensine II et en aldostérone sont corrélées négativement avec l'âge, et la concentration plasmatique en angiotensine II peut être presque égale à zéro chez les sujets très âgés. La synthèse hépatique d'angiotensinogène est diminuée [Heymes 1994]. Comme nous l'avons démontré dans notre laboratoire, cette anomalie est, partiellement corrigée par une activation des systèmes rénine-angiotensine tissulaires, myocardiques et vasculaires en particulier, et par une augmentation de la densité des récepteurs à l'angiotensine II [Heymes 1998], et c'est probablement ce qui explique que les sujets âgés soient sensibles aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, IEC, et aux inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (les sartans).

L'efficacité et la tolérance aux IEC chez les personnes âgées est amplement démontrée et a été confirmée par plusieurs meta-analyses, par exemple celle de Insua et coll. [1994]. L'affaire est entendue, les IEC permettent de maintenir un contrôle efficace et bien toléré de la pression artérielle chez les sujets âgés [Glynn 1995], mais l'hypotension orthostatique y est plus fréquente pour des raisons pharmacocinétiques et justifie une approche plus prudente que chez le sujet jeune. Les effets trophiques bénéfiques des IEC existent également chez les sujets âgés [Chevalier 1995].

### *Le système adrénergique*

La prescription de  $\beta$ -bloquants chez le sujet âgé a toujours rencontré des réticences auprès du praticien, même dans l'insuffisance cardiaque. Ces réticences sont basées sur l'expérience clinique et, sur le plan fondamental, sur le fait que l'activité du système nerveux autonome est réduite avec l'âge. Les personnes âgées, sont en effet plus fragiles, et susceptibles de faire des épisodes de défaillance cardiaque aigus ou d'hypotension sévère sous  $\beta$ -bloquants [Baxter 2002]. Une étude faite par des gériatres dans l'insuffisance cardiaque chez des sujets de plus de 66 ans [Rochon 2000] propose d'utiliser des posologies de  $\beta$ -bloqueurs moitié plus faibles que celles utilisés couramment chez les adultes; une telle posologie reste en fait aussi efficace que la posologie plus élevée habituelle.

L'essai SENIORS apporte la réponse finale à la question. L'âge moyen des patients en insuffisance cardiaque est, on le sait bien, supérieur à 70 ans [Cowie 1997]. SENIORS porte sur 2.128 patients de plus de 70 ans (moyenne d'âge 76 ans), des vrais seniors, en insuffisance cardiaque (majoritairement NYHA classe II ou III) [Flather 2005], le nebivolol (Temerit®) y est prescrit pendant 21 mois à une dose moyenne de 7,7 mg par jour. Ce nouveau composé, probablement parcequ'il est à la fois antagoniste cardiosélectif des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques et donneur de NO, est à la fois bien toléré (à la dose de 10 mg), et efficace puisqu'il améliore significativement la mortalité (31,1% pour le groupe traité et 35,3% pour le groupe placebo).

### *Résistance à l'ischémie*

La plus grande vulnérabilité du cœur sénescant à l'ischémie s'explique, en partie, par le fait que le réseau coronaire du sujet sénescant répond à l'ischémie par une vasoconstriction. Ceci a été montré chez l'homme au cours de l'ischémie induite par le « pacing » [Sambucatti 1997] et dans l'angor instable [Marzilli 2000]. Deux types d'explication au moins ont été proposés : une augmentation de la densité des récepteurs à l'endothéline ou à l'angiotensine II ; une diminution de la concentration en NO synthase et une altération des réponses vasodilatatrices au NO [Matz 2000]. Cette explication rendrait assez bien compte de l'efficacité chez les sujets âgés du nebivolol<sup>2</sup> (Temerit®) [Flather 2005], lequel a la particularité, unique parmi les  $\beta$ -bloquants, d'être à la fois un  $\beta_1$ -bloquant et un donneur de NO qui induit une relaxation endothélium-dépendante des coronaires [Gao 1991]. Cette vulnérabilité est probablement accessible à la thérapeutique, la molsidomine étant plus efficace chez le sujet âgé que chez le sujet jeune au décours d'une ischémie aiguë.

---

<sup>2</sup> La pharmacocinétique du nebivolol n'est pas modifiée par l'âge.

La réserve coronaire est altérée et, à réduction de débit coronaire égale, les performances du cœur sénescant sont plus fortement modifiées que celles du cœur du sujet jeune, expérimentalement et cliniquement bien connues [Assayag 1998]. La plus grande vulnérabilité du cœur sénescant à l'ischémie s'explique, en partie, par le fait que le réseau coronaire du sujet sénescant répond à l'ischémie par une vasoconstriction qui participe au dysfonctionnement endothélial sus décrit [Levy 1999].

## **Bibliographie**

1. SWYNGHEDAUW B. ed. Abrégé de biologie et de génétique moléculaire. 3<sup>d</sup> édition. Dunod pub. Paris 2008.
2. SWYNGHEDAUW B, BESSE S. Le pourquoi du vieillissement. In Traité de cardiologie. SFC. Artigou JY et Monsuez JJ eds. Elsevier Masson Publ. Paris 2007 pp 1201-1203
3. SWYNGHEDAUW B, ASSAYAG P. Vieillissement vasculaire, le cœur du problème. In Traité de cardiologie. SFC. Artigou JY et Monsuez JJ eds. Elsevier Masson Publ. Paris 2007 pp 1203-1206
4. SWYNGHEDAUW B, BESSE S, ASSAYAG P. Biologie du vieillissement cardiaque et vasculaire. Bull Acad Natle Méd 2006, 190, 9-18