

# LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE : mythe ou réalité

J. PETERMANS (1)

**RESUME :** Le vieillissement est un processus continu et complexe se produisant tout au long de la vie d'un individu. Ses substrats génétique et biologique sont de mieux en mieux connus, en particulier grâce à l'étude de l'évolution des télomères et du stress oxydant. La théorie de la sénescence répliquative semble expliquer un phénomène d'adaptation accompagnant le vieillissement. Divers marqueurs (longueur de télomères, diminution des taux d'antioxydants et accumulation de produits du métabolisme cellulaire), témoins ou acteurs de ces modifications, peuvent désormais être mesurés et pourront probablement, à l'avenir, être utilisés dans l'évaluation clinique et biologique du patient âgé. Ces modifications cellulaires ont des impacts physiologiques et cliniques et favorisent la vulnérabilité et la fragilité dont la frontière avec la maladie est souvent mal définie. Ces états doivent toutefois être dépistés, car ils influencent considérablement la réponse au stress de la personne âgée et, par là, son état fonctionnel. Ils expliquent les présentations phénotypiques différentes et l'hétérogénéité de la population âgée. Ils ne sont pas irréversibles; diverses interventions et traitements peuvent, à la fois, traiter, mais aussi prévenir leur installation. L'exercice physique et une alimentation équilibrée sont des moyens prometteurs. Ces marqueurs du vieillissement, dont l'impact fonctionnel peut aisément être mesuré, doivent de plus en plus être intégrés dans les décisions de traitements lourds et font partie de «l'arsenal diagnostique» à mettre en place pour permettre d'améliorer les soins aux personnes âgées.

**MOTS-CLÉS :** *Vieillissement - Télomères - Sénescence répliquative - Stress oxydant - Fragilité*

## PATHOLOGICAL AGEING: A MYTH OR REALITY?

**SUMMARY :** Senescence is a continuous and complex process which takes place over the whole lifetime. Its genetic and biological causes are now better known, particularly thanks to the study of telomeres outcome and the oxidative stress. The replicative senescence theory seems to explain an adaptative process that accompanies oldness. Some markers such as the length of telomeres, the loss of antioxidant activity and the accumulation of materials resulting from the cellular metabolism seem to be involved in this phenomenon and will probably be measurable soon. These parameters should be part of the biological assessment of the old person's clinical status. Such alterations have physiological and clinical impacts from which result the vulnerability or often frailty that must be carefully assessed because they greatly influence the old person's stress response and could explain the phenotypical and heterogenous differences observed in the old population. Frailty is not irreversible, but can be treated by classical therapies or be delayed or prevented by various interventions. Physical exercise and well adapted nutrition seem promising. All these markers of oldness influence the functional decline and must be integrated as much as possible in the therapeutic decisions, which sometimes lead to heavy and complex treatments.

**KEYWORDS :** *Oldness - Telomeres - Replicative senescence - Oxidative stress - Frailty*

vieillissement. Ainsi, l'hétérogénéité des profils phénotypiques des personnes âgées peut être expliquée.

Dans cet article, nous rappellerons d'abord les données actuellement connues et parfois controversées sur les mécanismes du vieillissement biologique. Ensuite, nous nous intéresserons à la vulnérabilité et la fragilité reflétant l'impact fonctionnel de ces modifications cellulaires au niveau de l'individu et à leurs conséquences sur l'espérance et la qualité de vie.

## BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

Nous nous limiterons volontairement à commenter les deux principaux axes théoriques actuellement les plus avancés dans la recherche sur les explications du vieillissement biologique. Ils sous-tendent d'ailleurs, ou ont permis d'expliquer, les nombreuses autres théories (erreurs, catastrophe, mutation, ...) impliquées dans ce phénomène d'usure que constitue l'avancée en âge.

## INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est, avec le réchauffement climatique, un des défis du 21<sup>ème</sup> siècle. Le nombre de personnes âgées augmentera dans le monde et l'espérance de vie à la naissance passera fin de ce siècle, et si rien ne change, à 90 ans pour la femme et 86 ans pour l'homme.

La vieillesse est considérée comme un processus continu : le vieillissement, qui se déroule tout au long de la vie d'un individu. Il est d'ailleurs de plus en plus malaisé de définir cette période par une tranche d'âge tant la qualité de vie s'améliore même chez les personnes très âgées.

Toutefois, ce «temps qui passe» est témoin d'évènements, de maladies, de stress environnementaux dont les effets s'ajoutent à ceux du

(1) Chargé de Cours ULg, Chef du Service de Gériatrie, CHU de Liège.

La cellule est constituée d'un noyau et de cytoplasme dans lequel se trouvent des organites dont la mitochondrie, impliquée dans la production d'énergie cellulaire, et le lysosome, responsable de l'évacuation des déchets du métabolisme cellulaire.

Au niveau du noyau cellulaire se situe le patrimoine génétique (acide désoxyribonucléique, ADN) dans les chromosomes, responsable de la reproduction cellulaire

Une structure particulière, les protéasomes, complexes enzymatiques multiprotéiques se trouvant à la fois dans le noyau et dans le reticulum endoplasmique de la cellule chez les eucaryotes dégradent, de façon ciblée, par protéolyse, les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes. Les protéines à dégrader étant «marquées» par des ubiquitines.

Cette dégradation protéasomale est importante dans de nombreux processus cellulaires dont l'expression génétique et la réponse au stress oxydant (1).

#### **HYPOTHÈSE GÉNÉTIQUE ET SÉNESCENCE RÉPLICATIVE**

Pour évaluer le nombre de divisions que les cellules peuvent accomplir, elles doivent être mises en culture, il faut les compter au jour le jour et déterminer combien de doublements de population ont eu lieu quand la sénescence s'installe. Le nombre maximum de doublements dépend de l'espèce. Chez l'homme par exemple, les fibroblastes des adultes normaux entrent en sénescence après environ 60 doublements (2). Toutefois si certaines études montrent qu'*in vitro*, les fibroblastes d'origine fœtale entrent en sénescence plus tardivement que ceux prélevés sur des organismes adultes, d'autres ne révèlent aucune différence significative (3).

Un marqueur de sénescence a pu être identifié, la  $\beta$  galactosidase (enzyme capable d'hydrolyser le lactose) dont on détecte une proportion croissante dans les cultures vieillissantes (3). Les cellules sénescents libèrent des substances nuisibles, notamment des protéases altérant la matrice cellulaire et favorisant l'inflammation.

La capacité de prolifération de fibroblastes humains peut aussi être modulée par les composants du milieu de culture. Ainsi les virus oncogènes peuvent l'accroître provoquant parfois des mutations qui rendent la cellule immortelle.

Il semble que la propension des cellules à proliférer diminue pendant toute la vie, sans toutefois s'épuiser complètement (notamment au niveau des cellules somatiques); ce phénomène

est appelé sénescence répllicative et semble un processus physiologique normal d'adaptation (4).

#### *LA SÉNESCENCE RÉPLICATIVE*

Elle apparaît non pas après une durée définie, mais après un nombre déterminé de divisions.

A chaque réplication, les molécules linéaires d'ADN perdent quelques bases, à l'extrémité du chromosome. Cette zone appelée télomère est une région hautement répétitive et non codante d'ADN. Chaque fois qu'un chromosome est dupliqué, lors d'une mitose, le complexe enzymatique de l'ADN polymérase s'avère incapable de copier les derniers nucléotides. Il s'agit d'un déficit dans l'activité de la réparation par la télomérase. Les cellules deviennent sénescents lorsque leurs télomères sont trop fortement érodés. A ce moment est activée une protéine particulière, la protéine P53, dépendant d'un gène P53 présent dans les chromosomes et dont l'action est stimulée par le raccourcissement télomérique, provoquant un arrêt définitif des divisions (4, 5, 6).

