

# LE VIEILLISSEMENT : maladie ou fatalité ?



Rembrandt, 20 ans



Rembrandt, 60 ans

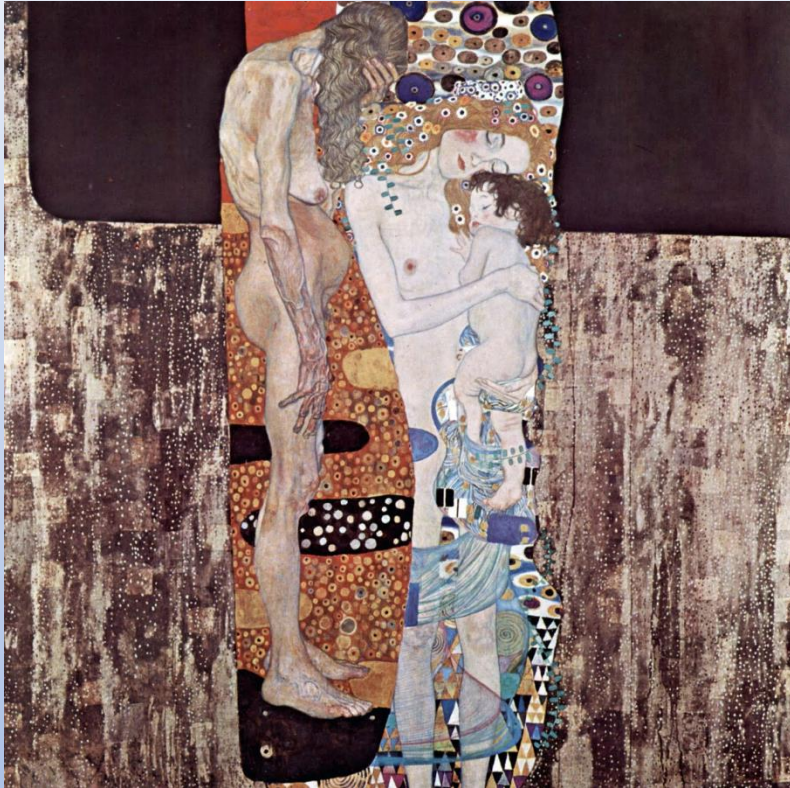
J.C. Monboisse

Ancien MCU-PH de la Faculté de Médecine de Reims



*Assemblée Générale 18 Mars 2023*

# Espérance de vie en France



*Les 3 âges de la Femme, Klimt*

En 2021 en France :

Espérance de vie à la naissance

Hommes : 79,3 ans

Femmes : 85,4 ans

En 2020 en France :

Espérance de vie sans incapacité

Hommes : 64,4 ans

Femmes : 65,9 ans

En dessous des moyennes européennes



# Espérance de vie en France

La durée de vie augmente  
de génération en génération

*Les 3 âges de la Femme, Klimt*

- Les femmes nées en 1900 n'ont vécu en moyenne que 56 ans et les hommes 48 ans.
- Générations nées de 1941 à 1955 : leur espérance de vie à 65 ans stagnerait.
- Ont atteint l'âge de 65 ans :
  - 81 % des femmes et 69 % des hommes nés en 1940
  - 91 % des femmes et 84 % des hommes nés en 1970
- Presque tous les nouveau-nés en 2022 atteindront cet âge

6 % des femmes et 2 % des hommes nés en 1940 pourraient devenir centenaires.

Au 1er janvier 2023, 14,5 millions de personnes résidant en France avaient 65 ans ou plus, soit 21,3 % de la population, une proportion en hausse de 5 points en 20 ans.

Ce vieillissement croissant pose la question de l'adaptation de la société à la part grandissante des personnes du troisième âge et aux grandes problématiques qu'elle soulève.

# La santé : bien-être



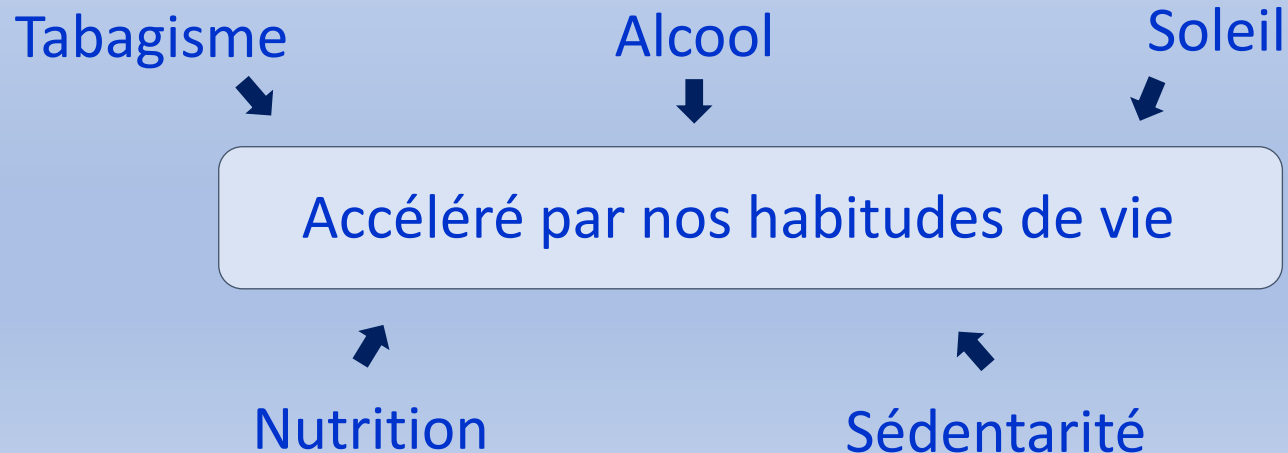
L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la santé comme  
**« un état de complet bien-être physique, mental et social, [qui] ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».**

La santé est ainsi prise en compte dans sa globalité.

