

Préface

Béatrice Guardiola-Lemaître

*Membre du comité permanent de L'Institut Servier,
Déléguée générale de Sciences et Technologie*

Ainsi que l'écrit le Professeur P. Godeau, président du comité scientifique de L'Institut Servier, dans son introduction, la vulnérabilité est un « *concept d'avenir* ». Il y a deux raisons principales à cela. D'une part, la longévité de la population ne cesse de s'accroître (au point que désormais on classe les personnes âgées de plus de 60 ans en deux classes : les jeunes-vieux (60–74 ans) et les vieux-vieux (75 et plus). D'autre part, les progrès de la science ont permis la découverte du génome, et de déterminer les gènes de susceptibilité qui favorisent l'apparition de certaines pathologies rendant le sujet « *vulnérable* » ou « *fragile* », selon les auteurs, et favorisant son « *vieillesse* ».

Ayant identifié les sujets vulnérables (ou fragiles), il convient maintenant d'approfondir les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de la vulnérabilité et de proposer des mesures capables de parer à la vulnérabilité, et de retarder par la même le vieillissement.

Paradoxalement, si la science n'a pas encore élucidé tous les mécanismes biologiques et cellulaires qui président à la vulnérabilité et au vieillissement (phénomène universel), la médecine, elle, peut déjà proposer des remèdes pour parer à la vulnérabilité, prévenir et retarder l'apparition du vieillissement.

Il en est ainsi pour le système locomoteur : la nutrition et le sport sont deux facteurs essentiels pour une meilleure protection contre l'apparition de l'ostéoporose. Le vieillissement vasculaire peut être atténué à l'aide de nouvelles approches thérapeutiques. Le diabète et tous les processus dégénératifs et de comorbidité qui lui sont associés quand il n'est pas équilibré (cataracte, arthrite, hypertension artérielle) peuvent être combattus par une régulation appropriée de l'insulinémie, des facteurs de croissance et de la surproduction de radicaux libres. Enfin, une meilleure définition des troubles neuropsychosensoriels, (troubles thymiques, maladies sensorielles, troubles cognitifs, plaintes mnésiques et maladie d'Alzheimer...) permet d'apporter des solutions thérapeutiques ciblées.

On comprend que le vieillissement de la population entraîne indiscutablement des bouleversements politico-économiques sur lesquels la société doit inévitablement se

pencher : la part des plus de 60 ans devrait passer du cinquième au tiers de la population en 2050. Il est donc clair que cet accroissement important de la longévité, accompagné par la fragilité, la détérioration chronique, et l'invalidité change fondamentalement les demandes du système de santé. Des perspectives et des mesures socioéconomiques nouvelles et adaptées devront émerger au cours du XXI^e siècle.

Mais enfin, même si la médecine nous permettra sous peu de dépasser 100 ans, et d'arriver au « grand âge » dans un état de santé satisfaisant, notre angoisse face à l'inéluctable, à la mort demeurera : le Professeur J. Chanteur, philosophe, nous propose une représentation du vieillissement susceptible d'apporter un encouragement à bien vieillir et un moyen pour y parvenir afin que « *la mort devienne pour chacun le point d'orgue où s'adosse le sens de sa vie* ».

Ce colloque sur *Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser ?* est le deuxième organisé par L'Institut Servier. Il est suivi par un troisième colloque sur le *Génome : avancées scientifiques et conséquences sociales*.

En organisant des colloques sur des thèmes scientifiques de pleine actualité, L'Institut Servier¹ pérennise les valeurs du Groupe de recherche Servier. Ces valeurs, définies par son fondateur, le Docteur Jacques Servier, s'expriment par la volonté constante de développer la recherche sous toutes ses formes et la connaissance médicale pour le progrès de la médecine, l'attente des médecins et le mieux-être des patients.

¹ Association de la loi de 1901.

Vulnérabilité : un concept d'avenir ?

Pierre Godeau

*Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47-83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France*

Résumé

Le terme de vulnérabilité – ou de fragilité – est apparu dans le langage médical depuis une dizaine d'années. La vulnérabilité de l'enfant et celle de l'adolescent ont déjà suscité quelques travaux concernant notamment le risque suicidaire et les troubles du comportement alimentaire de l'adolescent. Le concept de vulnérabilité n'est guère évoqué en médecine d'adulte alors que, paradoxalement, de nombreuses situations cliniques couvrant tous les domaines de la médecine interne ou presque témoignent d'une vulnérabilité soit génétique, soit acquise, les rôles de l'individu et de l'environnement s'associant dans le déclenchement du processus pathologique (thrombophilie et thrombose, immunodépression et sensibilité aux infections, facteurs de risque et athérome, tabagisme et cancer, alimentation et diabète de type II, photosensibilité, mélanome et lupus sont quelques exemples particulièrement démonstratifs). Cependant, c'est le problème vulnérabilité-fragilité et vieillissement qui a été le plus étudié et fait l'objet de ce colloque. Il est difficile de définir la vulnérabilité-fragilité selon que l'on privilégie une approche fonctionnelle, physiologique ou médicale. On peut cependant se rallier à la définition suivante : « ... le risque qu'a une personne âgée, à un moment de sa vie, de développer ou d'aggraver des limitations fonctionnelles ou des incapacités étant donné les effets combinés de déficiences et de facteurs modulateurs ». La vulnérabilité n'est pas un état stable, elle peut se dégrader inexorablement en fonction de facteurs modulateurs. Le problème est d'identifier ces facteurs et de retarder l'échéance d'incapacité, d'institutionnalisation et de décès. Identifier les sujets vulnérables, approfondir nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de la vulnérabilité, proposer des mesures préventives ou curatives efficaces, c'est ce triple défi que doivent relever tous les médecins concernés par l'exercice gériatrique et sans doute, en amont, l'identification de facteurs immunologiques et hormonaux comportera probablement des retombées pratiques mais d'ores et déjà, une intervention concrète dans la prise en charge et le suivi des patients, aussi bien à l'occasion d'affections aiguës que chroniques, peut être réalisée dans les conditions de l'exercice gériatrique, l'augmentation continue de l'espérance de vie rendant compte de l'augmentation inévitable du nombre de sujets vulnérables.

Le terme de vulnérabilité ou de fragilité, largement utilisé dans le langage courant, mérite sans doute une place plus importante dans la pratique médicale. Le mot vulnérable trouve son origine dans le mot latin *vulnus, eris*, la blessure ; la fragilité est la disposition à être brisé (*frangere*). Une personne vulnérable est donc un sujet qui peut être blessé, par définition fragile et sensible, de constitution faible ou de fonctionnement délicat [9].

L'inégalité devant les agressions, la maladie, est un fait d'observation quotidienne. Certes, cette constatation n'est pas nouvelle ; la notion de « mauvais terrain », de sujets à risque pour une intervention chirurgicale, la vulnérabilité des sujets âgés à la grippe ou aux infections saisonnières justifiant une vaccination systématique, celle des coronariens aux chocs émotionnels, des insuffisants respiratoires aux séjours en haute altitude ou aux médicaments déprimant la fonction ventilatoire, l'adaptation des posologies chez les insuffisants rénaux, sont autant de truismes.

On pourrait multiplier les exemples concrets illustrant l'intrusion du concept de vulnérabilité dans notre réflexion au jour le jour.

La vulnérabilité de l'enfant [7] a acquis une place incontestée, qu'il s'agisse du domaine physiologique (sensibilité aux infections bactériennes ou virales) ou surtout psychologique (fragilité de l'équilibre émotionnel et comportemental, réceptivité aux suggestions, richesse de l'affectivité et de l'imaginaire, dépendance de l'environnement familial, social, éducatif).

De la protection abusive à la maltraitance, toute une gamme d'erreurs ou d'agressions peut menacer un équilibre fragile qui ne sera obtenu que progressivement au cours de la croissance.

Le passage difficile de l'adolescence [11] est peut-être le stade où la notion de fragilité-vulnérabilité trouve son champ d'application le plus large. La fameuse « crise d'adolescence », la révolte contre le père aussi ambiguë que l'attachement au nid familial et le refus du sevrage, la perte des repères familiaux, culturels, éthiques, idéologiques, religieux, la détresse économique et la peur du chômage, l'angoisse de l'avenir, l'absence de motivation, le rejet des modèles du passé sont autant de facteurs de vulnérabilité qui rendent fragile l'adolescent victime expiatoire exposé aux ravages de la drogue, du sida et des maladies sexuellement transmissibles, à une période de la vie où la sexualité rayonnante cherche son équilibre. Le risque suicidaire et les troubles du comportement alimentaire, de l'anorexie mentale à l'obésité, occupent une place importante, 10 à 20 % des consultations ou hospitalisations dans les unités de médecine de l'adolescent [11]. Ainsi, le concept de vulnérabilité-fragilité a acquis droit de cité en pédiatrie, psychopédiatrie et médecine de l'adolescence.

Curieusement, ce concept de vulnérabilité n'est guère évoqué en médecine d'adulte alors que de multiples affections sont paradoxalement sous la dépendance directe ou indirecte de facteurs de vulnérabilité : à titre documentaire, le *tableau I*

Tableau I. Pathologies induites ou favorisées par la fragilité–vulnérabilité.

Immunodépression et vulnérabilité aux infections :

- vulnérabilité des anciens tuberculeux à la corticothérapie,
- risques infectieux des splénectomisés,
- risques infectieux des porteurs valvulaires et orthopédiques,
- facteurs de risques (ou marqueurs de risque ?) et athérome.

Vulnérabilité génétique :

- diabète,
- déficit en G-6-PD,
- drépanocytose,
- myasthénie et médicaments,
- porphyries et médicaments,
- thrombophilie et thromboses,
- incapacité musculaire à l'effort et déficits enzymatiques,
- groupes HLA et maladies,
- allergie,
- coefficient émotionnel ou « QE »,
- aptitude professionnelle et résistance au stress,
- états dépressifs réactionnels,
- pharmacogénétique et thérapeutique.

rassemble quelques exemples concrets de pathologies induites ou favorisées par la fragilité–vulnérabilité.

Cette liste n'est pas exhaustive et n'a d'autre intérêt que de susciter la réflexion. Elle suggère que la vulnérabilité résulte de la susceptibilité de l'individu lui-même et de la rencontre de facteurs d'agression liés à l'environnement ce dont le *tableau II* donne un aperçu.

Ainsi, la notion de vulnérabilité représente un concept qui peut concerner la médecine interne dans son ensemble et la plupart des disciplines médicales ; c'est pourquoi elle a retenu l'attention du conseil scientifique de L'Institut Servier car ce thème nous a paru susceptible d'être abordé dans divers colloques.

C'est toutefois dans le domaine de la gériatrie que le concept de vulnérabilité ou de fragilité a suscité jusqu'ici le plus de travaux [1] et il nous est apparu que cette première réunion pouvait être consacrée à l'étude de ce problème, vulnérabilité et vieillissement, et je tiens à remercier tout particulièrement Jean-Pierre Michel qui a pris l'initiative de nous proposer ce thème et a joué un rôle essentiel dans l'organisation de cette journée.

Les divers intervenants qui vont se succéder à cette tribune vont nous en donner une vue panoramique, éveillant notre intérêt et suscitant notre réflexion bien que l'ampleur du sujet eût justifié de plus longs développements.

Tableau II.

Individu :

- anomalies ou particularités génétiques,
- affections acquises,
- dégradation « physiologique » : âge, dénutrition, surcharge, sédentarité.

Environnement :

- professions médicales ou paramédicales et hépatite B,
 - conditions socioculturelles,
 - comportements à risque et sida,
 - alimentation « occidentale » et diabète,
 - oncogènes et cancer,
 - tabagisme : cancer, incidences vasculaires,
 - phototype, exposition aux UV (mélanomes, lupus).
-

La vogue du concept de fragilité n'a fait, en effet, que s'amplifier depuis une douzaine d'années et dans un article paru il y a un peu plus de deux ans [6], David Hamermann notait qu'une recherche sur Medline retrouvait le terme fragilité cité dans 325 articles de 1989 à 1992 et 563 de 1992 à janvier 1996, son propre article comportant 141 références bibliographiques !

Cependant, une des difficultés concerne la définition même du terme de fragilité ou vulnérabilité. C'est ainsi que Paule Lebel et al. [8] en identifiaient 12 définitions différentes.

Selon qu'on privilégie une approche fonctionnelle, physiologique ou médicale, la vulnérabilité peut, en effet, être évaluée sous des angles divers. Un consensus a été toutefois obtenu sur ce que n'est pas la vulnérabilité–fragilité : ce n'est ni la sénescence, ni l'incapacité, ni la dépendance bien qu'il y ait des recouvrements et des chevauchements entre ces divers états.

Une définition simple et synthétique ne faisant pas intervenir de mécanismes physiopathologiques a été proposée : « Le risque qu'a une personne âgée, à un moment de sa vie, de développer ou d'aggraver des limitations fonctionnelles ou des incapacités étant donné les effets combinés de déficiences et de facteurs modulateurs » [8].

Dans cette définition, la « vulnérabilité » n'est pas un état stable : c'est un état d'équilibre précaire qui risque de se dégrader d'autant plus rapidement que le sujet est plus fragile et les facteurs modulateurs plus agressifs, d'où une spirale descendante inéluctable, le problème étant d'identifier les facteurs de fragilité, d'évaluer les réserves fonctionnelles du patient, d'appréhender les facteurs modulateurs qui peuvent aggraver ou au contraire retarder l'évolution terminale. Dans ce combat, le patient n'est heureusement pas seul et le rôle du gériatre est aussi de mobiliser les ressources sociales et communautaires apportant un réseau de soutien, cette infrastructure étant une des spécificités de l'exercice gériatrique.

Dans cette optique, on conçoit que le concept de vulnérabilité–fragilité soit promu à un bel avenir, étant donné les conséquences économiques de l'accroissement de la longévité et l'inadéquation des divers systèmes de santé à faire face à des besoins croissant de façon exponentielle.

L'identification des facteurs de vulnérabilité est susceptible d'apporter une aide fondamentale à la prospective permettant de « cibler » parmi les personnes âgées celles qui doivent faire l'objet de mesures particulières. L'objectif que nous recherchons tous : accroissement de la longévité en bonne santé dépendra en partie du dépistage suffisamment précoce de la vulnérabilité à un stade où la prévention peut s'exercer de façon efficace. Cependant, l'augmentation de la longévité accroît la vulnérabilité–fragilité des survivants. Paradoxalement, en données ajustées à l'âge de la population aux États-Unis, de 1982 à 1994, on a noté [12] une régression spectaculaire du taux d'incapacité et d'institutionnalisation (diminution de 15 %). Cette réduction en pourcentage témoigne de l'amélioration de l'état physiologique des personnes âgées mais n'exclut pas une augmentation en valeur absolue des sujets âgés vulnérables.

L'augmentation continue de l'espérance de vie (en France, un trimestre gagné chaque année), même si cette cadence ne se maintiendra pas indéfiniment ! s'accompagne inévitablement d'un nombre croissant de sujets vulnérables (*frail elderly*), même si cette fragilité est acquise à un âge plus tardif. Cela confronte le corps médical à un triple défi :

- identifier les sujets vulnérables,
- approfondir nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de la vulnérabilité,
- proposer des mesures préventives ou curatives efficaces.

L'identification des sujets vulnérables [4] comporte en effet des conséquences individuelles et collectives. C'est ainsi que Fried et Walston [3] ont tenté d'identifier un phénotype de fragilité dont l'intérêt est souligné par le suivi d'un groupe de patients ainsi caractérisé : avec un recul de 3 ans, 59 % des sujets fragilisés ont été hospitalisés versus 33 % des sujets non vulnérables, 39 % contre 8 % ont une inaptitude aux activités de la vie de tous les jours (ADL) et 18 % contre 3 % sont décédés. Les différences à 7 ans restaient statistiquement significatives. Des échelles d'évaluation des scores ont été proposées. C'est ainsi que Rockwood et al. [10] en utilisant une échelle de fragilité à quatre niveaux ont constaté chez les sujets les plus fragiles un risque de décès à 5 ans multiplié par trois et d'entrer en institution multiplié par 9 par rapport aux autonomes.

Comme le souligne Gonthier [5], le syndrome de fragilité semble un meilleur facteur prédictif de l'avenir des patients que les diagnostics médicochirurgicaux classiques chez les sujets âgés hospitalisés en court séjour.

Tableau III. Mécanismes physiopathologiques.

Facteurs immunologiques :

- augmentation des taux d'IL6, de TNF- α et d'IL1,
- déséquilibre métabolique entre l'hyperproduction de cytokines cataboliques et la diminution des hormones anabolisantes.

Facteurs hormonaux :

- carence œstrogénique et/ou en testostérone,
 - déficit en hormone de croissance et en ILGF (*insulin like growth factor*),
 - déficit en DHEA,
 - rôle de la leptine.
-

La confusion, l'incontinence, les chutes à répétition, la dépression, l'hypotension orthostatique iatrogénique, volontiers observées chez les sujets vulnérables, auraient ainsi une signification pronostique particulièrement péjorative [2].

Cette évolution synthétique peut-elle être affinée ? La prise en compte de quatre paramètres physiopathologiques dans la capacité à faire face à un stress – compréhension, force musculaire, capacité cardiopulmonaire, réserves nutritionnelles [2] – est une approche grossière mais utile.

La tentative de trouver un substratum biologique au syndrome de vulnérabilité est dynamisante pour les chercheurs mais les mécanismes sont d'une étonnante complexité [6], regroupant :

- des facteurs immunologiques (augmentation des taux d'IL6, de TNF- α et d'IL1, déséquilibre métabolique entre l'hyperproduction de cytokines cataboliques et la diminution des hormones anabolisantes) ;
- des facteurs hormonaux (carence œstrogénique et/ou en testostérone, déficit en hormone de croissance et en ILGF – *insulin like growth factor* –, déficit en DHEA, rôle de la leptine).

Ces mécanismes physiopathologiques (*tableau III*) restent du domaine de l'hypothèse et de nombreuses études expérimentales et cliniques sont nécessaires avant que les cliniciens puissent en faire leur profit pour les adapter à une meilleure prise en charge de leurs patients.

Toutefois, d'ores et déjà, le traitement hormonal substitutif de la ménopause a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'ostéoporose mais des données contradictoires rendent ambigu son rôle dans le domaine de prévention cardiovasculaire et de la démence de type Alzheimer. Le risque carcinogène mammaire après 10 ans de THS a été sans doute surestimé et ne semble pas constituer une contre-indication à la poursuite d'un traitement substitutif après cette échéance au prix d'une surveillance attentive. Si ce modèle, sans doute celui qui a été le mieux étudié, comporte encore autant d'inconnues, on mesure toutes les incertitudes concernant d'autres interventions thérapeutiques comme l'apport de DHEA qui en est

encore au stade des balbutiements et c'est sans doute un message de prudence, de réserve et d'attentisme qu'il conviendra d'adresser aux cliniciens à l'issue de ce premier colloque.

En revanche, la restauration d'un équilibre métabolique, la lutte contre la sédentarité, l'amélioration des fonctions respiratoires et de la force musculaire, le contrôle thérapeutique des affections chroniques, la prise en charge rapide des affections aiguës, la réadaptation fonctionnelle en utilisant les bonnes filières de soin, la lutte contre l'isolement social, le maintien des fonctions supérieures au meilleur niveau possible sont autant d'impératifs indiscutés qui d'ores et déjà permettront d'apporter une aide spécifique aux personnes âgées.

RÉFÉRENCES

- 1 Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992 ; 8 : 1-14.
- 2 Dardaine V, Constans T. Facteurs pronostiqués chez les personnes âgées hospitalisées. *Année Gérontol* 1998 ; 53-80.
- 3 Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In : WR Hazzard, JP Blass, WH Ettinger, JB Halter, JG Ouslander, eds. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill ; p. 1387-1402.
- 4 Gillick M. Pinning down frailty [editorial]. *J Gerontol* 2001 ; 56A : M134-5.
- 5 Gonthier R. Le concept de fragilité : pourquoi est-il essentiel ? *Rev Geriatr* 2000 ; 25 : 135-8.
- 6 Hamermann D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 945-50.
- 7 Hayez JY. À propos de la vulnérabilité de l'enfant. *Louvain Med* 2000 ; 119 : S205-12.
- 8 Lebel P, Leduc N, Kergoat MJ, Latour J, Leclerc V, Beland F, Contandriopoulos AP et le Groupe de recherche sur l'autonomie des Aînés. Un modèle dynamique de la fragilité. *Année Gérontol* 1999.
- 9 Meire P. La vulnérabilité des personnes âgées. *Louvain Med* 2000 ; 119 : S221-6.
- 10 Rockwood K, Stadnyk K, Macknight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999 ; 353 : 205-6.
- 11 Van Meerbeeck P. L'adolescence vulnérable. *Louvain Med* 2000 ; 119 : S213-20.
- 12 Waidman TA, Liu K. Disability trends among elderly persons and implications for the future. *J Gerontol* 2000 ; 55B : S298-S307.

Jeunes–vieux et vieux–vieux : les perspectives démographiques

Jacques Dupâquier

*Académie des Sciences morales et politiques, Institut de France, 23, quai Conti,
75270 Paris cedex 06, France*

Résumé

Traditionnellement, démographes, statisticiens et politologues considèrent qu'il existe trois groupes d'âges dans la population : les jeunes (moins de 20 ans), les adultes et les vieux (à partir du 60^e anniversaire). Ce classement est clair, commode, mais il n'est pas pertinent. Depuis toujours, on sait qu'il existe trois strates au moins chez les jeunes : les bébés, les enfants et les adolescents. Il est temps de reconnaître qu'il y en a deux dans ce qu'on appelle abusivement le troisième âge : les « jeunes–vieux » (60–74 ans), presque tous en bonne santé, actifs et autonomes, et les « vieux–vieux » (75 ans et plus), qui souffrent d'une dégradation progressive de leur santé et de leur qualité de vie. La méthode des projections démographiques permet de prédire, avec une bonne précision, l'évolution numérique de ces deux groupes d'âges jusqu'au milieu du siècle. On s'appuiera ici sur les calculs publiés en 1994 par l'Insee pour la population de la France métropolitaine, dans le cadre d'hypothèses plausibles sur l'évolution de la mortalité et du solde migratoire. Selon ces calculs, la population française devrait plafonner à 65 millions d'habitants environ, la part des « plus de 60 ans » passer du cinquième au tiers de cette population ; et surtout chez eux, le nombre des « vieux–vieux » rattraper, puis finalement dépasser celui des « jeunes–vieux » : en 2050, sauf ruptures brusques, un Français sur six aura plus de 75 ans. Ce renversement interne des parties hautes de la pyramide ne pourra manquer d'avoir des répercussions économiques, sociales, et politiques formidables, en particulier sur le budget de la santé.

Traditionnellement, statisticiens et démographes distinguent trois âges dans la vie : la jeunesse, la maturité et la vieillesse ; ils appellent jeunes les personnes de moins de vingt ans ; adultes celles âgées de 20 à 59 ans (parfois, on préfère la limite du 65^e anniversaire) ; vieilles celles de 60 ans et plus, mais comme, dans notre société « jeuniste », le terme de « vieillesse » se trouve dévalorisé, on préfère parler de « troisième âge », certains idéologues allant même jusqu'à soutenir qu'il n'existe plus de vieillards.

Ce classement est commode, mais très peu satisfaisant ; d'ailleurs, il ne l'a jamais été, même, pour les sociétés d'autrefois : chez les jeunes par exemple, il fallait introduire des distinctions plus fines : nouveau-nés, enfants, adolescents, donc trois âges biologiques très différents.

Or voici qu'avec l'allongement de la durée moyenne de la vie, l'âge de la vieillesse prend une importance croissante et tend à se décomposer en deux sous-groupes : les « jeunes-vieux » et les vieux-vieux ». En un demi-siècle, l'espérance de vie au 60^e anniversaire est passée de 15,3 à 19,9 ans chez les hommes – soit un gain de 31 % – et de 18,1 à 25,1 chez les femmes, ce qui correspond à une progression de 39 %. Sur 100 hommes de soixante ans, 69 atteignent désormais leur 75^e anniversaire, sur 100 femmes, 86. En outre, ces « jeunes-vieux » sont en bien meilleure forme, en plus solide santé qu'autrefois. La retraite les a privés d'activité professionnelle, mais ils s'impliquent souvent dans des activités culturelles et sociales, en dépit des ruptures qu'implique, pour une bonne part d'entre eux, un changement de résidence aux alentours de la soixantaine. Les effectifs de ces « jeunes-vieux » ont grossi de 53 % depuis 1950, mais, en pourcentage de la population française, de 10,4 % seulement, du fait du rajeunissement qu'a provoqué le baby-boom, et donc du gonflement des groupes d'âges de moins de 50 ans.

Vers 75 ans commence une autre période de la vie, marquée le plus souvent par une dégradation des facultés physiques et mentales, très variable selon les individus. Désormais, beaucoup d'entre eux ont besoin d'être assistés, et, à la fin, n'ont plus souvent d'autre choix qu'entre la solitude et l'hospice, rebaptisé « maison de retraite ». Malgré ces risques, l'espérance de vie des « vieux-vieux » continue, elle aussi, à progresser : depuis 1950, elle est passée, au 75^e anniversaire, de 6,9 à 10 ans pour les hommes, et de 8,3 à 12,8 pour les femmes. Du coup, le gonflement du nombre des « vieux-vieux » a été plus rapide et plus marqué que celui des « jeunes-vieux » : + 188 % en nombres absolus, + 111 % en pourcentage de la population totale.

Il est hautement probable que cette croissance différentielle va s'accélérer au cours de l'actuel demi-siècle. Nous avons même le moyen de la calculer avec une précision très satisfaisante, grâce à la méthode des projections démographiques.

Rappelons que cette méthode consiste non à extrapoler les courbes des naissances, des décès et du volume de la population – ce qui ne donnerait que des résultats erratiques – mais à calculer la pyramide des âges au 1^{er} janvier de chaque année, en fonction de la précédente, et des mouvements attendus de la population (natalité, mortalité, entrées et sorties). C'est la méthode dite des composantes. On peut continuer ainsi, d'année en année, jusqu'à l'horizon +10, +20, +30, etc.

Si les données initiales sont solides, cette méthode donne de bons résultats, du moins à moyen terme : les variations de la mortalité sont faibles et continues ; celles de la natalité s'inscrivent dans une certaine fourchette ; celles du solde migratoire

sont plus brutales ; mais au total, le volume annuel des flux reste faible par rapport à celui du stock. En 1998 par exemple, le nombre des naissances n'a représenté que 1,25 % du total de la population ; celui des décès 0,9 % ; celui des entrées moins de 0,2 %. Donc la variation totale au cours de l'année est restée de l'ordre de 0,5 %. C'est un cas particulier de ces problèmes de robinet qui faisaient jadis le cauchemar des écoliers. La population est comme un grand bassin, avec de petits robinets. D'où l'inertie formidable des phénomènes démographiques.

Les perspectives démographiques à court terme sont si fiables qu'on peut parler de prévisions, au moins pour les générations déjà nées ; mais les incertitudes qui subsistent sur l'évolution future de la fécondité et des flux migratoires introduisent chaque année de nouvelles marges d'erreur ; celles-ci se cumulent avec le temps, si bien qu'à long terme les résultats ne restent à peu près fiables que pour les générations déjà nées.

L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) a effectué un tel exercice en 1994, sur la base des résultats actualisés du recensement de 1990 (moins mauvais que celui de 1999), et des trois hypothèses suivantes :

- fécondité des générations : stabilisation de la descendance finale à 1,8 enfant en moyenne par femme (il existe une variante haute à 2,1 ; une variante basse à 1,5, mais cela ne change rien pour les calculs qui vont suivre) ;
- mortalité : accentuation de la baisse de la mortalité aux âges élevés, en fonction des tendances observées depuis 1970, ce qui ferait progresser en cinquante ans l'espérance de vie au 60^e anniversaire de 19,9 à 26,2 ans pour les hommes, et de 25,1 à 31,6 ans pour les femmes ;
- solde migratoire évalué forfaitairement à + 50 000 par an.

Dans le cadre ainsi défini, voici comment devrait évoluer la pyramide des âges de la France au cours du présent demi-siècle (*figure 1*).

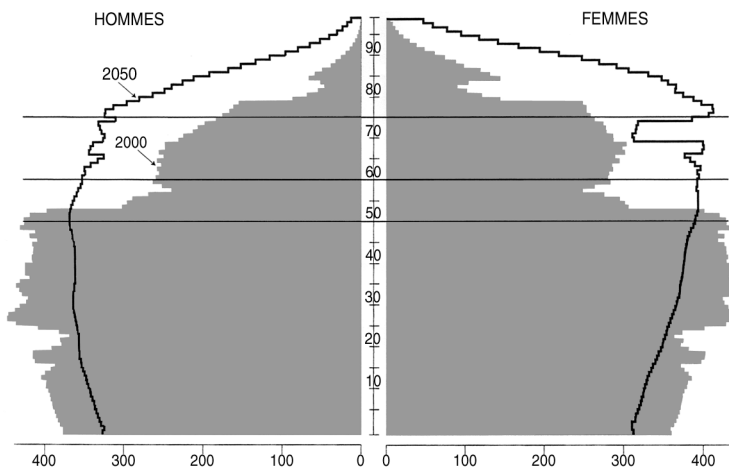


Figure 1. Évolution de la pyramide des âges de la France métropolitaine de 2000 à 2050, selon les prévisions de l'Insee (hypothèse centrale).

La population totale de la France métropolitaine, après avoir légèrement dépassé 65 millions d'habitants vers 2040, diminuerait ensuite légèrement, sans tomber au-dessous de ce seuil avant 2050.

Là-dessus, 5 millions et demi environ seraient de nouveaux immigrés ou des descendants de ces nouveaux immigrés, ce qui porterait à 15 millions au moins la population métropolitaine d'origine étrangère ; et à près de 25 % la part totale de l'immigration dans la constitution de la population française au cours des deux derniers siècles.

Le nombre des jeunes de moins de 20 ans diminuerait progressivement, et leur part dans la population métropolitaine ne dépasserait guère 20 % en 2050 ; mais ici nous sommes dans le domaine des hypothèses, car tout dépendra de l'évolution de la fécondité (qui n'est pas aujourd'hui notre sujet). La seule certitude, c'est que les effectifs des plus de 60 ans dépasseront ceux des moins de 20 ans dans un avenir assez rapproché, probablement entre 2010 et 2020.

Restons sur un terrain plus solide : celui des générations déjà nées. En 2050, le nombre des adultes âgés (disons de 40 à 59 ans) devrait être voisin de 16,3 millions ; celui des adultes jeunes (20 à 39 ans) de 15,7 millions environ. Cela implique le vieillissement de la population active, avec des conséquences faciles à imaginer.

En ce qui concerne le troisième âge pris en bloc, la progression numérique s'accélénera :

- 12,2 millions en l'an 2000,
- 14,1 millions en 2010,
- 17 millions en 2020,
- 19,6 millions en 2030,
- 21,2 millions en 2040,
- 22 millions en 2050.

À cette date, sa part dans l'ensemble de la population métropolitaine devrait être comprise entre 33 et 34 % ; autrement dit, environ une personne sur trois aurait plus de 60 ans au milieu du siècle.

En l'absence de variations brutales de la fécondité et du solde migratoire, l'âge moyen de la population devrait passer de 38,5 à 46 ans. Dans le corps électoral, ou plus exactement dans la population en âge de voter (18 ans et plus), le poids des personnes âgées devrait s'élever de 26,61 % à 41,1 % ; ce qui donnera bien entendu, pour les votes exprimés, une proportion encore supérieure, approchant de 50 %. La société française de 2050 sera presque certainement une gérontocratie.

Le symbole mythologique qui s'impose est celui d'Énée fuyant la ville de Troie, mise à feu et à sang par les Grecs, tout en portant sur les épaules son vieux père Anchise, que Jupiter avait rendu aveugle pour le punir de s'être vanté de ses succès près de Vénus. L'Énée de Virgile était un homme en pleine force, et son père n'était plus qu'un poids plume. Or, dans l'avenir qui nous attend, Énée aura vieilli et perdu de sa vigueur. Anchise, toujours aveugle, aura beaucoup grossi et pèsera bien lourd

sur les épaules de son fils... Celui-ci aura-t-il la force de rééditer son exploit ou s'écroulera-t-il, avec son paternel fardeau, dans les ruines fumantes de Troie ?

La question qui va nous occuper maintenant est la répartition interne des personnes âgées entre les deux groupes : jeunes-vieux et vieux-vieux, Ici les projections démographiques sont d'une fiabilité exceptionnelle (*figure 2*).

Sur la partie supérieure du graphique figurent les effectifs ; sur la partie inférieure leurs parts respectives dans la population métropolitaine. On voit que le nombre des « jeunes-vieux » va augmenter très rapidement jusque vers 2020 – conséquence lointaine du baby-boom des années 1946–1970 –, culminer vers 2035, avec 11,5 millions de personnes concernées (17,5 à 18 % de la population), puis commencer à se réduire avec le franchissement du seuil de 60 ans par les générations du baby-kraich. Au milieu du siècle, le nombre des « jeunes-vieux » sera très probablement compris entre 10,5 et 11 millions, soit environ 16,5 % de la population métropolitaine. S'il n'y a pas de violents soubresauts de la fécondité ou du solde migratoire, cette part devrait se stabiliser, comme on le voit sur la *figure 2*.

Cette population restera majoritairement féminine, l'espérance de vie des femmes continuant à dépasser nettement celle des hommes. Aujourd'hui, chez les « jeunes-vieux », on compte 84 hommes seulement pour 100 femmes. Ce nombre relatif atteindra péniblement 86 au milieu du siècle.