L'absence de télomères signifierait la perte rapide d'informations génétiques nécessaires au bon fonctionnement cellulaire. Sans entrer dans le détail, la découverte de ces télomères a fait s'interroger les chercheurs, sur le fait de savoir si la sénescence était une barrière télomérique à l'immortalité, ou plutôt une réponse cellulaire à un stress physiologique.

Même si tout le monde s'accorde sur l'importance du rôle des télomères dans la sénescence, l'ensemble des données n'est pas encore parfaitement clair. Ce qui semble actuellement acquis sont les observations suivantes (7, 8) :

- les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress; l'activité télomérase diminue au fil de l'âge;
- des télomères courts sont associés à un risque plus élevé de maladies associées à l'âge;
- quand un télomère a une longueur minimale, la division cellulaire devient impossible.

D'autres données, toutefois, sont un peu contradictoires, puisque au niveau de certaines espèces par exemple, la longévité est peu ou pas affectée par le raccourcissement des télomères. Enfin, il n'est pas non plus démontré, dans certaines familles qui semblent particulièrement «protégées» et où les individus vivent vieux, que le patrimoine génétique est différent; en particulier, il n'est pas noté d'évolution télomérique différente (9).

Enfin, des hypothèses plus anciennes (10, 11) suggèrent que 3 familles de gènes peuvent intervenir sur les mécanismes du vieillissement d'un organisme vivant.

- Les gènes délétères tardifs dont l'expression se marque tardivement dans la vie de l'individu. Ils semblent impliqués dans le développement de certains types de pathologies comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, certains autres types de maladies neurodégénératives (Parkinson, ...).

- Les gènes pléotropiques antagonistes qui, après avoir été nécessaires à la croissance et/ou au bon développement de certains organes pendant l'embryogénèse notamment, ont une influence négative à long terme, si leur expression n'est pas bloquée. Par exemple, ce type de gènes serait responsable du développement de la maladie athéromateuse précoce; en effet, alors qu'ils sont nécessaires dans l'embryogénèse pour la constitution et le développement de la paroi artérielle, leur non-inhibition après la fin de la maturation artérielle favorise l'apparition de plaques athéromateuses et les phénomènes d'athérosclérose.

- Les gènes «assurant la longévité», dont le rôle est la maintenance et la défense de la cellule pour protéger le bon état de son ADN. Certains ont pu être mis en évidence. Ils défendent la cellule contre l'infection, contre la toxicité de certaines substances, permettent des adaptations immunitaires qui protègent l'individu et lui permettent de vieillir.

Certaines de ces théories génétiques ont pu être vérifiées chez les souris. En activant ou en inhibant l'expression de certains gènes, un effet positif sur le ralentissement du vieillissement était observé, mais par contre, l'animal concerné présentait des problèmes de reproduction (10).

## THÉORIE DU STRESS OXYDANT

Au cours du vieillissement, un stress oxydant apparaît caractérisé par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités anti-oxydantes de l'organisme (enzymes et systèmes non enzymatiques).

Les ERO, principalement produites par les mitochondries, peuvent être des radicaux libres, atomes ou molécules instables ayant un électron libre O<sub>2</sub>-OH, ou des espèces oxydantes non radicalaires. Elles altèrent le fonctionnement cellulaire et mitochondrial en agissant sur les lipides membranaires, les protéines et acides nucléiques, ce qui peut conduire à des dégâts

cellulaires majeurs par accumulation de produits d'oxydation des biomolécules (lipides, protéines et acides nucléiques) pouvant entraîner la mort de la cellule. Des systèmes de défense existent pour maintenir ces ERO à des concentrations faibles, ce sont les anti-oxydants (12).