Elle est associée à la notion de bien-être.

# Qu'est ce que le vieillissement ?

- Le vieillissement n'est pas une maladie
- Le vieillissement est physiologique, lentement évolutif, inéluctable et irréversible
- Evolution du vieillissement :
  - part génétique : 30%
  - part environnementale : 70 %



# Le vieillissement : processus universel

## MOLECULES

Protéines

Lipides

ADN



Modifications de molécules

## CELLULES

## ORGANITES



Altérations du fonctionnement des composants des cellules

## INDIVIDUS

## ORGANES ET SYSTEMES

## TISSUS



Altérations du fonctionnement des organes et des tissus

# Le vieillissement : principales modifications

Dans les cellules :

- Instabilité génétique (altération de l'ADN)
- Raccourcissement des télomères
- **Sénescence cellulaire (vieillissement irréversible)**

Etat inflammatoire chronique :

- Altérations multiples des systèmes de défense de l'organisme
- Réduction de l'efficacité du système immunitaire



# Le vieillissement : principales modifications

La diminution des capacités de division des cellules-souches empêche les cellules âgées ou endommagées, de se renouveler

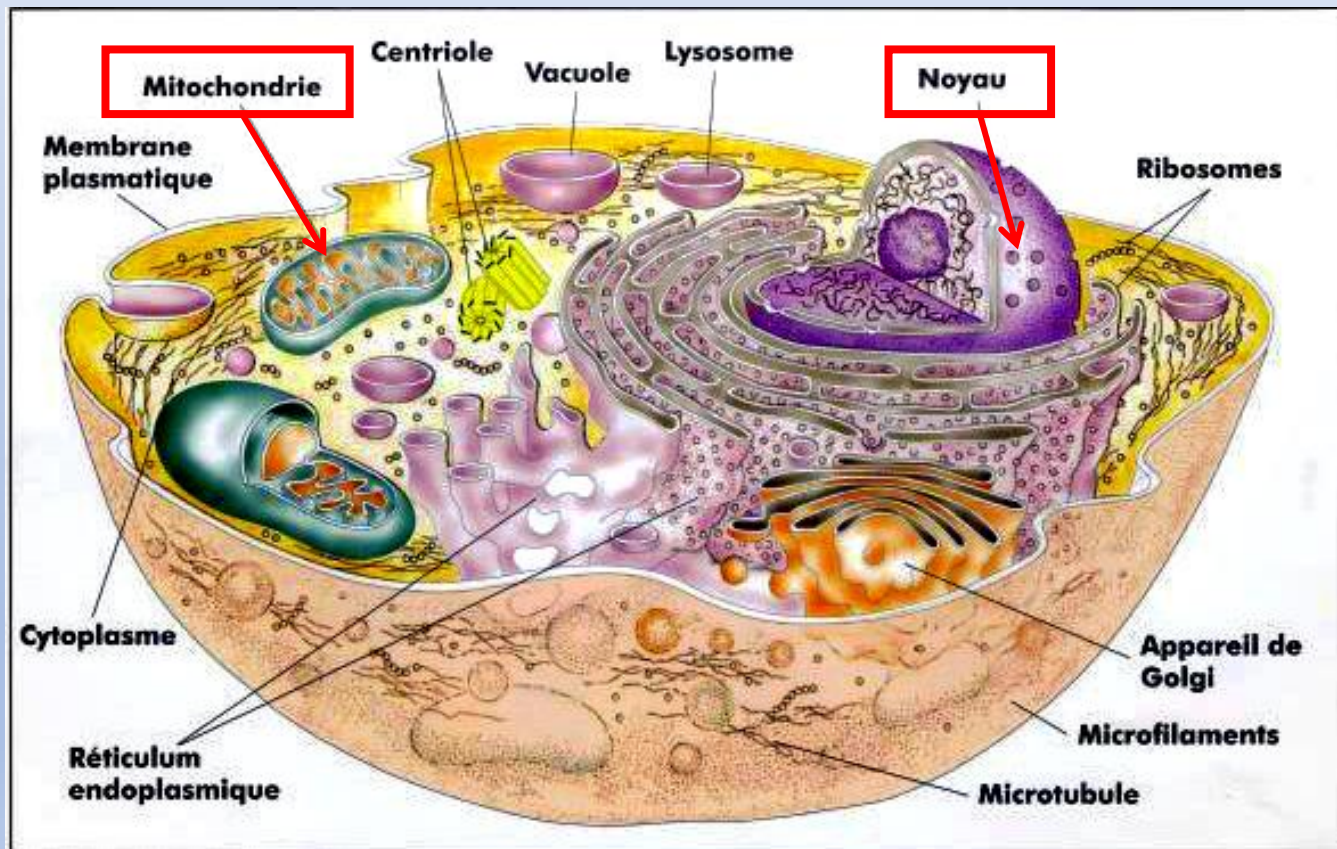
Dans l'organisme :