Au contraire, le nombre et le poids relatif des « vieux-vieux » vont croître de façon exponentielle jusqu'en 2050. Leur effectif devrait passer de 4,2 à 11,2 millions, soit une progression de 165 %. Il dépassera alors celui des « jeunes-vieux ». Au milieu du XXI^e siècle, ils devraient constituer 17,2 % de la population métropolitaine, au lieu de 7,1 % aujourd'hui. La physionomie des rues et des lieux publics sera radicalement modifiée. Sans les shampooings colorants, les cheveux gris et les cheveux blancs devraient l'emporter nettement sur les blonds, les noirs et les châains !

Ici aussi, la part du sexe féminin restera prépondérante, ne se réduisant guère que de 64,9 % à 61,7 %. Aujourd'hui, chez les vieux-vieux, on ne compte que 55 hommes pour 100 femmes ; au milieu du siècle, on en trouvera probablement 62 pour 100 femmes : ce groupe d'âges restera donc très féminin, et ce déséquilibre contribuera à la montée de la solitude. Au-delà de cent ans, le déséquilibre sera plus accentué encore : sur les 149 000 centenaires qu'on nous annonce pour 2050, 29 000 hommes seulement (19,50 %), et 120 000 femmes.

Bien évidemment, le gonflement de ce que je n'ose appeler le 4^e âge, et ses déséquilibres démographiques internes auront des répercussions économiques, sociales et politiques formidables, en particulier sur l'accumulation et la transmission des patrimoines, et sur les budgets sociaux.

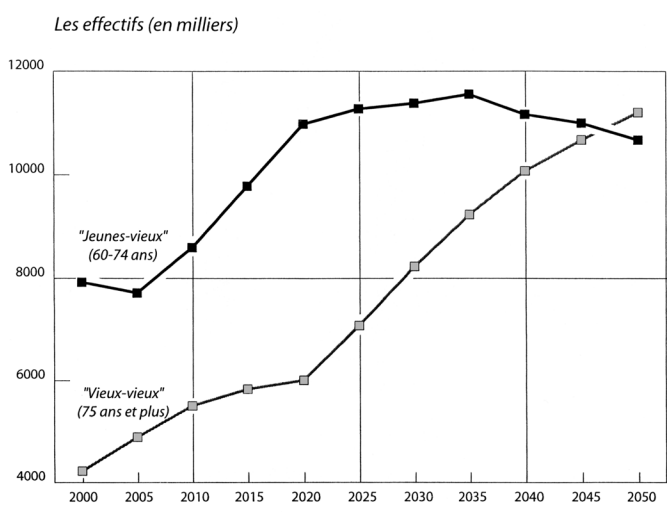
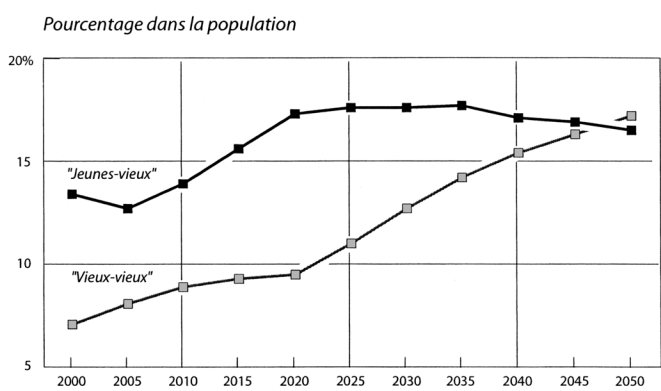


Figure 2. Évolution des effectifs du troisième âge au cours du prochain demi-siècle selon les prévisions de l'Insee.



Un chiffrage précis serait difficile et illusoire, mais on peut tenter de calculer l'incidence du vieillissement sur l'évolution des dépenses de santé, dans l'hypothèse d'une stabilisation de la consommation médicale par groupes d'âges :

Selon les statistiques du Credes (Rapport de Mathias Sabourdin sur l'évolution des disparités des dépenses médicales, 1997), le coût par tête, en 1991, était de l'ordre de 820 F jusqu'à 5 ans ; de 600 F de 5 à 19 ans ; de 840 F de 20 à 39 ans ; de 1 300 F de 40 à 59 ans ; de 2 700 F de 60 à 79 ans ; de 4 200 F de 80 à 89 ans (au-delà, la statistique ne semble pas très fiable).

Ce coût variait alors par âge et par sexe (en francs 1991) comme le montre *tableau I*.

En multipliant ces coûts moyens par les effectifs des groupes d'âges, tels qu'observés en 1991 d'abord, puis attendus de dix ans en dix ans jusqu'en 2050

Tableau I. Dépenses médicales moyennes par âge et par sexe (en francs), 1991.

<i>Groupes d'âges</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>
0-1	1 044	802
2-4	619	872
5-9	695	455
10-14	630	546
15-19	533	741
20-29	453	984
30-39	799	1 091
40-49	894	1 319
50-59	1 433	1 635
60-69	2 795	2 468
70-79	3 474	3 301
80-89	5 047	3 783

selon les projections de l'Insee, on peut dresser un tableau récapitulatif de l'évolution prévisible des dépenses médicales jusqu'au milieu du siècle, dans l'hypothèse d'un gel de la consommation par tête.

Le *tableau II* montre l'évolution prévisible des dépenses médicales liées au vieillissement (en milliards de francs) 1991.

Comme les prévisions démographiques sont fragiles pour les générations non encore nées, nous limiterons les calculs aux plus de 60 ans. On calcule alors facilement que le facteur démographique provoquera à lui seul un surcoût :

- de 32 % pour les sexagénaires, avec maximum vers 2030 ;
- de 118 % pour les septuagénaires, avec maximum vers 2040 ;
- de 192 % pour les octogénaires, avec maximum vers 2050.

À cette date, la part des dépenses de santé absorbée par le troisième âge devrait être voisine de 63 % au lieu de 44 % en 1991, et la croissance totale du budget de la santé de 50 %.

Il est d'ailleurs presque certain que ces chiffres seront dépassés, car les dépenses médicales par tête, bien loin de plafonner, ont tendance à augmenter, surtout pour les personnes âgées (*figure 3*).

L'examen des statistiques de l'invalidité en fonction de l'âge mène à des conclusions analogues, en dépit de l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé : de 1990 à 2050, le nombre de personnes à activité restreinte devrait passer de 3 à 6 millions, et celui des personnes à activité très restreinte (dont les grabataires) de 1,3 à 3,5 millions. Bien entendu, on peut espérer que les progrès médicaux permettront de réduire ces nombres, mais non que cela suffira à bloquer l'évolution.

Tableau II. Évolution prévisible des dépenses médicales liées au vieillissement (en milliards de francs, 1991).

Groupes d'âges	Dépenses par tête (base 1991)	Population en millions (1991)	Dépenses médicales totales						
			1991	2000	2010	2020	2030	2040	2050
0-1	926	1,496	13,88	13,62	2,96	12,81	12,45	12,06	11,88
2-4	745	2,284	17,02	16,72	15,83	15,61	15,32	14,78	14,53
5-9	579	3,847	22,28	22,09	21,25	20,60	20,38	19,70	19,23
10-14	589	3,784	22,29	22,94	22,55	21,42	21,67	20,72	20,04
15-19	638	4,220	26,92	25,32	24,91	24,01	23,31	23,08	22,34
20-29	733	8,592	62,98	59,33	57,94	57,02	54,63	53,54	52,75
30-39	949	8,558	81,21	81,94	77,33	75,61	74,75	71,45	70,08
40-49	1108	7,304	80,93	93,69	94,30	89,22	87,40	86,25	82,87
50-59	1538	5,854	90,03	102,84	125,09	126,58	120,21	118,27	117,07
60-69	2262	5,605	126,78	123,30	140,45	172,48	176,39	168,85	167,39
70-79	3377	3,198	108,00	155,10	156,52	185,19	231,93	242,10	235,28
80-89	4248	1,894	80,46	72,13	121,07	130,16	168,09	216,14	235,42
90 et plus	3479	0,256	10,87	14,23	14,16	28,38	34,51	52,92	71,56
TOTAL		56,892	741,68	803,25	884,36	959,09	1041,04	1099,86	1120,44

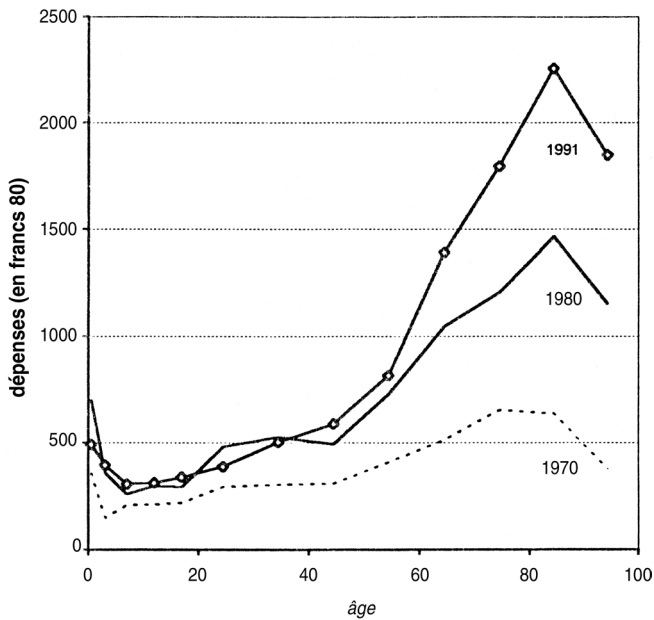


Figure 3. Les dépenses médicales moyennes selon l'âge (France, évolution 1970-1980-1991, en francs 80).

Source : enquête SSM INSEE-CREDES 1970-1980-1991

CONCLUSION

Depuis longtemps, les économistes sérieux essaient d'attirer l'attention de l'opinion sur la crise du système des retraites, qui va s'amorcer en 2006, quand les générations du baby-boom passeront le cap de la soixantaine. Or, il n'y a guère de Cassandre pour signaler l'arrivée d'un second choc démographique, tout aussi redoutable économiquement, mais qui affectera surtout le budget de la santé. Il devrait frapper la France quinze ans plus tard, lorsque les jeunes-vieux issus du baby-boom seront devenus des vieux-vieux.

Rôle de la génétique dans la modulation de la longévité

George M. Martin

*Départements de pathologie et de sciences génomiques, université de Washington,
Seattle, Washington, États-Unis*

Résumé

Quatre phénotypes généraux présentent un intérêt particulier pour le gérontologue généticien : 1) la durée de vie (notamment l'espérance de vie maximale) ; 2) la durée d'autonomie de fonctionnement au-delà de la cinquantaine ; 3) les syndromes caractérisés par une susceptibilité inhabituelle aux phénotypes de sénescence (syndromes progéroïdes « segmentaires » et « unimodaux ») ; 4) les cas de résistance extrême aux phénotypes de sénescence spécifiques (vieillesse « élitaire »). Chacun de ces phénotypes peut être modulé de façon variable par des gènes, des facteurs environnementaux et des événements fortuits ; les interactions complexes entre ces trois domaines fondamentaux peuvent potentiellement expliquer les différences de profils de vieillissement observées d'une espèce à l'autre et au sein d'une même espèce. Dans cette brève analyse, nous évoquerons quelques succès obtenus par les biogérontologues dans les domaines 1 et 3 énoncés ci-dessus, principalement parce que ce sont ceux dans lesquels l'essentiel des progrès a été réalisé. Néanmoins, je voudrais encourager les jeunes chercheurs à s'attaquer énergiquement au point numéro 4, car il offre un grand potentiel s'agissant d'élucider la modulation génétique d'importants aspects du vieillissement dans notre espèce. L'avancée la plus notable, et tout à fait inattendue, récemment accomplie a été la découverte selon laquelle d'infimes mutations affectant la même voie neuroendocrine pouvaient fortement modifier les espérances de vie maximales de deux espèces totalement différentes, à savoir une variété d'ascaris (*Caenorhabditis elegans*) et une mouche des fruits (*Drosophila melanogaster*). Cette voie semble réagir à des variations dans l'utilisation de l'énergie et utilise une voie de signalisation faisant intervenir les récepteurs du facteur de croissance pseudo-insulinique et un facteur de transcription principal, régulé de façon distale et contrôlant l'expression d'un vaste ensemble de séquences de gènes, lequel englobe probablement les gènes ayant la capacité de protéger les macromolécules du stress oxydatif. Certaines observations donnent à penser qu'un tel système pourrait également être opérant chez la souris, comme le révèlent spécifiquement certaines mutations hypophysaires ayant pour effet d'allonger fortement l'espérance de vie chez la souris naine. Ces divers scénarios sont toutefois loin d'être complets. Le prototype de syndrome progéroïde segmentaire que représente le syndrome de Werner a mis en lumière le rôle joué par l'instabilité génomique somatique dans le vieillissement humain.

Celle-ci résulte de mutations nulles homozygotes au niveau d'un locus codant pour une protéine capable à la fois de dérouler et de digérer l'ADN. Bien que la fonction précise de cette protéine demeure inconnue, elle pourrait jouer un rôle important dans l'élimination de segments d'ADN en cours de réplication porteurs de certaines structures anormales, telles que les « bulles » engendrées par les mésappariements. Le syndrome de Werner fournit également un important faisceau de données donnant à penser que la sénescence répllicative joue un rôle important dans le vieillissement. Le prototype du syndrome progéroïde unimodal est la maladie d'Alzheimer. Il n'existe aucune donnée permettant de penser qu'elle ait une quelconque influence sur le vieillissement global ; seul le cerveau est impliqué et son implication semble régie par des particularités métaboliques d'une protéine normale, la protéine précurseur du facteur bêta-amyloïde. Bien que plusieurs loci de susceptibilité génétique aient déjà été identifiés, il est probable que l'on sera amené à en découvrir un nombre bien plus élevé dans un proche avenir.

Les approches génétiques appliquées à la gérontologie ont le mérite particulier de mettre en lumière les mécanismes primitifs. Elles se situent à l'opposé, par exemple, des approches purement biochimiques, qui, bien que constituant des instruments complémentaires de grande valeur, sont classiquement incapables de faire la distinction entre phénomènes primitifs et secondaires. Pour réaliser une analyse génétique, il convient toutefois de disposer de certains phénotypes spécifiques. Quels sont ceux revêtant une importance particulière en gérontologie ? Dans cette brève analyse, nous nous intéresserons tout d'abord à plusieurs classes de phénotypes présentant un intérêt tout particulier pour les généticiens spécialisés dans la biologie du vieillissement. Nous centrerons ensuite notre attention sur seulement deux de ces classes, essentiellement en raison des récents progrès accomplis par la mise en œuvre de ces stratégies. Pour finir, nous montrerons les possibilités considérables offertes par une autre approche génétique ayant pour but de percer les mécanismes fondamentaux du vieillissement par l'analyse de vastes populations humaines.

REVUE DES DIFFÉRENTES CLASSES DE PHÉNOTYPES PRÉSENTANT UN INTÉRÊT POUR LE GÉRONTOLOGUE GÉNÉTICIEN : LA DURÉE DE VIE

Le phénotype présentant l'intérêt le plus élémentaire et le plus évident pour tous les gérontologues est la durée de vie, notamment dans son expression « maximale », telle qu'elle est définie en pratique comme étant la plus longue durée de vie jamais enregistrée dans une expérimentation spécifique ou rapportée dans une espèce donnée. D'autres paramètres fournis par les tables de la vie sont également utiles, ces derniers étant notamment représentés par les pourcentages moyen et médian de survivants ainsi que par le 90^e percentile. Il importe, cependant, de toujours établir des graphiques matérialisant ces pourcentages de survivants, notamment en ayant

recours à des représentations logarithmiques linéaires des taux de mortalité en fonction de l'âge, car ces derniers peuvent permettre de différencier les allongements de la durée de vie imputables à un vieillissement différé de ceux découlant d'un ralentissement du processus de sénescence [16].

Les plus grands progrès en matière d'identification de loci génétiques ayant la capacité de promouvoir l'allongement de la durée de vie ont été accomplis en étudiant un simple ascaris appelé *Caenorhabditis elegans*. Plus de 40 mutations indépendantes peuvent induire une longévité accrue chez les vers appartenant à cette espèce, tout au moins en laboratoire [10]. La caractéristique commune de ces diverses mutations semble être leur capacité à résister à une multiplicité d'agressions, dont l'exposition à des températures élevées [9]. Le grand événement dans ce domaine a été la découverte d'une voie de transduction de signaux semblant moduler l'expression et la longévité de certains gènes ainsi que les phénotypes qui leur sont associés. Bien que la première découverte ait été effectuée chez *C. elegans*, deux publications récentes signalent qu'une voie homologue pourrait être présente chez la mouche des fruits, *Drosophila melanogaster* [3, 19]. De plus, il existe, chez la souris, un faisceau d'arguments séduisants ayant pour principale origine des mutations hypophysaires initialement étudiées en raison de leur phénotype nain et qui semble indiquer qu'un processus de même nature que ces voies pourrait également être opérant chez les mammifères [1]. Il n'y a donc plus lieu de penser qu'il existe au moins un mécanisme commun ayant la capacité de moduler notablement la durée de vie chez des organismes totalement différents.

Quelle est donc cette voie de transduction des signaux ? Eu égard au demi-siècle de recherches menées en gérontologie sur la capacité de la restriction calorique à accroître la durée de vie d'une multiplicité d'espèces différentes, il n'y a peut-être rien de surprenant à ce qu'il s'agisse d'une voie réagissant aux signaux environnementaux en relation avec la disponibilité alimentaire. Cette voie réagit à des concentrations variables de ligands pseudo-insuliniques exerçant une influence sur les récepteurs au facteur de croissance pseudo-insulinique ; cela donne lieu, en aval, à une cascade de signaux ayant pour fonction finale de fixer le degré d'activité d'un facteur transcriptionnel présentant une structure en fourche et qui, chez *C. elegans*, est codé par le gène DAF 16. Les cibles d'aval de ce facteur de transcription n'ont pas encore été totalement identifiées, mais semblent inclure une séquence de gènes, tels que ceux codant pour les catalases et les superoxydes dismutases, qui ont la capacité d'accroître le degré de résistance de l'organisme à l'égard du stress oxydatif. Une courte analyse publiée par Cynthia Kenyon [11] fournit un excellent résumé de cette théorie, faisant notamment référence aux recherches menées sur la souris ; toutefois, des développements plus récents portent sur la mise en évidence de l'implication du gène sir-2 dans cette voie [21]. Ce gène fonctionne comme une désacyltylase NAD-dépendante et joue donc un rôle majeur dans la régulation de la

structure chromatinienne et de l'expression génique. D'autres avancées récentes en faveur de cette théorie en cours d'élaboration ont été accomplies lorsqu'il a pu être démontré que la fonction du facteur de transcription codé par le gène DAF16 est modulée par le biais d'un contrôle de sa localisation intracellulaire. Les agressions environnementales, notamment la privation de nourriture et le stress oxydatif, induisent une localisation au niveau nucléaire, où le produit génique peut servir à activer des suites de gènes [7]. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour appréhender les probables compensations apportées par l'allongement de la durée de vie par rapport à la capacité reproductrice. Leur existence est quasiment acquise [7] et elles varient très probablement en fonction de l'environnement.

REVUE DES DIFFÉRENTES CLASSES DE PHÉNOTYPES PRÉSENTANT UN INTÉRÊT POUR LE GÉRONTOLOGUE GÉNÉTICIEN : LES SYNDROMES PROGÉROÏDES HUMAINS

Nombre de mes collègues s'efforcent de découvrir des gènes tendant à favoriser des durées de vie exceptionnellement longues chez certaines populations humaines (par exemple, les centenaires). Cette voie de recherche a, en fait, été ouverte par des chercheurs français, qui ont été les premiers à mettre en évidence un enrichissement apparent de l'allèle de l'apolipoprotéine epsilon 2 chez des centenaires français [17]. Néanmoins, c'est aux généticiens médicaux que nous devons l'essentiel des données dont nous disposons sur les gènes susceptibles de participer à la modulation du rythme de vieillissement. Les variations géniques ayant pour effet de diminuer la durée de vie et d'accélérer le développement de diverses affections liées à l'âge présentent nettement moins d'intérêt que les gènes pouvant être à l'origine d'une longévité accrue et d'une réduction de l'incidence de phénotypes sénescents. Il existe de nombreuses manières d'agir sur un organisme en vue d'en altérer le fonctionnement, mais il est très difficile, en revanche, de le modifier pour qu'il fonctionne mieux ! Cela étant, les chercheurs spécialisés en génétique médicale continuent de faire des découvertes présentant un grand intérêt pour les gérontologues. Nous passerons en revue deux de ces domaines de découvertes. Le premier concerne des mutations géniques semblant influencer sur de multiples phénotypes sénescents auxquels j'ai donné le nom de « syndromes progéroïdes segmentaires » [13, 14]. Le second ensemble recouvre les mutations géniques dont l'influence ne s'exerce que sur un seul tissu ou organe ou sur un unique phénotype sénescents ; j'ai regroupé ces mutations sous le nom de « syndromes progéroïdes unimodaux » [14].

Le prototype du syndrome progéroïde segmentaire est le syndrome de Werner, parfois désigné sous l'appellation de « progérie de l'adulte » afin de le différencier du syndrome de Hutchinson-Gilford (également appelé « progérie » ou « progérie infantile »). Ces deux entités sont des modèles imparfaits de sénescence telle qu'elle

survient habituellement [13], mais le syndrome de Werner en offre la caricature le plus fidèle. Bien que j'étudie cette affection depuis plus de trente ans, je continue à être étonné par l'apparition, au début de l'âge adulte et au milieu de la vie, d'un large ensemble de phénotypes qui, normalement, ne s'observent qu'à des stades avancés du cycle de vie. Ces phénotypes incluent le grisonnement et la chute prématurés des cheveux, l'atrophie de la peau et des annexes cutanées, l'atrophie régionale de la graisse sous-cutanée (en particulier au niveau des membres), l'ostéoporose, la quasi-totalité des manifestations d'artériosclérose, l'atrophie gonadique sévère, la cataracte oculaire, le diabète de type 2 et divers types de néoplasies, notamment d'origine mésenchymateuse – comprenant des tumeurs bénignes mais potentiellement mortelles telles que les méningiomes ou encore des variétés de mélanomes hautement malins. Cela ne fait guère que cinq ans que mes collègues et moi-même avons découvert la mutation génique en cause et il se manifeste à présent un immense intérêt pour la caractérisation précise des mécanismes biochimiques responsables de ces multiples phénotypes importants. Nous savons aujourd'hui que les sujets présentant le syndrome typique possèdent deux copies non fonctionnelles d'un gène qui est un membre inhabituel d'une famille d'ADN-hélicases désignées sous le nom d'hélicases RecQ. Nous avons baptisé cet élément l'hélicase de Werner [23]. Les hélicases induisent le déroulement de l'ADN bicaténaire (certaines formes peuvent dérouler les ARN bicaténaires ou les hybrides d'ADN-ARN). Pour pouvoir manipuler l'ADN, il convient préalablement de dérouler sa double hélice. Les manipulations en question peuvent revêtir la forme d'une réplication, d'une réparation, d'une transcription ou d'une recombinaison de l'ADN. L'originalité de l'hélicase de Werner tient au fait qu'elle code non seulement pour une hélicase, mais aussi pour une exonucléase. Ses fonctions précises demeurent inconnues, mais, selon une opinion de plus en plus répandue, elle aurait pour rôle de reconnaître les formations d'ADN anormales telles que les « bulles » provoquées par les mésappariements de nucléotide et les jonctions Holliday, éléments intermédiaires des recombinaisons génétiques. Elle interagit avec de nombreuses autres protéines telles que les sous-unités Ku et l'ADN-polymérase delta pour constituer la machinerie moléculaire nécessaire à l'accomplissement de ses fonctions.

Le fait que l'anomalie génique sous-tendant le syndrome de Werner soit une hélicase n'a pas été une découverte étonnante en ce qui concerne des phénotypes tels que le cancer et nous avons, en fait, caractérisé cette mutation comme une souche de « délétion-mutation » quelques années auparavant [6]. Néanmoins, qu'une mutation somatique puisse jouer un rôle dans la genèse des autres phénotypes a constitué une surprise pour beaucoup d'entre nous. Un intérêt tout particulier est porté au rôle potentiel de cette mutation somatique dans la genèse de l'athérosclérose, la maladie la plus répandue dans les sociétés occidentales. Ce rôle avait, en fait, été suspecté par feu Earl P. Benditt [2]. Ces multiples phénotypes peuvent toutefois répondre à

un autre mécanisme potentiel, qui est l'accélération de la sénescence répllicative. Nous avons documenté ce phénomène il y a une trentaine d'années [12].

Les démences familiales de type Alzheimer constituent des prototypes de syndromes progéroïdes unimodaux. Nous savons désormais que, même s'ils atteignent classiquement un certain degré d'expression phénotypique après l'âge de 85 ans, les éléments neuropathologiques caractéristiques de la maladie (plaques amyloïdes séniles, enchevêtrements neurofibrillaires renfermant une protéine tau, diminution régionale de la densité en neurones et en synapses, raréfaction synaptique étendue, angiopathie congophile) peuvent se manifester dès la trentaine chez les individus porteurs d'une mutation d'un seul allèle au niveau du locus de la préséniline 1 sur le chromosome 14. Les autres mutations géniques responsables d'une installation précoce de la maladie intéressent le locus du précurseur de la protéine bêta-amyloïde, situé sur le chromosome 21, et le locus de la préséniline 2, siégeant sur le chromosome 1, bien que ces mutations induisent classiquement des troubles d'apparition légèrement plus tardive que ceux liés à la mutation affectant la préséniline 1. De nombreuses données confortent l'hypothèse selon laquelle chacune de ces trois mutations contribue à perturber le traitement du précurseur de la protéine bêta-amyloïde, ce qui aboutit à une synthèse accrue de fragments amyloïdogènes. Néanmoins, d'autres gènes importants restent à découvrir [18, 22]. La question se pose également de savoir si la théorie amyloïde est à même d'expliquer toutes les formes de démences de type Alzheimer. Il est possible que la présence de protéine amyloïde soit dans certains cas une cause, dans d'autres une conséquence, mais aussi, souvent, une conséquence puis, secondairement, une cause de lésions neuronales. Au demeurant, le cerveau ne dispose, en effet, que d'un nombre limité de réponses possibles aux agressions dont il est l'objet. Les manifestations neuropathologiques associées aux démences de type Alzheimer pourraient donc découler de tout un ensemble de voies pathogéniques différentes. À l'évidence, cette pathologie ne survient pas dans toutes les espèces. Par certains aspects, elle pourrait donc être définie comme une affection à laquelle l'espèce humaine est particulièrement sensible. Néanmoins, considérant que, dans certaines populations, au moins un tiers [8] ou, plus probablement, près de la moitié [4] des individus âgés de plus de 85 ans présentent une altération suffisante pour engendrer des troubles cliniques, ce processus influe clairement sur la manière dont la moitié des êtres humains vieillissent. Cela est particulièrement vrai si l'on considère que la diminution du nombre des synapses constitue un important facteur pathogénique sous-jacent et que ce phénomène est également observé au cours du vieillissement considéré comme normal [20].

REVUE DES DIFFÉRENTES CLASSES DE PHÉNOTYPES PRÉSENTANT UN INTÉRÊT POUR LE GÉRONTOLOGUE GÉNÉTICIEN : LE VIEILLISSEMENT « ÉLITAIRE » DE CERTAINS APPAREILS ORGANIQUES SPÉCIFIQUES

À l'opposé des notions évoquées ci-dessus, nous allons à présent nous intéresser à une voie de recherche qui n'a encore quasiment pas été explorée, mais qui, à mon avis, devrait permettre d'élucider le fondement génétique du vieillissement exceptionnellement abouti (c'est-à-dire « élitare ») s'agissant de fonctions physiologiques particulières [15]. Alors que la théorie évolutionniste du vieillissement suggère l'existence d'un certain degré de synchronisation entre les modifications induites par le vieillissement au niveau des différents appareils organiques, cette synchronisation est, en réalité, très imparfaite. Tout clinicien a observé que, chez tels patients, certaines fonctions organiques semblent particulièrement vulnérables aux ravages du vieillissement. Cela étant, les médecins s'intéressent presque exclusivement aux fonctions défaillantes et non à celles qui s'avèrent exceptionnellement satisfaisantes. Le moment est venu pour nous d'examiner une voie génétique susceptible d'expliquer le fait que, chez certains individus, la structure et la fonction de tel ou tel organe demeurent exceptionnellement satisfaisantes en dépit de l'avancée en âge. Considérant que le vieillissement débute à l'âge moyen, d'éventuelles différences dans le rythme d'altération de fonctions physiologiques spécifiques peuvent d'ores et déjà être recherchées dès le début de la cinquantaine. Cette approche offre de nombreux avantages comparativement à celle consistant, par exemple, à étudier des centenaires. En premier lieu, on peut escompter que des quinquagénaires demeurent en vie et conservent un état de santé relativement satisfaisant pendant une étude longitudinale d'une durée de cinq à dix ans. Un corollaire à cela est que le phénotype auquel on s'intéresse est peu susceptible d'être influencé par différentes pathologies associées, comme cela est de règle dans le cas de centenaires. Deuxièmement, de tels sujets ont toutes chances d'avoir des frères et sœurs d'âges voisins du leur, ce qui permet de réaliser aisément des études génétiques sur des paires d'individus issus d'une même fratrie. Troisièmement, il est possible de disposer de l'ADN d'un pedigree nucléaire complet, lequel englobe parfois aussi bien les grands-parents que les parents, les collatéraux et leurs enfants. Ainsi, les corrélations de phase entre marqueurs génétiques liés sont plus faciles à mettre en évidence. L'analyse à grande échelle de populations en vue d'identifier les individus chez lesquels une fonction physiologique spécifique s'avère remarquablement conservée (le sujet se situant, par exemple, dans le percentile supérieur de distribution statistique des résultats) pourrait ouvrir la voie à une étude de l'ensemble du génome visant à mettre à jour quelques loci présentant un intérêt pour l'étude du phénotype considéré. Pour l'homme, le simple fait de survivre jusqu'à l'âge de 100 ans ou plus paraît nécessiter

de multiples interactions favorables entre gènes et environnement. En outre, une telle longévité relève probablement pour une large part de la chance, dans la mesure où des événements stochastiques sous-tendent clairement les processus fondamentaux du vieillissement [5]. Des événements fortuits sont également à la base de circonstances pathologiques conduisant à la mort (thrombose coronaire, embolie cérébrale, mutation somatique au niveau de loci suppresseurs de tumeur ou oncogéniques responsable du développement d'un cancer). En d'autres termes, nous avons besoin de gènes d'excellente qualité (en grande quantité), d'environnements particulièrement propices (c'est-à-dire convenant aux gènes qui nous auront été fournis) et d'une dose de chance extrêmement élevée pour pouvoir espérer appartenir à cette « élite » de vieillards !

RÉFÉRENCES

- 1 Bartke A, Coschigano K, Kopchick J, Chandrashekar V, Mattison J, Kinney B, et al. Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56 : B340-9.
- 2 Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 ; 70 : 1753-6.
- 3 Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, Oldham S, Stocker H, Hafen E, Leevers SJ, Partridge L. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* 2001 ; 292 : 104-6.
- 4 Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons : Higher than previously reported. *JAMA* 1989 ; 262 : 2551-6.
- 5 Finch CE, Kirkwood TBL. *Chance, development and aging*. New York : Oxford University Press ; 2000. p. 3-278.
- 6 Fukuchi K, Martin GM, Monnat RJ. Mutator phenotype of Werner syndrome is characterized by extensive deletions [published erratum appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Oct ; 86(20) : 7994]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5893-7.
- 7 Henderson ST, Johnson TE. DAF-16 integrates developmental and environmental inputs to mediate aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol* 2001 ; 11 : 1975-80.
- 8 Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998 ; 6 : S3-18.
- 9 Johnson TE, Cypser J, Castro E de, Castro S de, Henderson S, Murakami S, Rikke B, Tedesco P, Link C. Gerontogenes mediate health and longevity in nematodes through increasing resistance to environmental toxins and stressors. *Exp Gerontol* 2000 ; 35 : 687-94.
- 10 Johnson TE, de Castro E, Hegi DC, Cypser J, Henderson S, Tedesco P. Relationship between increased longevity and stress resistance as assessed through gerontogene mutations in *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol* 2001 ; 36 : 1609-17.
- 11 Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell* 2001 ; 105 : 165-8.
- 12 Martin GM, Sprague CA, Epstein CJ. Replicative life-span of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype. *Lab Invest* 1970 ; 23 : 86-92.
- 13 Martin GM. Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathobiology of aging. *Birth Defects* 1978 ; 14 : 5-39.

- 14 Martin GM. Genetic modulation of the senescent phenotype in *Homo sapiens*. *Genome* 1989 ; 31 : 390-7.
- 15 Martin GM. Some new directions for research on the biology of aging. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 908 : 1-13.
- 16 Pletcher SD, Khazaeli AA, Curtsinger JW. Why do life spans differ ? Partitioning mean longevity differences in terms of age-specific mortality parameters. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 ; 55 : B381-9.
- 17 Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. Genetic associations with human longevity at APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994 ; 6 : 29-32.
- 18 Tanzi RE, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron* 2001 ; 32 : 181-4.
- 19 Tatar M, Kopelman A, Epstein D, Tu MP, Yin CM, Garofalo RS. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 2001 ; 292 : 107-10.
- 20 Terry RD, Katzman R. Life span and synapses : will there be a primary senile dementia ? *Neurobiol Aging* 2001 ; 22 : 347-8.
- 21 Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2001 ; 410 : 227-30.
- 22 Warwick DE, Payami H, Nemens EJ, Nochlin D, Bird TD, Schellenberg GD, Wijsman EM. The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 196-204.
- 23 Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene [see comments]. *Science* 1996 ; 272 : 258-62.