Même si les résultats d'études concernant un éventuel déficit des systèmes enzymatiques antioxydants avec l'âge sont parfois contradictoires, Junqueira et al. (13) ont démontré une augmentation significative de l'activité de la glutathion peroxydase, enzyme anti-oxydante chez des sujets sains de plus de 70 ans, alors qu'ils notaient une diminution d'activité des antioxydants non enzymatiques ( $\beta$ -carotène et vitamine E). Une autre étude (14) observe chez 1.002 femmes de 70 à 79 ans, suivies pendant 5 ans, l'association entre le faible risque de mortalité et les concentrations sériques plus élevées en sélénium et caroténoïdes, lesquels jouent un rôle considérable dans les défenses anti-oxydantes.

La capacité anti-oxydante totale de l'organisme peut actuellement être mesurée mais, comme elle dépend de nombreux facteurs, les résultats de ce type de tests sont divergents (15). On constate toutefois un déplacement de l'équilibre de la forme réduite vers la forme oxydée du glutathion, ce qui pourrait impliquer le dysfonctionnement cellulaire observé lors de la sénescence (16).

Avec l'âge, de nombreux composants oxydés s'accumulent, dont certains peuvent être dosés, mais l'augmentation de leur concentration avec l'avancée en âge n'est pas toujours clairement établie. Par exemple, un marqueur récent de la peroxydation lipidique, les isoprostanes, peut être dosé dans les urines. Si une étude a montré une corrélation entre les taux urinaires d'isoprostanes et l'avancée en âge (17), ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite (18).

En 2009, Van Raamsdonck et Hekimi (19) n'ont pu observer chez des vers que la diminution de production de superoxyde dysmutase, enzyme antioxydante, était associée avec un raccourcissement de la vie; c'était l'inverse qui se produisait. Dès lors, les auteurs posent la question suivante : si les ERO sont nocives, sont-elles par-là la principale cause du vieillissement ?

Enfin, l'administration d'anti-oxydants, tels certaines enzymes ou les vitamines A, E et C, n'a démontré aucun effet sur les processus de vieillissement tissulaire. Il est toutefois à noter que l'ensemble de ces vitamines, notamment, diminue «physiologiquement» avec l'avancée en âge.

Ce qui semble donc actuellement acquis pour expliquer le vieillissement biologique est que, d'une part, l'ensemble des constituants de la cellule (ADN, membrane et cytoplasme) est atteint et que, d'autre part, les cellules ne peuvent se reproduire indéfiniment. En effet, selon le type cellulaire, un certain nombre de divisions sont possibles, mais après épuisement de ce capital, il n'y aurait plus de renouvellement des cellules (c'est le phénomène appelé sénescence répllicative).

Les théories génétique et «oxydante» s'influencent probablement. Les télomères, le stress oxydant, jouent un rôle variable selon les types cellulaires. La synthèse des protéines en est affectée ainsi que la résistance et la reproduction cellulaire.

Certains déchets du métabolisme s'accumulent dans les cellules et sont moins bien éliminés, la charge cellulaire de ces déchets s'accroissant avec l'âge.

Toutefois, les techniques de dosage et la mise en évidence de marqueurs spécifiques doivent encore être améliorées.

#### ROBUSTESSE, VULNÉRABILITÉ ET FRAGILITÉ

Le vieillissement est hétérogène. L'évolution de l'aspect physique, le phénotype, témoignent plus de la sénescence que l'âge *sensu stricto*.

Schématiquement, deux profils de patients sont identifiés. D'une part, la personne âgée, caractérisée par son âge (arbitrairement de 75 ans), mais qui présente une bonne qualité de vie, avec une espérance de vie en bonne santé raisonnable et prévisible et un niveau d'autonomie tout à fait normal. Elle garde une bonne qualité de vie tant sociale, que physique et intellectuelle. Elle a eu «la chance» d'éviter les maladies débilitantes ou de bien les contrôler. C'est la personne robuste, que certains qualifie comme ayant réussi son vieillissement.