Modifications :

- du métabolisme
- du système neuroendocrinien
- de sécrétion des hormones

# Le vieillissement : les cibles dans les cellules

Organites cellulaires essentiels cibles du vieillissement :  
le noyau et la mitochondrie



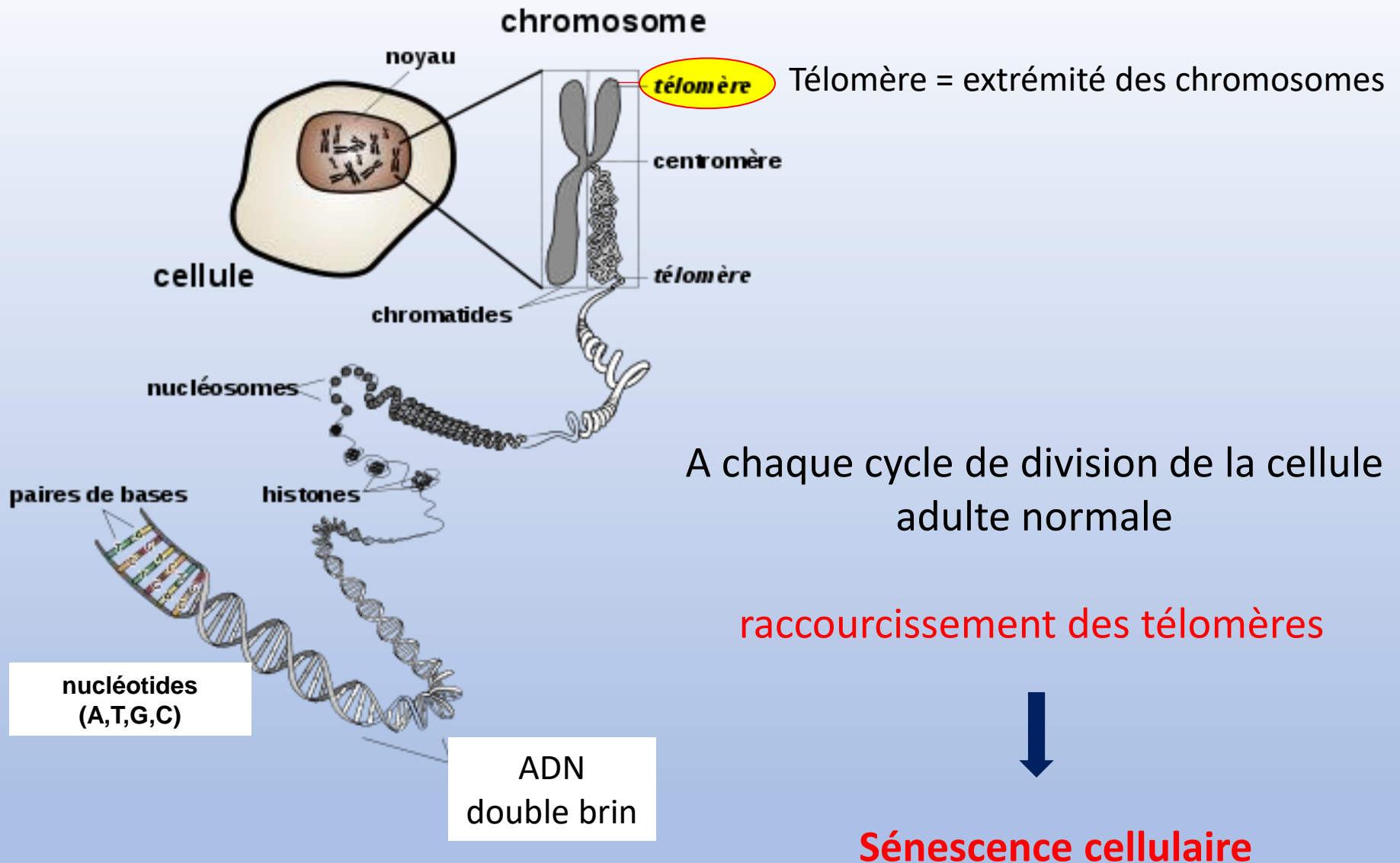
# Le vieillissement : les cibles dans les cellules

## Noyau

- Mutations (erreurs dans l'ADN)
- Accumulation d'altérations de l'ADN : mauvaise réparation
- Raccourcissement des extrémités des chromosomes (télomères)

## Mitochondrie

- Accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (RLO)  
(ion superoxyde, eau oxygénée, etc.)
- Altération de l'ADN (non réparé)



*Remarque : les télomères sont plus longs chez la femme que chez l'homme  
 → longévité plus grande*