Bases biologiques du vieillissement

Karl-Heinze Krause

*Laboratoire de biologie du vieillissement, département de gériatrie,
hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse*

Résumé

Le vieillissement est un phénomène universel, mais celui des êtres vivants repose sur des mécanismes particuliers. Deux hypothèses principales s'opposent ou se complètent : celle d'un déséquilibre entre les processus de réparation et de destruction et celle d'un processus biologique génétiquement programmé. Les arguments en faveur de la première hypothèse sont les plus nombreux. L'accumulation de lésions en rapport avec le stress oxydatif est l'une des causes reconnues du vieillissement chez l'homme et les animaux. Les radicaux libres de l'oxygène peuvent induire de multiples lésions des constituants essentiels de la matière vivante, et notamment de l'ADN, des lipides et des protéines. On a pu démontrer que l'utilisation d'antioxydants puissants était capable, chez un ver nématode, d'augmenter de 40 % l'espérance de vie. Plusieurs observations plaident aussi en faveur de l'intervention de processus de vieillissement génétiquement programmés : à l'échelon cellulaire, le raccourcissement progressif des télomères ; à l'échelon supracellulaire, les modifications hormonales. Le vieillissement biologique est un processus multifactoriel complexe qu'il serait illusoire d'infléchir en agissant sur un élément unique. Le « sérum de jouvence » reste un mythe.

Le vieillissement, phénomène universel, touche aussi les êtres vivants : la seconde loi de la thermodynamique s'applique à toute la matière, y compris la matière vivante. Le vieillissement des êtres vivants met cependant en jeu des mécanismes très spécifiques. Sa survenue ne résulte pas seulement de l'accumulation progressive de lésions par augmentation de l'entropie, comme c'est le cas pour la matière inerte, mais d'un conflit permanent entre les processus de destruction et les processus de réparation. Le syndrome de Werner, syndrome de vieillissement prématuré lié à un déficit génétique en hélicase, enzyme de réparation de l'ADN [1], est une illustration clinique exemplaire de ce concept : il prouve que sans les processus de réparation, nous vieillirions bien plus rapidement. Une hypothèse concurrente consiste à penser que le vieillissement n'est pas seulement un processus auquel les cellules et les organismes sont soumis passivement, mais un processus actif dans lequel ils s'engagent « volontairement », en obéissant à des programmes génétiques spéci-

ques indissolublement liés à la vie elle-même. Dans une perspective évolutionniste, il pourrait sembler logique que se soient développés des mécanismes de réparation visant à protéger surtout les sujets jeunes, en âge de procréer (*disposable soma theory*). Démonstré dans certaines espèces animales, ce phénomène n'est certainement pas universel, car d'autres espèces sont peu marquées par le vieillissement. L'hypothèse d'un processus de vieillissement sélectionné par l'évolution pour « faire place aux jeunes » est difficilement recevable. À l'échelon de la cellule, les programmes génétiques de vieillissement pourraient en revanche avoir joué un rôle essentiel au cours de l'évolution en prévenant le développement des cancers par une limitation du nombre de divisions cellulaires possibles.

L'étude complète de l'ensemble de ces processus multiples et complexes dépasserait largement les limites du présent document (*tableau I*). C'est pourquoi, après l'énoncé de quelques données générales, nous illustrerons quelques aspects biologiques du vieillissement dans l'espèce humaine, en insistant sur certains aspects particuliers ayant trait au métabolisme des radicaux libres de l'oxygène et de ses dérivés.

FACETTES DIVERSES DU VIEILLISSEMENT

Avec l'avancée en âge, on voit se mettre en œuvre, à des degrés divers selon les cellules ou organes, des processus très variés. La perte de la complexité des structures de l'organisme peut être illustrée par l'image des villosités intestinales, qui deviennent avec l'âge moins profondes, moins différenciées, avec des entérocytes moins hauts et un axe plus épais. Le vieillissement peut aussi être marqué par une accumulation de « sous-produits » indésirables ; un exemple fameux est fourni par les plaques séniles, qui signalent l'accumulation de substance amyloïde dans le cerveau : bien que leur abondance soit caractéristique de la maladie d'Alzheimer, elles font partie des signes du vieillissement normal. La disparition progressive des sécrétions hormonales sexuelles caractéristique de la ménopause est une forme de perte liée à l'âge des fonctions de cellules spécialisées. Avec l'âge, la densité minérale osseuse diminue progressivement : l'ostéoporose sénile est caractérisée par une détérioration et une raréfaction de la substance extracellulaire osseuse. Plusieurs maladies dont la prévalence augmente avec l'âge sont liées à une perte de cellules spécialisées : neurones de la substance grise dans la maladie d'Alzheimer, noyaux

Tableau I. Diversité des aspects biologiques du vieillissement.

-
- Perte de la complexité des structures cellulaires (par exemple, diminution de la surface villositaire totale)
 - Accumulations de déchets (par exemple, plaques séniles cérébrales de la maladie d'Alzheimer)
 - Perte des fonctions d'un organisme ou d'une cellule (fonctions de reproduction, hormones)
 - Perte de substance extracellulaire (par exemple dans l'ostéoporose)
 - Perte du capital de cellules (par exemple, insuffisance cardiaque)
-

gris centraux dans la maladie de Parkinson, cellules bêta des îlots pancréatiques de Langerhans dans le diabète, myocardiocytes dans la cardiopathie ischémique... À l'inverse, les cancers, dont l'incidence augmente avec l'âge, se caractérisent par la croissance hors de contrôle de clones de cellules.

VIEILLISSEMENT PROGRAMMÉ : LA SÉNESCENCE CELLULAIRE

On désigne sous le terme de sénescence répllicative les modifications qui affectent les cellules à mesure de leurs divisions. Le processus le mieux connu est celui du raccourcissement des télomères [2].

Les télomères sont formés de plusieurs milliers de répétitions du motif TTAGGG. Ils ne contiennent pas d'information génétique propre, mais permettent en quelque sorte aux enzymes de réplication de faire la différence entre une extrémité de chromosome et un chromosome lésé. Au fil des divisions cellulaires, les télomères raccourcissent. Ce processus représente pour la cellule une sorte de « compteur » des divisions cellulaires. Quand les télomères atteignent une longueur critique, la cellule ne peut plus se diviser (limite de Hayflick [3]) et devient la cible des processus d'apoptose. Il est clairement établi que le raccourcissement des télomères est le principal mécanisme cellulaire de prévention des cancers. En revanche, bien qu'il soit accéléré par le stress oxydatif, il n'est pas démontré que son rôle réel dans les processus de vieillissement soit prépondérant.

Dans la levure, l'accumulation d'ADN circulaire semble jouer un rôle analogue à celui du raccourcissement des télomères et servir de « compteur » du nombre de divisions cellulaires.

SÉNESCENCE SUPRACELLULAIRE : LE VIEILLISSEMENT HORMONAL PROGRAMMÉ

Certaines théories – d'origine bien ancienne, mais qui ont connu un regain récent de vitalité – voient dans le vieillissement le résultat d'une carence en une substance circulante qu'il suffirait d'apporter par voie exogène [4]. Le « sérum de jouvence » (qu'il soit une hormone ou toute autre molécule) reste malheureusement à découvrir... Il existe bien sûr des preuves de la diminution avec l'âge des taux circulants de nombreuses hormones ou métabolites hormonaux (hormone de croissance, déhydroépiandrosterone, hormones sexuelles, *insulin-like growth factor*...). Il ne s'ensuit pas que cette diminution soit la cause plutôt qu'une simple conséquence, parmi d'autres, du vieillissement. Les résultats du traitement substitutif ne sont pas convaincants, loin s'en faut.

LE VIEILLISSEMENT, ACCUMULATION DE LÉSIONS OXYDATIVES

Les lésions dues au stress oxydatif peuvent résulter de multiples mécanismes : erreurs de réplication de l'ADN, anomalies de la structure tertiaire ou quaternaire des protéines, altérations de la glycosylation, mais l'un des plus importants, des plus étudiés et des mieux étayés par les travaux scientifiques est celui qui fait intervenir les radicaux libres de l'oxygène.

Ceux-ci peuvent induire des lésions sur de multiples cibles de la cellule et de la matrice extracellulaire : sur l'ADN (mutations de l'ADN nucléaire ou mitochondrial, raccourcissement des télomères), sur les protéines (notamment formation d'agrégats amyloïdes non dégradables) et les glycoprotéines, sur les lipides et sur les glucides. Le vieillissement peut alors être compris comme une accumulation de lésions oxydatives. C'est ce mécanisme qui sera développé ici.

C'est un biologiste des radiations, Harman, qui dès 1956 postula que les radicaux libres, produits sous l'effet des radiations ionisantes ou des rayons ultraviolets, pouvaient avoir un rôle dans le vieillissement [5]. Il faudra attendre plusieurs décennies pour que les hypothèses d'Harman soient enfin admises et deviennent un sujet de recherche et de découvertes majeur. Plus de 40 ans après la publication d'Harman paraissait une revue sur le sujet qualifiant la théorie comme « en voie de maturité » [6]. En 2002, on peut lui attribuer le statut de théorie scientifique solide. Les travaux des biologistes moléculaires sont venus la conforter [7–9].

COMPLEXITÉ DES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE

Superoxydes et peroxydes ne sont pas les seules espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species* ou ROS). Les ROS sont des cascades de composés ayant une substance mère commune, l'oxygène (*figure 1*).

La première substance de ces cascades est souvent le superoxyde (O_2^-), produit simplement en ajoutant un électron libre à l'oxygène. Cette substance est bien connue pour ses effets antibactériens, mis à profit dans l'eau oxygénée. Suivant la voie métabolique empruntée, on peut obtenir des peroxydes, des peroxydes nitrates (en présence d'oxyde nitrique NO), l'acide hypochlorique, le singlet d'oxygène, etc. Il est souvent difficile d'isoler ces substances les unes des autres, du fait de leur intrication et de leur demi-vie courte, et de déterminer celles qui sont utiles et celles qui sont nuisibles. Ce sont des voies de recherche importantes pour l'avenir.

PREUVES DE LA VALIDITÉ DE L'HYPOTHÈSE OXYDATIVE

Si l'hypothèse des radicaux libres dans le vieillissement est la bonne, on devrait être capable de prolonger la vie en utilisant des antioxydants puissants. Les premières expériences menées avec la vitamine C ou la vitamine E n'ont été concluantes ni

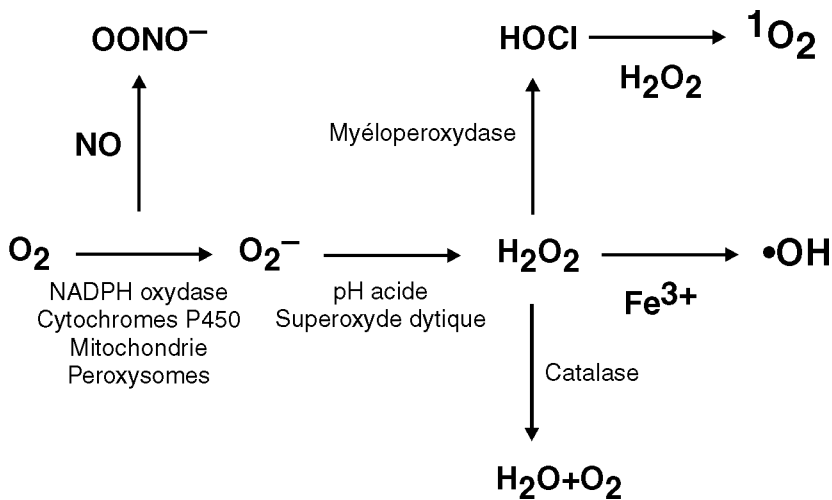


Figure 1. Espèces réactives de l'oxygène.

chez l'homme, ni chez l'animal d'expérience. Cet échec signifie-t-il que l'hypothèse n'est pas bonne ou que les antioxydants utilisés n'étaient pas assez puissants ? Des données récentes suggèrent que c'est la dernière explication qui est la bonne. En 1994, une prolongation significative de l'espérance de vie a été obtenue chez la drosophile par surexpression de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase, deux enzymes majeures de l'épargne des radicaux libres dans la cellule [7]. Il restait à rendre possible la modulation exogène de ces enzymes plus tard. Or on dispose aujourd'hui de nouvelles familles d'antioxydants très puissants. Ce sont de petites molécules organiques enzymatiques, dotées d'une double fonction enzymatique : à la fois SOD – transformant le superoxyde en peroxyde d'hydrogène – et catalase transformant le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène. L'activité SOD seule ne suffit pas car le peroxyde peut être nocif. Des expériences *in vivo* ont été réalisées chez un ver nématode, *Caenorhabditis elegans*, avec des molécules mimétiques de ces deux enzymes. Elles ont montré que l'on obtenait chez le ver sauvage une prolongation de 44 % en moyenne de l'espérance de vie, et chez le ver atteint de syndrome de vieillissement prématuré une normalisation du phénotype, soit une prolongation de 67 % de l'espérance de vie. Pour la première fois était apportée la preuve d'une possibilité de manipulation *pharmacologique* de l'espérance de vie. C'est une *proof of principle* : au moins dans certaines circonstances et dans des modèles très simples, il est possible de prolonger la vie en s'opposant aux radicaux libres. Il faut cependant se garder de simplifier en extrapolant les résultats à l'homme. Nous avons en particulier des arguments pour penser que les radicaux libres ne sont pas seulement des agents nocifs.

RÔLE DES RADICAUX LIBRES CHEZ L'HOMME : LES NADPH OXYDASES

Chez l'homme, des radicaux libres sont produits sous l'effet des radiations ultraviolettes et des rayonnements ionisants, mais aussi par les mitochondries, les peroxyosomes, les cytochromes P450, comme produits de synthèse « imparfaite » ou comme déchets.

Il existe aussi dans l'organisme toute une gamme d'enzymes dont le seul rôle biologique est la génération de radicaux libres. Les travaux de notre équipe se sont particulièrement attachés à une famille d'enzymes productrices de superoxydes, les NADPH oxydases [10–12].

Ces enzymes, très simples d'un point de vue biochimique, se localisent dans la membrane plasmique des cellules et se chargent de transporter un électron de l'intérieur vers l'extérieur. L'électron se lie à l'oxygène pour produire un superoxyde O_2^- . On connaissait de longue date la NADPH oxydase dans les cellules phagocytaires. Nos travaux ont permis de découvrir l'existence d'isoformes de cette enzyme se trouvant dans une série de cellules très différentes [10]. Dans la paroi intestinale, par exemple, l'enzyme est présente sous deux formes : une forme complète qui produit de l'eau oxygénée, une forme tronquée qui protège les cellules intestinales des attaques acides.

C'est une enzyme très ancienne d'un point de vue phylogénétique, déjà présente dans les organismes unicellulaires. Avec l'évolution vers des organismes plus complexes, on a assisté à une duplication du gène qui nous permet de disposer de plusieurs isoformes. Chez l'homme, les deux gènes sont situés sur le chromosome X.

Tableau II. La famille NOX des NADPH oxydases.

	<i>Expression tissulaire</i>	<i>Fonction biologique présumée</i>	<i>Rôle dans le vieillissement et la destruction des tissus</i>
NOX1	Côlon	Défenses locales de l'hôte	Tumeurs, vieillissement de l'épithélium, maladies inflammatoires de l'intestin
NOX2	Phagocytes	Défenses immunitaires	Lésions tissulaires inflammatoires, accidents vasculaires
NOX3	Tissus fœtaux	Croissance cellulaire et/ou apoptose	Réexpression au cours du vieillissement ?
NOX4	Cortex rénal	Sensibilité à l'oxygène	Atrophie sénile du cortex rénal
NOX5	Testicules, rate	Mobilité des spermatozoïdes ? Apoptose ? Synthèses hormonales ?	Sénescence testiculaire, immunosénescence

La duplication du gène gp91 phox a produit le gène de la NADPH oxydase 1, baptisé NOX1. Le mécanisme de duplication d'un gène ancestral est attesté par l'homologie des exons ; quand nous regardons la longueur des exons, elle est parfaitement conservée, alors que les introns varient beaucoup en longueur. Nous avons désormais identifié sept isoformes de NOX. Pour cinq d'entre elles, le lieu d'expression tissulaire, la fonction biologique présumée et le rôle dans le vieillissement ont été définis (*tableau II*).

NOX1 est la première isoforme que nous ayons trouvée. Présente dans le côlon, elle y joue un rôle important dans les défenses locales de l'hôte. Elle est impliquée dans le vieillissement de l'épithélium, la cancérogenèse colique, peut-être aussi les maladies inflammatoires de l'intestin. Nous disposons depuis peu de souris knock-out NOX1 qui vont nous permettre de tester l'hypothèse du rôle, dans le vieillissement, du côlon en l'absence de pathogènes.

Une autre isoforme, NOX2, est présente dans les phagocytes et est importante pour les défenses antibactériennes. Elle est aussi présente dans la microglie. Il n'existe pas de NOX dans les neurones.

Une isoforme NOX3, dont le rôle possible dans le vieillissement est très mal connu, est présente dans les tissus fœtaux.

L'isoforme NOX4, identifiée dans les cellules du cortex rénal, pourrait jouer un rôle dans la sensibilité à l'oxygène. Il existe une colocalisation exacte entre NOX4 et l'atrophie par vieillissement du cortex rénal.

NOX5 est présente dans la rate, les testicules, les ganglions, et joue probablement un rôle important dans les processus de vieillissement testiculaire et dans l'immunosénescence.

Il faut retenir de cette ubiquité des NOX que les radicaux libres ne sont pas seulement des agents du vieillissement, mais qu'ils jouent aussi un rôle physiologique majeur (*tableau III*), qui doit rendre très prudent dans les actions pharmacologiques antioxydantes.

Tableau III. Fonctions connues ou supposées des radicaux libres de l'oxygène.

<i>Destruction</i>	<i>Régulation</i>
Bactéricidie	Régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires
Lésions de l'ADN	Régulation de certaines fonctions cellulaires
Cancérogenèse	Inactivation de NO et génération de peroxy-nitrites
Mort cellulaire	Activation de systèmes de transcription sensibles à l'équilibre redox
Vieillessement	Activation de seconds messagers sensibles à l'équilibre redox

CONCLUSION

Même si certains aspects du vieillissement se présentent comme un processus programmé génétiquement, il n'existe pas chez l'homme de preuves convaincantes que de tels programmes jouent un rôle essentiel. La plupart des caractéristiques du vieillissement humain relèvent d'un problème d'équilibre entre les systèmes de réparation et de destruction. Les radicaux libres de l'oxygène sont indiscutablement un agent important des processus de destruction conduisant à la sénescence, mais ils ne sont pas les seuls. De plus, ils jouent aussi un rôle physiologique, dont l'élucidation précise fait encore l'objet de nombreux travaux.

RÉFÉRENCES

- 1 Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, et al. The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 100-3.
- 2 Johnson B, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of aging. *Cell* 1999 ; 96 : 291-302.
- 3 Hayflick L. Mortality and immortality at the cellular level : a review. *Biochemistry* 1997 ; 62 : 1180-90.
- 4 Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol level in healthy men. *JAMA* 2000 ; 284 : 861-8.
- 5 Harman D. Aging : a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956 ; 11 : 298-30.
- 6 Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998 ; 78 : 547-81.
- 7 Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1994 ; 263 : 1128-50.
- 8 Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, Pelicci G, Reboldi P, Pandolfi PP, et al. The p66 shc adaptor protein controls oxidative stress response and lifespan in mammals. *Nature* 1999 ; 402 : 309-13.
- 9 Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, et al. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000 ; 289 : 1567-9.
- 10 Banfi B, Maturana A, Jaconi S, Arnaudeau S, Laforge T, Sinha B, et al. A mammalian H⁺ channel generated through alternative splicing of the NADPH oxidase homolog NOH1. *Science* 2000 ; 287 : 138-42.
- 11 Cheng G, Gao Z, Xu X, van Meir EG, Lambeth JD. Homologs of gp91phox : cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5. *Gene* 2001 ; 269 : 131-40.
- 12 Henderson LM. NADPH oxidase subunit gp91phox : a proton pathway. *Protoplasma* 2001 ; 217 : 37-42.

La fragilité est-elle inéluctable avec l'avance en âge ?

Jean-Pierre Michel

*Département de gériatrie des hôpitaux universitaires de Genève, Chemin du Pont-Brochet
3 - CH 1226 Thônex, Suisse*

Résumé

Être vulnérable, c'est selon *Le Petit Robert*, être faible, ne pas être capable de se défendre contre les agressions internes, les attaques de l'environnement, les traumatismes. Le terme de « vulnérabilité » est sans âge. C'est pourquoi les gériatres préfèrent le terme de « fragilité » quand cette condition existe dans le grand âge. Cette fragilité se manifeste au terme d'un long processus intrinsèque de fragilisation de l'organisme. Cette fragilisation correspond à la dégradation progressive, et souvent insidieuse, des capacités physiologiques d'un individu aboutissant à une réduction des réserves physiologiques. L'état de « fragilité » n'est pas l'équivalent de comorbidité, ni celui de déficience, incapacité ou désavantage social (ou handicap). La fragilité, même si elle est le plus souvent associée au grand âge, qualifie cet âge avancé par une notion complémentaire, qui s'oppose à celle de « bonne santé », à la robustesse. Mais, alors que les comorbidités et les déficiences d'organes s'accumulent avec l'âge, il devient de plus en plus difficile à l'organisme vieillissant, de faire face à une quelconque agression interne ou externe. Ce processus (fragilisation) et l'état (fragilité) auquel il conduit irrémédiablement, expliquent bien qu'il n'y a pas d'insuffisances cardiaques, rénales, respiratoires, cliniques liées à l'avance en âge, mais que celles-ci existent, silencieuses, à bas bruit, plus fréquentes alors que l'âge avance. Elles sont dites « potentielles », car elles n'affectent pas la vie de tous les jours de la personne très âgée. En revanche, elles vont se révéler tour à tour, en cascade, au moindre stress physiologique, pathologique ou mental. Les décompensations organiques se multiplient et leurs conséquences sont de plus en plus lourdes. Elles nécessitent alors davantage de consultations, de soins, d'hospitalisations, caractéristiques tardives de ce processus de fragilisation et d'un état de fragilité. Avec l'introduction de ce terme « fragilité », les gériatres détiennent une approche explicative dynamique et interactive des concepts « fondamentaux » (biomédicaux, fonctionnels, environnementaux et qualitatifs) qu'ils défendent pour la meilleure prise en soins des personnes vieillissantes et/ou âgées. Il importe maintenant de mieux préciser les critères permettant d'identifier le plus tôt possible l'état de fragilité ou mieux l'entrée dans ce processus de fragilisation, afin de permettre les interventions préventives et thérapeutiques les mieux appropriées au temps le plus adéquat.

En ce début de siècle, il n'est pas possible de participer à un congrès sur la médecine de l'âge avancé, de consulter un traité de médecine interne, de gériatrie, ou de parcourir des journaux médicaux généralistes, sans être confronté à l'utilisation désordonnée du terme *frailty*. Ce nouveau label (d'origine anglo-saxonne), cherchant à qualifier la population très âgée, est bien difficile à traduire convenablement en français. Les équivalents proposés sont innombrables et parfaitement insatisfaisants comme « vulnérabilité », « vulnérabilité physiologique », « susceptibilité différentielle », voire tout simplement « fragilité ».

TENTATIVE DE DÉFINITION DE LA VULNÉRABILITÉ ET DE LA FRAGILITÉ

La « vulnérabilité » est un état sans âge, qui correspond à l'exposition d'un individu physiologiquement et fonctionnellement apparemment « normal » à des facteurs environnementaux qui vont gravement le perturber, éventuellement mettre en danger sa santé, et, par là même, sa survie [14]. Hayez complète cette approche conceptuelle en précisant que cette agression externe peut aussi être une négligence ou un mauvais traitement de nature émotionnelle, mentale ou physique [7]. Enfin, l'appellation « vulnérabilité dite physiologique » soulignerait davantage les possibles interactions de l'environnemental sur la génétique [1].

Ces divers états de vulnérabilité ou de susceptibilité apparaissent comme dépourvus de toute connotation temporelle, toute notion d'âge. La « fragilisation » de l'organisme ou de l'individu se fait insidieusement tout au long du parcours de vie, donc du processus de vieillissement, pour aboutir tardivement à un état qui est celui de fragile. L'état de « fragilité » correspond à celui d'un individu physiologiquement et fonctionnellement diminué, totalement incapable de répondre valablement à un quelconque élément perturbateur [16]. Cet événement perturbateur peut être soit interne (infection, déshydratation, effet secondaire d'un médicament...), soit externe (choc affectif, perte d'un être cher ou dégradation notable de son environnement socio-économique). Il peut être brutal (traumatisme, accident vasculaire...) ou progressif (le vieillissement lui-même, les troubles de la locomotion...). C'est pourquoi la fragilité est souvent définie comme un état d'équilibre dynamique précaire entre la bonne santé et la maladie, l'autonomie (mentale) et sa disparition, l'indépendance (physique) et sa perte, l'existence de ressources et leur épuisement, la présence d'un entourage affectif ou aidant et le total isolement [18]. C'est pour ces diverses raisons que l'état de fragilité a été dénommé « syndrome de fragilité », plus précisément le label *homeostatic balance failure syndrome* a aussi été proposé [20].

POSSIBLE RECONNAISSANCE DE L'ÉTAT DE « FRAGILITÉ »

Le clinicien peut facilement identifier subjectivement l'état de fragilité d'une personne âgée sur un faisceau d'éléments tels que l'âge apparent, le statut pondéral (maigreur), l'état de santé subjectif (fatigue, thymie), les capacités fonctionnelles évidentes (locomotion, cognition), les déficits sensoriels (vision, ouïe) et bien sûr l'importance de la consommation de soins (médicaments, consultations itératives, hospitalisations en chaîne).

En effet, une fois constitué, l'état de fragilité comporte sept manifestations cliniques caractéristiques, dites les « sept I » :

1. une *inappétence* (à l'origine d'une dénutrition),
2. une dysfonction *immunologique* (qui rend compte de la fréquence et de la gravité des infections souvent à répétition),
3. une *incontinence* (urinaire ou fécale qui contribue au retrait, puis au rejet social),
4. une *instabilité* (qui explique les chutes multiples, puis la peur de retomber) et qui confine à ...
5. l'*immobilité* (aggravant encore la dépendance physique),
6. l'*isolement* (qui amplifie les troubles dysthymiques),
7. la pathologie *iatrogène* enfin (qui intervient souvent dans la survenue d'un état confusionnel).

Ces conséquences médico-soignantes sont à intégrer dans les répercussions de la fragilité. En effet, les sujets « fragiles » sont devenus de grands consommateurs de consultations, de médicaments, de soins à domicile avec, du fait d'une cascade de décompensations somatopsychiques, des hospitalisations itératives, plus ou moins prolongées, qui conduisent à l'institutionnalisation, puis à la mort.

Avec l'introduction de ce terme « fragilité », les gériatres détiennent donc une approche explicative des concepts « fondamentaux » (biomédicaux, fonctionnels, environnementaux et qualitatifs) qu'ils défendent pour la meilleure prise en soins des personnes vieillissantes et/ou âgées [13]. Mais il importe maintenant de mieux préciser les critères permettant d'identifier le plus tôt possible l'état de fragilité ou mieux l'entrée dans ce processus de fragilisation. Seule cette approche dynamique du processus de fragilisation permettra les interventions thérapeutiques les plus appropriées au moment le plus adéquat.

LE PROCESSUS DE FRAGILISATION EST-IL IRRÉVERSIBLE ?

À côté du vieillissement intrinsèque versus extrinsèque, du vieillissement normal versus pathologique, du vieillissement usuel versus réussi, il y aurait la possible manifestation en cours du processus de vieillissement de pouvoir différencier le vieillissement robuste du vieillissement fragile.

La fragilisation serait le résultat d'une accumulation de facteurs défavorables tout au long du processus du vieillissement :

– d'abord le potentiel génétique, le sexe, l'environnement, le milieu socio-économique, la nutrition dès les premières phases de vie, puis dans l'enfance ainsi que le style de vie et les activités physiques et mentales interviendront dans la constitution d'un organisme plus ou moins fort avec de plus ou moins importantes réserves fonctionnelles ;

– ensuite, les capacités et réserves fonctionnelles qui seront sollicitées dès l'âge adulte dans les continus processus de dégradation et de réparation de l'organisme ; parmi ceux-ci, la lutte et la protection contre les facteurs de risque néfastes (tabac, alcool, obésité, sédentarité [...]) ;

– puis vient la première maladie (physique ou mentale), le premier traumatisme (physique ou émotionnel) et la capacité de l'organisme de totalement récupérer le préjudice subi. Cette récupération *ad integrum*, sans perte de fonction, encore appelée « homéostasie fonctionnelle » est une des caractéristiques essentielles de la définition de la santé [3] ;

– cependant, les facteurs de risque néfastes ainsi que les dommages physiques ou psychiques s'accumulent tout au long du temps qui passe ; au début, l'organisme est toujours capable, avec plus ou moins de célérité, de faire face et de recouvrer sa fonctionnalité antérieure ; puis cet organisme qui a perdu beaucoup de potentialités fonctionnelles se contente de réparer incomplètement les déficits itératifs et souvent graves et il s'accommode d'une réparation partielle ; la récupération n'est plus jamais totale *ad integrum* ;

– alors apparaissent les déficiences (au niveau de la vue, de l'ouïe, des articulations, du cœur ou des poumons [...]), voire les incapacités individuelles (atteintes dans les actes élémentaires ou instrumentaux de la vie quotidienne : marche, montée d'escaliers [...]). Ces atteintes fonctionnelles ne correspondent pas à un état de fragilité, mais elles en constituent le lit, en favorisant son apparition ultérieure ;

– ce n'est qu'après un nouvel événement stressant (somatique ou psychique, aigu ou progressif, parfois important mais souvent mineur) que l'organisme qui avait rétabli une certaine homéostasie apparaît incapable de faire face une nouvelle fois à un déséquilibre supplémentaire ; les réserves fonctionnelles totales restantes à ce stade du processus du vieillissement semblent ne plus autoriser l'organisme à combattre la nouvelle agression (les rares ressources fonctionnelles étant déjà attribuées au maintien précaire d'une homéostasie partielle et les ressources encore à disposition étant trop réduites et difficilement mobilisables pour faire face au nouveau déséquilibre homéostatique) ;

– l'épuisement de réserves fonctionnelles restantes marque ainsi le début de ce que certains appellent la « spirale de fragilité » ; lorsque l'équilibre précaire existant entre la capacité de maintenir la santé et la fonctionnalité est menacé par de multi-

ples déficits et incapacités, la fragilité apparaît alors comme une authentique menace [11].

Ainsi, le processus de « fragilisation » de l'organisme apparaît comme un authentique processus intrinsèque, totalement insidieux, se constituant tout au long du processus de vie et se révélant brutalement à l'occasion d'une agression ou d'une insulte interne ou externe, minime ou plus importante.

La résultante de ce processus plus ou moins long, plus ou moins accéléré, est l'état de « fragilité ». La fragilité n'est pas l'équivalent de comorbidité, ni celui de déficience, d'incapacité ou désavantage social (ou handicap). La fragilité, même si elle est le plus souvent associée au grand âge, qualifie cet âge avancé par une notion complémentaire, qui s'oppose à celle de « bonne santé », puisque l'organisme fragile est incapable de faire face à une quelconque agression interne ou externe.

Ce processus et l'état auquel il conduit irrémédiablement, expliquent bien qu'il n'y ait pas d'insuffisances cardiaques, rénales, respiratoires, cliniques liées à l'avance en âge, mais que celles-ci existent, silencieuses, plus fréquentes selon que l'âge est avancé. Elles sont dites « potentielles » car elles n'affectent pas la vie de tous les jours de la personne très âgée. En revanche, elles vont se révéler tour à tour, en cascade, au moindre stress physiologique, pathologique ou mental. Les décompensations organiques se multiplient et leurs conséquences sont de plus en plus lourdes. Elles nécessitent alors de plus en plus de consultations, de soins, d'hospitalisations tardives caractéristiques de ce processus de fragilisation et d'un état de fragilité.

RECONNAISSANCES POSSIBLES DU PROCESSUS DE FRAGILISATION ET DE L'ÉTAT DE FRAGILITÉ

Jusqu'alors, aucune définition « opérationnelle » de la fragilité, aucune mesure objective ni aucun test dynamique ne permet d'affirmer l'état de fragilité d'une personne ou d'individus fragiles à l'intérieur d'une population donnée [5]. Pourtant, les tentatives pour identifier un « marqueur » de cette fragilité sont extrêmement nombreuses. Citons entre autres :

- le suivi de la courbe de poids [4],
- l'identification d'une hypotension orthostatique [12],
- les mesures itératives de l'indépendance fonctionnelle [3],
- les mesures itératives des performances physiques [2],
- l'accomplissement de doubles tâches [10],
- une hypercholestérolémie inférieure à 1,6 g/L [6],
- la combinaison entre une hypoalbuminémie et une hypocholestérolémie [15],
- le dosage de la fructosamine [8], etc.

Aucune de ces approches n'a prouvé une sensibilité et une spécificité suffisantes pour bénéficier d'une reconnaissance internationale.