Par opposition, existe ce qu'il est commun d'appeler le «patient gériatrique». Il s'agit d'une personne qui, indépendamment de son âge, présente un profil physique, voire clinique, caractérisé par une incapacité, une invalidité, une dépendance et un déclin fonctionnel le plus souvent liés aux effets de multi-pathologies. Elle présente une espérance de vie plus limitée et, surtout, une altération de la qualité de vie; c'est la personne fragile. Nous verrons plus loin que cette notion de «fragilité» est plus complexe qu'il n'y paraît, même si, au premier abord, il semble aisé de dépister la personne fragile (patient gériatrique) par rapport à la per-

sonne phénotypiquement saine, robuste et non vulnérable (20).

Toutefois est-il possible de définir cette fragilité de manière opérationnelle ? Peut-on identifier des facteurs de risque ? Certaines personnes robustes ne sont-elles pas en réalité fragiles et comment les dépister ? Existe-t-il l'un ou l'autre signe de vulnérabilité qui pourrait prédire la fragilité ? L'âge, en soi, en est-il un facteur de risque, même si être vieux n'est pas une maladie ?

Ces questions alimentent depuis plus d'une vingtaine d'années la recherche gériatrique et gériatrique.

En effet, le risque de déclin fonctionnel conduit au risque de fragilité et inversement (on parlera de vulnérabilité), alors que la personne en déclin fonctionnel est clairement une personne fragilisée et inversement (21). La fragilisation est caractérisée par le type de réaction face aux agressions, maladies, stress, accidents.

Dès lors, si au départ, le concept peut paraître simple, sa définition opérationnelle est nettement plus difficile, car elle est, entre autres, multifactorielle.

Le modèle de Rockwood du «frail elderly» (22), où l'état fonctionnel constitue la principale caractéristique du syndrome, a permis de mieux faire comprendre une partie de ce concept, mais il explique la fragilité uniquement par un état pathologique tant médical que social ou psychologique. Ce modèle (fig. 1) a le mérite de démontrer le caractère multifactoriel du phénomène, mais paraît pour certains, un peu réducteur (21).

En effet, il est rapidement apparu que cette fragilité était d'autant plus importante que les réserves physiologiques fonctionnelles étaient diminuées, celles-ci étant bien entendu influen-

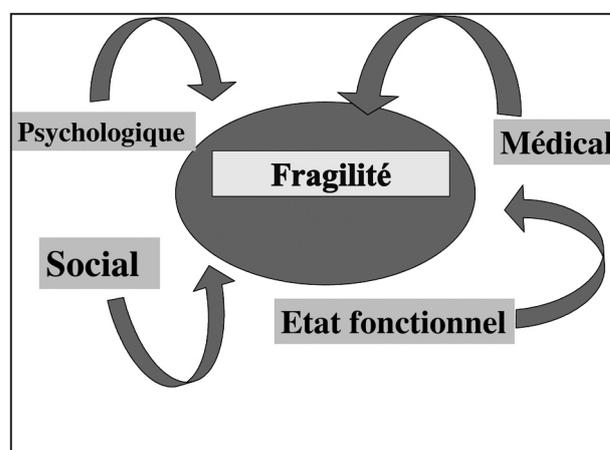


Figure 1. Fragilité : modèle de Rockwood (1996)

cées par les maladies, mais aussi par les effets du vieillissement pas toujours aisés à distinguer.

Si la nécessité d'une recherche dans ce domaine était évidente, il fallait trouver une définition opérationnelle à cette situation afin de tenter d'en expliquer toutes les composantes. Ainsi, essentiellement à partir d'observations cliniques, l'Association internationale de Gérontologie et de Gériatrie, lors de son dernier congrès, a défini la fragilité comme «un état de susceptibilité à l'agression qui explique que pour un évènement de santé identique et malgré une prise en charge identique et un état de santé apparent identique, les individus auront un devenir très différent suite à leur agression» (23).