# Stress oxydant et vieillissement



D. Harman  
1916-2014

Chimiste, biologiste,  
médecin gérontologue  
(Américain)

1956 : Denham Harman propose la **théorie  
radicale** du vieillissement

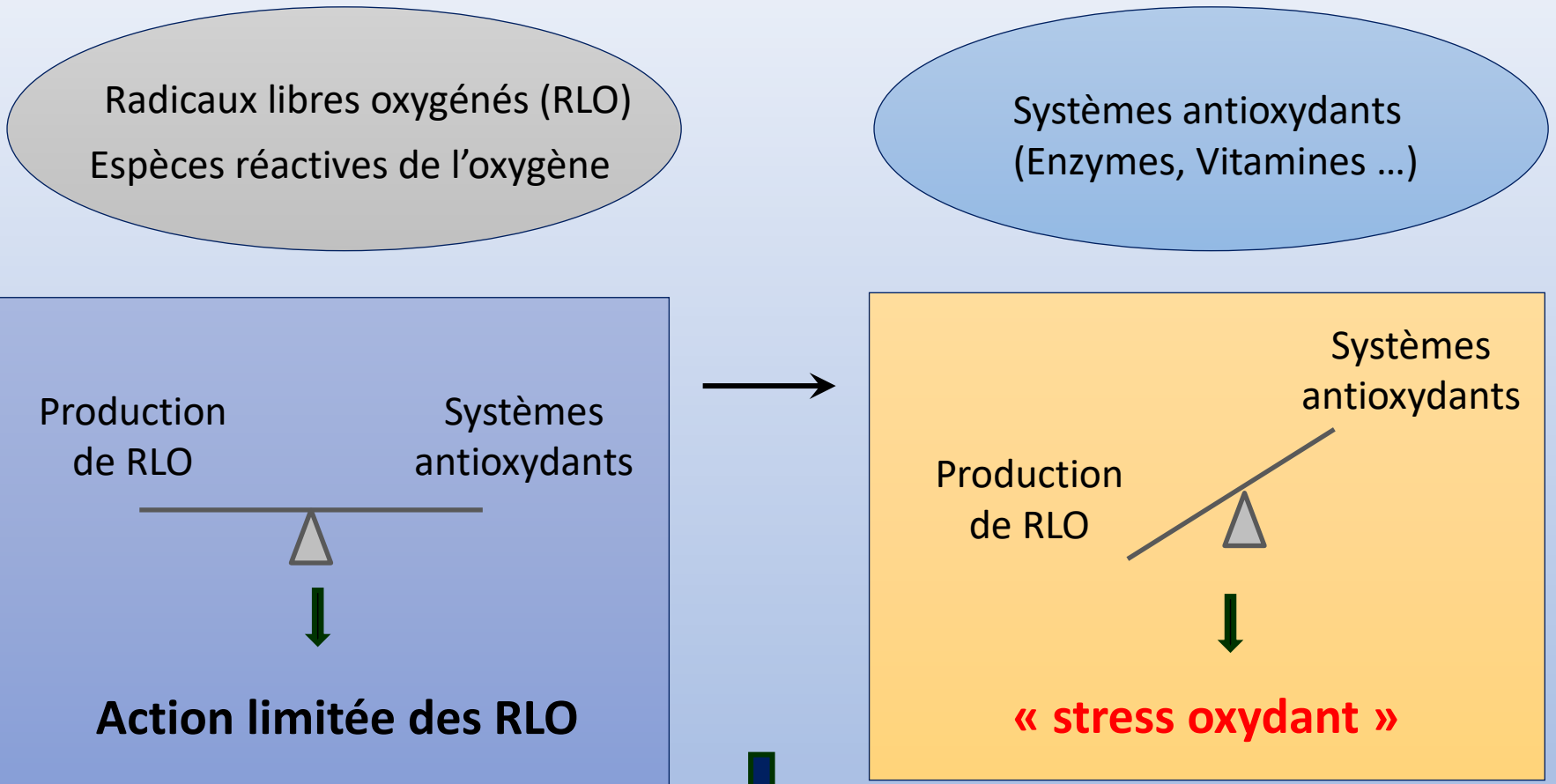
**Accumulation de dommages oxydatifs**



vieillesse

Actuellement, cette théorie est remise en cause par des modèles sur des animaux de laboratoire (rat taupe, par exemple)

