VISage
Vienne Santé Gérontologie
http://visage.sante-ra.fr

« VISage à découvert »
La lettre mensuelle n° 84 – novembre 2010

Quelques repères de biologie du vieillissement

Le vieillissement se manifeste à tous les niveaux de l'organisation biologique, de la cellule à l'organisme entier. **Un des caractères du processus du vieillissement consiste en la perte de flexibilité** aussi bien au niveau moléculaire, cellulaire que tissulaire qui implique souvent **une diminution des capacités des individus âgés à s'adapter face à des agressions ou des situations nouvelles.**

Les facteurs génétiques. S'il n'a pas été possible chez l'homme de mettre en évidence jusqu'à présent de gène de longévité, il est probable que des facteurs génétiques ont un rôle dans le vieillissement. L'étude de la forme E4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E montre qu'il s'agit d'un gène défavorable associé à une mortalité plus précoce et un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire et de maladie d'Alzheimer. De même pour le gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, ou certains syndromes rares de vieillissement prématuré comportant un gène responsable dont la fonction est de participer à la réparation des dommages de l'ADN. Ces constatations soulignent le **rôle des dommages du matériel génétique** dans le vieillissement, l'importance des processus de réparation de l'ADN et celle des gènes qui contrôlent ces processus.
Les cellules comportent-elles une horloge biologique interne ? Hayflick avait montré que les cellules en culture ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois puis qu'elles arrivent à un état de **sénescence réplicative**, c'est-à-dire qu'elles fonctionnent mais elles ne se divisent plus et ne meurent pas. On pense que ce phénomène est dû au **raccourcissement des télomères** au bout des chromosomes. En effet, à chaque cycle de division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomères) perd un fragment de son ADN, et quand ils arrivent à une taille qui ne peut pas assurer la division des chromosomes sans dommage, les cellules cessent de se diviser.
Enfin, la plupart des cellules meurent selon le phénomène d'**apoptose** dont le début et la progression sont finement contrôlés par plusieurs gènes. Cette mort cellulaire programmée permet la régulation de la population cellulaire. Elle joue un rôle primordial dans les phénomènes dégénératifs souvent associés au vieillissement comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer. A l'inverse l'absence d'apoptose mène à des phénomènes prolifératifs non contrôlés comme les cancers.

Les radicaux libres et le stress biologique. L'utilisation de l'oxygène par les cellules entraîne la formation de **radicaux libres** notamment au niveau des mitochondries. Ce sont des espères réactives qui entraînent des lésions moléculaires en réagissant avec les lipides membranaires, les protéines et les acides nucléiques, ce qui peut entraîner des dégâts majeurs de la cellule pouvant conduire à la mort cellulaire. L'organisme est pourvu de plusieurs systèmes de protection capables de neutraliser les radicaux libres, comme la superoxyde dismutase, la catalase et les vitamines antioxydantes. La production de radicaux libres est augmentée au cours du vieillissement et les capacités de réparation cellulaire étant amoindries, les cellules se trouvent dans un état de **stress oxydatif**. Ces radicaux libres semblent aussi intervenir dans la physiopathologie de certaines maladies qui sont fréquentes chez les sujets âgés comme l'athérosclérose, le diabète, les cancers ou encore les maladies neurodégénératives. Toutefois les bienfaits des médicaments antioxydants chez l'homme n'ont jamais pu être réellement établis.
Un autre système de protection de l'organisme, les Heat Shock Protéines (HSP) fonctionne moins bien au cours du vieillissement. Les HSP rendent les cellules plus résistantes vis-à-vis du **stress biologique**, des agressions très diverses tels que les traumatismes, les glucocorticoïdes, les agressions infectieuses ou métaboliques. Leur sécrétion est diminuée au cours du vieillissement ce qui peut participer à expliquer la vulnérabilité cellulaire.

La glycation non enzymatique des protéines est un phénomène modifiant certaines protéines au contact du glucose. Cette réaction est très lente et concerne principalement les molécules à très longue demi-vie comme le collagène. Les molécules glyquées s'accumulent donc au cours du vieillissement, ce qui a deux conséquences : formation de **pontages** entre les molécules de collagène ce qui modifie ses propriétés le rendant plus rigide et moins déformable, et formation de **produits terminaux de la glycation** qui modifient les propriétés des protéines de la matrice extra-cellulaire en les rendant plus résistantes à la protéolyse et en empêchant donc leur renouvellement. Dans ce cadre, on constate qu'il existe de nombreuses analogies entre certains effets du diabète et du vieillissement, et le diabète a pu être décrit comme une forme de vieillissement prématuré.

Les modifications du contexte hormonal. La forte diminution de la sécrétion **œstrogène** induite par la ménopause, intervient dans plusieurs aspects du vieillissement de la femme comme la perte osseuse, les modifications de la peau et des organes génitaux. La sécrétion de l'**hormone de croissance** qui diminue avec l'avancée en âge pourrait contribuer au vieillissement cutané, osseux et musculaire. Des altérations de la sécrétion de la **mélatonine** au cours du vieillissement pourraient intervenir dans les perturbations des cycles nycthéméraux, dans certains troubles du sommeil et dans certains troubles cognitifs. La **DHEA**, hormone surrénalienne, intervient également sur la perte osseuse, l'état cutané et la qualité de vie. Les modifications du métabolisme glucidique et l'**insulino-résistance** contribuent à augmenter le niveau de glycémie en situation postprandiale ou en situation de stress ce qui peut majorer les processus de glycation non enzymatique décrit plus haut.

Les facteurs immunologiques et inflammatoires. Avec l'avancée en âge, il existe une tendance à la formation d'**anticorps** contre les propres cellules de l'organisme, et une dérégulation du système immunitaire qui favorise l'apparition de **phénomènes inflammatoires** contribuant à la genèse de plusieurs maladies associées au vieillissement comme l'athérosclérose.

Les avancées de la recherche sur la biologie du vieillissement permettront de planifier la prévention d'un bon nombre de maladies associées au vieillissement. Chez l'homme pour le moment, il n'y a pas d'intervention qui puisse augmenter la longévité, mais un certain nombre d'interventions peuvent retarder d'une certaine manière les déficiences comme l'exercice physique, les antioxydants, l'aspirine, les acides gras oméga 3, et les statines. A suivre….

Dr Eric KILEDJIAN, gériatre, Centre Hospitalier de Vienne
Lecture : Physiologie du vieillissement, J. Belmin et al, Gériatrie, Ed Masson