C'est dire que vous pouvez cliniquement soupçonner tel ou tel malade d'être fragile, mais vous ne pourrez jamais le prouver par l'application d'une mesure simple, fiable et reproductible. De même, vous ne pourrez même pas prouver la « fragilité » à l'autopsie. Cette assertion prend d'autant plus d'ampleur qu'il n'existe pas un seul type de « fragilité », mais une multitude de domaines concernés par la fragilité :

- physique : locomotion, sensorialité, santé, traitements,
- mental : personnalité, affectivité (humeur, anxiété), cognition, spiritualité,
- social : niveau socio-économique (revenus, logement), éducation, habitudes de vie, vie relationnelle.

Aussi est-il logique de s'interroger sur l'expression inaugurale de la fragilité, sur les intrications existant entre ces diverses expressions de la fragilité et surtout sur les éléments clés qui permettraient d'intervenir à temps et efficacement pour retarder ou ralentir le processus inéluctable de fragilisation.

EST-IL POSSIBLE DE RETARDER OU RALENTIR LE PROCESSUS DE FRAGILISATION ET L'ÉTAT DE FRAGILITÉ ?

Ainsi, à côté du vieillissement intrinsèque versus extrinsèque, du vieillissement normal versus pathologique, du vieillissement usuel versus réussi, il y aurait la possibilité d'un vieillissement robuste versus un vieillissement fragile.

Pourraient être considérées comme robustes, les personnes de moins de 80 ans, qui font régulièrement de l'exercice physique, et qui n'ont ni trouble de l'équilibre, ni trouble de la marche, ni trouble visuel, ni trouble de la cognition [17]... Pourtant, avec l'avance en âge, toutes les fonctions d'organes sont plus ou moins altérées. C'est le degré d'altération qui compterait le plus. Seraient « robustes » les personnes qui n'ont pas encore de déclin fonctionnel d'organe au-dessous d'un certain seuil de fonctionnalité.

Mais, comme précédemment suggéré, la fragilité semble inéluctable avec l'extrême prolongation de la vie. La volonté de rester « robuste » le plus longtemps possible implique la nécessité au cours du vieillissement :

- de pratiquer une activité physique adaptée, régulière, afin de maintenir les capacités cardiopulmonaires et de limiter la fonte musculaire (sarcopénie),
- de bénéficier d'une surveillance régulière des fonctions de base comme le poids, la marche, l'équilibre, la cognition, ...
- de mieux anticiper, par une nutrition adaptée, des exercices respiratoires (...), les événements perturbateurs à venir (voyages éloignés, chirurgie programmée...),
- de prévenir les maladies aiguës (vaccination antigrippe, antitétanique et peut-être bientôt, anti-Alzheimer),

– d'envisager des programmes actifs de réhabilitation après des événements médicaux ou sociaux perturbateurs (alimentation adaptée, physiothérapie individualisée...) [9].

Toutes ces mesures préventives ne sont pourtant pas suffisantes pour éviter complètement les perturbations majeures du parcours de vie. Un état de fragilité peut se révéler brutalement, à la suite d'un événement perturbateur non envisagé, majeur ou au contraire banal, bousculant tous les projets de vie et interférant grandement avec les décisions prises antérieurement [19].

CONCLUSION

Le terme « fragilité », que les gériatres utilisent actuellement trop abondamment, mériterait une approche conceptuelle plus approfondie. Il est actuellement certain que la fragilité est un état apparaissant inéluctablement avec la prolongation extrême de la vie. Cet état est le résultat d'un « processus de fragilisation » qui correspond à la réduction progressive des réserves fonctionnelles d'organes à laquelle s'ajoute des comorbidités, des déficiences et des incapacités multiples. Cette agrégation physiopathologique complexe ne permet plus à l'individu « fragile » de répondre adéquatement à un quelconque événement perturbateur (qu'il soit interne ou externe, important ou minime). Les conséquences de cette « fragilité » sont alors bien facilement identifiables (amaigrissement, sarcopénie, chutes, confusion...) et sont à l'origine d'une consommation excessive de soins.

Tout l'intérêt actuel de ce concept de « fragilité » réside dans la recherche de marqueurs biologiques ou fonctionnels qui permettront une identification précoce de l'entrée dans le processus de fragilisation. Ainsi, il devrait être possible d'avoir des actions préventives et thérapeutiques valables, tant sur le plan individuel que sur le plan social.

RÉFÉRENCES

- 1 Aalen OO, Tretli S. Analysing incidence of testis cancer by means of frailty model. *Cancer Causes Control* 1999 ; 10 : 285-92.
- 2 Binder EF, Storandt M, Birge SJ. The relation between psychometric test performance and physical performance in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999 ; 54 : M428-32.
- 3 Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM, et al. Measuring frailty in the hospitalised elderly : concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehabil* 1998 ; 77 : 252-7.
- 4 Chin A, Paw MJ, Dekker JM, Feskens EJ, et al. How to select a frail elderly population ? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol* 1999 ; 52 : 1015-21.
- 5 Fried L, Walston J. Frailty and failure to thrive. In : W Hazzard, Ed. *Principles of geriatric medicine and gerontology* (4^e ed). New York : McGraw Hill ; 1998. p.1387-402.
- 6 Giampoli S, Ferrucci L, Ecchi F, et al. Hand-grip strength predicts incident disability in non-disabled older men. *Age ageing* 1999 ; 28 : 283-8.
- 7 Hayez JY. À propos de la vulnérabilité de l'enfant. *Louvain Med* 2000 ; 119 : S205-12.

- 8 Jamal SA, Stone K, Browner WS, et al. Serum fructosamine level and risk of hip fracture in elderly women : a case-cohort study within the study of osteoporotic fractures. *Am J Med* 1998 ; 105 : 488-93.
- 9 Lebel P, Leduc N, Kergoat MJ, et al. Un modèle dynamique de la fragilité. *Année Gérontol* 1999 ; 13 : 84-94.
- 10 Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Attention, frailty and falls : the effects of a manual task on basic mobility. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 758-61.
- 11 McDouglas GJ, Balyer J. Decreasing mental frailty in at-risk elders. *Geriatr Nurs* 1998 ; 19 : 220-4.
- 12 Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men : the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998 ; 98 : 2290-5.
- 13 Michel JP. « G » comme gériatrie ou l'identité d'une discipline. *Sandorama* 1992 ; 2 : 29-34.
- 14 Pressley JC, Patrick CH. Frailty bias in co-morbidity risk adjustments of community-dwelling elderly populations. *J Clin Epidemiol* 1999 ; 52 : 753-60.
- 15 Reuben DB, Ix JH, Greendale GA, et al. The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons : McArthur studies of successful aging. *J Am Geriatr Soc* 1999 ; 47 : 402-6.
- 16 Rockwood K, Stadnyk K, McDowell C. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999 ; 353 : 205-6.
- 17 Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 46-52.
- 18 Trivalle C. Le syndrome de fragilité en gériatrie. *Méd Hyg* 2000 ; 58 : 2312-7.
- 19 Van der Vaeren D. Le patient clinique de moyen séjour. *Louvain Med* 2000 ; 119 : S233-7.
- 20 Vetta F, Ronzoni S, Taglieri G, et al. The impact of malnutrition on the quality of life in the elderly. *Clin Nutr* 1999 ; 18 : 259-67.

Nutrition et ostéoporose du sujet âgé

René Rizzoli

Division des maladies osseuses [centre collaborateur de l'OMS pour l'ostéoporose et les maladies osseuses], département de médecine interne, et unité os-âge-nutrition, département de gériatrie, hôpital cantonal universitaire, CH – 1211 Genève 14, Suisse

Résumé

Parmi les facteurs favorisant l'ostéoporose chez le sujet âgé, les carences nutritionnelles jouent certainement un rôle majeur. De multiples observations conduisent également à penser qu'une ration protéique très inférieure à l'AJR pourrait avoir des conséquences particulièrement néfastes tant en termes de constitution de la masse osseuse que de maintien de l'intégrité du squelette au cours du vieillissement. Diverses études ont montré qu'aussi bien l'insuffisance que l'excès d'apport protéique peuvent avoir une influence négative sur l'équilibre calcique. Dans une étude prospective menée dans l'Iowa chez plus de 30 000 femmes, la consommation accrue de protéines s'est révélée associée à une diminution du risque de fracture de hanche. Lors d'un suivi longitudinal réalisé dans le cadre de l'étude de Framingham, une corrélation inverse a été établie entre le rythme de déminéralisation osseuse et la ration alimentaire en protéines. Considérées conjointement, ces données montrent qu'un apport protéique suffisant est essentiel à la santé osseuse. Dès lors, s'il est vrai que, au cours de l'avancée en âge, la réduction graduelle de la ration calorique peut être considérée comme une réponse pertinente à la diminution progressive des dépenses énergétiques, la réduction parallèle de la consommation de protéines peut nuire au maintien de l'intégrité et de l'activité fonctionnelle de différents organes ou appareils, notamment des muscles squelettiques et des os. Des études expérimentales et cliniques donnent à penser que, par l'influence qu'elles exercent sur la production et l'activité des facteurs de croissance et, plus particulièrement, du système hormone de croissance (GH) – facteur de croissance pseudo-insulinique (insulin-like growth factor, IGF), les protéines alimentaires pourraient contrôler l'homéostasie osseuse. Il a été établi que la limitation des apports en protéines entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'IGF-I et rend les organes cibles moins sensibles à ce médiateur. Même une simple préparation diététique orale visant à normaliser la ration protéique peut améliorer le pronostic clinique après fracture de hanche, cela tout en augmentant les concentrations en IGF-I et même en IgM. Une carence nutritionnelle en protéines peut être à l'origine d'altérations de la sécrétion de certaines cytokines, telles que l'interféron gamma, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) ou le facteur de croissance transformant bêta (TGF β). L'effet modulateur exercé par les apports alimentaires sur la synthèse et l'action des cytokines, de même que l'important rôle joué par plusieurs d'entre elles dans la régulation du remodelage osseux, permettent de penser que certaines cytokines pourraient

être impliquées dans le lien unissant nutrition et métabolisme osseux. En conclusion, il existe de très nombreuses données reliant les apports alimentaires, notamment la sous-consommation de protéines et la restauration d'une ration satisfaisante, à l'homéostasie osseuse et aux fractures ostéoporotiques. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'être mis en jeu, parmi lesquels l'axe organes cibles – hormone de croissance – IGF-I ainsi que diverses cytokines.

Parmi les différents facteurs qui contribuent au développement d'une ostéoporose chez le sujet âgé, la nutrition, particulièrement les carences nutritionnelles, joue un rôle très important [26, 30, 31]. La prévalence de différentes carences nutritionnelles est très élevée chez le sujet âgé. De telles carences semblent même être plus fréquentes et plus sévères chez les patients avec fracture de hanche, fracture qui représente l'expression, la complication la plus sérieuse de l'ostéoporose [8, 11]. Parmi ces carences, un apport protéique insuffisant peut non seulement perturber l'acquisition du capital osseux au cours de la croissance, mais aussi compromettre la conservation de l'intégrité osseuse au cours du vieillissement [7, 25–27, 29–31]. Par ailleurs, il semble aussi qu'une malnutrition protéique soit un facteur de risque pour la survenue de fractures ostéoporotiques, en favorisant la propension aux chutes par l'altération de la fonction neuromusculaire [12]. En effet, ce genre de carence entraîne une faiblesse musculaire, une perturbation de la coordination des mouvements et des mécanismes de protection, le temps de réaction ou les réflexes de rétablissement. De plus, la minceur résultant d'une carence nutritionnelle réduit les couches de tissus mous protectrices et expose l'os ostéoporotique à un choc de plus grande énergie en cas de chute [14, 36]. Finalement, un état de fragilité d'origine carencielle peut retarder la récupération après fracture en prédisposant à la survenue de complications médicales (*figure 1*).

APPORTS PROTÉIQUES ET OSTÉOPOROSE

De nombreuses études transversales ont conclu à une relation positive entre la masse osseuse et les apports protéiques [17, 22, 30]. Si, au lieu de questionnaire alimentaire, l'albumine sérique est prise comme reflet des apports protéiques, une relation directe proportionnelle entre cette variable et la densité minérale osseuse a été montrée chez des patients avec fracture de hanche [33]. Dans un suivi longitudinal entrepris dans le cadre de l'étude de Framingham, les changements de densité minérale osseuse au niveau du fémur proximal étaient inversement proportionnels aux apports protéiques, aussi bien chez les individus de sexe masculin que féminin [16]. En revanche, peu d'études ont pu démontrer un effet néfaste d'apport protéique élevé sur la densité minérale osseuse [5]. La diminution progressive des apports caloriques avec l'âge, qui peut être considérée comme un ajustement approprié à la diminution de la dépense énergétique, ne devrait donc pas être accompagnée d'une

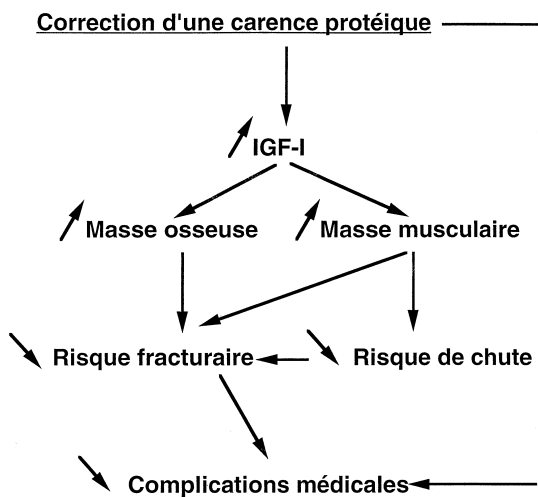


Figure 1. Effets de la correction d'une carence protéique chez la personne âgée. Rôles possibles de l'IGF-I sur le muscle, l'os, le risque de fracture et l'incidence des complications médicales après fracture.

réduction proportionnelle des apports protéiques, afin que soient préservées les fonctions de systèmes tels que le muscle et l'os. La malnutrition, qui est très souvent mise en évidence chez les patients âgés avec fracture du col du fémur [8], concerne toutes les catégories d'aliments. La part spécifique attribuée à la carence protéique peut être difficile à identifier chez la personne âgée [12].

CARENCE PROTÉIQUE ET FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE

Un manque aussi bien qu'un excès de protéines alimentaires peuvent influencer de manière négative le bilan calcique. Dans la première *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I), les fractures de hanche étaient plus nombreuses en présence d'apports énergétiques faibles, un taux sérique d'albumine bas, et lors d'une force musculaire compromise [19]. Dans une étude prospective et longitudinale entreprise sur plus de 30 000 femmes dans l'état d'Iowa [24], les sujets ont été répartis en quartiles selon leurs apports protéiques évalués par un questionnaire. Comparés aux sujets avec des apports protéiques dans le quartile le plus bas, les sujets avec une consommation de protéines correspondant au quartile supérieur avaient une réduction du risque relatif de fracture de hanche (0,33). Cette association était plus manifeste lorsque les protéines ingérées étaient d'origine animale plutôt que végétale. Dans une autre étude, le risque relatif d'une fracture de hanche était réduit en cas de consommation de lait élevée [21]. Une étude prospective en Norvège n'a pas mis en évidence d'association entre les fractures de hanche et les protéines d'origine animale non laitières [23]. En revanche, dans cette étude, un risque accru de fractures était observé lorsque des apports protéiques élevés étaient accompagnés d'une ingestion de calcium faible.

CORRECTION DE LA CARENCE PROTÉIQUE

Des études d'intervention nutritionnelle ont permis d'améliorer les suites cliniques après fracture du col du fémur [28]. Pour des études dans lesquelles 20 g de protéines ont été fournis en complément, les apports totaux protéiques étaient encore à la limite inférieure des *Recommended Daily Allowances* (0,8 g/kg de poids corporel) [11, 32, 35]. Dans un essai randomisé contrôlé en double insu, où les suppléments nutritionnels ne différaient que par leur contenu en protéines, la quantité de calories et de minéraux fournie étant identique, l'évolution clinique après fracture du col du fémur a été significativement meilleure dans le groupe avec suppléments protéiques (pourcentage d'évolution favorable : 79 contre 36 % dans le groupe contrôle) [11]. Dans un essai thérapeutique randomisé en double insu contre placebo, entrepris chez une population de patients avec fracture récente du col du fémur, présentant une haute prévalence de carence nutritionnelle, 20 g de protéines – protéines issues d'un ultrafiltrat du lait – ont été donnés par jour, pendant une durée de 6 mois. Tous les patients recevaient 550 mg de calcium par jour et une administration unique initiale de 200 000 unités de vitamine D, pour compenser toute carence vitaminique D. Comparés au groupe placebo, les patients avec supplément protéique ont présenté une augmentation des préalbumines plus marquée, attestant d'une bonne observance thérapeutique. L'augmentation de l'IGF-I et des immunoglobulines M a été de plus grande amplitude dans le groupe sous supplément protéique [6, 32] (*tableau I*). Confirmant les études antérieures [11, 35], la correction de la carence protéique après fracture du col du fémur a permis des suites significativement plus favorables, puisque le séjour hospitalier dans la clinique de rééducation a été réduit d'environ 25 %. La diminution de la densité minérale osseuse au niveau du fémur proximal du côté controlatéral a été atténuée de 50 % une année après la fracture grâce au supplément, montrant un effet favorable sur l'os d'une correction de la carence nutritionnelle [32].

Une analyse par régressions multiples a mis en évidence que le taux sérique d'IGF-I initial, la force musculaire du biceps, ainsi que la participation au groupe avec supplément protéique, permettaient d'expliquer plus de 30 % de la variance du séjour hospitalier en clinique de rééducation.

MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Avec l'avancement en âge, il existe une diminution des apports protéiques, une perte de la masse osseuse, ainsi qu'une réduction des taux circulants d'IGF-I [15]. La production hépatique et la concentration plasmatique d'IGF-I sont influencées par les apports nutritionnels en protéines [34]. En cas de carence protéique, l'IGF-I circulant est diminué [7, 30]. De plus, différents organes cibles sont insensibles à l'action de l'IGF-I avec, au niveau osseux, un découplage entre les mécanismes de forma-

Tableau I. Effets d'un supplément protéique chez des sujets âgés avec fracture récente du col du fémur (Adapté de Schürch et al. [32]).

<i>Changements (pourcentage de la valeur initiale)</i>	<i>Placebo</i>	<i>Supplément protéique¹</i>	<i>p</i>
Préalbumine	+56 ± 9	+ 86 ± 14	0,07
IGF-I	+ 34 ± 7	+ 86 ± 15	0,01
IgM	+ 40 ± 6	+ 66 ± 9	0,02
Fémur proximal	- 4,7 ± 0,8	- 2,3 ± 0,7	0,03
<i>Séjour en clinique de rééducation (jours)</i>			
Médiane du séjour hospitalier	54	33	0,02

¹Le supplément protéique apportait 20 g de protéines. Supplément et placebo apportaient chacun 550 mg/j de calcium. Tous les sujets ont reçu 200 000 unités de vitamine D au début de l'étude.

tion et de résorption [4, 9]. La production d'IGF-I par des cellules ostéoblastiques peut également être contrôlée par l'environnement en acides aminés [10]. L'IGF-I augmente la masse osseuse et la résistance mécanique [1, 2].

À part la production et l'action de l'IGF-I, des changements de certaines cytokines telles que l'interféron gamma, le *tumor necrosis factor alpha*, ou le *transforming growth factor beta* peuvent se rencontrer en cas de carence protéique. Le TNF- α joue un rôle primordial dans la perte osseuse survenant en cas de carence hormonale [3], mais également dans la résistance à l'insuline et à l'IGF-I de certains organes cibles [18]. La modulation de la synthèse et de l'action de différentes cytokines par des apports nutritionnels [13], et l'importante implication de ces cytokines dans le contrôle du remodelage osseux [20] ouvrent de nombreuses voies d'investigation pour une meilleure compréhension du contrôle exercé par les apports nutritionnels sur l'os par l'entremise de certaines cytokines.

CONCLUSION

De nombreuses évidences montrent que l'homéostasie du squelette et le risque de fractures ostéoporotiques sont influencés par les apports nutritionnels. Dans la carence protéique, l'axe hormone de croissance / IGF-I / organes cibles, ainsi que différentes cytokines exercent un rôle primordial.

REMERCIEMENTS

Les études de notre groupe citées dans cette revue ont reçu le soutien du Fonds national suisse de la recherche scientifique (subsides 32-32415.91, 32-49957.96), ainsi que de Novartis Nutrition (Berne, Suisse).

RÉFÉRENCES

- 1 Ammann P, Rizzoli R, Müller K, Slosman D, Bonjour JP. IGF-I and pamidronate increase bone mineral density in ovariectomized adult rats. *Am J Physiol* 1993 ; 265 : E770-6.
- 2 Ammann P, Rizzoli R, Meyer JM, Bonjour JP. Bone density and shape as determinants of bone strength in IGF-I and/or pamidronate-treated ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1996 ; 6 : 219-27.
- 3 Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, Bourrin S, Meyer JM, Vassalli P, Garcia I. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1699-703.
- 4 Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Meyer JM, Rizzoli R. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-I levels and estrogen deficiency. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 683-90.
- 5 Anderson JJB, Metz JA. Adverse association of high protein intake to bone density. *Challenges of Modern Medicine* 1995 ; 7 : 407-12.
- 6 Auernhammer CJ, Strasburger CJ. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on the immune system. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 133 : 635-45.
- 7 Bonjour JP, Rizzoli R. Inadequate protein intake and osteoporosis : possible involvement of the IGF system. In : Burckhardt P, Heaney RP, Eds. *Challenges of modern medicine, nutritional aspects of osteoporosis 94*, vol. VII. Rome : Ares – Serono Symposia ; 1995. p. 399-406.
- 8 Bonjour JP, Schürch, MA, Rizzoli R. Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996 ; 18 (Suppl) : S139-44.
- 9 Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R. Dietary protein restriction lowers plasma insulin-like growth factor I (IGF-I), impairs cortical bone formation, and induces osteoblastic resistance to IGF-I in adult female rats. *Endocrinology* 2000 ; 141 : 3149-55.
- 10 Chevalley T, Rizzoli R, Manen D, Caverzasio J, Bonjour JP. Arginine increases insulin-like growth factor-I production and collagen synthesis in osteoblast-like cells. *Bone* 1998 ; 23 : 103-9.
- 11 Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990 ; 335 : 1013-6.
- 12 Geinzo G, Rapin CH, Rizzoli R, Kraemer R, Buchs B, Slosman D, et al. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporos Int* 1993 ; 3 : 242-8.
- 13 Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998 ; 14 : 634-40.
- 14 Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1326-31.
- 15 Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987 ; 16 : 995-1011.
- 16 Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women : the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 2504-12.
- 17 Hirota T, Nara M, Ohguri M, Manago E, Hirota K. Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 1168-73.
- 18 Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999 ; 107 : 119-25.
- 19 Huang Z, Himes JH, McGovern, PG. Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144 : 124-34.
- 20 Jilka RL. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency : a 1998 update. *Bone* 1998 ; 23 : 75-81.
- 21 Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, et al. Risk factors for hip fracture in European women : the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 1802-15.

- 22 Kerstetter JE, Looker AC, Insogna KL. Low dietary protein and low bone density. *Calcif Tissue Int* 2000 ; 66 : 313.
- 23 Meyer HE, Pedersen JI, Løken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 117-23.
- 24 Munger RG, Cerhan JR, Chiu BCH. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 147-52.
- 25 Orwoll ES. The effects of dietary protein insufficiency and excess on skeletal health. *Bone* 1992 ; 13 : 343-50.
- 26 Parfitt AM. Dietary risk factors for age-related bone loss and fractures. *Lancet* 1983 ; ii : 1181-4.
- 27 Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int* 1999 ; 9 (Suppl 2) : S17-23.
- 28 Rizzoli R, Bonjour JP. Nutritional approaches to healing fractures in the elderly. In : Rosen CJ, Glowacki J, Bilezikian JP, Eds. *The Aging Skeleton*, chap 34. San Diego : Academic Press ; 1999. p. 399-409.
- 29 Rizzoli R, Schürch MA, Chevalley T, Ammann P, Bonjour JP. Protein intake and osteoporosis. In : Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP, Eds. *Nutritional aspects of osteoporosis*. New York : Springer-Verlag ; 1998. p. 141-54.
- 30 Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, Bonjour JP. Apports protéiques et pathologie du sujet âgé. *Rev Rhum* 2001 ; 68 : 813-23.
- 31 Schaafsma G, Van Beresteyn ECH, Raymakers JA, Duursma SA. Nutritional aspects of osteoporosis. *World Rev Nutr Diet* 1987 ; 49 : 121-59.
- 32 Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 801-9.
- 33 Thiébaud D, Burckhardt P, Costanza M, Sloutskis D, Gilliard D, Quinodoz F, et al. Importance of albumin 25 (OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporos Int* 1997 ; 7 : 457-62.
- 34 Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine Rev* 1994 ; 15 : 80-101.
- 35 Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Vasey H, Bonjour JP. Benefits of oral protein supplement in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992 ; 11 : 519-25.
- 36 Vellas B, Baumgartner RN, Wayne SJ, Conceicao J, Lafont C, Albaredo JL, Garry PJ. Relationship between malnutrition and falls in the elderly. *Nutrition* 1992 ; 8 : 105-8.

Paroi artérielle et vieillissement vasculaire

Michel Safar

Médecine Interne 1, hôpital Broussais, 96 rue Didot, 75674 Paris cedex 14, France

Résumé

Les gros troncs artériels ont non seulement une fonction de « conduits », reliant le cœur aux différents organes qu'il doit irriguer, mais une fonction hémodynamique d'amortissement et de propagation de l'onde de pression. Grâce à leurs propriétés élastiques, les artères de gros calibre transforment le débit pulsé assuré par le cœur en un débit continu dans les tissus périphériques. Or il existe au cours du vieillissement artériel des altérations des propriétés élastiques des gros troncs artériels, consécutives à l'épaississement de l'intima et, surtout, de la média. La présente revue fait le point des mécanismes et des conséquences de ces altérations. L'accent est mis tout particulièrement sur la signification clinique et épidémiologique d'un paramètre tensionnel resté trop longtemps négligé, la pression pulsée. Des outils statistiques ont été développés pour étudier le rôle pronostique de la pression pulsée indépendamment de la pression artérielle moyenne. Il a été démontré que l'index de composante pulsatile de la pression artérielle est corrélé non seulement avec l'hypertrophie ventriculaire, mais aussi avec la mortalité d'origine cardiovasculaire. La corrélation avec la mortalité d'origine cardiovasculaire, notamment par infarctus du myocarde, est particulièrement significative chez les sujets âgés. Ces constatations ont des implications majeures pour la prévention des complications artérielles chez les sujets âgés.

Les complications cardiovasculaires responsables de morbidité atteignent électivement le cerveau (accidents vasculaires cérébraux), le cœur (infarctus du myocarde ; insuffisance cardiaque) et le rein (insuffisance rénale). À leur origine, existent principalement des altérations des gros troncs artériels à type de sténose, de thrombose ou d'anévrisme, où interviennent trois grandes composantes [28, 32] :

- l'hypertension artérielle elle-même, puisque son traitement réduit la fréquence des complications cardiovasculaires ;
- l'athérosclérose, puisque le traitement hypolipémiant réduit la fréquence de ces mêmes complications ;
- et finalement le vieillissement ; ce dernier ne comporte jusqu'à ce jour aucun traitement, mais demeure inévitablement associé à l'hypertension et l'athérosclérose.

Établir la différence entre ces trois types d'altérations cardiovasculaires et singulariser le rôle du vieillissement reste encore un problème très difficile à résoudre en clinique humaine.

Le vieillissement est habituellement considéré comme un phénomène biologique survenant de manière homogène et inéluctable. En fait, il existe de nombreuses modalités évolutives et les traitements actuels de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose ont montré que la durée de vie des patients pouvait être modulée par des thérapeutiques adéquates. Le but de ce chapitre est de : 1) définir l'atteinte des gros troncs artériels observée dans le vieillissement vasculaire, indépendamment de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose, 2) montrer le rôle particulier de facteurs mécaniques, telles la pression pulsée et la rigidité artérielle à l'origine des lésions observées, tant sur le plan clinique qu'épidémiologique, et 3) déterminer dans quelles mesures ces nouvelles connaissances peuvent permettre désormais de modifier nos attitudes thérapeutiques.

FONCTION DES GROS TRONCS ARTÉRIELS

Le rôle du système artériel est d'assurer un débit sanguin continu vers les organes et les tissus de l'organisme. Pour réaliser cet objectif les artères de gros calibre possèdent deux fonctions principales [28]. La première est la fonction « conduit » qui permet au système vasculaire d'assurer son rôle de connexion entre le cœur et les organes. La deuxième est la fonction d'« amortissement » qui transforme le débit sanguin pulsé provenant du cœur en un débit continu au niveau des tissus. Pour étudier les différentes fonctions d'une artère, il est donc nécessaire de déterminer sa géométrie, de caractériser les propriétés mécaniques de sa paroi, et de quantifier le flux sanguin et la pression artérielle dans sa lumière.

Fonction « conduit »

La fonction « conduit » est la propriété par laquelle une artère assure l'apport du flux sanguin du cœur vers la périphérie et permet ainsi une oxygénation tissulaire adéquate. La mesure du débit sanguin dans un territoire vasculaire permet une évaluation quantitative de la fonction « conduit » d'une artère [28]. Selon une loi élémentaire d'hydraulique, le débit (Q) est égal au produit de la surface de section du vaisseau (πr^2) par la vitesse sanguine (v) ($Q = \pi r^2 v$). Si la surface de section (de rayon r) augmente, la vitesse diminue pour assurer un débit constant. Les modifications de débit qui permettent l'adaptation des apports aux besoins tissulaires sont essentiellement dépendantes des variations du diamètre artériel ($2r$). Avec l'âge, le débit a tendance à diminuer, cela en relation avec une réduction de v . Dans certains cas, il existe en même temps une augmentation de r , notamment au niveau de l'aorte.

D'un point de vue hémodynamique, la fonction « conduit » est liée au gradient moyen de pression artérielle (PAM) que détermine le débit sanguin (Q), le calcul du rapport de ces deux paramètres donnant la valeur de la résistance vasculaire ($R = PAM/Q$). Comme les artères de gros calibre opposent une très faible résistance au débit sanguin, le gradient de pression moyenne entre l'aorte ascendante et les artères périphériques est considéré comme négligeable et la valeur de la pression artérielle moyenne (PAM) est considérée comme quasi constante pour l'ensemble des artères de gros calibre. En règle générale, PAM et R augmentent avec l'âge, mais cela de manière relativement faible.

Fonction d'amortissement et propagation de l'onde de pression

Le rôle hydraulique essentiel des artères de gros calibre est lié à leur élasticité et aux propriétés d'amortissement qui en découlent. La fonction d'amortissement de la paroi artérielle permet la transformation du débit sanguin pulsé sortant du cœur en un débit continu dans les tissus périphériques [28]. En effet, l'aorte ascendante reçoit, à l'ouverture des valves sigmoïdes, un volume éjecté dans l'aorte de l'ordre de 80 mL, sous une pression pulsée croissant de 80 à 150 mmHg. À la fin de la systole, environ 50 % du volume éjecté se sont écoulés à la périphérie tandis qu'un tiers du volume éjecté s'accumule autour de la paroi artérielle du fait de son élasticité. La rétraction élastique de la paroi qui intervient pendant la diastole détermine l'écoulement du sang à la périphérie pendant celle-ci, assurant ainsi un flux artériel tissulaire continu. Cet « effet Winkessel », qui caractérise l'hémodynamique du système cardiovasculaire à haute pression, est par définition dû aux propriétés viscoélastiques de la paroi artérielle lesquelles sont très liées à l'âge [28].

Lors de l'éjection ventriculaire, le volume systolique induit une onde de choc sur la paroi aortique. Cette onde se propage le long du système artériel à une vitesse donnée, la vitesse de l'onde du pouls. Arrivée à l'extrémité du système artériel, l'onde de pression est réfléchiée et revient ainsi vers le cœur avec un niveau d'amortissement plus ou moins marqué [28]. De la sommation de l'onde incidente et de l'onde réfléchiée le long du système vasculaire, résulte le fait que les pressions systolique et pulsée périphériques (i.e. brachiale) sont constamment supérieures aux pressions systolique et pulsée centrales (i.e. carotide et aortique). Ainsi, la pression systolique est influencée non seulement par le volume d'éjection systolique et l'élasticité artérielle mais aussi par le régime des ondes de réflexion. Pour une éjection ventriculaire donnée, une augmentation de la rigidité des artères survient électivement avec l'âge. Celle-ci est responsable d'une accélération de la vitesse de propagation de l'onde du pouls (VOP), dont la conséquence principale est un retour plus précoce des ondes de pression réfléchiées vers le cœur. La superposition des ondes réfléchiées aux ondes incidentes tend ainsi à augmenter le niveau de pression systolique aortique [28, 32]. La pression diastolique, qui est dépendante à la fois du

calibre des artérioles et de la rigidité des gros troncs artériels, tend au contraire à s'abaisser en cas de rigidité aortique accrue. Ainsi, une altération des propriétés viscoélastiques des artères de gros calibre est responsable, au cours du vieillissement, à la fois d'une élévation du pic de pression systolique et d'une diminution de la pression de fin de diastole avec l'âge. Ce phénomène survient même sans modification de la pression artérielle moyenne. L'augmentation de la pression différentielle (ou pulsée – PP –) qui en résulte peut ainsi être considérée comme un marqueur clinique de la réduction des propriétés viscoélastiques du système artériel [32]. L'ensemble de ces modifications, augmentation de la pression pulsée et accélération de la vitesse de l'onde du pouls, est étroitement lié au vieillissement.

En définitive, ce sont surtout les modifications des constituants de la paroi des artères qui changent leurs propriétés mécaniques et provoquent l'altération de la fonction d'amortissement. Cependant, les modifications de la morphologie de l'onde de pression et l'augmentation de la pression pulsée qui en résulte ont elles-mêmes des conséquences physiopathologiques, car elles participent de manière importante à l'élévation de la post-charge cardiaque.