# Stress oxydant et vieillissement : un problème d'équilibre

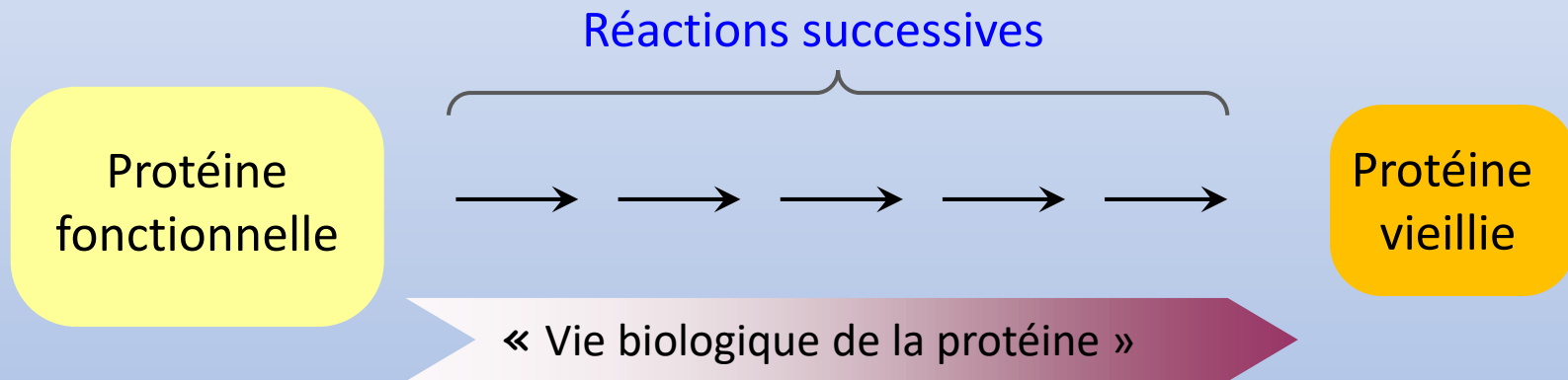


Les Radicaux Libres Oxygénés altèrent les molécules environnantes :  
protéines, lipides, ADN,...

# Vieillessement : modifications des protéines

## Vieillessement des protéines

Ensemble des événements ou modifications que subit une protéine tout au long de sa vie biologique et qui sont responsables de l'altération progressive de ses **propriétés structurales et fonctionnelles**



Il s'agit souvent de modifications spontanées :

- fixation de sucres : diabète
- oxydation par des RLO : accumulation : œil : cataracte

# Vieillessement du système immunitaire

Vieillessement :

## « IMMUNOSENESCENCE »

- altérations des cellules souches du sang
- diminution et altération des cellules de l'immunité
- diminution de l'immunité tissulaire
- diminution de la synthèse des anticorps



# Vieillessement du système immunitaire

Vieillessement :

➤ Augmentation :

- de la survenue de cancers, de la susceptibilité aux infections
- de la fréquence des maladies auto-immunes

➤ Diminution de la réponse aux vaccinations

# Altérations de la sécrétion d'hormones

- Ménopause (déficit en oestradiol)

  - *diminution de l'activité de formation des os*

- Diminution de la production d'hormones thyroïdiennes

  - *diminution de l'activité métabolique*

- Diminution de la production de la vitamine D

  - *tendance à l'hypocalcémie*

# Les facteurs environnementaux du vieillissement

- Exposition au soleil
- Tabac
- Autres causes environnementales :
  - Alcool
  - Pollution
  - Radiations ionisantes
  - Agressions climatiques : froid, sécheresse, vent

# Exposition solaire : peau, cristallin

Exposition au soleil : rayonnement UV

- UV A

- ➔ Formation de radicaux libres oxygénés

- Lésions cellulaires et tissulaires

- UV B et UV A

- ➔ Induction de la production d'enzymes

- Altération des tissus de la peau

# Exposition au soleil : peau, cristallin

Photos de deux sœurs jumelles au même âge



Peau peu exposée aux UV



Peau surexposée aux UV

# Exposition au tabac

Deux sœurs jumelles au même âge



non fumeuse

fumeuse

- Production de radicaux libres oxygénés
- Induction de la production d'enzymes

Altération des tissus de la peau

## Pollution et microparticules



### Pollution de l'air :

- particules les plus fines (matières particulaires)  
émises par l'industrie, les véhicules et les systèmes de chauffage
- gaz (ozone, dioxyde de carbone, monoxyde d'azote)

## Pollution et microparticules



La poussière fine se dépose en couche sur la peau et obstrue les pores.

Cela conduit à la formation d'espèces réactives de l'oxygène dans la couche la plus externe de l'épiderme et entraîne un vieillissement cutané prématuré.

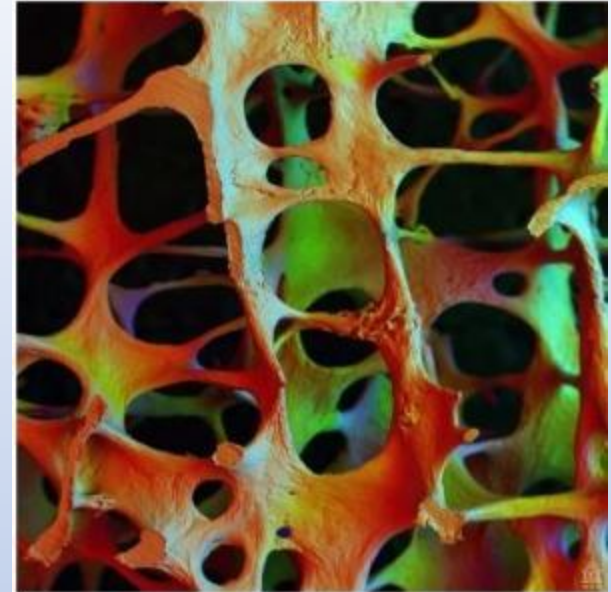
La charge supplémentaire de dépôts de poussière fine sur la peau contribue activement à la dégradation des antioxydants protégeant les cellules de la peau.