Cette définition introduit la notion d'état de santé apparent et montre que celui-ci, à l'état basal, peut être indépendant des réactions et de l'évolution face à un stress. Dès lors, il paraît évident que des facteurs prédisposant à ces évolutions différentes existent, même dans des états physiques apparemment identiques et «sains»; certains parlent alors d'état vulnérable, introduisant une nuance dans la notion de fragilité.

*ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES*

Les données dont nous disposons actuellement sont encore parcellaires, doivent être validées et font l'objet de recherches intensives tant en gériatrie qu'en gérontologie (20, 21).

Pour la compréhension du lecteur nous classons arbitrairement la fragilité en 3 niveaux.

*1. Fragilité biologique et physiologique*

Sur le plan biologique, une augmentation de facteurs pro-inflammatoires (telles la CRP, les cytokines, les interleukines), l'insulino-résistance, une chute de l'hémoglobine, des modifications hormonales au niveau du DHEA et

du cortisol notamment, et enfin, un déficit en micronutriments tels le zinc et les vitamines, caractérisent les populations fragiles et vulnérables.

Sur le plan physiologique, la perte de masse musculaire (sarcopénie) et neuronale est fréquemment observée dans ces situations, ainsi qu'une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque à l'effort (21, 24).

*2. Fragilité physique*

Ces modifications tant physiologiques que biologiques semblent avoir des répercussions cliniques.

Fried et al., en 2001(25), ont défini dans une population de personnes âgées des critères cliniques repérés selon les plaintes des patients : une perte de poids, une vitesse de marche diminuée, une moindre endurance, une plus grande sensation de fatigue, une activité physique réduite. La population a été étudiée en fonction de la présence ou non d'une ou plusieurs plaintes et classée en robuste, préfragile (de 1 à 2 plaintes) et vulnérable (3 plaintes ou plus).

Klein et al (26) ont démontré que la survie était d'autant meilleure que le nombre de plaintes était faible; ainsi 95% des personnes sans aucune plainte étaient toujours en vie 5 ans plus tard alors que s'il existait 4 ou 5 symptômes cliniques, seuls 60% des personnes étaient toujours en vie après la même période (Fig. 2).

Cette étude a illustré l'importance du dépistage de cette vulnérabilité puisqu'elle a bien démontré l'influence des plaintes sur le devenir en termes de mortalité, même si l'état de santé apparent semblait identique.

Ces personnes vulnérables représentent au moins 20% des plus de 80 ans qui résident le

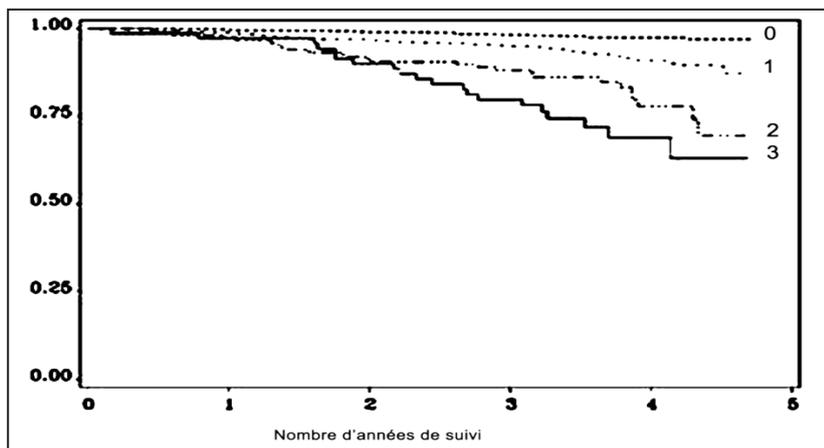


Figure 2. Courbes de survie par niveau de fragilité physique selon les critères de Fried d'après Klein (26). 0 : pas de fragilité; 1 : 1 ou 2 marqueurs de fragilité; 2 : 3 marqueurs de fragilité; 3 : 4 ou 5 marqueurs de fragilité

plus souvent à leur domicile, sans aide particulière (20, 25, 26).