Conséquences des modifications artérielles sur la régulation de la pression artérielle

De l'étude des fonctions de l'artère, il résulte que la courbe de pression artérielle peut être divisée en deux composantes. Une première composante est continue. Il s'agit de la pression moyenne (PAM). Celle-ci est influencée uniquement par le débit cardiaque et les résistances vasculaires, qui sont elles-mêmes déterminées par le calibre et le nombre des petites artères et des artérioles. Cette composante est influencée par l'âge mais de manière relativement modeste.

La deuxième composante est pulsatile. Elle représente les oscillations de pression autour de la pression moyenne. Les pressions de pic systolique et de fin de diastole sont simplement les points les plus hauts et les plus bas de ces oscillations. L'amplitude de la pression pulsée (c'est-à-dire la différence entre le pic systolique de pression et la pression de fin de diastole) ainsi définie est influencée par la vitesse de l'éjection ventriculaire gauche, les propriétés viscoélastiques et de propagation des grosses artères et aussi le transit des ondes de réflexion. Ce sont ces composantes qui sont particulièrement liées au vieillissement.

La distinction entre ces deux composantes de la pression artérielle est importante à connaître en matière de vieillissement. Alors que l'augmentation des résistances vasculaires périphériques entraîne une élévation proportionnelle des pressions systolique et diastolique (et par conséquent de la pression artérielle moyenne), la réduction des propriétés viscoélastiques des parois des gros troncs artériels entraîne seulement une modification de la forme de la courbe de pression avec une élévation de la pression systolique et une baisse de la pression diastolique, tandis que la valeur de la

pression moyenne reste inchangée. Ainsi, le vieillissement s'accompagne d'une pulsativité accrue de l'ensemble du système artériel.

INFLUENCE DE L'ÂGE ET DE LA PRESSION SANGUINE SUR LA STRUCTURE ET LA FONCTION ARTÉRIELLES

Données générales

La pression artérielle exerce sur la paroi vasculaire des forces perpendiculaires à la surface endoluminale. Elle peut être considérée comme une force maintenant le vaisseau ouvert et agissant dans deux directions : circonférentielle ou tangentielle à la paroi, et perpendiculaire au plan axial du vaisseau. Ainsi, ces forces intrapariétales s'opposent aux effets de distension de la pression sanguine [32].

La tension (T) tangentielle ou circonférentielle s'exprime par la loi de Laplace qui prend en compte la PAM et le rayon du vaisseau r selon l'expression : $T = PAM \times r$. Bien que la force due à la pression de distension comporte à la fois une composante radiale compressive, une composante d'élongation dans le sens longitudinal, et une composante circonférentielle ou tangentielle, seule cette dernière est le plus étroitement reliée à l'épaisseur et à la structure de la paroi artérielle. Comme la tension tangentielle est supportée par toute l'épaisseur du mur artériel, la contrainte qui s'exerce sur la paroi (ou force par unité de surface) s'exprime par l'approximation de Lamé de la loi de Laplace : $\sigma = PAM \times r/h$ où h est l'épaisseur moyenne de la paroi et σ est la contrainte circonférentielle. La contrainte σ augmente avec l'âge, avec l'augmentation de la PAM , mais surtout du rapport r/h . La pression pulsatile joue peut-être un rôle particulier par rapport à la PAM comme pour tout matériel biologique, mais ce rôle reste mal connu chez l'homme.

Contrainte circonférentielle et structure pariétale

Les travaux de Wolinski et Glagov [14, 39] ont montré que le nombre d'unités lamellaires et l'épaisseur de l'aorte d'espèces animales de tailles très différentes varient linéairement avec le diamètre artériel de telle sorte que, pour un vaisseau donné, la contrainte circonférentielle appliquée à la paroi vasculaire reste constante quelle que soit l'espèce considérée. La valeur de cette contrainte circonférentielle est de l'ordre de 2×10^6 dyn/cm² dans l'aorte thoracique descendante. De nombreux travaux ont montré qu'il y avait un rapport direct entre la contrainte circonférentielle à laquelle la paroi est soumise et la structure pariétale. Une augmentation de contrainte est associée à une augmentation d'épaisseur de la paroi artérielle, ce phénomène apparaissant comme une adaptation tendant à normaliser la contrainte au niveau de chaque unité contractile de la paroi. Le rôle de l'âge dans cette adaptation n'a jamais été précisé.

Modifications histologiques et fonctionnelles liées à l'âge et à l'hypertension artérielle

L'augmentation d'épaisseur de la paroi artérielle qui accompagne l'augmentation de contrainte circonférentielle peut être étudiée à partir des données obtenues dans les modèles de vieillissement et d'hypertension artérielle expérimentale. En particulier, il a été montré qu'il existe au cours du vieillissement un épaissement intimal mais surtout médial de la paroi des vaisseaux [14, 39].

L'épaississement de la média correspond à une augmentation de masse des cellules musculaires lisses et aussi à une augmentation importante de la quantité de collagène extracellulaire [14]. Dans la paroi des grosses artères élastiques, il s'agit d'une hypertrophie cellulaire avec une augmentation de taille de chaque cellule, en partie due à une polyploidie. L'ensemble des biosynthèses protéiques est augmenté et particulièrement celle de substances, telle la fibronectine, qui assurent l'attachement des cellules musculaires entre elles et avec la matrice extracellulaire [7]. Le mécanisme d'augmentation relative et absolue des protéines de la matrice extracellulaire reste discuté. Il semble dépendre en partie des modèles et des méthodes de dosage utilisés [28]. Des facteurs autres que l'augmentation de la contrainte, tels les facteurs de croissance, pourraient expliquer l'orientation privilégiée avec l'âge de la biosynthèse vers l'élastine ou le collagène ou d'autres composés [28, 32].

Les cellules endothéliales, si elles ne prolifèrent pas, semblent augmenter leur rythme de dégradation et de production. Elles modifient leurs formes, devenant plus cuboïdales, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité de la couche endothéliale [37]. Elles sont peu sensibles aux contraintes de pression mais beaucoup plus aux contraintes de flux, liées à des phénomènes de cisaillement. En association avec les fibres musculaires lisses, l'endothélium vasculaire joue un rôle majeur dans le mécanisme du tonus vasculaire. Les données accumulées depuis dix ans indiquent que l'endothélium synthétise et sécrète de nombreuses substances vasoactives qui par diffusion vers la média artérielle provoquent la contraction ou la relaxation des vaisseaux [38]. Le facteur relaxant de l'endothélium le plus important est le monoxyde d'azote (NO). NO est synthétisé par l'action catalytique d'une enzyme, la *nitric oxide synthase* (NOS), présente sous sa forme constitutive dans la cellule endothéliale, et agissant sur la L-arginine, pour former du NO et de la L-citrulline [16, 18, 23, 25, 27]. NO active la guanylate cyclase présente dans la cellule musculaire lisse qui transforme la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc) [38, 23]. La chaîne de réactions biochimiques qui s'ensuit aboutit à une relaxation des myocytes et à la dilatation artérielle sous l'action de donneurs exogènes de NO, les nitrates. Cette relaxation d'origine exogène est maintenue avec l'âge. De nombreuses autres substances, directement ou indirectement vasoconstrictrices, sont produites par l'endothélium et/ou présentes dans la fibre musculaire lisse, tels l'endothéline, les prostaglandines, les catéchola-

mines, l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'anion superoxyde [23]. Cependant, les phénomènes vasoactifs propres à l'âge et la paroi artérielle ne seront pas décrits dans cette revue. Beaucoup (ou la plupart) concernent le développement du stress oxydatif.

PROPRIÉTÉS VISCOÉLASTIQUES DE LA PAROI ARTÉRIELLE ET VIEILLISSEMENT

Propriétés mécaniques des constituants de la paroi artérielle

La paroi des artères se comporte comme un matériel composite dont les propriétés tiennent compte de celles de ses constituants [8, 9]. Les protéines qui constituent la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire possèdent un rôle majeur dans la détermination des propriétés mécaniques des artères. Les fibres d'élastine sont capables de s'allonger lorsqu'elles sont soumises à une force d'extension et peuvent revenir à leur longueur initiale lorsque l'action de la force disparaît. Elles sont capables d'une distension de plus de 100 % alors que les fibres de collagène ne sont étirables que de 3 à 4 %. Dans un état d'extension maximale, le module élastique des fibres d'élastine est d'environ 4×10^6 dyn/cm² alors que celui du collagène étiré est de 0,3 à $2,5 \times 10^{10}$ dyn/cm². Comme le module élastique d'une artère dans un état d'étirement physiologique est d'environ 10^6 à 10^7 dyn/cm², cela suggère que l'élastine est le composant le plus impliqué dans les propriétés mécaniques de l'artère dans les conditions physiologiques [9]. L'élastine est le principal composant de la paroi artérielle lié à l'âge. Peut-être sous l'influence des contraintes cycliques pulsatiles, a-t-elle tendance à se dégrader et se fragmenter avec l'âge, jouant ainsi un rôle essentiel dans les propriétés mécaniques de la paroi artérielle.

Les cellules musculaires de la paroi artérielle possèdent les propriétés mécaniques d'un corps visqueux car leur déformation dépend, non seulement de la grandeur de la force, mais aussi de la manière dont celle-ci est appliquée (lentement ou rapidement). Selon les lois physiques, les corps visqueux présentent une déformation qui persiste après l'arrêt de la force de distension. L'observation d'un hystérésis de la courbe distension-relaxation est ainsi expliquée par les propriétés visqueuses du muscle lisse. Cet hystérésis s'accroît notablement avec l'âge. Le rôle joué par le muscle lisse est important à considérer dans la possibilité de modification des dimensions et de la rigidité des vaisseaux. L'organisation des cellules musculaires en fibres circulaires, hélicoïdales et longitudinales explique que la contraction musculaire puisse provoquer des modifications géométriques variables. Quand le muscle vasculaire circulaire se contracte, il diminue la surface de section de l'artère. Quand le muscle vasculaire longitudinal se contracte, il diminue la longueur de l'artère. Ces variations dimensionnelles ne préjugent pas de la rigidité de la paroi et l'on parle alors de contractions isotoniques. Ces contractions peuvent survenir, soit

sous l'effet d'une stimulation neuro-hormonale, soit à la suite d'un étirement. En effet le muscle vasculaire est capable de répondre à une distension par une contraction dimensionnelle. Cette réponse myogénique participe à la stabilité dimensionnelle des vaisseaux. Le muscle lisse peut aussi se contracter sans modifier la dimension du vaisseau. Cette contraction qui peut être synchrone ou indépendante de la contraction dimensionnelle, est dite isométrique. Une augmentation de la rigidité artérielle peut donc être observée au cours d'une contraction longitudinale et/ou cross-sectionnelle des cellules musculaires vasculaires. La topographie longitudinale et/ou transversale de la contraction varie avec l'âge, aboutissant à une augmentation de l'anisotropie du vaisseau.

Âge et organisation des constituants de la paroi artérielle

Considérée dans son ensemble, la paroi artérielle possède les propriétés mécaniques d'un corps viscoélastique, non homogène car elle contient 70 % d'eau, et non uniforme, car variable tout au long de l'arbre artériel.

L'organisation des constituants de la paroi artérielle, variable selon la taille et la localisation artérielle, explique la non-uniformité des propriétés mécaniques de l'arbre artériel. C'est la composition de la média qui, en l'absence de pathologie de l'intima, détermine les propriétés mécaniques des artères, tout au moins dans les conditions de vasodilatation maximales. Dans les artères élastiques, la média est composée d'un empilement d'unités lamellaires qui sont constituées d'une lame élastique à laquelle s'associent des cellules musculaires lisses et des cellules de la matrice extracellulaire. Le nombre de ces unités lamellaires varie avec le diamètre du vaisseau et augmente avec le poids des différents animaux [14]. Cette structure de la média permet une répartition uniforme des forces de tension dans l'épaisseur de la paroi. Ainsi, il existe une relation directe entre la force développée par unité de surface sur la paroi vasculaire et le nombre d'unités lamellaires. Il a été calculé que chaque unité correspondait à une valeur d'environ 2 000 dyn/cm² de la tension pariétale circonférentielle. En première approximation, l'élasticité artérielle décroît de l'aorte vers la périphérie. Les petites artères (30 à 500 µm) et les artérioles possèdent une composition histologique où les cellules musculaires sont plus nombreuses que les protéines élastiques. Ces vaisseaux sont donc organisés pour répondre surtout aux stimuli vasomoteurs. Au niveau des artères musculaires, le module élastique est plus élevé et les artères sont moins distensibles. Fait important, ce sont les propriétés mécaniques des artères de gros calibre qui sont le plus modifiées par le vieillissement, cela contrairement aux artères musculaires.

Les artères de gros calibre ont une composition particulière : l'élastine existe en aussi grande quantité que les cellules musculaires lisses alors que le collagène est peu important. La somme des corps élastiques est cependant plus grande que le volume des myocytes. L'aorte thoracique possède, parmi les artères, la proportion

d'élastine et de collagène la plus élevée (60 %) alors que les cellules musculaires sont en plus faible proportion (20 %). Dans les artères élastiques, la composante musculaire ne participe probablement que peu aux propriétés mécaniques de ces artères et du fait de leur composition, ces artères présentent les propriétés mécaniques qui permettent l'amortissement de la pulsativité sanguine [28]. Ce sont ces propriétés liées à la sécrétion de collagène, et surtout d'élastine, qui varient de manière substantielle avec l'âge au niveau des artères de gros calibre.

Vieillesse et propriétés de distension de l'artère

Lorsqu'une artère est soumise à une augmentation de pression intraluminale, on observe une déformation de sa paroi ayant pour conséquence une augmentation de son volume. Toutefois, de façon expérimentale, c'est habituellement le diamètre du vaisseau qui est mesuré permettant la construction de la courbe pression-diamètre.

Pour un segment artériel, la courbe pression-volume n'est pas linéaire et s'aplatit avec l'augmentation de la pression [9, 28]. La curvilinearité de la courbe pression-volume est secondaire à la composition histologique de la paroi artérielle. Il a été montré que les fibres d'élastine (les composants les plus élastiques de la matrice extracellulaire) étaient étirées aux basses pressions de distension et que les fibres de collagène (les composants les plus rigides de la matrice extracellulaire) n'étaient mises en jeu qu'aux pressions élevées. Pour des pressions intraluminales inférieures à 75 mmHg, la paroi artérielle se comporte comme un tube d'élastine pure. Lors de la dilatation, la composante collagène est progressivement mise en jeu, et pour des pressions supérieures à 200 mmHg, la pression artérielle se comporte comme un tube rigide dont les propriétés sont proches de celles du collagène [9]. La forme de la relation pression-diamètre est hautement dépendante de l'âge. Pour une pression donnée, l'augmentation de diamètre est plus grande chez un sujet âgé que chez un sujet jeune.

La construction des courbes pression-diamètre est à la base de l'évaluation des propriétés mécaniques des artères. Ces courbes, facilement obtenues dans les expérimentations *in vitro*, nécessitent pour leur construction *in vivo* la mesure du diamètre interne artériel et de la pression artérielle. Le développement des techniques ultrasoniques a rendu possible la mesure non invasive du diamètre interne des grosses artères superficielles chez l'homme. La mesure simultanée de la pression artérielle par des techniques non invasives (tonométrie d'aplanation) permet la construction de la courbe pression-diamètre au cours du cycle cardiaque. Les artères carotides et radiales sont particulièrement accessibles à ces techniques d'exploration non invasives, et de nombreux travaux ont été réalisés ces dernières années concernant les propriétés d'élasticité de ces artères étudiées chez l'homme sain ou présentant différents états pathologiques [32].

Ainsi, la compliance artérielle mesure la capacité d'une artère à emmagasiner un volume sanguin sous l'effet de la pulsatilité artérielle. La distensibilité artérielle représente une compliance normalisée au volume artériel non contraint, considéré souvent comme le volume diastolique de l'artère. La compliance et la distensibilité caractérisent les propriétés élastiques de l'artère considérée comme un organe creux. Elles diminuent avec l'âge. La méthode la plus anciennement décrite pour évaluer l'élasticité artérielle est basée sur la mesure de la vitesse de propagation de l'onde du pouls (VOP) [2]. Cette technique consiste à enregistrer un signal de mécanogramme artériel ou de vitesse sanguine en deux sites artériels séparés d'une distance connue. Le temps séparant les deux enregistrements est rapporté à la distance parcourue par le signal. On calcule ainsi une vitesse qui correspond à la célérité de l'onde de pression le long du segment artériel. La VOP peut être mesurée sur de nombreux segments artériels : l'aorte entre la carotide primitive et la fémorale commune, l'axe artériel de l'avant-bras entre l'artère humérale et l'artère radiale, l'axe artériel du membre inférieur entre la fémorale commune et l'artère tibiale postérieure. La VOP est inversement proportionnelle à la distensibilité de l'artère. L'interprétation de la VOP est simple, car lorsque la rigidité artérielle augmente, la distensibilité diminue et la VOP augmente. Les variations de la VOP sont très dépendantes des variations de la pression artérielle, mais surtout de l'âge et des modifications intrinsèques de la paroi artérielle qui en découlent [2]. Seule la VOP carotido-fémorale augmente avec l'âge. Au niveau des membres, la VOP n'est pas liée à l'âge.

Propriétés de distension de l'artère et vieillissement

Physiologiquement, pour la même PAM dans tout l'arbre artériel, la rigidité des vaisseaux augmente progressivement, du compartiment central (composé de l'aorte thoracique, élastique, de l'aorte abdominale, musculo-élastique, et de leurs branches principales) vers le compartiment périphérique (artères musculaires) du système vasculaire. Ce gradient de rigidité est la conséquence normale de la réduction progressive du calibre artériel et de l'augmentation de rigidité de la paroi, combinés avec l'élévation physiologique de la PP depuis l'aorte jusqu'aux artères périphériques.

Ce gradient s'accroît avec l'âge et cela de façon claire indépendamment du niveau de PAM. Il affecte uniquement le compartiment central (et non périphérique) du système artériel [3, 32]. Dans la population âgée, l'augmentation de rigidité est associée non seulement à une hypertrophie de la média mais aussi à un développement important de la matrice extracellulaire des artères de gros calibre [18]. Ainsi, chez les sujets âgés, les altérations des propriétés mécaniques de la paroi artérielle sont essentiellement liées à des modifications intrinsèques de la paroi vasculaire et

non pas au niveau de pression artérielle moyenne. Il en résulte une augmentation de la pulsatilité de la pression artérielle.

Chez les sujets jeunes, le gradient physiologique de PP persiste le long de l'arbre artériel comme cela est observé chez le sujet normal : la PP est plus élevée au niveau des artères périphériques que des artères centrales. Chez les hypertendus, ce gradient est simplement déplacé vers des valeurs plus élevées de la PAM [32]. À l'inverse, lors du vieillissement vasculaire, le gradient de PP tend à disparaître, en raison de l'augmentation plus rapide de la rigidité dans le territoire aortique que dans le territoire des artères périphériques. Ces modifications peuvent être aussi la conséquence de pathologies associées au vieillissement comme la présence de plaques calcaires, en particulier au niveau des bifurcations artérielles (aorte ; artères carotide et fémorale ; origine des artères rénales) [32]. L'augmentation de la pression pulsée avec l'âge peut mécaniquement accélérer ces phénomènes, réalisant ainsi un véritable cercle vicieux.

SIGNIFICATION CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE L'ÉLEVATION DE LA PPRESSION PULSÉE

Jusqu'à ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont fait état de relations étroites entre le niveau de pression artérielle et la survenue des maladies cardiovasculaires [17]. On a pu ainsi étudier les rôles respectifs de la pression systolique et de la pression diastolique. En particulier, on a montré que la pression diastolique et la pression artérielle moyenne sont très fortement corrélées au risque cardiovasculaire avant 45 ans, alors qu'après 45 ans, la pression systolique est un facteur de risque plus important [17]. Cependant, dans de telles études épidémiologiques, seuls les niveaux de pression systolique, diastolique ou moyenne avaient été pris en considération. Le fait que la composante pulsatile de la pression artérielle puisse par elle-même jouer un rôle dans la morbidité ou la mortalité indépendamment de la pression artérielle moyenne, n'a jamais été évalué réellement jusqu'à ces dernières années. Ce point est important à connaître car c'est avant tout la composante pulsatile qui est liée au vieillissement.

Il y a environ 10 ans, les relations entre les deux composantes de la pression artérielle – la pression artérielle moyenne et la pression pulsée – et le risque cardiovasculaire ont été étudiées en région parisienne chez 18 336 hommes et 9 351 femmes âgés de 40 à 69 ans [6]. Comme la pression artérielle moyenne et la pression pulsée sont habituellement très corrélées entre elles, une analyse statistique à composante principale a été faite pour obtenir deux paramètres reflétant indépendamment la composante moyenne et la composante pulsatile de la pression artérielle. À l'aide de ce procédé statistique, il a été montré que l'index de composante pulsatile est indépendamment corrélé au degré d'hypertrophie cardiaque jugé sur l'électrocardio-

gramme. En outre, le rôle spécifique de l'index de la composante pulsatile a été mis en évidence par une analyse du suivi des patients pendant 10 ans. Plus particulièrement chez les femmes de plus de 55 ans, l'index de la composante pulsatile a été démontré corrélé de manière indépendante avec la mortalité cardiovasculaire, singulièrement par infarctus du myocarde. Ce résultat est observé autant chez les sujets hypertendus que normotendus.

Ce rôle particulier de la pression pulsée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant peut être facilement compris en se basant sur les données hémodynamiques que nous avons décrites dans cette revue. Comme on l'observe habituellement chez les sujets de plus de 50 ans, qu'ils soient normo- ou hypertendus, l'augmentation de la rigidité aortique s'accompagne à la fois d'une élévation de la pression systolique et d'une diminution de la pression diastolique, cela pour une PAM donnée (voir supra). L'élévation de la pression systolique entraîne une élévation disproportionnée de la contrainte de fin de systole, principal facteur mécanique entraînant l'hypertrophie cardiaque. Chez les sujets hypertendus, on a ainsi pu montrer que la masse cardiaque est fortement corrélée à l'élévation de la pression pulsée, et cela indépendamment du niveau de pression artérielle moyenne. En outre, la diminution de la pression diastolique liée à la rigidité de l'aorte altère la perfusion coronaire. En effet, la circulation coronaire est la seule circulation de l'arbre artériel dans laquelle la pression de perfusion est la pression diastolique (qui est influencée par l'augmentation de la rigidité aortique et donc l'âge), et non pas par la PAM (qui est exclusivement influencée par les résistances vasculaires). L'ensemble des résultats épidémiologiques a été largement confirmé ces dernières années par des travaux provenant des États-Unis (notamment de New York et de Framingham), d'Angleterre et d'autres pays [34]. Il s'applique autant aux sujets hypertendus, que normotendus, notamment lorsque ces sujets sont diabétiques ou insuffisants rénaux ou porteurs de lésions athéroscléreuses multiples. Ces phénomènes s'observent même chez les sujets traités correctement pour leur hypertension artérielle [1]. En effet, même normotendu, un sujet correctement traité peut avoir une pression artérielle de 140–70 mmHg (PP : 70 mmHg) ou de 165–85 mmHg (PP : 80 mmHg), donc une PP élevée. Il a été montré que, même dans ces conditions, le risque cardiovasculaire est augmenté [34].

PAROI ARTÉRIELLE, ATTEINTE DES ORGANES CIBLES ET VIEILLISSEMENT

L'atteinte de la paroi artérielle est impliquée non seulement dans le pronostic cardiovasculaire mais aussi dans les mécanismes physiopathologiques intervenant dans les complications cardiovasculaires liées au vieillissement.

Les propriétés mécaniques de la paroi artérielle, surtout de l'aorte, sont à l'origine du développement de l'hypertrophie gauche. En clinique humaine, cela peut être montré à partir des relations existant entre l'âge et le degré d'hypertrophie gauche, la pression pulsée et la rigidité aortique, et finalement, les modifications des ondes de réflexion liées au vieillissement [12, 29]. Inversement, il a été montré que la pression pulsée est un prédicteur significatif, surtout chez les sujets âgés, de la récurrence de l'infarctus myocardique, ainsi que de la mortalité dans certaines dysfonctions ventriculaires et dans l'insuffisance cardiaque [5, 10, 15, 19, 24].

Le rôle de l'âge et de la pression pulsée dans la genèse des accidents vasculaires cérébraux est plus discuté. La pression artérielle moyenne est un facteur modulateur de la circulation cérébrale plus important que la pression pulsée, à l'inverse de ce qui se voit pour le cœur [6]. Néanmoins, ce point de vue n'est pas universellement accepté et des relations étroites ont pu être mises en évidence chez les sujets de plus de 50 ans entre pression pulsée, sténose carotidienne et épaisseur de la paroi artérielle [4, 11, 13, 31, 35, 36, 40].

Au niveau rénal, les travaux de London et al. [20-22] ont démontré de manière claire les liaisons étroites observées entre rigidité aortique et insuffisance rénale avancée, cela indépendamment du niveau de pression artérielle. Le tableau clinique de l'hypertendu dialysé est un modèle caricatural de l'hypertension du sujet âgé. Des travaux récents ont montré que des résultats semblables pouvaient être observés en cas d'insuffisance rénale modérée [30].

Finalement, les modifications des propriétés mécaniques de la paroi artérielle interviennent aussi au niveau de la circulation coronaire et de celle des membres inférieurs des sujets âgés. Une augmentation de la pression pulsée s'est révélée prédictive du succès à distance de l'angioplastie coronaire [26]. L'artériopathie des membres inférieurs est associée préférentiellement à une augmentation de la pression systolique et de la rigidité artérielle, comme cela a été démontré il y a plusieurs années [33].

En conclusion, l'ensemble des complications cardiovasculaires liées au vieillissement est influencé de manière hautement significative par les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels. Il est à prévoir que ces observations vont potentiellement modifier l'abord des différentes complications cardiovasculaires liées à l'âge, et surtout sa conduite pratique.

RÉFÉRENCES

- 1 Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 761-9.
- 2 Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement : validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995 ; 26 : 485-90.

- 3 Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ. Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 237-44.
- 4 Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PTVM, Grobbee DE. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993 ; 13 : 64-9.
- 5 Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999 ; 281 : 634-9.
- 6 Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure : a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989 ; 13 : 392-400.
- 7 Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995 ; 75 : 519-60.
- 8 Dobrin P. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure : a model of arteries exposed to hypertension. *Hypertension* 1995 ; 26 : 38-43.
- 9 Dobrin P. Vascular mechanics. In : *Hand book of physiology. Section 2 : The cardiovascular system, Volume III. Peripheral circulation and organ blood flow, Part I* : Sheperd JT, François EE, Abboud M, SR Geiger Eds. Bethesda, Maryland : American Physiological Society ; 1983. p. 65-102.
- 10 Domanski ML, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 951-8.
- 11 Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle SH, Weber MA, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 1143-50.
- 12 Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, et al. Left ventricular mass in the elderly : the cardiovascular health study. *Hypertension* 1997 ; 29 : 1095-103.
- 13 Garcy L, Makaroun MS, Muluk VS, Webster MW, Muluk SC. Etiologic factors in progression of carotid stenosis : a 10-year study in 905 patients. *J Vasc Surg* 2000 ; 31 : 31-8.
- 14 Glagov S, Vito R, Giddens DP, Zarins CK. Micro-architecture and composition of artery walls : relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens* 1992 ; 10 suppl 6 : S101-4.
- 15 Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Pulse pressure predicts the new onset of overt heart failure in the community : The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 ; 98 : 1-324.
- 16 Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Luscher TF, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in Humans. *Hypertension* 1995 ; 26 : 327-31.
- 17 Kannel WB. Risk stratification in hypertension : new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000 ; 13 : 3S-10S.
- 18 Küng CF, Lüscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension* 1995 ; 25 : 194-200.
- 19 Lee MT, Rosner BA, Weiss ST. Relationship of blood pressure to cardiovascular death : the effects of pulse pressure in the elderly. *Ann Epidemiol* 1999 ; 9 : 101-7.
- 20 London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992 ; 20 : 10-9.
- 21 London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 600-8.
- 22 London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 1931-8.

- 23 Lüscher TF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factors. In : Lüscher TF, Vanhoutte PM, Ed. *The endothelium : modulator of cardiovascular function*. Boca Raton : CRC Press ; 1990. p. 23-43.
- 24 Mitchell GF, Moye LM, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96 : 4254-60.
- 25 Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide : physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; 43 : 109-42.
- 26 Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K, Hayashi T. Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 2000 ; 101 : 470-2.
- 27 Nava E, Farre AL, Moreno C, Casado S, Moreau P, Cosentino F, Lüscher TF. Alterations to the nitric oxide pathway in spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1998; 16 : 609-15.
- 28 Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles, 4th ed. London, Sydney, Auckland : Arnold E ; 1998. p. 54-113, 201-22, 284-92, 347-401.
- 29 Pannier B, Brunel P, El Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *J Hypertens* 1989 ; 7 : 127-32.
- 30 Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Bandinelli S, Bertini A, Di Bello V, Mariani M. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000 ; 35 : 48-54.
- 31 Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharjo PR, O'Leary DH. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1992 ; 268 : 1287-91.
- 32 Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In : Swales JD, Ed. *Textbook of hypertension*. Londres : Blackwell Scientific ; 1994. p. 85-102.
- 33 Safar ME, Toto-Moukouo JJ, Asmar RA, Laurent ST. Increased pulse pressure in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower limb. *Arteriosclerosis* 1987 ; 7 : 232-7.
- 34 Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 ; 10 (3) : 257-61.
- 35 Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness : a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Int Med* 1991 ; 229 : 225-31.
- 36 Sutton-Tyrrel K, Alcorn SK, Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993; 24 : 355-61.
- 37 Tedgui A, Lever MJ. Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta. *Am J Physiol* 1984 ; 247 : H784-91.
- 38 Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995 ; 18 : 87-98.
- 39 Wolinski H, Glagov S. Lamellar unit or aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967 ; 20 : 99-111.
- 40 Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, Ducimetiere P. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA Study. *Stroke* 1999 ; 30 : 550-5.

Diabète, vieillissement et vulnérabilité

Alan J. Sinclair

Unité de recherche sur le diabète, département de gériatrie et gérontologie, université de Warwick, Coventry, CV4 7AL, Grande-Bretagne

Résumé

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le diabète sucré va devenir l'un des enjeux majeurs de santé publique pour les prochaines décennies. Véritable maladie systémique aux multiples composantes, le diabète interagit dans la plupart des organes avec le processus de vieillissement, qu'il aggrave et accélère. Le diabète est ainsi un élément déterminant de la vulnérabilité du sujet âgé. Nous évoquerons dans la présente revue les différentes composantes de cette vulnérabilité aux multiples facettes. La prise en charge du sujet diabétique âgé ne doit pas se limiter au contrôle de la glycémie, du profil lipidique et de la pression artérielle. Elle doit s'inscrire dans une démarche globale et multidisciplinaire de prévention et de soins, incluant un « diagnostic de vulnérabilité ». Les objectifs du ciblage métabolique dépendront de ce diagnostic.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le diabète sucré va devenir l'un des enjeux majeurs de santé publique pour les prochaines décennies. Véritable maladie systémique aux multiples composantes, le diabète interagit dans la plupart des organes avec le processus de vieillissement, qu'il aggrave et accélère. Le diabète est ainsi un élément déterminant de la vulnérabilité du sujet âgé.

Les objectifs de la prise en charge doivent être définis en tenant compte de l'âge, dans le cadre d'une prise en charge globale et multidisciplinaire.

PRÉVALENCE CROISSANTE DU DIABÈTE DANS LA POPULATION VIEILLISSANTE

Au-delà de 65 ans, la prévalence du diabète dans la population de l'Union européenne atteint, selon les régions, entre 10 % et 30 %. Si l'on s'en tient aux cas reconnus, cette prévalence est largement sous-estimée. Pour évaluer la prévalence réelle, nous avons mené en Angleterre une étude épidémiologique chez un groupe de patients résidant dans des institutions pour personnes âgées [1]. L'étude a porté sur 30 établissements, représentant plus de 600 sujets, tous suivis par un médecin. Chez les sujets réputés non diabétiques, la réalisation d'une épreuve de tolérance au glucose et l'application des critères diagnostiques de l'Organisation mondiale de la

santé nous ont permis d'estimer à 30,2 % la prévalence réelle du diabète (intervalle de confiance à 95 % : 21,9–35,6), alors que 12 % seulement des résidents étaient considérés auparavant comme diabétiques. Des études complémentaires s'imposent pour déterminer le risque de complications inhérent à la méconnaissance du diabète et les bénéfices possibles d'un dépistage et d'une intervention.

LE DIABÈTE, ÉLÉMENT MAJEUR DES COÛTS HOSPITALIERS DE SANTÉ

Les complications du diabète sont multiples et n'épargnent aucun organe. Ce n'est pas ici le lieu de les énumérer. Pour mesurer leur gravité, il suffit de se souvenir que le diabète multiplie par plus de cinq, à âge égal, le risque d'hospitalisation. Le poids en termes de santé publique est majeur, puisque l'hospitalisation représente à elle seule 60 % des coûts de prise en charge des personnes âgées.

Dans les hôpitaux généraux, à tout moment, un lit sur 12 est occupé par une personne âgée souffrant de diabète. De plus, dans la moitié des cas, la cause de l'hospitalisation est une complication vasculaire du diabète.

La durée moyenne de séjour des patients diabétiques hospitalisés est environ deux fois plus longue que celle des non-diabétiques. En dehors de l'hôpital, la mise en place d'un traitement insulinaire, souvent requis chez le sujet âgé, majore considérablement le coût de la prise en charge.