La dégradation des antioxydants favorise le vieillissement environnemental, le développement des rides et de la pigmentation.



# Le vieillissement osseux

Désorganisation de la structure des os  
Diminution de la formation des protéines de l'os



Activité de dégradation conservée  
Erosion osseuse

**FRAGILITE OSSEUSE : (aggravée par la ménopause)**  
**OSTEOPOROSE**

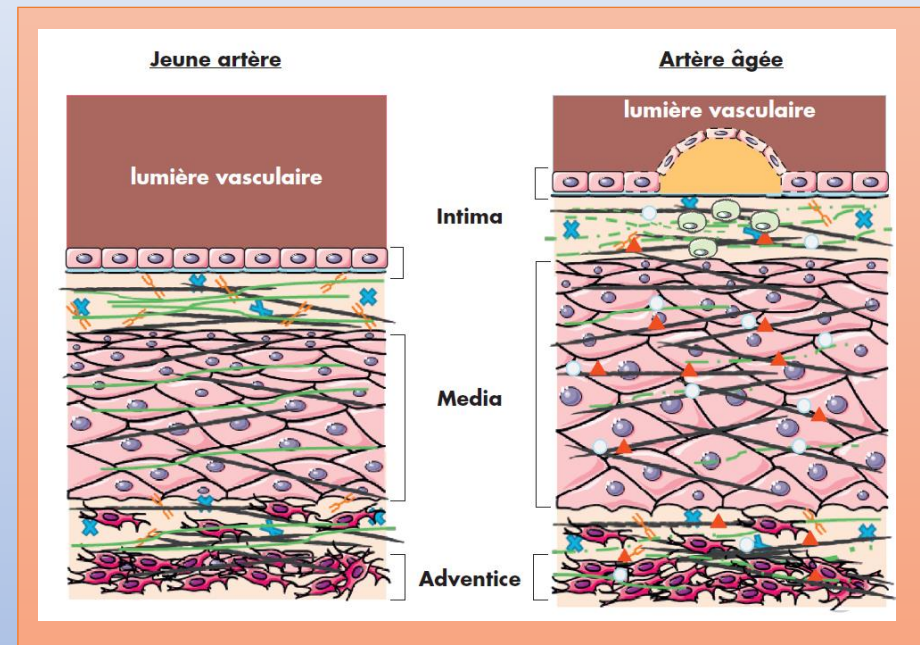
# Vieillesse vasculaire

## Modification de la paroi des vaisseaux

Épaississement de la paroi

Apparition de calcifications

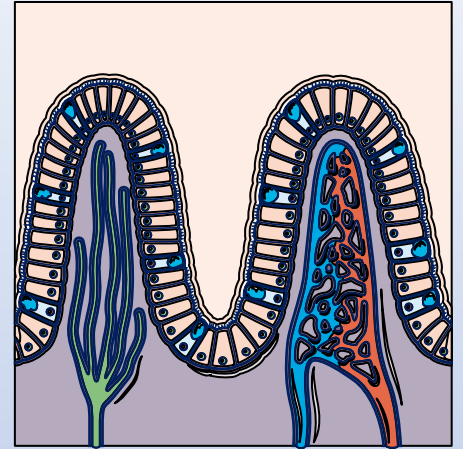
Augmentation de la rigidité vasculaire



# Le vieillissement intestinal

Altération de la flore intestinale

Stimulation excessive des cellules souches



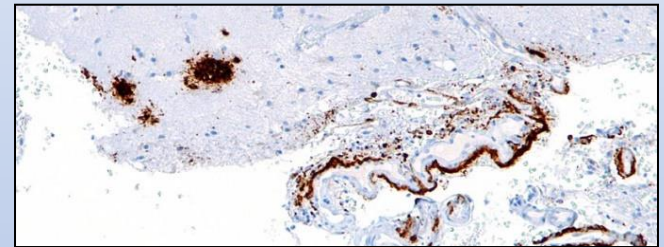
Perméabilité intestinale augmentée

# Vieillesse et maladies neurodégénératives

Dysfonctionnement des mitochondries  
avec altération de l'ADN mitochondrial

Diminution de la quantité des antioxydants

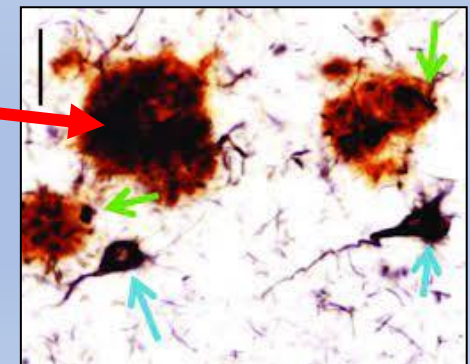
## Maladie d'Alzheimer



*Institut du Cerveau*

Oxydation de la protéine APP (amyloïde protéine  
precurseur)

Dépôts de plaques amyloïdes «séniles»



Dysfonctionnement et mort des neurones  
(cellules nerveuses)

Le vieillissement :