### 3. Fragilité médicale

Apparemment plus simple, car plus proche de notre approche clinique usuelle, dès 1991, Winograd (27) a défini deux grands groupes de marqueurs de fragilité : d'une part, des facteurs médicaux tels les troubles cognitifs, la chute, la polymédication, la malnutrition, l'incontinence et les troubles sensoriels (surdité et cécité); d'autre part, des facteurs de fragilité médico-sociaux comme une hospitalisation récente, un deuil récent, l'isolement, le changement de milieu de vie et les conditions socio-économiques défavorables.

Quand ce type de patient est hospitalisé pour une maladie aiguë, l'auteur a démontré une majoration du risque d'institutionnalisation de 12 à 34% en fin d'hospitalisation, une mortalité

à un an passant de 33 à 47% et une prolongation de la durée du séjour hospitalier, laquelle passait de 16,9 jours à 24,8 jours.

Dès lors, le dépistage du profil du patient caractérisé par ces différents facteurs de fragilité médicale et médico-sociale semble important pour prévoir le devenir fonctionnel lors d'une hospitalisation, et nécessite une organisation des soins adaptée.

Les approches décrites plus haut permettent de mieux appréhender le concept de «robustesse, vulnérabilité, fragilité» qui commence à pouvoir être appliqué de manière opérationnelle en pratique gériatrique.

Ainsi Rockwood et al. (28) ont pu démontrer l'impact des facteurs de fragilité sur la mortalité et la probabilité de placement en institution en utilisant l'ensemble de ces marqueurs à partir desquels les patients suivis sont répartis en 7 catégories (fig. 3). Ils montrent clairement que les patients fragiles ou très fragiles sont le plus à risque d'évolution péjorative tant en termes de mortalité que d'institutionnalisation. Mais, les auteurs isolent aussi une population vulnérable dont le pronostic fonctionnel semble plus proche des non-fragiles, alors que le pronostic vital s'approche plus des fragilisés.

La mise en évidence de ces profils n'est pas une fin en soi si elle n'est pas accompagnée de possibilité d'intervention thérapeutique. Ainsi, s'il paraît clair qu'une stabilisation, voire l'amélioration d'une pathologie chronique peut être le résultat d'un traitement médical adapté, la prévention de l'installation de la vulnérabilité est plus difficile. L'exercice physique et une alimentation adaptée sont certainement parmi les actions préventives à mener, sur lesquelles divers protocoles d'études ont été développés. Ainsi, la mise en place de programmes d'activité physique a pu aboutir à une amélioration fonctionnelle significative chez des personnes présentant des niveaux de vulnérabilité et de fragilité légère à modérée selon les critères de Rockwood (29, 30).

L'état de fragilité ne paraît donc pas irréversible; il est un paramètre qui, de plus en plus, doit être intégré dans les prises de décisions thérapeutiques lourdes chez la personne âgée, en oncologie, en chirurgie ou devant tout traitement potentiellement «agressif» (31).

Par exemple, récemment, en chirurgie cardiovasculaire, Afilalo et al. (32) ont démontré qu'une incapacité à marcher 300 m en moins de 6 minutes était hautement prédictive de complications et de mortalité péri- et postopératoire. Ce test simple semble avoir le même niveau de