L'HYPERGLYCÉMIE, SOURCE DE SYMPTÔMES MULTIPLES ET D'INVALIDITÉ

L'hyperglycémie, lorsqu'elle n'est pas contrôlée, est la source de symptômes d'autant plus invalidants qu'ils sont insidieux et souvent méconnus chez le sujet âgé, attribués à tort aux conséquences « normales » du vieillissement : à des degrés divers et selon son importance, elle peut être responsable de léthargie, de polyurie, d'impuissance, d'altérations de la vision, d'altérations cognitives, de dépression, d'infections... Chacune de ces manifestations est elle-même un élément de fragilisation qui peut, par réaction en chaîne, faire passer d'un état de vulnérabilité réversible à une invalidité irréversible. Par exemple, la léthargie, la polyurie nocturne et les troubles de la vision peuvent favoriser les chutes, avec leurs risques propres, et notamment celui de fracture du col fémoral ou de tassement vertébral. Le retour à un contrôle adapté de la glycémie peut permettre de rompre la spirale des complications.

DIABÈTE ET ALTÉRATION DE LA QUALITÉ DE VIE

L'impact global de cet enchaînement de symptômes se mesure non seulement en termes de mortalité et de morbidité, mais en termes de qualité de vie. Nous avons mené une étude pour évaluer la prévalence chez les diabétiques, par rapport à des témoins appariés non diabétiques, d'un certain nombre de facteurs susceptibles de retentir sur la qualité de vie [2]. Comme nous pouvions nous y attendre, nous avons constaté que le diabète est associé à une grande diversité d'affections et de troubles ayant un retentissement parfois majeur sur la qualité de vie : insuffisance rénale, angine de poitrine, accidents vasculaires cérébraux, claudication intermittente, neuropathies périphériques, diminution de l'acuité visuelle... Les complications podologiques du diabète forment une sorte de résumé exemplaire de la façon dont les complications vasculaires et neurologiques peuvent s'associer pour altérer gravement la qualité de vie par la diminution de l'autonomie, les douleurs, les risques infectieux, le temps passé en soins personnels, la charge en soins infirmiers...

Abstraction faite des complications, la prise en charge thérapeutique elle-même grève la qualité de vie par la nécessité d'un régime alimentaire, de contrôles glycémiques, de prélèvements sanguins et urinaires, de consultations répétées, par la fréquence des hospitalisations... Les contraintes de la surveillance et du traitement sont encore plus lourdes quand une insulinothérapie a été mise en place. Elles contribuent au même titre que les complications à l'altération de la qualité de vie.

LE DIABÈTE COMME MODÈLE DE VIEILLISSEMENT PRÉMATURE

Plusieurs facteurs liés au vieillissement contribuent à aggraver la situation du diabétique âgé : on peut citer, sans être exhaustif, les déséquilibres nutritionnels, la moindre résistance au stress oxydatif, les altérations de la fonction rénale, les comorbidités diverses. Celles-ci peuvent imposer des comédications susceptibles d'influer à leur tour de façon défavorable sur la tolérance au glucose. Tous ces facteurs intriqués aggravent la menace vasculaire qui pèse sur le diabétique âgé et augmentent le risque d'insuffisance viscérale multiple et, à un degré considérable, la fragilité du patient.

Le diabète peut être considéré comme un modèle de vieillissement prématuré. Certains mécanismes physiopathologiques sont communs : augmentation du taux de dégradation de l'ADN, augmentation de la réticulation croisée des molécules de collagène, épaissement des membranes basales capillaires... Lorsque l'on cultive *in vitro* des fibroblastes cutanés prélevés chez des sujets diabétiques, on met en évidence des signes de sénescence cellulaire précoce [3]. Le raccourcissement de la durée de vie des cellules est proportionnel au degré d'évolution du diabète. Les similarités cliniques entre diabète et vieillissement sont évidentes au niveau des

complications que sont notamment la cataracte, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, la diminution de la densité osseuse.

Diabète et cataracte

L'une des manifestations communes au diabète et au vieillissement les plus courantes et les plus représentatives est l'opacification du cristallin, qui peut aboutir à une perte totale de l'acuité visuelle. Lors du diagnostic de diabète, de 10 à 15 % des patients ont déjà des signes de cataracte ; 10 à 20 ans plus tard, la proportion atteint 30 à 50 %. La cataracte n'est cependant chez le sujet âgé que l'une des causes de perte de la vision, la première cause de cécité restant la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Diabète et athérosclérose

Le diabète s'accompagne d'une athérosclérose précoce. Les manifestations de l'athérosclérose sont en avance de 5 à 10 ans chez le diabétique par rapport aux témoins de même âge. La maladie est aussi plus étendue et plus agressive, elle s'aggrave plus vite. Les lésions anatomiques sont en revanche les mêmes : sténoses, occlusions, plaques de nécrose.

LE DIABÈTE COMME FACTEUR DE FRAGILITÉ DU SUJET ÂGÉ

Le diabète comme facteur de risque d'institutionnalisation

L'une des conséquences majeures de la fragilité des personnes âgées est l'impossibilité du maintien à domicile, qui aboutit à l'admission en résidence spécialisée. Le taux d'institutionnalisation est un élément simple et fiable pour mesurer cette fragilité et en rechercher les causes. L'une des études épidémiologiques les plus importantes sur les facteurs d'institutionnalisation du sujet âgé est une enquête transversale canadienne, réalisée dans le cadre de la *Canadian Study of Health and Aging* et publiée en 1996 [5]. L'étude porte sur une population de 1 258 sujets résidant en institution, dont les caractéristiques ont été comparées à celles de 9 113 témoins vivant à leur domicile. Parmi les facteurs indépendants de fragilité associés au séjour en institution, identifiés par régression logistique multiple (*tableau I*), le diabète figure en bonne place. Pour les auteurs de l'étude, la fragilité apparaît bien comme un processus multifactoriel et multidimensionnel et ne se réduit pas à la perte d'autonomie dans les activités quotidiennes. Le score ADL (*activity of daily living*) habituellement utilisé pour mesurer la vulnérabilité des sujets âgés est certainement trop réducteur.

Le diabète comme facteur de risque des escarres de décubitus

L'une des manifestations les plus graves et les plus communes de la fragilité du sujet âgé en institution est l'escarre de décubitus. Dans le cadre d'une étude prospective

Tableau I. Facteurs indépendants de fragilité associés au séjour en institution des personnes âgées. Résultats d'une étude transversale canadienne [5].

Sexe féminin
Célibataires
Absence de tierce personne soignante
Altération des fonctions cognitives (incluant toutes les formes de démence)
Handicap fonctionnel
Diabète sucré
Accident vasculaire cérébral
Maladie de Parkinson

destinée à évaluer le risque d'escarres et la qualité des soins dans des établissements de long séjour, les facteurs de risque de constitution d'escarres de décubitus ont été recherchés dans une population de 14 607 personnes âgées vivant en institution et indemnes d'escarres à l'entrée dans l'étude [6]. Trois mois plus tard, 2,3 % des sujets avaient développé au moins une escarre de grade 2 ou plus. Parmi les caractéristiques initiales associées à ce risque figure en bonne place le diabète sucré, à côté des facteurs classiques que sont la dépendance motrice, les atteintes vasculaires périphériques, l'incontinence urinaire, la cachexie et les maladies en phase terminale.

Diabète et altérations des fonctions supérieures

La détérioration des fonctions supérieures est un autre élément majeur de vulnérabilité et d'institutionnalisation du sujet âgé. Nous avons montré dans une étude de grande envergure que les diabétiques avaient un risque accru de souffrir de démence et d'altérations cognitives [2]. Ce résultat a été confirmé par d'autres études importantes [7–10]. Or les performances cognitives sont à la base du statut fonctionnel. La mesure régulière des fonctions cognitives (par exemple par le test du *Mini Mental State Examination Score*) devrait faire partie de la surveillance de routine chez le diabétique âgé. Le dépistage précoce d'une évolution démentielle est important pour mettre en place à temps les mesures qui s'imposent. La lutte contre les facteurs de risque cérébrovasculaire est primordiale et peut apporter des bénéfices dans d'autres territoires vasculaires.

Cependant, l'altération des fonctions cognitives chez le diabétique n'est pas toujours d'origine cérébrovasculaire, elle peut être le premier signe de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études, notamment américaines, ont montré que le diabète était associé à une augmentation significative du risque de maladie d'Alzheimer [10]. Même en l'absence de traitement curatif, le dépistage précoce peut être réellement bénéfique pour les familles et les patients en déclenchant des interventions adaptées sur un plan financier ou social, par exemple. C'est aussi l'occasion d'intervenir sur la glycémie, les lipides et la pression artérielle.

Diabète et altérations des performances visuelles

La diminution des performances sensorielles est quasiment constante, à des degrés divers, chez le sujet âgé. Les conséquences d'une diminution importante de l'acuité visuelle sont redoutables et multiformes, à la fois affectives, sociales et somatiques : dépression, désinvestissement, perte des stimulations cognitives, déficit d'autonomie, risques domestiques, erreurs dans la prise des médicaments, chutes... Ici encore, le diabète apparaît comme un grand pourvoyeur de cécité. Les enquêtes que nous avons menées montrent que la surveillance ophtalmologique du diabétique âgé est insuffisante, alors qu'elle devrait être l'une des priorités de la prévention. Dans une population de personnes âgées [4], nous avons découvert que près de 50 % d'entre elles avaient une diminution de l'acuité visuelle de cause *réversible*, dont une proportion importante était restée méconnue faute d'un examen ophtalmologique au cours des 4 ou 5 années précédentes.

PRENDRE EN CHARGE LE DIABÈTE COMME UNE SOMME DE VULNÉRABILITÉS

L'exposé qui précède montre que le diabète joue un rôle majeur dans le développement de la fragilité du sujet âgé, quel que soit son environnement, institutionnel ou non. Cette fragilité peut se concevoir comme une « somme de vulnérabilités », impliquant une prédisposition accrue à tout un éventail de maladies ou d'événements néfastes : syndrome métabolique de résistance à l'insuline, mais aussi vieillissement prématuré, déficits sensoriels, complications vasculaires, déclin à la fois physique et mental.

Si l'on pousse un peu plus loin le modèle « fragilité et diabète », il apparaît nécessaire de privilégier une prise en charge globale, centrée non pas sur le diabète, mais sur le sujet diabétique lui-même [11]. Cette approche globale implique une concertation entre non seulement les différents spécialistes (diabétologues, cardiologues, ophtalmologistes...) mais aussi avec les travailleurs sociaux et avec l'entourage, afin de réduire la probabilité de développement de la fragilité dans notre population de patients diabétiques.

La cible métabolique doit être adaptée non plus seulement à l'âge, mais au contexte du patient : pour les sujets âgés qui vivent de façon indépendante, qui sont alertes physiquement et mentalement, l'objectif métabolique sera le même que pour les patients plus jeunes. À l'autre extrême, chez les sujets très dépendants, présentant des signes évidents de fragilité, vivant déjà en institution ou devant y être admis, il faut savoir se contenter d'éviter l'hypoglycémie et les décompensations métaboliques : le monitoring intensif n'est pas approprié.

CONCLUSION

Le diabète sucré chez le sujet âgé représente une interaction entre le processus de vieillissement, les complications vasculaires et le syndrome métabolique. Il peut être considéré comme un modèle de vieillissement prématuré. C'est pourquoi il contribue au développement d'une incapacité et d'une fragilité précoces. Le modèle de fragilité fournit un cadre permettant d'ajuster le processus de ciblage métabolique. Si nous nous donnons les moyens d'identifier les marqueurs de fragilité à un stade précoce, nous pourrions mettre en place des stratégies d'intervention adaptées, complémentaires de l'approche purement métabolique, de façon à améliorer la situation de ces patients et, souhaitons-le, prévenir la survenue de la fragilité et de ses conséquences.

RÉFÉRENCES

- 1 Sinclair AJ, Gadsby R, Penfold S, Croxson SC, Bayer AJ. Prevalence of diabetes in care home residents. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1066-8.
- 2 Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus : impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 ; 50 : 203-12.
- 3 Goldstein S, Moerman EJ, Soeldner JS, Gleason RE, Barnett DM. Chronologic and physiologic age effect replicative life-span of fibroblasts from diabetic, prediabetic, and normal donors. *Science* 1978 ; 199 : 781-2.
- 4 Sinclair AJ, Bayer AJ, Girling AJ, Woodhouse KW. Older adults, diabetes mellitus and visual acuity : a community-based case-control study. *Age Ageing* 2000 ; 29 : 335-9.
- 5 Rockwood K, Stolee P, McDowell I. Factors associated with institutionalization of older people in Canada : testing a multifactorial definition of frailty. *J Am Geriatr Soc* 1996 ; 44 : 578-82.
- 6 Berlowitz DR, Brandeis GH, Morris JN, Ash AS, Anderson JJ, Kader B. et al. Deriving a risk-adjustment model for pressure ulcer development using the Minimum Data Set. *J Am Geriatr Soc* 2001 ; 49 : 866-71.
- 7 Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia : the Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 10 : 1937-42.
- 8 Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Hague A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : 161-9.
- 9 Bruce DG, Harrington N, Davis WA, Davis TM. Dementia and its associations in type 2 diabetes mellitus : the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 ; 53 : 165-72.
- 10 Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 635-41.
- 11 Sinclair AJ, Meneilly GS. Re-thinking metabolic strategies for older people with type 2 diabetes mellitus : implications of the UK Prospective Diabetes Study and other recent studies. *Age Ageing* 2000 ; 29 : 393-7.
- 12 Sinclair A.J. Diabetes in old age – changing concepts in the secondary care arena. *J R Coll Physicians Lond* 2000 ; 34 : 240-4.

Vulnérabilité et troubles thymiques chez le sujet âgé : cause ou conséquence ?

Jean-Marie Léger, Jean-Gabriel Ouango

Centre hospitalier Esquirol, 15, rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

Résumé

La dépression est le trouble thymique le plus fréquent chez le sujet âgé. Elle atteindrait de 15 à 20 % des sujets de plus de 65 ans. Dans la présente revue, nous montrons que le sujet âgé est à la fois fortement exposé au risque de dépression et particulièrement vulnérable vis-à-vis de ses complications somatiques. Le sujet âgé doit faire face à des réajustements itératifs imposés par les pertes d'ordre somatique, sensoriel ou affectif auxquelles il est nécessairement confronté. Ces réajustements aboutissent souvent à un rétrécissement de l'univers existentiel et à un appauvrissement des relations avec l'entourage. La vulnérabilité du sujet âgé aux troubles thymiques a des fondements à la fois psychiques et somatiques, qui sont passés en revue. Les troubles somatiques sont une des causes des troubles de l'humeur, mais en sont aussi une conséquence. L'anorexie et l'immobilisation favorisent notamment la dénutrition et les complications de décubitus. De plus, la dépression du sujet âgé précède ou accompagne fréquemment le développement d'un syndrome démentiel, en particulier de la maladie d'Alzheimer. La détection et le traitement des troubles thymiques constituent ainsi des éléments majeurs de la démarche de prévention sanitaire globale chez le sujet âgé.

Les troubles thymiques sont un ensemble de maladies aiguës ou chroniques qui résultent de la perturbation de l'humeur. La classification du DSM-IV en distingue l'épisode dépressif majeur, l'épisode maniaque, l'épisode mixte et enfin l'épisode hypomaniaque. En fonction de leur évolution, elles comportent les épisodes dépressifs isolés, les épisodes dépressifs récurrents, les troubles dysthymiques et les troubles bipolaires types I et II. Pour Deniker et Olié [3], les troubles de l'humeur représentent des ensembles symptomatiques qu'on peut regrouper en deux pôles symétriques : l'un dépressif, douloureux, et l'autre expansif, euphorique avec excitation. La probabilité de développer un trouble de l'humeur, au cours d'une vie, varierait de 8 à 20 %. Outre les facteurs génétiques, les événements vitaux graves peuvent précipiter la survenue d'un trouble thymique. Une situation de deuil ou de stress sévère est retrouvée dans 25 % des cas avant l'éclosion du trouble contre 5 % chez les sujets contrôles (Klerman G, in [3]).

Chez le sujet âgé, la dépression est de loin l'affection la plus fréquente de ces troubles, les études rapportant des taux de prévalence ponctuelle de 1 à 3 % d'épisodes dépressifs majeurs après 65 ans [6]. Cette prévalence est moindre chez les enfants et les adolescents, les études rapportant des taux de prévalence compris entre 0,4 et 2,5 % [10]. L'évaluation par des instruments spécifiques de la dépression du sujet âgé rapporte des prévalences plus élevées allant de 11 à 16 % [7]. Mais l'on considère que l'importance de cette affection reste sous-évaluée chez le sujet âgé.

En effet, certains auteurs affirment qu'un tiers des sujets âgés de plus de 65 ans présentent des symptômes dépressifs temporaires associés à des maladies ou à des difficultés sociales qui ne répondent pas aux critères de dépression selon les classifications internationales [6].

Il est aussi admis que 15 à 30 % des personnes âgées vues en consultation de médecine générale présentent des signes dépressifs significatifs. Certains auteurs considèrent même que la dépression est l'une des pathologies psychiatriques les plus fréquentes du sujet âgé puisqu'elle affecterait 15 à 20 % des plus de 65 ans [10].

Quant aux troubles bipolaires, leur prévalence est évaluée par l'enquête ECA [25] à 0,1 % parmi la population de plus de 65 ans. On note cependant que la prévalence et l'incidence de la manie chez le sujet âgé sont plus basses que celles de la dépression. Les états mixtes seraient retrouvés comme première manifestation de troubles affectifs bipolaires tardifs du sujet âgé dans 8 % des cas [22, 23].

L'âge semble donc jouer un rôle important dans la survenue des troubles thymiques, et il se pose la question de la vulnérabilité particulière du sujet âgé à ces affections qui elles-mêmes constituent des risques évolutifs vers des complications somatiques ou démentielles.

RÔLE DE LA VULNÉRABILITÉ DU SUJET ÂGÉ DANS L'APPARITION ET L'ÉVOLUTION DES TROUBLES THYMIQUES

La vulnérabilité, mot dérivant du latin « *vulnus* » qui signifie blessure, traduit en langage commun une faiblesse, une déficience, un manque, une hypersensibilité spécifique, qui sont susceptibles de détruire, de diminuer ou d'altérer l'intégrité d'un être vivant ou d'un lieu [1].

Elle renvoie à des sensibilités ou à des faiblesses réelles, latentes, immédiates et différées. Le concept de vulnérabilité envisage les capacités quantitatives et qualitatives d'un individu pour surmonter ses difficultés dans une situation donnée [9]. Une multiplicité de facteurs, liés entre eux mais de poids psychiques différents, peut occasionner un sentiment d'incertitude et de stress, la vulnérabilité se caractérisant alors par l'incapacité de l'individu à maîtriser correctement les comportements qui en découlent spontanément.

Syndrome de vulnérabilité

Dans les rapports entre le Moi et l'environnement de la personne vieillissante, il existe des moments de crises suivis de réajustements. Des événements prévisibles ou non plongent constamment le sujet âgé dans des conditions radicalement différentes de celles qui président à l'organisation et au fonctionnement de son existence habituelle. Ils débordent régulièrement les capacités d'adaptation et créent une rupture de l'équilibre complexe mais fragile qui caractérise son mode de fonctionnement. Ainsi, à l'occasion d'une modification du milieu antérieur avec bouleversement brutal ou progressif des stimuli sensoriels (sonores, visuels et olfactifs notamment) et affectifs, le sujet âgé n'arrive plus à contenir son angoisse face à l'idée de mort omniprésente. Il en résulte une activité imaginaire intense liée à la peur de la désintégration du Moi. Cette détérioration des capacités de réaction aux exigences de la vie courante met le sujet face aux multiples schémas de sa propre disparition. Le milieu extérieur est de plus en plus perçu comme chargé de menaces réelles ou imaginaires. Le réflexe de conservation utilise les défenses, les compétences et les capacités restantes pour renforcer le sentiment d'identité personnelle. On note alors un rétrécissement de l'univers existentiel avec un appauvrissement des relations avec l'entourage. Le sujet âgé devient indifférent aux choses et aux gens qui l'entourent, les préoccupations personnelles occupant seules son esprit. La pensée se polarise dès lors sur un petit nombre de contenus ou d'activités. « La surface la plus extérieure, se dépouillant de la structure propre à tout ce qui est vivant, devient pour ainsi dire anorganique, se transforme en une sorte d'enveloppe ou de membrane destinée à amortir les excitations, à ne laisser parvenir aux couches plus profondes, ayant conservé leur structure vivante, qu'une partie de l'intensité dont disposent les énergies du monde extérieur » [16]. Les modifications de la relation au milieu se caractérisent par une tendance au refus de toute nouveauté et par l'émergence d'une relative rigidité du comportement et de la pensée [17, 19, 24].

Il s'y ajoute également un besoin excessif d'ordre objectivé par l'effort pour la conservation du Moi. Chaque objet est classé à une place attribuée, le rangement de la chambre et de la maison devant rester par conséquent inchangé. Apparaît aussi une tendance à se cramponner aux biens matériels (rente, pension) et à collectionner des objets. Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation et de survie qui crée autour du sujet une enveloppe sécurisante par l'attachement aux choses connues et émotionnellement investies. Cette organisation adaptative fait que devant toute situation nouvelle qui l'écrase, le sujet âgé se sent aussi faible et aussi diminué que l'enfant, adoptant lui aussi une position similaire de demande de protection, de réassurance et de consolation. La régression a alors pour fonction d'essayer de retrouver, au moins pour un temps limité, les modes antérieurs de satisfaction ainsi que les gestes, les images et les mots apaisants de l'enfance [17].

Facteurs psychiques de vulnérabilité chez le sujet âgé

Il est admis que des facteurs spécifiques de vulnérabilité liés à l'affaiblissement du Moi interviennent dans la fréquence des troubles thymiques du sujet âgé. Parmi, ceux-ci, les blessures narcissiques liées aux transformations de l'apparence physique et la baisse des performances intellectuelles sont souvent responsables d'un sentiment de dépréciation de soi. Cette modification douloureuse de la perception du Moi est exacerbée par les tendances de la société actuelle à exclure les personnes vieillissantes à qui le culte de la beauté et de la force réserve peu de rôles valorisants. La dépossession du rôle social, le vide et l'ennui, occasionnés par la perte des occupations professionnelles et les difficultés économiques qui en résultent, constituent des éléments de souffrance psychologique. Cette souffrance est d'autant plus ressentie qu'il existe une altération naturelle des enveloppes psychiques par le processus du vieillissement.

En effet, le vieillissement est responsable d'une modification naturelle de l'appareil psychique qui a pour conséquence la diminution fonctionnelle du préconscient et le rétrécissement de la conscience. Il en résulte un amoindrissement du potentiel libidinal et, à l'occasion d'un stress important ou d'un traumatisme psychique violent (deuil, séparation, conflit, changement d'habitude de vie, de situation ou de domicile), une désorganisation survient et frappe d'abord le plus haut étage évolutif. Celle-ci ne s'arrête, dans son trajet contre-évolutif, que lorsqu'elle rencontre un palier solide d'organisation, naturellement moins évolué [15]. Le sujet âgé peut alors basculer rapidement dans la dépression, ou se réfugier dans la régression qui traduit un repli sur des positions fortes laissées en cours de route pour se réorganiser et se remobiliser.

Les événements de vie, subis par l'individu, jouent tout au long de l'existence un rôle fondamental ; ils modèlent dès l'enfance la personnalité du sujet expliquant certaines failles ; ils permettent de comprendre l'origine d'une fragilité affective ou l'existence d'une susceptibilité particulière à certaines situations de la vie courante. Chez le dépressif âgé, comme chez le dément, l'étude de la biographie confirme ce fait (Persson et Skoog, 1996 ; Clément). Depuis Freud (*Deuil et mélancolie*), on connaît parfaitement l'effet des pertes en général sur l'induction des états dépressifs ; le deuil qui en résulte peut être amplifié par un processus similaire non encore totalement résolu (décès successifs sur une courte période de plusieurs proches...).

Or, ces situations sont fréquemment rencontrées chez le vieillard, expliquant pour une part la fréquence des dépressions rencontrées à cette époque de l'existence.

Ainsi, l'environnement constitue un facteur déterminant dans l'équilibre psychique et somatique du sujet âgé. Son inadéquation avec les capacités du sujet peut être un facteur de décompensations ; il augmente le degré de vulnérabilité de la personne, d'où la mise en place d'un véritable cercle vicieux.

Facteurs somatiques de vulnérabilité du sujet âgé

La vieillesse est un temps d'affaiblissement biologique et anatomique. En effet, le processus de vieillissement entraîne une déplétion des systèmes monoaminergique, peptidergique et neuro-endocrinien. La diminution naturelle des sécrétions hormonales et des substances somatotropes se traduit par un déséquilibre dynamique du processus construction/élimination. Il s'y ajoute un infléchissement du potentiel neuronal qui réduit les performances mnésiques et intellectuelles. Quant aux modifications immunitaires, elles sont responsables d'une moindre résistance aux agressions pathogènes. Enfin, les pathologies dégénératives et vasculaires cérébrales (surtout celles à localisation frontale gauche ou celles localisées à l'extrémité proximale gauche du noyau caudé) sont responsables de 50 % de décompensations dépressives [8].

Ces affections ont pour conséquence un ensemble d'empêchements et d'insatisfactions qui affectent le plaisir de vivre. Pour exister, la personne âgée va tenter, pour s'adapter à la situation de stress et pour assurer la permanence de la relation avec l'entourage, de mobiliser des enveloppes de suppléance qui sont l'autoritarisme, le radotage, l'égoïsme, la méticulosité, la rigidité, les plaintes somatiques. Elle peut aussi utiliser des comportements dérivatifs sous forme de lecture, d'écriture, grâce auxquels elle peut mettre en mots ses expériences émotionnelles [18].

Malheureusement, dans la crise de défaillance psychique, elle ne parvient pas immédiatement à trouver un mode d'ajustement satisfaisant et, malgré les tentatives pour se cramponner à son univers plus fermé et plus rétréci, ses efforts d'adaptation deviennent plus inadéquats, suscitant ainsi une angoisse accompagnée d'un ébranlement de tout l'organisme. Pour échapper aux stimuli négatifs, elle va fonctionner avec ce qu'elle a de stable, d'habituel, tout en rétrécissant considérablement son champ de conscience afin de dépenser le minimum d'énergie psychique. La vulnérabilité est le résultat de l'échec de ces efforts de réparation des blessures narcissiques et d'adaptation au milieu. Elle peut ainsi être responsable de décompensations thymiques, notamment de l'apparition de dépressions graves ou de comportements suicidaires.

RÔLE DES TROUBLES THYMIQUES DANS L'APPARITION D'UNE VULNÉRABILITÉ CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Dépression et vulnérabilité

Le sujet âgé dépressif reste vulnérable aux complications somatiques (décubitus, dénutrition, escarres et phlébites) consécutives à l'immobilisation prolongée et à l'anorexie habituellement associées aux troubles dépressifs. L'évolution de la dépression est également émaillée plus souvent de rechutes à l'occasion des nombreux événements douloureux de la vie (séparations, deuils, changements de domi-

ciles, hospitalisations), rendant le sujet plus vulnérable à la détresse et donc aux comportements suicidaires.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que la dépression est souvent associée ou précède fréquemment la survenue d'une démence [2, 12, 13, 14, 5]. Kral et al. (1991) ont ainsi constaté qu'à un an, dix-huit parmi vingt-deux personnes âgées souffrant d'une dépression pseudo-démentielle avaient développé une démence de type Alzheimer. Les mêmes auteurs (1992) ont rapporté que, durant une période de huit ans, 89 % de sujets âgés dépressifs étaient devenus des déments.

D'autres études [2] ont mis également en évidence une élévation du taux de mortalité chez les sujets âgés dépressifs. Cette mortalité est imputable aux complications immédiates de l'état dépressif (infections urinaires, infections pulmonaires, embolies pulmonaires) et à distance à la détérioration habituelle de l'état général qu'occasionnent les états dépressifs. En effet, des problèmes somatiques sévères et nouveaux surviennent chez 20 % des sujets âgés dépressifs dans l'année suivant le début des troubles [2].

Troubles bipolaires et vulnérabilité

Les accès maniaques du sujet âgé sont facteurs de risques somatiques importants (fractures du col du fémur, entorses, traumatismes crâniens, déshydratation) consécutifs à l'agitation et au délire qui les accompagnent. Il est par ailleurs admis que les troubles bipolaires d'apparition tardive en particulier ont un potentiel non négligeable d'évolution vers la démence [11, 20, 21]. Enfin, les patients souffrant de troubles bipolaires anciens semblent être victimes d'une mortalité accrue [21].

CONCLUSION

La vulnérabilité du sujet âgé est un état de faiblesse physique et mentale liée à l'évolution naturelle de l'individu, son intensité variant en fonction de l'histoire médico-psychologique de chacun. Le syndrome de vulnérabilité est le résultat de l'échec d'adaptation aux modifications du Moi et du milieu.

Le débordement du sujet âgé par l'anxiété et la souffrance occasionne des troubles thymiques dont la dépression est l'affection la plus fréquente. Pour améliorer les conditions de vie des personnes âgées dont le nombre augmente progressivement, il est important de tenir compte de cette vulnérabilité dans l'amélioration des cadres de vie et dans la prise en charge médicale, psychologique et sociale. La lutte contre le suicide du sujet âgé nécessite que l'on pose la question de sa vulnérabilité à la dépression.

Inversement, les troubles bipolaires sont responsables d'une fragilité notable du sujet âgé aux accidents de décubitus, aux fractures et aux infections. La surveillance de plusieurs cohortes a noté une plus grande tendance à l'évolution vers une démence habituellement de type Alzheimer.

La détection des troubles thymiques et leur traitement adéquat constituent de ce fait une démarche de prévention majeure portant sur la santé globale du sujet âgé.

RÉFÉRENCES

- 1 Bouissou J. Visuo-motricité, vieillissement, vulnérabilité [thèse]. Bordeaux : Université 2 ; 1997.
- 2 Buntinx F, Kesler A, Bejers J, Knottnerus A. Is depression in elderly people followed by dementia ? A retrospective cohort study based in general practice. *Age Ageing* 1996 ; 25 : 231-3.
- 3 Deniker P, Olié JP. Dérèglements de l'humeur. États dépressifs et maniaques. In : Deniker P, Lempérière Th, Guyotat J, Eds. *Précis de psychiatrie clinique*. Paris, Milan, Barcelone, Mexico : Masson ; 1990. p. 105-30.
- 4 Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly. A five-to-seven year follow-up. *J Am Geriat Soc* 1991 ; 39 : 581-3.
- 5 Clément JP, Paulin S, Léger JM. Le risque démentiel de la dépression du sujet âgé. *Année Gérologol* 1997 ; 4 : 67-78.
- 6 Clément JP, Paulin S, Léger JM. Troubles de l'humeur. In : Léger JM, Clément JP, Wertheimer J, Eds. *Psychiatrie du sujet âgé*. Paris : Flammarion ; 1999. p. 112-28.
- 7 Copeland JRM. Épidémiologie de la dépression du sujet âgé en Europe de l'Ouest. In : Camus V, Schmitt L, Eds. *La dépression*. Paris : Serdi Edition ; 2001. p. 13-24.
- 8 Freud S. *Essais de psychanalyse*, 2^e éd. (1975). Paris : Petite Bibliothèque Payot ; 1920.
- 9 Gabriel E. L'importance clinique du concept de vulnérabilité. *Ann Méd Psychol* 1994 ; 152, 1 : 78-80.
- 10 Gasquet I. Épidémiologie des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent. In : Lempérière Th, Ed. *La dépression avant 20 ans*. Paris : Acanthe Masson ; 1998. p. 29-39.
- 11 Kraepelin E (1921). *Maniac depressive insanity and paranoïa*. Salem : Ayer Company ; 1987.
- 12 Kral VA. Depression pseudodementia and senile dementia of Alzheimer type. A pilot study. *Nervenartz* 1982 ; 53 : 284-6.
- 13 Kral VA. The relationship between senile dementia (Alzheimer type) and depression. *Can J Psychiatr* 1983 ; 28 : 304-6.
- 14 Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up depression pseudodementia of the age. *Can J Psychiatr* 1989 ; 34 : 445-6.
- 15 Mary P. *Les mouvements individuels de vie et de mort*, 2^e éd. Paris : Petite Bibliothèque Payot ; 1979.
- 16 Messy J. *La personne âgée n'existe pas*. Paris : Rivage/Psychanalyse ; 1992.
- 17 Péruchon M. *Le déclin de la vie psychique*. Paris : Dunod ; 1994.
- 18 Quinodoz D. Vieillir : appauvrissement ou enrichissement. *Tout perdre sans se perdre*. *Psychothérapies* 1991 ; 1 : 27-32.
- 19 Quinodoz D. Le travail de vieillir. *Information Psychiatr* 1994 ; 70, 4 : 319-28.
- 20 Roth M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci* 1955 ; 101 : 281-301.
- 21 Schulman KI, Tohen M, Satlin A, et al. Mania compared with unipolar depression in old age. *Am J Psychiatr* 1992 ; 149 : 341-5.
- 22 Snowdon J. A retrospective case-note study of bipolar disorder in old age. *Br J Psychiatr* 1991 ; 158 : 485-90.
- 23 Soulairac A, et al. Chronicité du trouble mental (essai d'étude dynamique). *Évolution Psychiatr* 1966 ; 31, 4 : 787-847.
- 24 Thomson-Renault A. Une théorie pulsionnelle du vieillissement. *Information Psychiatr* 1994 ; 70, 4 : 329-35.
- 25 Weissman MM, Leaf PJ, Tichler GL, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988 ; 18 : 141-53.