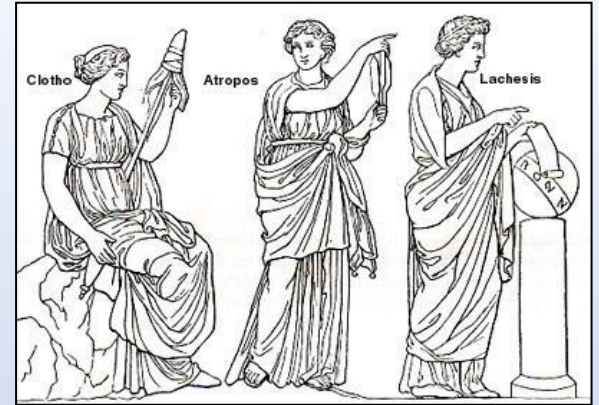
- commence peu après la conception,
- se poursuit tout au long de la vie
- s'accompagne d'un déclin progressif souvent irréversible.

Le vieillissement peut pourtant être ralenti.

Les facteurs s'opposant au vieillissement

- Facteurs génétiques
- Facteurs nutritionnels

# Les facteurs génétiques



## Gène *Klotho* (*KL*)

- Clotho filait les jours et les événements de la vie.
- Lachesis enroulait le fils et tirait le sort de chacun.
- Atropos coupait avec ses ciseaux le fil de la vie.

Souris *KL*<sup>-/-</sup> : vieillissement accéléré

Souris surexprimant *KL* : augmentation de la longévité.

Homme : mutations du gène : vieillissement accéléré

## Gène *APOE*

Contrôle le métabolisme du cholestérol.

Le variant *APOE4* : facteur de risque de maladies cardio-vasculaires et de la maladie d'Alzheimer

La longévité moyenne des individus porteurs de 2 allèles *E4* est réduite de six ans et demi.

# Facteurs nutritionnels

Réduction de l'apport calorique :

Réduction de 30 % de l'apport calorique chez le singe macaque

➔ augmentation de 20 à 40 % de la durée de vie moyenne



Restriction calorique  
(-30 %)

Pas de restriction

# Etude CALERIE

*(Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy)*

Chez l'Homme :

Groupe de 220 patients non obèses :

145 avec restriction calorique de 25% pendant 2 ans

75 sans changement de régime

La restriction calorique ralentit les changements physiologiques liés au vieillissement au niveau du foie, des reins, du métabolisme, des vaisseaux sanguins et du système immunitaire.

Une autre étude a montré que la restriction calorique réduit les facteurs de risque de maladies cardiaques et de diabète de type 2.

**La restriction calorique (RC) est la méthode la plus efficace et la plus reproductible pour réguler le vieillissement et permettre une longévité augmentée (en bonne santé)**



# Les centenaires en France

Années	Nombre de centenaires
1900	100
1950	200
1960	977
1970	1122
1980	1545
1990	3760
2000	8063
2023	29351
2025	42618
2040	54255
2050	140791
2060	198645

# Les centenaires dans le monde



5 zones bleues :

S - Des villages de montagne de la province sarde de Nuoro (30,9 centenaires pour 100 000 habitants). Les hommes, souvent d'anciens bergers, ont la même espérance de vie que les femmes

I - L'île grecque d'Ikaria, dans le nord-est de la mer Égée

O - L'île japonaise d'Okinawa

N - La péninsule de Nicoya, au Costa Rica

L - Loma Linda, en Californie, dont la plupart des membres possèdent une espérance de vie supérieure d'une dizaine d'années à la moyenne américaine.

# Les centenaires d'Okinawa

Proportion de centenaires très élevée  
(50 pour 100 000 habitants)



Quatre facteurs essentiels et convergents :

1. L'alimentation

Peu de viande, beaucoup de poissons, fruits et légumes.

Consommation de goya (légume), de getto (gingembre) et de shikuwasa (agrume)

2. L'activité physique

3. L'auto-assistance (être en mesure de vérifier son propre état de santé)

4. Le système d'entraide mutuelle et la notion de groupe, essentiel dans la culture japonaise traditionnelle

# Les centenaires d'Ikaria

Ikaria, île au nord-est de la mer Egée révèle une proportion élevée de nonagénaires et centenaires en bonne santé.



MAIS QUEL EST LE SECRET DE LONGÉVITÉ DES HABITANTS D'IKARIA ?

- Une alimentation saine avec des produits alimentaires naturels et non modifiés.
- Une activité physique régulière imposée par la géographie de l'île où ses habitants se déplacent principalement à pied
- la danse pratiquée à tous âges lors des nombreuses fêtes de village
- Un « système d'échange » de biens matériels et immatériels, de viande, de pain, de vin..., de services, de danse, mais aussi d'hospitalité, de sociabilité, et de générosité entre les jeunes et les plus âgés.

« Les choses se font doucement, tout le monde travaille beaucoup mais à son rythme. »

# La science peut-elle aider à bien vieillir la médecine régénérative

La médecine régénérative consiste à réparer une lésion ou un organe malade en remplaçant les parties endommagées par un nouveau tissu cellulaire créé pour l'occasion.