Plainte mnésique, trouble cognitif léger et maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel

Bruno Dubois, Yves Agid

Fédération de neurologie, Inserm, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Résumé

La plainte mnésique est un trouble subjectif, fréquent au cours du vieillissement normal puisqu'il touche jusqu'à 50 % des sujets âgés de plus de 55 ans. Elle témoigne le plus souvent d'une diminution des ressources attentionnelles, pénalisant les capacités d'enregistrement des informations ou de leur récupération. Ce déficit attentionnel a des répercussions notables dans la vie quotidienne où, en raison de sollicitations multiples, il faut savoir diviser son attention, activer sa mémoire de travail et résister aux interférences. D'autres facteurs que le seul vieillissement peuvent aussi participer à ces difficultés attentionnelles : l'humeur dépressive, l'anxiété, les préoccupations personnelles, les troubles du sommeil, les médicaments (notamment les benzodiazépines ou les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques...), voire un état de santé précaire ou une hypothyroïdie. Dans tous ces cas, la performance dans les tests de mémoire est cependant normale lorsque l'on prend soin de contourner l'étape attentionnelle. Il faut donc retenir que l'existence d'une plainte mnésique ne permet pas de préjuger d'une affection cérébrale sous-jacente et que ni son intensité ni sa qualité n'ont de valeur d'orientation étiologique.

LA PLAINTÉ MNÉSIQUE : UN PHÉNOMÈNE BANAL AU COURS DU VIEILLISSEMENT

La plainte mnésique est un trouble subjectif, fréquent au cours du vieillissement normal puisqu'il touche jusqu'à 50 % des sujets âgés de plus de 50 ans [13]. Des études plus récentes ont montré que la fréquence de la plainte mnésique augmente avec l'âge et que 15 à 25 % des sujets âgés se plaignent d'oublis fréquents. En fait, la plainte mnésique relève de mécanismes variés et recouvre des situations très différentes. Elle témoigne le plus souvent d'une diminution des ressources attentionnelles, pénalisant les capacités d'enregistrement des informations ou de leur récupération. Le déficit attentionnel peut s'observer au cours du vieillissement normal [1], d'un état dépressif ou anxieux, d'un trouble du sommeil (syndrome d'apnée du

sommeil), de pathologies générales ou endocriniennes (hypothyroïdie) ou d'un trouble iatrogène (benzodiazépines, médicaments anticholinergiques...). Le déficit attentionnel a des répercussions notables dans la vie quotidienne où, en raison de sollicitations multiples, il faut savoir diviser son attention, activer sa mémoire de travail et résister aux interférences. La performance dans les tests de mémoire est alors normale si l'on prend soin de contrôler l'étape d'enregistrement de l'information. Dans certains cas cependant, la plainte mnésique est en rapport avec une affection cérébrale organique, aux premiers rangs desquels la maladie d'Alzheimer (MA) qui altère les réseaux neuronaux impliqués dans la mise en mémoire ou dans le stockage des informations. Dans ce cas, ce n'est plus l'enregistrement de l'information qui est perturbée mais bien la capacité de mise en mémoire, c'est-à-dire la capacité à construire des traces mnésiques stables et récupérables. Il y aura donc une baisse objective des performances dans les tests de mémoire. Cette éventualité n'est cependant pas la plus fréquente puisque la prévalence de la MA est bien moins élevée que celle de la plainte mnésique. Cela étant, ce risque justifie la pratique d'un bilan complémentaire au moindre doute.

CONCEPT DE TROUBLE COGNITIF LÉGER : INTÉRÊT ET LIMITES

Si le syndrome amnésique constitue l'élément central des troubles cognitifs de la MA, le diagnostic de cette affection ne doit être porté que lorsque le patient a atteint le stade de la « démence », défini par un déficit de la mémoire épisodique et d'une autre fonction cognitive (aphasie, apraxie, agnosie, troubles des fonctions exécutives) suffisamment sévère pour entraîner une perte d'autonomie dans la vie quotidienne, professionnelle ou sociale. Les critères diagnostiques de la MA (NINCDS-ADRDA) ne permettent pas de faire un diagnostic plus précoce de l'affection, c'est-à-dire à un stade précédant celui de la démence. Or, les troubles cognitifs apparaissent bien avant et s'installent progressivement sur des mois, voire des années, [2, 19] et l'histoire naturelle de la maladie est maintenant bien connue. Les troubles de la mémoire sont les premiers signes [7] reflétant l'atteinte des formations hippocampiques. Ils s'accompagnent secondairement d'une atteinte des fonctions instrumentales (apraxie, agnosie, aphasie) qui reflète la diffusion des lésions au néocortex associatif.

Peut-on, au stade de déficit mnésique isolé, poser un diagnostic aussi lourd que celui de la maladie d'Alzheimer ? Peut-on faire la distinction entre les troubles de la mémoire liés à la MA et ceux liés à une autre affection neurologique ou voire au simple vieillissement cérébral ?

Pour tenter d'apporter des éléments de réponse, il faut revenir sur le concept du *mild cognitive impairment* (MCI) ou trouble cognitif léger. Le concept de trouble cognitif léger a été proposé pour définir un état plus déficitaire que celui attendu

pour l'âge et pour le niveau socioculturel du sujet, mais pas suffisamment sévère pour réaliser un état démentiel [5, 17]. Le concept de MCI repose sur l'idée d'une continuité entre le vieillissement cognitif normal et la démence. Il ne présuppose pas un mécanisme étiologique sous-jacent. Dans ces conditions, l'hypothèse de continuité cognitive est difficilement applicable. En effet, le MCI ainsi défini regroupe des entités aussi variées que des troubles de nature fonctionnelle (liés à une cause métabolique par exemple) ou des déficits mnésiques authentiques associés à l'atteinte des structures temporales internes, comme au cours de la MA débutante. Si ce concept de continuité cognitive est cohérent avec l'histoire naturelle de la MA, il ne peut s'appliquer à l'ensemble du MCI.

Bien qu'il ne permette pas de porter un diagnostic étiologique, le concept de MCI présente cependant l'intérêt de fournir un cadre pour l'identification et le suivi des patients présentant un déficit cognitif léger. Les différentes études de suivi de cohorte de ces patients ont prouvé la pertinence de ce concept. Ils ont en effet un risque majeur de développer ultérieurement une démence. Ce risque est évalué entre 10 et 15 % par an, alors qu'il n'est que de 1 à 2 % chez des sujets normaux du même âge [17]. Au terme de 6 ans de suivi, 80 % des patients initialement MCI ont développé une démence [18]. Cette tendance évolutive conduit à se poser la question de savoir si le MCI correspond à un groupe à risque de démence ou s'il n'est que le reflet d'une MA débutante, identifiée précocement avant le stade de la démence. C'est pour répondre à cette question que Petersen et al. [18] proposent l'éclatement du MCI en trois entités : 1) le MCI amnésique, défini par un déficit mnésique isolé, qui correspond aux patients ayant un risque d'évoluer vers une MA ; 2) le MCI avec déficits cognitifs multiples (*multiple domains slightly impaired*) qui pourrait, lui, évoluer de façon variable, soit vers une démence vasculaire, soit vers une MA, ou rester relativement stable ; 3) le MCI défini par le déficit d'un seul domaine cognitif (langage, domaine visuo-spatial...) et qui peut évoluer, en fonction du déficit observé, vers une démence fronto-temporale, une aphasia progressive primaire ou une démence à corps de Lewy...

Un des mérites de cette classification est de reconnaître qu'il est possible d'identifier précocement les processus démentiels. Cette réalité clinique est bien admise en France où le diagnostic de démence fronto-temporale peut être retenu devant des modifications comportementales ou un syndrome dysexécutif isolé sans démence à proprement parler. Il en est de même pour les démences sémantiques. Il nous semble en effet préférable de chercher à définir, parmi ces patients ayant des troubles cognitifs légers, ceux qui présentent les symptômes évocateurs de MA. La démarche médicale n'est-elle pas de chercher toujours à identifier la maladie responsable du syndrome ? N'est-ce pas la maladie elle-même qu'il faut chercher à soigner ? Si tel est le cas, il serait préférable de substituer au concept de MCI, qui est général et peu spécifique, celui de maladie d'Alzheimer au stade prédémentiel (« MA-PD »)

[3]. Cela revient à chercher à définir les critères diagnostiques de la MA au stade prédéméntiel, même si le diagnostic peut être difficile à ce stade lorsque les lésions sont encore restreintes aux régions temporales internes [15, 19].

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OU MALADIE D'ALZHEIMER AU STADE PRÉDÉMENTIEL

Comment faire le diagnostic de MA au stade prédéméntiel ? Il n'y a pas de marqueur biologique fiable. Si une étude récente indique que le dosage combiné des taux de bêta-amyloïde 1-42 et de protéine tau dans le liquide céphalorachidien augmente sensiblement les capacités de discrimination de la maladie d'Alzheimer (Hulstaert, 1999), ces techniques nécessitent une ponction lombaire et n'ont pas démontré cette sensibilité au stade prédéméntiel.

L'imagerie cérébrale pourrait être plus utile pour la détection précoce de la maladie d'Alzheimer. Fox et al. [6] ont montré que la diminution du volume hippocampique mesurée par imagerie par résonance magnétique (IRM) peut précéder l'apparition des troubles cognitifs chez des sujets à risque génétique (MA familiale autosomique dominante). La valeur prédictive de l'atrophie hippocampique ou para-hippocampique sur le risque de développement de démence a été retrouvée dans plusieurs études [9, 23]. En outre, l'IRM fonctionnelle a mis en évidence un dysfonctionnement hippocampique chez des sujets âgés présentant un déficit mnésique qui ressemble à celui observé dans la MA débutante [20]. Les patients ayant une maladie d'Alzheimer débutante se distinguent également des sujets âgés normaux en scintigraphie cérébrale par l'existence d'une hypoperfusion dans la région hippocampo-amygdalienne [11]. La valeur diagnostique de ces méthodes d'imagerie n'est pas encore suffisamment précise et valide pour les utiliser en pratique. Ces résultats sont cependant cohérents avec les données de la pathologie qui impliquent les structures temporales internes, en particulier le cortex entorhinal et l'hippocampe, lors des étapes initiales de l'affection [2]. En étudiant le taux de progression de l'atrophie hippocampique en IRM, Jack et al. [10] ont montré que celle-ci était similaire tout au long de l'évolution du vieillissement vers le MCI puis vers la démence, ce qui permet de considérer le statut du MCI amnésique comme une étape prédéméntielle de la MA.

Ces nouvelles approches biologiques et par imagerie cérébrale doivent être considérées comme des méthodes d'appoint pour un diagnostic qui reste essentiellement clinique, reposant avant tout sur l'analyse du déficit cognitif. Compte tenu du rôle des structures temporales internes dans la mémoire à long terme, ce sont les troubles de la mémoire épisodique qui caractérisent les premiers stades de la MA. Un déficit du rappel différé d'une liste de mots, de phrases ou de séries d'objet est le prédicteur le plus fiable de la MA-PD [14, 21]. Ce déficit de mémoire est non seulement pré-

coce, il est aussi sévère même dans les premiers stades et comparable à celui observé dans les stades avérés de la MA [17, 22]. Le déficit mnésique doit être considéré comme un élément diagnostique plus puissant que la mesure de l'atrophie temporale interne [12, 23].

Le stade prédéméntiel de la MA se caractérise donc par un syndrome amnésique. Mais comment distinguer, parmi les patients se plaignant de leur mémoire ou présentant une diminution objective de leurs performances mnésiques, ceux qui ont une MA de ceux pour lesquels le dysfonctionnement mnésique reflète un autre mécanisme étiologique ? Les arguments de réponse reposent sur l'analyse même du déficit de la mémoire. Pour cela, il est impératif d'utiliser des épreuves qui permettent d'évaluer les différentes étapes de la mémorisation (encodage, consolidation et récupération) afin d'analyser à quel niveau se situe le dysfonctionnement (*tableau I*). Le déficit de la mémoire observé dans la MA-PD est principalement dû à un trouble de la consolidation de l'information (atteinte hippocampique). Ainsi, si on met en évidence une diminution de performance en rappel différé, il faut, pour affirmer qu'il s'agit d'un défaut de consolidation (véritable syndrome amnésique), éliminer les autres mécanismes : trouble de l'encodage par défaut d'enregistrement des informations lié à un trouble attentionnel ; trouble de la récupération des informations stockées par défaut de stratégies de récupération des informations pourtant correctement stockées. Les tâches qui comprennent une vérification de l'encodage initial et une mesure de rappel libre et indicé (l'indice étant présenté lors de l'étape d'encodage) offrent les moyens de faire cette analyse qualitative du déficit mnésique. Il a été ainsi possible de définir le profil des troubles de mémoire de la MA-PD [22] : 1) effondrement des performances en rappel libre ; 2) aide insuffisante de l'indication ; 3) performance affaiblie en rappel total (libre + indicé) ; 4) nombre

Tableau I. Les trois processus mnésiques à évaluer devant un déficit en rappel libre.

1. Encodage

Il est perturbé lors des troubles attentionnels comme au cours de :

- la dépression
- les états confusionnels
- les médicaments : benzodiazépines, anticholinergiques, etc.

2. Consolidation

Elle est perturbée à la suite des lésions hippocampiques (ou du circuit de Papez) comme dans :

- le syndrome de Korsakoff
- les encéphalites limbiques, herpes simplex, etc.
- la maladie d'Alzheimer

3. Récupération

Elle est perturbée en cas de dysfonctionnement exécutif, comme dans :

- la démence fronto-temporale ou sous-cortico-frontale
 - la dépression
 - le vieillissement normal (?)
-

important d'intrusions en rappel indicé (la réponse fournie n'appartient pas à la liste apprise) ; 5) présence de fausses reconnaissances. Cette configuration que nous avons décrite sous le nom de « syndrome amnésique hippocampique » diffère de celle observée lors du vieillissement normal ou dans les troubles fonctionnels [16, 22], pour lesquels le rappel libre est nettement moins affaibli et le rappel total – après indigage – est normal ou quasi normal. En revanche, ce profil est similaire à celui observé dans les cas de MA au stade de démence [16, 22]. Pour ces raisons, il nous semble possible de reconnaître le déficit mnésique spécifique de la maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel et donc d'identifier la maladie sur la base d'un examen neuropsychologique. D'autres éléments neuropsychologiques seraient pertinents, comme la diminution de l'attention sélective et de la vitesse de traitement de l'information qui pourraient constituer des indicateurs précoces d'un risque de démence [4].

C'est pour vérifier la valeur prédictive respective des marqueurs biologiques, des données IRM et des performances neuropsychologiques (mnésiques, attentionnelles et linguistiques) qu'une large étude nationale (l'étude PRE-AL) a été récemment initiée, avec le soutien des Laboratoires Servier. Trois cent patients MCI seront recrutés dans 15 centres. Chaque patient sera soumis à une large batterie d'inclusion associant de nombreux tests neuropsychologiques, une IRM pour biométrie des structures temporales internes, un protocole IRM de diffusion, de perfusion et d'activation, un SPECT et une étude des marqueurs biologiques. Un suivi régulier, semestriel, permettra de connaître l'évolution de ces patients et d'identifier a posteriori les marqueurs les plus pertinents pour prédire une évolution vers la MA. Il devrait être alors possible, dans l'avenir, de reconnaître les patients atteints de MA au stade prédéméntiel à partir des résultats de l'étude PRE-AL. Savoir poser un diagnostic à ce stade permettra de mesurer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques à un stade où agir sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie prend tout son sens.

RÉFÉRENCES

- 1 Craik FIM, Anderson ND, Kerr SA, Li KZH. Memory changes in normal ageing. In : Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN, Eds. Memory disorders. Chichester : Wiley ; 1995. p. 211-42.
- 2 Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, Ghzali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1158-65.
- 3 Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease [Editorial review]. *Curr Opin Neurol* 2000 ; 13 : 367-9.
- 4 Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, Orgogozo JM, Dartigues JF. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998 ; 121 : 135-41.
- 5 Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly : predictors of dementia. *Neurology* 1991 ; 4 : 1006-9.

- 6 Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, Rossor MN. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 1996 ; 119 : 2001-7.
- 7 Hodges J. The amnesic prodrome of Alzheimer's disease. *Brain* 1998 ; 121 : 1601-2.
- 8 Hulstaert F, Blennow K, Ivanoim A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (42) and tan levels in CSF. *neurology* 1999 ; 52 (8) : 1555-62.
- 9 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999 ; 52 : 1397-403.
- 10 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000 ; 5 (4) : 484-9.
- 11 Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998 ; 50 : 1563-71.
- 12 Laakso MP, Hallikainen M, Hanninen T, Partanen K, Soininen H. Diagnosis of Alzheimer's disease : MRI of the hippocampus vs delayed recal. *Neuropsychologia* 2000 ; 38 : 579-84.
- 13 Lowenthal PM, Berrman PL, Buehler JA et al. Aging and mental disorders : a social psychiatric study. San Francisco (CA) : Jossey-Bass ; 1967.
- 14 Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994 ; 44 : 1427-32.
- 15 Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 397-405.
- 16 Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early. Alzheimer's disease. *Neurology* 1994 ; 44 : 867-72.
- 17 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-8.
- 18 Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 1985-92.
- 19 Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 1395-1402.
- 20 Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 466-72.
- 21 Tierney MC, Szalay JP, Snow WO, Fisher RH, Nores A, Nadon G. Predictor of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients : a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996 ; 46 : 661-5.
- 22 Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van Der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B. Sensitivity to semantic cuing : an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 ; 13 : 38-46.
- 23 Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, Jolles J, Jonker C. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects. *J Neurol* 1999 ; 246 : 477-85.

Le patient vulnérable dans le système de santé actuel

Hannes-B. Stähelin

Clinique gériatrique universitaire, hôpital cantonal, Bâle, Suisse

Résumé

Lorsqu'on s'interroge sur ce qu'est un patient vulnérable, il apparaît évident que la fragilité sous-tend la vulnérabilité ; cependant, au-delà de la fragilité physique, d'autres facteurs générateurs de dépendance caractérisent également le patient vulnérable. En se fondant sur la théorie de la co-évolution biologique et culturelle, on peut postuler que l'influence d'origine génétique qui s'exerce sur le phénotype diminue progressivement avec l'avancée en âge, alors que les facteurs culturels deviennent de plus en plus importants. Ainsi, il se produit une augmentation de l'incidence des maladies chroniques influencées par le mode de vie, l'alimentation et l'exposition à un environnement délétère, mais, parallèlement, les facteurs psychosociaux tels que le rôle dans la société, le sexe ou l'éducation jouent également un rôle de plus en plus important. La propension d'un individu ou d'un groupe d'individus à devenir vulnérable dépend tout à la fois des conditions économiques, de l'emploi, de l'accès aux soins de santé, de la disponibilité de services publics, mais aussi du soutien technologique. Dans notre société, l'accès aux soins est hautement dépendant du concept de maladie. Selon que l'incapacité liée à l'âge est considérée comme un processus pathologique ou comme une conséquence naturelle du vieillissement, source de handicaps, sa prise en charge relèvera de stratégies différentes. L'allongement considérable de la durée de vie, par la fragilité, les dysfonctions chroniques et les handicaps qui en découlent, a radicalement modifié les besoins en matière de soins de santé. Or, le système de soins actuel n'en demeure pas moins conceptuellement fondé sur le modèle qui était en vigueur au cours de la première moitié du XX^e siècle. Les nouvelles exigences en matière de système de santé doivent s'appuyer sur un certain nombre de paramètres de qualité tels que l'efficacité et l'économie, l'accès aux services, l'efficacité, l'équité et l'acceptabilité sociale, tout en répondant aux besoins de l'ensemble de la communauté. Toutefois, certains problèmes inhérents à notre système de santé entravent fortement la réalisation de ces objectifs. Dans le même temps, l'efficacité des traitements prolonge l'espérance de vie et contribue ainsi à accroître de plus en plus le nombre des patients vulnérables. Sont tout particulièrement exposés à ce risque les patients atteints de démence et les personnes qui assurent leur prise en charge. La comparaison des différents systèmes de santé européens montre que les stratégies de gestion varient d'une communauté à l'autre. De plus, les conditions socio-économiques influent sur le mode de prise en charge choisi. Si l'on analyse qui prodigue les soins, il apparaît clairement que les femmes sont par-

ticulièrement vulnérables, car ce sont elles qui assument l'essentiel des soins et elles encourrent un risque important de devenir elles-mêmes des patientes. Le patient vulnérable est quelqu'un qui est physiquement, psychiquement, socialement et économiquement dépendant. Par des mécanismes d'optimisation et de compensation sélectives, il est possible de prévenir ce risque élevé de vulnérabilité. Les soins gériatriques ont non seulement pour objectifs de restaurer et maintenir l'autonomie des patients, mais aussi de procurer le soutien et la protection nécessaires à ceux qui en ont besoin.

Dans une société qui accorde une importance absolue à l'autodétermination et à l'autonomie, les individus qui ne sont plus en mesure de faire preuve de ces qualités sont vulnérables. Cela devient encore plus patent lorsqu'ils tombent malades. L'évolution démographique, caractérisée par un accroissement de la durée de vie allant de pair avec une fragilité accrue, est l'une des principales forces exposant les individus au risque de devenir des patients vulnérables. Cela peut être illustré par la vue commune qui attribue une certaine valeur à une année de la vie d'une personne. Dans une analyse schématique de la valeur d'une année de vie publiée dans un document de la Banque Mondiale [22], ladite valeur atteint son pic entre les âges de vingt et trente ans, mais n'atteint plus que le quart de celui-ci à l'âge de 90 ans. Ainsi, la volonté d'investissement diminue parallèlement. Or, les besoins en matière de soins de santé augmentent clairement avec l'avancée en âge, alors même que la capacité à mener une vie indépendante et autonome diminue en proportion inverse. À l'âge de 85 ans, entre un tiers et la moitié des individus nécessitent une assistance quotidienne sous une forme ou sous une autre [1]. Cette population peut être désignée comme étant le groupe des personnes âgées fragiles [14]. Il est intéressant d'analyser les facteurs déterminant la situation des sujets âgés et très âgés au sein de notre société.

LE CONCEPT DE CO-ÉVOLUTION BIOLOGIQUE ET CULTURELLE

D'un point de vue évolutionniste, on peut considérer que le statut de l'homme n'est que partiellement déterminé par ses gènes [3]. Le contrôle exercé par les gènes aux stades avancés de la vie ne vise plus à assurer la capacité reproductrice et revêt donc une moindre importance chez le sujet âgé. Cela se traduit par une vulnérabilité accrue aux facteurs exogènes, une moindre résistance aux forces allostatiques [17] et un nombre croissant de dysfonctions organiques. Cela étant, les sujets parvenus à un âge très avancé pourraient représenter un sous-groupe d'individus ayant survécu plus longtemps en raison d'un profil génétique favorable [4] (*figure 1*). Selon le concept proposé par Feldman et Laland [6] et par Baltes [3], le facteur culturel constitue la principale force venant compenser la perte de fonction et permettant d'optimiser les fonctions existantes. Cela permet à l'individu d'atteindre un âge avancé tout en conservant un état de santé relativement satisfaisant. Les personnes atteintes de

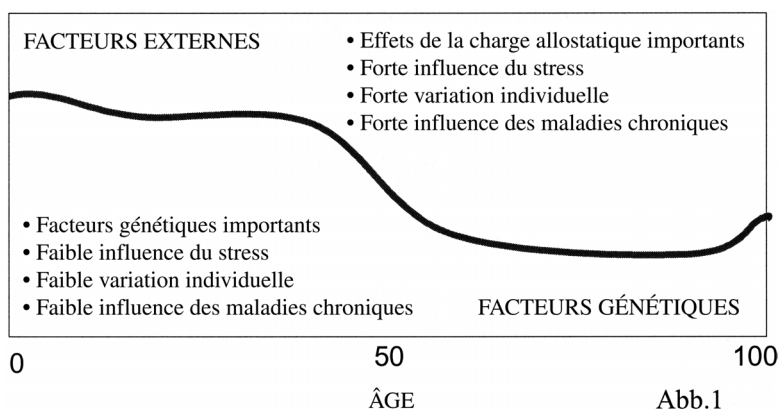


Figure 1.

pathologies chroniques, vivant dans des conditions socio-économiques défavorables, n'ayant pas accès aux technologies et, donc, moins aptes à compenser leur perte de fonction ou à optimiser leurs fonctions déficientes deviennent des patients vulnérables. L'évolution démographique, caractérisée par une augmentation considérable de la population des individus âgés et très âgés, avec la morbidité qui en découle, génère dès lors une demande de soins plus aiguë que jamais.

NOTRE SYSTÈME DE SANTÉ EST-IL ADAPTÉ À CES NOUVELLES DEMANDES ?

Notre système de santé actuel est fondé sur l'expérience acquise au cours de la première moitié du XX^e siècle, marquée par une mortalité infantile élevée, un haut niveau de morbidité de mortalité par maladies infectieuses tout au long de l'âge d'adulte et une capacité relativement faible à traiter les affections chroniques. Le développement des moyens technologiques modernes s'est révélé d'une extrême efficacité pour traiter les pathologies infectieuses et prévenir les décès prématurés liés aux affections dégénératives chroniques telles que l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, le diabète, et avec un moindre succès, le cancer (*figure 2*). Cependant, ces moyens ne sont pas adaptés aux nouveaux besoins d'une société en train de vieillir. Plus grave encore, l'augmentation accélérée des dépenses de santé a été et demeure aujourd'hui encore largement imputée au nombre de plus en plus élevé de personnes âgées [18]. Cela ne fait qu'accroître la volonté exprimée de réduire les ressources allouées à ce segment de la population. Ainsi, des facteurs biologiques et sociaux, mais aussi économiques contribuent à vulnérabiliser cette couche de la

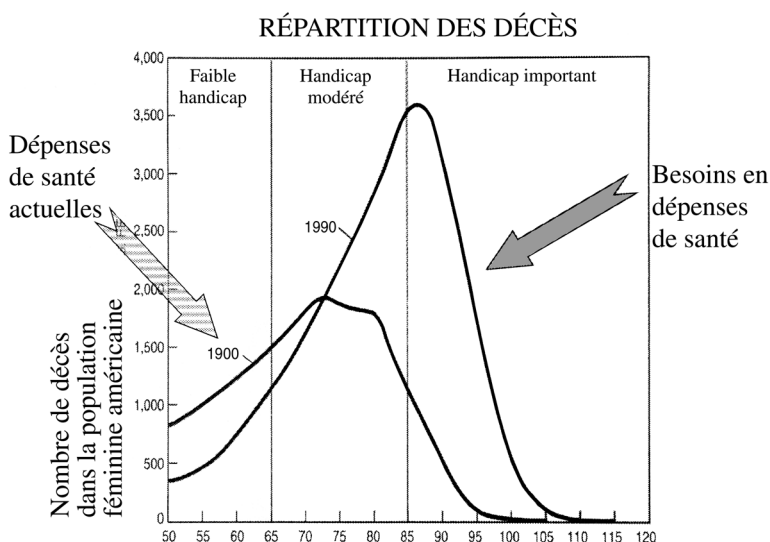


Figure 2.

population. Fort heureusement, dans les milieux économiques éclairés (qui n'englobent pas encore la communauté médicale, laquelle profite de l'ancien système), il est de plus en plus clairement admis que l'explosion des dépenses de santé est imputable aux innovations médico-techniques et non à l'expansion de la population âgée proprement dite [15] (*figure 2*).

LA COMPRESSION DE LA MORBIDITÉ ET DE LA MORTALITÉ

Nous disposons aujourd'hui d'un certain nombre de données montrant que les progrès accomplis au cours des dernières décennies ont, en fait, déplacé le risque de devenir un patient vulnérable vers les tranches d'âges supérieures. Cette observation semble en accord avec la compression de la morbidité et la mortalité prédite par Fries. Cela étant, la situation aux États-Unis réalise un tableau plus sombre, caractérisé par une augmentation de la prévalence d'un certain nombre d'affections chroniques, dont l'arthrose, le diabète, les cancers, les accidents vasculaires cérébraux et les affections cardiaques, chez les individus des deux sexes âgés de 70 ans ou plus, si nous comparons les données de 1984 à celles de 1994 [11]. Dans le même temps, une proportion plus faible d'individus se déclare incapable d'accomplir certaines actions physiques, telles que marcher, gravir des marches d'escalier, se redresser ou se pencher. La mise en parallèle de la prévalence accrue des atteintes pathologiques et de la diminution de prévalence des handicaps fonctionnels montre que l'optimisation sélective et les mécanismes compensatoires sont plus efficaces qu'il y a quinze

Tableau I. Évaluation de la qualité en matière de santé.

-
- Efficience et économie
 - Accès aux services
 - Efficacité chez les différents patients
 - Solidarité
 - Acceptabilité sociale
 - Pertinence quant aux besoins de l'ensemble de la communauté
-

ans de cela. Nous sommes ainsi confrontés à un paradoxe dégradation/incapacité qui n'est pas vraiment expliqué par une différence de seuil de diagnostic au cours de cette période relativement courte durant laquelle une population a été étudiée au moyen d'instruments d'évaluation comparables. Il est nécessaire de reconsidérer le paradigme sous-tendant notre conception des soins de santé. La qualité peut être définie selon les critères énoncés par Maxwell en 1984 [12] (*tableau I*). Il est flagrant que certaines difficultés intrinsèques empêchent notre système de santé d'atteindre ces objectifs. Par exemple, s'il est vrai que la concentration et la spécialisation des services augmentent l'efficacité de certaines procédures, cette évolution est, en revanche, peu adaptée à la prise en charge des patients âgés fragilisés par de multiples pathologies associées. Le raccourcissement des durées d'hospitalisation pénalise également les patients âgés atteints de pathologies multiples et qui ont besoin de davantage de temps pour se rétablir, peuvent souffrir de malnutrition et réclament un niveau de soins plus élevé que celui qui leur est actuellement proposé, compte tenu des restrictions économiques actuelles. Le concept de maîtrise des dépenses de santé risque, en outre, de priver de leurs droits fondamentaux les patients âgés souffrant de pathologies multiples et, ce qui constitue probablement l'aspect le plus grave, de diriger en priorité les ressources vers des interventions sélectives de pointe, conformément à l'idée que les innovations médico-techniques qui ne répondent pas nécessairement aux besoins de la communauté dans sa globalité (*tableau I*) et violent le principe d'égalité en matière de soins de santé sont les facteurs à l'origine de l'envolée des coûts. Ainsi, les pièges du progrès médical accentuent encore plus les conséquences négatives. De par leur efficacité, les traitements prolongent l'espérance de vie, mais, en fait, ils ne font que retarder les maladies chroniques sans pour autant les éliminer. La valeur même de la personne âgée est remise en question et, ses besoins en matière de soins de santé mettant en jeu la solidarité entre générations, il s'ensuit un rationnement à la fois explicite et implicite. Le fait de ne plus exercer de contrôle ni d'influence place les personnes âgées dans une position défavorable face à la distribution des ressources.

CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT VULNÉRABLE

Le patient vulnérable est dépendant physiquement, psychiquement, socialement et économiquement. Pour les raisons mentionnées plus haut, les patients âgés sont particulièrement vulnérables. Si nous analysons la population des patients très âgés, la question de l'autodétermination devient d'une importance cruciale. Dans une étude publiée en 1998, il a été possible d'évaluer l'état de santé de la plupart des patients très âgés séjournant en milieu hospitalier [16]. Ces sujets n'étaient guère disposés à sacrifier une large part de leur temps en échange d'une excellente santé, mais les préférences variaient grandement. Les auteurs en ont conclu que la valeur attachée à la santé par les individus très âgés devait être directement appréciée en interrogeant les patients. Il serait toutefois vain de négliger d'autres facteurs importants tels que les stéréotypes liés à l'âge, les préjudices sociaux, etc. Ainsi, la race et le sexe du patient sont deux facteurs qui influent indépendamment l'un de l'autre sur la manière dont les médecins prennent en charge les pathologies chroniques [7].

L'importance qui est aujourd'hui accordée à la médecine fondée sur les preuves a des conséquences négatives pour les patients d'âge avancé, car ces derniers ne sont généralement pas admis dans les essais cliniques. Les patients cancéreux âgés bénéficient moins fréquemment de thérapies spécifiques que les sujets plus jeunes. Leur statut fonctionnel médiocre est la principale cause de l'exclusion thérapeutique de ces patients. Les pathologies associées sont significativement plus fréquentes chez les patients âgés de plus de 70 ans, ce qui démontre, une fois encore, qu'un patient présentant de multiples affections est un patient vulnérable [7, 9].

Un problème particulier est représenté par les patients atteints de démence. Non seulement un sujet dément, de par la nature même de sa maladie, est privé de son autonomie, mais les affections cérébrales dégénératives impliquent également les personnes en charge des soins. La solidarité entre les générations dépend fortement de la culture, de la tradition et de la politique sociale forgée par la communauté. Dans une analyse comparant différents pays, Wiesensale [21] a ainsi constaté que seulement 7 % des Suédois âgés vivent avec leur famille, contre 65 % au Japon. La prise en charge des patients souffrant de démence représente un fardeau particulièrement lourd. Il n'est pas exceptionnel qu'un sujet atteint de démence modérée nécessite près de 400 heures de soins et de suivi plus ou moins effectifs sur une période d'un mois. En prenant conscience de ces défis, nous réalisons que la personne en charge des soins constitue le patient occulte, qui, du fait de cette situation, devient lui aussi un patient vulnérable [10, 23].

LA VULNÉRABILITÉ DU SOIGNANT

Une étude française menée par Attias-Donfut en vue de déterminer par qui sont prodigués les soins a montré que la prise en charge est assurée par des femmes pour

86 % des hommes âgés et 59 % des femmes âgées. S'agissant des hommes, les épouses et les filles se taillent la part du lion (77 %), alors que, dans le cas des femmes âgées, les filles interviennent pour 47 %, les époux et les fils assurant conjointement 37 % de la prise en charge. Dans une étude menée par nous-mêmes en 1985, nous avons clairement établi que les filles et les brus étaient les autres personnes significatives intervenant le plus fréquemment dans la prise en charge des sujets admis en établissements de long séjour. S'agissant des soins à long terme prodigués au domicile, ces derniers étaient assurés par les filles dans 50 % des cas et par le conjoint dans 33 % des cas. C'est pourquoi il apparaît très peu probable que, dans notre société, des volontaires soient enclins à participer activement aux soins au long cours à domicile sans être convenablement rémunérés pour cela.

Les analyses comparatives des systèmes de santé et de l'implication de la famille dans les soins à long terme en Europe font apparaître d'importantes différences. En Suède, les services sociaux sont tenus en haute estime, de même que la participation du conjoint. En Grèce et en Allemagne, en revanche, la famille contribue pour une plus large part. Le Royaume-Uni occupe une position intermédiaire. Observation intéressante, ce sont les obligations imposées par la loi en matière d'assistance qui, en pratique, dictent le fait que celle-ci soit ou non assurée par une famille. L'importance du statut socio-économique est également démontrée par l'observation rapportée par Attias-Donfut, selon laquelle les sujets âgés se situant dans le quartile de revenus inférieur sont amenés nettement plus souvent à vivre avec leurs enfants tout en nécessitant une assistance quotidienne, comparativement aux personnes âgées appartenant au quartile de revenus le plus élevé ; dans ce dernier groupe, les enfants reçoivent 40 % de soutien de la part de leurs parents âgés [2].

Dans une comparaison des dépenses de santé dans différents pays, Reinhardt [15] a montré que le ratio de dépenses demeure relativement constant pour des individus d'âges respectivement inférieur et supérieur à 65 ans, alors que les dépenses individuelles aux États-Unis sont presque trois fois plus élevées (12 000 dollars US *versus* 4 000 dollars US au Royaume-Uni) en 1997. Naturellement, la question se pose ici de savoir quels sont les bénéficiaires indûment privilégiés aux dépens d'autres dont les besoins ne sont pas satisfaits. Ces différences marquées sont étonnantes compte tenu des pourcentages relativement similaires de sujets âgés de 65 ans et plus. Reinhardt souligne toutefois que le pourcentage du PIB affecté aux dépenses de santé de la population âgée de 65 ans et plus varie de 5 % aux États-Unis à un peu moins de 3 % au Royaume-Uni.

CONCLUSION

Il est du devoir des gériatres d'alerter la population sur le fait qu'il est nécessaire de mettre fin au paradigme actuel en matière de soins de santé, dominé par les straté-

gies médico-techniques visant à optimiser les fonctions, pour adopter une approche plus équitable, répondant aux besoins des sujets âgés souffrant de pathologies multiples. Les personnes âgées et très âgées ne peuvent que tirer un profit extrême des interventions socio-économiques et médicales visant à améliorer leur qualité de vie en prévenant la morbidité et la mortalité, contribuant ainsi à la santé globale de la société.

RÉFÉRENCES

- 1 Abelin T, Schlettwein-Gsell D. Behinderungen und Bedürfnisse Betagter. Schweiz Med Wochenschr 1986 ; 116 : 1524-42.
- 2 Attias-Donfut C. The dynamics of elderly support. The transmission of solidarity patterns between generations. Z Gerontol Geriatr 2001 ; 34 : 9-15.
- 3 Baltes PB. On the incomplete architecture of human ontogeny. Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory. Am Psychol 1997 ; 52 : 366-80.
- 4 Corder EH, Basun H, Fratiglioni L, et al. Inherited frailty. ApoE alleles determine survival after a diagnosis of heart disease or stroke at ages 85+. Ann N Y Acad Sci 2000 ; 908 : 295-8.
- 5 Daatland SO. Ageing, families and welfare systems : comparative perspectives. Z Gerontol Geriatr 2001 ; 34 : 16-20.
- 6 Feldman FW, Laland KX. Gene-culture coevolutionary theory. Tree 1996 ; 11.
- 7 Firvida JL, Vinolas N, Munoz M, et al. Age : a critical factor in cancer management. A prospective comparative study of 400 patients. Age Ageing 1999 ; 28 : 103-5.
- 8 Fries M. Aging, natural death, and the compression of morbidity. N Engl J Med 1980 ; 303 : 130-5. 453-7.
- 9 Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med. 1999 ; 341 : 2061-7.
- 10 Kesselring A, Krulik T, Bichsel M, Minder C, Beck JC, Stuck AE. Emotional and physical demands on caregivers in home care to the elderly in Switzerland and their relationship to, nursing home admission. Eur J Pub Health 2001 ; 11 : 267-73.
- 11 Manton KG, Corder L, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations : 1982-1994. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 2593-8.
- 12 Maxwell RJ. Quality assessment in health. Br Med J (Clin Res Ed) 1984 ; 288 : 1470-2.
- 13 Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. Sci Am 1993 ; 268 : 46-52.
- 14 Rozzini R, Frisoni GB, Franzoni S, Trabucchi M. Change in functional status during hospitalization in older adults : a geriatric concept of frailty. J Am Geriatr Soc 2000 ; 48 : 1024-5.
- 15 Reinhardt UE. Commentary : On the apocalypse of the retiring baby boom. Can J Aging 2001 ; 20 Suppl : 192-204.
- 16 Schulman KA, Berlin JA, Harless W, et al. The effect of race and sex on physicians' recommendations for cardiac catheterization. N Engl J Med 1999 ; 340 : 618-26.
- 17 Seeman TE, Singer BR, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of adaptation-allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 2259-68.
- 18 Spillman BC, Lubitz J. The effect of longevity on spending for acute and long-term care. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1409-15.
- 19 Stähelin HB, Bloch F, Schlettwein-Gsell D, Jeker C, Bachi M, Zierath M. The care of elderly patients by their relatives. Soz Präventivmed 1985 ; 30 : 290-311.

- 20 Tsevat J, Dawson NV, Wu AW, et al. Health values of hospitalized patients 80 years or older. HELP Investigators. Hospitalized Elderly Longitudinal Project. JAMA 1998 ; 279 : 371-5.
- 21 Wiesensale S. Global aging and the intergenerational equity issue. The World Ageing Situation, exploring a society for all ages. New York : Economic and Social Affairs United Nations; 2001. p. 99-111.
- 22 World Development Report. Investing in health Oxford : The World Bank ; 1993.
- 23 Zarit SH, Todd PA, Zarit JM. Subjective burden of husbands and wives as caregivers : a longitudinal study. Gerontologist 1986 ; 26 : 260-6.

Vieillir : angoisse ou espérance ?

Janine Chanteur

Professeuse émérite de philosophie à la Sorbonne, Paris, France

Résumé

L'un des paradoxes de nos sociétés développées est l'augmentation constante de l'espérance de vie associée au refus grandissant des conséquences du vieillissement. Celui-ci est représenté le plus souvent comme une catastrophe, un « naufrage », la perspective d'une perte progressive et inexorable des capacités physiques et intellectuelles, un lent adieu aux plaisirs de l'existence antérieure, une rupture progressive des liens sociaux et familiaux, un abandon forcé des projets. Face à cette vision purement négative, nous tentons de montrer qu'une autre représentation de notre vulnérabilité et du vieillissement peut être défendue et assumée. Dans cette perspective, le grand âge peut devenir le temps de la sagesse, le temps où le souci de « l'avoir » s'efface pour rendre possible l'aspiration à « l'être ».

*« Grand âge, nous voici. Rendez-vous pris,
et de longtemps, avec cette heure de grand sens. »*

Ce vers du plus grand poète français contemporain, Saint-John Perse, peut nous servir d'épigraphe. Nous commençons à vieillir, en effet, au moment où les gamètes de nos parents se sont rencontrés. De ce mariage, pour chacun de nous, naît le temps. Il ne finira, pour nous, qu'avec nous. Entre-temps, la transformation des cellules initiales s'appelle non pas vieillir, mais se développer, grandir, et les différents âges de la vie : embryon, fœtus, nouveau-né, enfant, adolescent, adulte, font peu référence au vieillissement, avant, précisément, celui de vieillard, bien que le vieillissement précède ce qu'il est convenu d'appeler la vieillesse. Peut-être est-ce la raison pour laquelle nous avons inventé des dénominations prudentes, capables d'édulcorer sa réalité, grâce au progrès de la médecine : troisième âge, quatrième âge, avant d'en découvrir vraisemblablement un cinquième, identifié à la vieillesse.

Tout cela est banal, mais peut souligner que dans l'ensemble, nous craignons le vieillissement. Rares sont ceux ou celles, qui l'affectent d'un signe positif, non qu'ils l'aiment en tant que tel, mais ils ont la sagesse de ne pas alourdir le mal qu'il serait, en lui ajoutant à l'avance des images de catastrophe. Ils acceptent avec sérénité le cours habituel de la vie.

Quoi qu'il en soit, notre colloque témoigne que vieillir est devenu une préoccupation aux multiples aspects, psychologiques, sociaux, médicaux, qui donnent, dans la société contemporaine, une place grandissante au phénomène du vieillissement. Plus l'espérance de vie augmente en Occident, moins ce dernier accepte facilement de vieillir, plus chacun voudrait vivre aussi jeune qu'à 20, 30 ou 40 ans, les années récupérées sur la mort et plus se font grandes les exigences à l'égard des progrès de la médecine.

Nous évoquerons rapidement la représentation habituelle que nous nous faisons du vieillissement et, en conséquence, de la vie et de la mort.

Nous nous demanderons ensuite quelle dynamique pourrait inspirer une autre représentation qui suffirait à stimuler l'énergie de vivre, face au vieillissement.

Enfin, nous chercherons si l'on ne peut pas envisager une troisième représentation du vieillissement et de la vieillesse susceptible de nous apporter un encouragement à bien vieillir et un moyen pour y parvenir.

VIEILLISSEMENT CATASTROPHE

La représentation la plus courante que l'on a du vieillissement, assimilé à un passeport pour la vieillesse, est celle d'une catastrophe. Les maigres recours auxquels nous nous raccrochons sont vite dérisoires : ils ne changent rien à notre carte d'identité. La perspective de vieillir peut développer des images très déprimantes chez certaines personnes, et pas seulement chez les femmes, quoi qu'on en pense. Il est bien vrai que le vieillissement engendre l'idée de perte progressive de ce que l'on est physiquement, intellectuellement et parfois moralement quand on se replie sur soi-même. Perte de charme, voire de moyens pour l'un et l'autre sexe, perte de force, de dextérité, de souplesse, d'acuité visuelle et auditive, perte de compétence, de mémoire, d'intelligence, mais aussi trop souvent malaises, douleurs, infirmités, le vieillissement se vit comme un lent adieu à la vie, à ses plaisirs, à la multiplicité de ses intérêts, des projets qu'elle soutient et encore, plus simplement adieu au bonheur d'être, à la joie de se sentir vivre dans un monde vigoureux, fait à notre mesure. Demain, d'autres viendront qui transformeront les choses et les êtres en étrangers que nous ne comprendrons plus.

Aussi, le vieillissement est-il, pour beaucoup d'entre nous, synonyme de multiples renoncements, parmi lesquels le renoncement contraint au pouvoir, petit ou grand, que nous exerçons, est souvent l'un des plus douloureux. Et que dire, en définitive, des séparations qui scandent le vieillissement ? Les enfants ont leurs propres intérêts, les amis partent habiter ailleurs ou meurent et voici l'image de notre propre mort qui projette son ombre de plus en plus voisine sur ce qui nous reste à vivre : une vieillesse qui ne serait plus qu'un naufrage, selon l'impitoyable formule du Général de Gaulle. La représentation est tellement insupportable pour certains

qu'elle les conduit au suicide : *Au-delà de cette limite votre ticket n'est plus valable*, c'est le titre d'un roman qu'écrivit Romain Gary, avant de se suicider.

VIEILLISSEMENT RALENTI, VIEILLESSE RELÉGUÉE

Peut-on émerger de cette représentation catastrophique du vieillissement ? Les éminents médecins qui ont pris la parole aujourd'hui nous ont bien montré notre vulnérabilité, ils ont insisté sur les dégâts dus au vieillissement, mais ils ont entrouvert une porte à l'espoir, et même plusieurs. Ils répondent ainsi à l'antique souhait de l'espèce qui sait depuis toujours, qu'elle est mortelle à tout âge et que les plus chanceux doivent d'abord traverser la vieillesse, dont personne n'ignore comment elle se termine. Loin des cornues des alchimistes qui cherchaient déjà, pour des Faust plus anciens que celui de Goethe, le secret du rajeunissement, voire de la jeunesse éternelle, loin aussi de la médecine fiction et de ses prévisions enthousiastes, la médecine contemporaine, si elle a déjà réalisé d'importantes avancées contre le vieillissement aujourd'hui, en promet bien d'autres pour demain. Sans doute ne vaincra-t-elle jamais la mort ni définitivement le vieillissement qui la précède plus ou moins prématurément mais elle apportera des remèdes efficaces contre ce dernier et même contre la vulnérabilité qui l'accélère. Quant à la mort, les vertes années récupérées sur elle la renvoient dans un lointain que le brouillard estompe, comme lorsque nous étions enfants.

Notre médecine devient celle que prévoyait Descartes, il y a trois cent soixante-cinq ans, quand il écrivait que plus nous serions capables de « nous rendre maîtres et possesseurs de la nature, plus nous arriverions à inventer une infinité d'artifices... principalement pour la conservation de la santé, laquelle est sans doute le premier bien et le fondement de tous les autres biens de cette vie ». « Grâce à la médecine, ajoutait-il, ainsi se pourrait-on exempter d'une infinité de maladies tant du corps que de l'esprit et même aussi peut-être de l'affaiblissement de la vieillesse, si on avait assez de connaissances de leurs causes et de tous les remèdes dont la nature nous a pourvus ». Encore faut-il progresser dans la médecine, qu'il définit une « science nécessaire » et que seule une méthode rigoureuse doit « infailliblement » permettre de développer. Ajoutons que Descartes espérait quant à lui, vivre autant que les patriarches, soit environ cinq cents ans.

Nous n'avons pas cette prétention. Plus raisonnablement, sachant que la médecine nous permettra sous peu d'atteindre et même de dépasser cent ans, comme c'est déjà le cas pour certains, nous lui demandons d'arriver au « grand âge » et au terme de notre vie dans un état de santé satisfaisant, c'est-à-dire sans infirmité et en possession de nos moyens physiques et mentaux.

Cela dit notre angoisse devant le vieillissement et la mort se contentera-t-elle du recul dans le temps de ce que nous redoutons ? Sans doute s'apaisera-t-elle un

moment. Elle aussi reculera, mais peut-être pour réapparaître encore plus lourde, malgré le sursis obtenu.

VIEILLISSEMENT MAÎTRISÉ, VIEILLESSE LIBERTÉ

Une autre représentation de notre vulnérabilité et du vieillissement qui en est à la fois la cause et l'effet est cependant possible. Elle existe d'ailleurs depuis longtemps. Elle nous est présentée de façon plaisante dans un dialogue de Platon. Elle donne du vieillissement et de la vieillesse une image positive. À en croire Platon, Sophocle se serait réjoui de vieillir, il aurait trouvé dans la vulnérabilité, qui mène à la vieillesse et qui l'accompagne, des raisons de vivre plus pleinement qu'auparavant. Alors qu'il avait plus de quatre-vingts ans, à un vieillard qui l'entretenait de la nostalgie que peut éprouver un homme parvenu au seuil de la vieillesse et qui lui demandait : « Et toi, Sophocle, peux-tu encore te comporter vaillamment auprès d'une femme ? », il répondit : « Tais-toi, l'ami, je suis enchanté d'être échappé de l'amour, comme si j'étais échappé des mains d'un maître enragé et sauvage. À l'égard des troubles des sens, ajoutait-il, la vieillesse assure la paix et l'affranchissement complets. Quand les passions ont perdu leur violence et se sont relâchées, on est délivré d'une foule de tyrans forcenés ».

Dans cette perspective, le vieillissement pourrait en conséquence, conduire, sinon à la sagesse, du moins à une certaine sagesse. Il ne s'agit en aucune façon de se résigner, d'accepter misérablement la décadence inéluctable. Au contraire, vieillir serait ouvrir une nouvelle porte de la vie, peut-être plus précieuse que celles qu'enfonçaient nos passions dans leur juvénile ardeur ou dans la force de l'âge mûr. Encore faut-il savoir user de ce moment où, les passions calmées, la vie peut découvrir un sens plus exhaustif. Et peut-être ceux qui meurent jeunes en ont-ils, en quelque façon, la fulgurante intuition et n'ont-ils pas besoin de parvenir à la vieillesse pour trouver la plénitude de leur vie. Il faut convenir alors que notre angoisse, devant nos images désolantes du vieillissement et de la mort, se trompe d'objet. N'est-elle pas la forme inversée que peut prendre le pressentiment du dernier pas à faire pour trouver notre accomplissement ?

Pour nous qui voulons tout, tout de suite et tout le temps, le spectacle de la décrépitude et de la souffrance possible nous effraye ou nous terrifie. Le vieillissement et la vulnérabilité résument pour nous la vieillesse, au point que certains les acceptent moins que la mort elle-même : ils appellent « bonne mort » – c'est le sens du mot euthanasie – leur suppression volontaire. Il suffirait pourtant d'un déplacement, d'un retournement de la pensée pour rendre à la vieillesse, à travers le vieillissement lui-même, sa dignité, sa valeur et peut-être, aussi paradoxal que cela paraisse, au-delà du déroulement biologique, sa raison d'être.

Que l'on songe en effet à ceci : au commencement de toute vie, il y eut la fragilité, le dénuement, l'absence d'autonomie. Or, l'enfance est le temps par excellence des acquisitions les plus précieuses qui détermineront en grande partie celles de la jeunesse et les réalisations de l'âge mûr, leur variété et leur importance. À la fin de la vie, il y a de nouveau la fragilité et le dénuement, il y a moins (ou il n'y a plus) d'autonomie. Cependant, nous avons l'habitude d'opposer enfance et vieillesse : et si nous n'accédions, ce faisant qu'à une partie de la réalité ? Le vieillissement, il est vrai, enlève au temps de la vieillesse les plaisirs de la vie, l'élan, l'ardeur qui engendrent nos plus belles œuvres, mais ne conduit-il pas à une forme de fécondité différente de celles des âges précédents, et aussi précieuse ? Évidemment, si la médecine nous évite de retomber en enfance, ce sera un merveilleux progrès. Il faut s'en réjouir sans états d'âme. La misère physique et économique, la solitude sont désolantes. Mais, le vieillissement, même pénible, délivre ce même temps de la vieillesse du bourdonnement de l'agitation, de la violence de bien des choses de la vie qui ne sont pourtant que des apparences : rappelons-nous avec quelle frénésie nous avons désiré des êtres ou des choses que nous avons remplacés puis oubliés...

Voici désormais la place libre pour d'autres richesses moins tapageuses, moins évidentes, mais peut-être plus profondes. Nous ne les entasserons pas, certains n'auront même pas de mots pour les dire à eux-mêmes, mais pouvons-nous pour autant en nier la réalité ? Ce que ressent un homme diminué, même perdu dans ce que les autres appellent sa nuit pour être inexprimé, n'en existe-t-il pas moins ? Est-ce seulement souffrance et désespoir ? Il peut nous arriver d'en faire nous-mêmes l'expérience, parfois même avant de vieillir, mais, en général, nous opposons une résistance assez dure à l'accueil de ce que nous pourrions alors découvrir. Nous nous conduisons comme si nous devions à tout prix refermer une cuirasse, un instant fugitif prête à se desserrer. De quoi s'agit-il ? D'un abandon qui nous détache du temps dans lequel notre conscience s'extériorise, s'affaire aux choses, aux convoitises, se précipite vers toutes les possessions, s'exténue dans l'affolement des déroutes et les délices des succès. Si nous nous laissons être simplement au lieu d'avoir avec frénésie, il peut nous arriver de vivre l'état bienheureux où, désagrippés de nous-mêmes, s'éprouve la coïncidence avec une réalité d'un autre ordre, comme si nous étions hors du temps et même de l'espace. Ce que certains, pressentant ce bonheur que la vie banale ne donne pas, vont chercher, sans le trouver, dans la drogue, est à notre portée, à la fois immanent et transcendant, comme un accord, une participation à l'éternel, sans faille et sans éloignement. Mais il faut être dépris de soi pour l'éprouver. Après quoi, il faut bien accepter la frustration du retour au quotidien, à ses tâches et à ses tentations. « Quand on contemple l'ensemble des temps et l'ensemble des êtres, demande Platon, crois-tu qu'on puisse regarder la vie humaine comme une chose de grande importance ... la vieillesse et la mort, comme des choses à craindre ? ».

C'est ce que nous apprennent, à leur façon, le vieillissement et la vieillesse. Ne faut-il pas vivre cette forme d'indigence pour accéder en plénitude au dernier passage dont personne ne peut dire avec certitude où il nous conduit ? La mort devient pour chacun le point d'orgue où s'adosse le sens de sa vie.

Vivons donc le mieux possible, le plus longtemps et le plus heureux qu'il nous est donné, mais n'oublions pas que l'ultime connaissance, le bien le plus précieux, n'a pas forcément besoin de la santé pour frayer son chemin dans la trame du vieillissement :

« Grand âge, écrit le poète, nous voici sur nos routes sans bornes. Et cela reste à dire : nous vivons d'outre-mort, et de mort même vivrons-nous... ».

BIBLIOGRAPHIE

Saint-John Perse. Œuvre poétique, tome 2. Paris : Gallimard. p. 321 et sq.

Platon. La République. Les Belles Lettres. Livre 1, 329 b.c.d. Livre VI, 486 a et Livre X, 621 c.

Descartes R. Le discours de la méthode, 6^e partie (Édition Étienne Gilson). Paris : Librairie philosophique J. Vrin ; p. 62 et sq.

Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir ?

Jean-Pierre Michel¹, Pierre Godeau²

¹*Département de gériatrie, hôpitaux universitaires de Genève, Chemin du Pont-Bochet 3, CH 1226 Thônex, Suisse ;* ²*Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France*

En choisissant le thème *Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir*, les membres du Comité scientifique de l'Institut Servier ont voulu anticiper les nouveaux besoins d'une population vieillissante de plus en plus dense et désireuse de vivre robuste, le plus longtemps possible.

En effet, les politiques, très influencés par les économistes de la santé, ne cessent de se plaindre des coûts excessifs engendrés par le vieillissement des populations. Leurs considérations sont biaisées par une focalisation de leur attention sur les conséquences dramatiques d'un vieillissement pathologique, marqué par des chutes à répétition, des fractures, des décompensations somatiques ou psychiques en cascade, provoquant souffrance et dépendance, et nécessitant une consommation illimitée de soins communautaires ou institutionnels.

Les professionnels de la santé, conscients de ces difficultés, souhaitent quant à eux une meilleure connaissance physiopathologique du processus du vieillissement. Ils désirent comprendre les interactions entre génétique et environnement de vie. Ils sont avides d'identifier les mécanismes d'interférences de tous les facteurs de risque et d'évaluer avec précision la qualité du vieillissement afin de pouvoir intervenir spécifiquement sur tel ou tel mécanisme intime bien avant que les altérations soient irréversibles.

Tels étaient les objectifs de ce premier symposium qui, selon les dires du Pr. Jacques Dupâquier, s'adresse essentiellement aux « vieux de demain », c'est-à-dire à ceux du « baby-boom », lesquels, si rien de nouveau n'est fait en leur faveur, subiront probablement un immense « baby-crack », compte tenu des déformations actuelles et futures de la pyramide des âges et de ses conséquences socio-médico-économiques.

Le tout est d'abord de savoir de quels types de gènes chacun d'entre nous est doté. Le Pr. George Martin identifie quatre grands phénotypes intervenant dans le vieillissement.

sement humain : 1) les gènes de la longévité maximale, 2) les gènes de l'indépendance fonctionnelle, 3) les gènes des syndromes « progéroïdes » et 4) ceux du vieillissement extraordinairement bien réussi. Les uns commencent à être identifiés (certaines mutations permettent maintenant d'expliquer le syndrome de vieillissement humain accéléré dit syndrome progéroïde de Werner ainsi que les démences fronto-temporales) ; quant aux autres, leur existence supposée nécessite encore beaucoup d'investigations avant d'être découverts. Mais ce que le Pr. George Martin précise en conclusion est qu'il existe d'énormes interactions entre expression génétique, environnement et « chance ». Une place – à mieux analyser encore – doit être laissée à l'implication de l'individu lui-même, dans la détermination de la qualité de son propre et complexe processus du vieillissement.

L'application des connaissances élaborées chez l'animal (en particulier le ver *C. elegans*) à l'homme correspond aussi, selon le Pr. Karl-Heinz Krause à une immense complexification des processus. La balance existant entre les dommages de l'organisme et les processus de réparation de celui-ci, intervient à la fois au niveau cellulaire et au niveau supracellulaire. Au niveau cellulaire, le raccourcissement différentiel de la longueur des télomères dans les deux sexes, de même que l'implication opposée de la télomérase dans le processus du vieillissement et dans celui de la cancérogenèse sont incontestablement des pistes intéressantes pour le futur de la connaissance. Selon le même orateur, le niveau supracellulaire serait tout aussi fondamental. La régulation hormonale a une place fondamentale comme cela a bien été prouvée dans la restriction calorique pendant laquelle le déficit partiel en hormone de croissance intervient sur la réduction de l'activité métabolique globale de l'individu. Cependant, les plus grands espoirs dans ce champ devraient venir d'une meilleure connaissance des mécanismes oxydoréductifs de l'organisme qui sont à la fois protecteurs et délétères pour le corps vieillissant..., encore une affaire de balance et d'équilibre.

Le Pr. Jean-Pierre Michel insiste sur la similarité des concepts de vulnérabilité et de fragilité, tout en précisant que le premier est dénué de toute connotation temporelle alors que le second est un état apparaissant inéluctablement avec la prolongation extrême de la vie. Cet état est le résultat d'un « processus de fragilisation » qui correspond à la réduction progressive des réserves fonctionnelles d'organes à laquelle s'ajoutent des comorbidités, des déficiences et des incapacités multiples. Cette agrégation physiopathologique complexe ne permet plus à l'individu « fragile » de répondre adéquatement à un quelconque événement perturbateur (qu'il soit interne ou externe, important ou minime). Les conséquences de cette « fragilité » sont alors bien facilement identifiables (amaigrissement, sarcopénie, chutes, confusion...) et sont à l'origine d'une consommation excessive de soins. Tout l'intérêt actuel de ce concept de « fragilité » réside dans la recherche de marqueurs biologiques ou fonctionnels qui permettront une identification précoce de

l'entrée dans le processus de fragilisation. Ainsi, il devrait être possible d'avoir des actions préventives et thérapeutiques valables tant sur le plan individuel que sur le plan social, afin de retarder ou de ralentir ce processus inéluctable.

L'intervention du Pr. René Rizzoli illustre bien ce propos en démontrant comment la nutrition calcique de l'enfance intervient de façon positive sur la constitution d'un meilleur pic de masse osseuse et sur sa préservation tout au long du temps. De même, d'autres études contrôlées et randomisées attestent de façon certaine les interactions positives entre calcium et os (bien connues), vitamine D et os (également avérées), mais aussi entre vitamine D et muscles (réduction des chutes) ainsi qu'entre protéines, voire certains acides aminés, os (prévention de l'ostéoporose, récupération post-fracturaire) et régulation hormonale (stimulation de la production IGF-I).

Les interactions entre os et muscles sont soulignées par le Pr. Archie Young qui souligne l'importance de différencier le vieillissement musculaire de l'accumulation des pathologies si fréquentes à l'âge avancé de la vie. De même, il montre que si des différences importantes existent dans le vieillissement musculaire de l'homme et de la femme, il est bien plus fondamental de ne pas confondre vieillissement de la puissance musculaire et vieillissement de la force musculaire (le second étant moins important que le premier). Encore une fois, il est démontré que des espoirs existent à tous les âges de la vie puisque, avec des exercices de lever de poids qui associent stimulation de la puissance et de la force, il est possible de faire rajeunir les muscles de 10 à 15 ans (ou, bien sûr, de les maintenir « jeunes »).

Le Pr. Michel Safar, quant à lui, insiste sur le vieillissement différentiel des vaisseaux en fonction de leur localisation (aorte versus vaisseaux distaux) et des individus (hétérogénéité des altérations microscopiques, de la rigidité et de la distensibilité artérielles, de la vitesse de l'onde du pouls et de l'onde de réflexion). L'ensemble de ces adaptations-modifications ayant pour but essentiel d'assurer une perfusion continue à la périphérie vasculaire. Le mythe de l'augmentation de la systolique et de la diminution de la diastolique au cours du vieillissement est remplacé par l'affirmation documentée de l'importance à accorder à la valeur de la pression pulsatile qui représenterait le principal facteur de risque vasculaire. Cette affirmation prend tout son sens lorsque l'on ouvre le chapitre des actions de prévention aujourd'hui possibles. Traiter la pression pulsatile est possible, et le sera demain encore plus, avec l'utilisation dans cette indication de dérivés nitrés et surtout de dérivés de l'amino-guanidine.

Cette approche thérapeutique visant à lutter contre la glycation représente un lien de choix avec l'exposé du Pr. Alan Sinclair qui démontre que la maladie diabétique doit désormais être envisagée comme un modèle de vieillissement accéléré et que la fragilisation représente un des processus dans lequel tous les diabétiques sont enga-

gés précocement dans la vie. Quant aux diabétiques âgés, ils sont encore plus à risque ajouté, tant sur le plan vasculaire que cérébral.

D'ailleurs, le Pr. Jean-Marie Léger repose la question fondamentale du début du processus de vieillissement. Ne vaut-il pas mieux des « sujets vieillissants » que des « sujets âgés » ? Les pertes itératives, l'appauvrissement des interrelations personnelles, la peur de la mort... habitent chacun d'entre nous dès le plus jeune âge. À un âge plus extrême de la vie, les troubles dits thymiques sont fréquents mais constituent rarement le tableau complet d'une authentique dépression majeure telle que définie dans les classifications internationales. C'est pourquoi, si cette apathie de l'avance en âge est souvent notée, elle n'est pas investiguée et malheureusement pas prise en considération car faussement assimilée aux comorbidités associées et/ou aux états mixtes. C'est pourquoi jusqu'alors il n'est guère possible d'aborder correctement les interactions innombrables et complexes entre vulnérabilité psychologique, états dits thymiques, dépression majeure et troubles de la cognition de type démentiel. Comme il est souligné en début de séminaire par le Pr George Martin, le Pr. Jean-Marie Léger fait remarquer l'impact majeur de la personnalité de l'individu vieillissant, de sa capacité d'anticipation et de la force avec laquelle il peut mobiliser ses propres ressources physiques et mentales.

La préservation de la cognition, le Pr. Bruno Dubois en est le spécialiste. Le MCI ou *mild cognitive impairment* – terme anglo-saxon intraduisible car encore mal défini et surtout sans connotation pronostique précise – correspondrait à un trouble objectif mais modéré de la mémoire, annonciateur d'une maladie d'Alzheimer (avec un taux de conversion estimé autour de 15 % par an). Pour l'instant, les bases fonctionnelles ou structurelles du trouble ne sont pas connues, c'est pourquoi personne n'ose encore parler de maladie pure, ni de forme précoce de la maladie d'Alzheimer et préfère intégrer cette symptomatologie évolutive dans le cadre d'un « syndrome » qui reste à préciser. En revanche, certains facteurs de risque sont parfaitement identifiés comme l'âge extrême de la vie, le sexe féminin et le phénotype génétique homozygote ApoE4. D'autres éléments favorisant sont importants à connaître et à identifier afin de mieux les combattre. Il s'agit d'un niveau éducatif bas et surtout des facteurs de risque vasculaires qu'il est maintenant possible de mieux contrôler.

Ces interactions entre l'impact de la détermination génétique dans l'évolution de l'homme vieillissant et la contribution de plus en plus importante du niveau socio-économique, du style de vie, de l'éducation (...) sont à nouveau soulignées par le Pr. Hannes Stähelin qui remarque l'importance de sa propre implication personnelle dans ce processus irrémédiable qu'est le vieillissement. Pour lui, le vieillissement réussi est le subtil résultat d'une alchimie complexe et inconnue, intégrant pendant toutes les années de vie des interactions entre sciences de la vie, sciences de l'environnement, technologie et économie... La qualité du vieillissement individuel module la demande de soins et les dépenses de santé que l'âge augmente beaucoup.

Est-ce vraiment l'avance en âge qui intervient ou le fait que la mort survienne maintenant de plus en plus souvent au grand âge ? En tout cas, cette constatation quasi universelle bouleverse les concepts et provoque des réactions « anti-âge » fort dommageables. Quels que soient les coûts et les efforts impliqués, il importe donc de mieux comprendre les mécanismes intimes du vieillissement et d'intégrer les éléments qui favorisent la fragilisation de l'individu tout au long des années de vie.

D'ailleurs, en conclusion, le Pr. Janine Chanteur a stigmatisé le vieillissement « catastrophe », le vieillissement « relégué » et/ou « le long adieu à la vie », pour imaginer le vieillissement « robuste », le vieillissement « réussi » ... Mais attention, le plus dur reste à faire : « Grand âge, nous voici ! ».