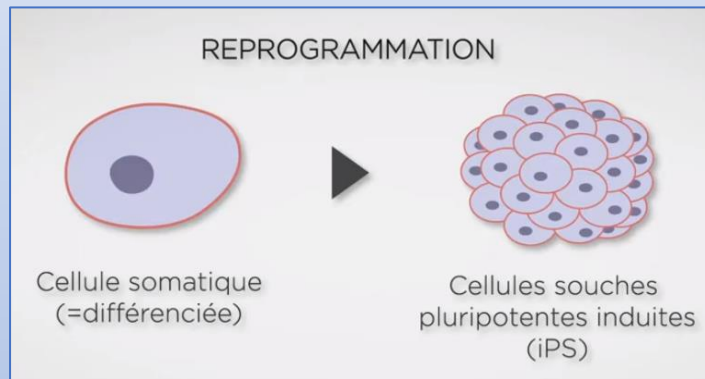
Elle repose sur la thérapie cellulaire, consistant à cultiver des cellules avant de les transplanter, et sur l'utilisation de cellules souches, c'est-à-dire non différenciées, à l'image de celles qui composent le très jeune embryon, ou dédifférenciées.

Ces cellules sont dites pluripotentes car elles peuvent ensuite être transformées en différents types cellulaires.

# La science peut-elle aider à bien vieillir la médecine régénérative

## Les cellules souches pluripotentes induites

Transformer une cellule adulte spécialisée en une cellule immature capable de redonner n'importe quel type de cellules de l'organisme ?



*S. Yamanaka,  
prix Nobel de Médecine 2012*

Ces cellules sont déjà largement utilisées :

- pour modéliser de nombreuses pathologies humaines
- pour tester l'efficacité et la toxicité de médicaments.
- pour le développement de stratégies innovantes en médecine régénérative, en thérapie cellulaire ou en immunothérapie des cancers.

# La science peut-elle aider à bien vieillir la médecine régénérative

L'Homme bionique :

En médecine, la bionique permet le remplacement ou l'amélioration d'organes ou autres parties du corps par des versions conçues par l'homme.

Les organes artificiels, composés de matériaux artificiels et compatibles avec les organes humains, sont une alternative potentielle à l'utilisation des greffes ou des machines extracorporelles (dialyse).

Utilisation dans :

- les maladies chroniques comme le diabète ou l'insuffisance rénale
- le vieillissement des organes chez le sujet très âgé.

Implantation :

- de systèmes de dialyse miniaturisés,
- de dispositifs électroniques de l'œil
- d'électrodes dans l'oreille pour les malentendants

# La science peut-elle aider à bien vieillir la médecine régénérative

- Les progrès de l'impression 3D offrent des perspectives prometteuses :
  - fabriquer des couronnes dentaires ou des prothèses auditives sur mesure
  - en 2021, fabrication avec une imprimante 3D de la première prothèse oculaire transplantée avec succès.
  
- Demain, la bio-impression 3D pourrait se généraliser et permettre l'impression de tissus et d'organes (cœur, poumon, rein....) ou de mains...



# Bien vieillir

Le but est donc de vieillir en bonne santé : bien vieillir

Bonne hygiène de vie

Avoir une alimentation saine (beaucoup de fruits et légumes) riche en antioxydants

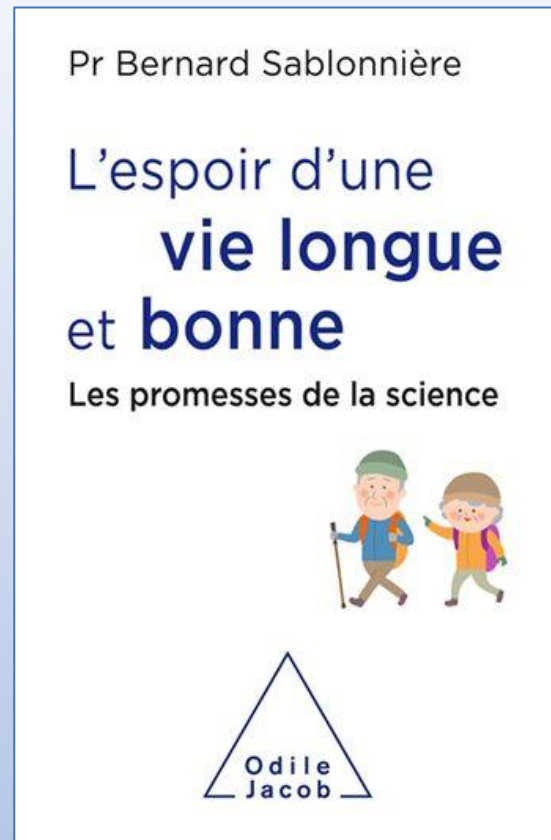
Éviter le stress et intégrer des activités de prévention du stress dans votre vie quotidienne (par exemple, le yoga, ...)

Réduire la consommation d'alcool et de tabac

Participer à des activités physiques (gymnastique douce, natation, marches,...) et de mémoire...



*Merci au Pr Bernard Sablonnière  
pour son livre....*



Pour que les Loups Blancs deviennent ...



des Loups Centenaires en bonne santé...