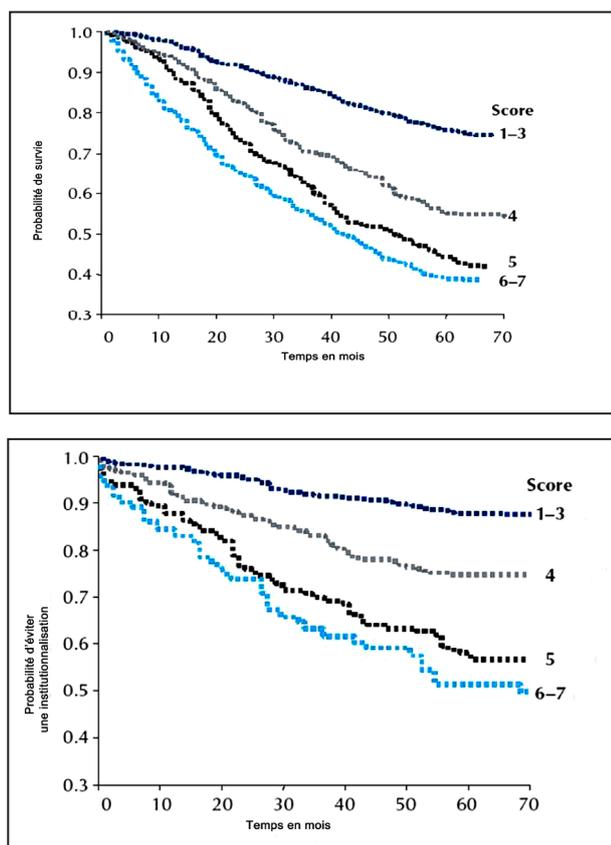


Figure 3. Probabilité de survie et probabilité d'éviter une hospitalisation en fonction du score de fragilité d'après Rockwood (28).

Echelle de fragilité (CSHA) : 1. Robuste actif, motivé avec exercice physique régulier «très bien pour leur âge». 2. Sans maladie active mais en moins bonne forme que le groupe 1; 3. Avec une comorbidité stable; les symptômes sont bien contrôlés comparés à ceux du groupe 4; 4. Vulnérable; pas franchement dépendant mais avec plaintes concernant un ralentissement global ou des symptômes de maladies; 5. Dépendance limitée pour les activités instrumentales de la vie journalières; 6. Nécessitant une aide à la fois pour les activités instrumentales mais aussi les autres, dans la vie journalière; 7. Complètement dépendant ou au stade terminal d'une pathologie chronique.

robustesse que les scores fonctionnels (Euroscore) utilisés en anesthésie. D'autres auteurs ont souligné l'importance de détecter la fragilité pour organiser les soins périopératoires (33).

## CONCLUSION

Le vieillissement est en soi un processus, continu, complexe dont le substrat génétique et biologique est de mieux en mieux connu, en particulier grâce, notamment, à l'étude des télomères et du stress oxydant. Divers marqueurs de ces modifications commencent à pouvoir être mesurés et risquent, à l'avenir, d'être utilisés dans l'évaluation clinique du patient âgé. Ces modifications biologiques ont des impacts physiologiques et cliniques et favorisent la vulnérabilité et la fragilité dont la frontière avec la maladie est souvent mal définie. Ces états doivent toutefois être dépistés, car ils influencent considérablement la réponse au stress de la personne âgée et, par là, son état fonctionnel. Ils ne sont pas irréversibles et diverses interventions et traitements peuvent à la fois traiter, mais aussi prévenir leur installation.

Ainsi, ces marqueurs du vieillissement dont l'impact fonctionnel peut aisément être mesuré, doivent de plus en plus être intégrés dans les décisions de traitements lourds et font partie de l'arsenal diagnostique à mettre en place pour améliorer les soins aux personnes âgées.

## BIBLIOGRAPHIE

- Hershko A.— Early work on the ubiquitine proteasome system. *Cell Death Differ*, 2005, **12**, 1158-1161.
- Hayflick L.— Human cell and aging. *Sci Am*, 1968, **218**, 32-37.
- Cristofalo VJ, Allen RG, Pignolo RJ, et al.— Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture : a reevaluation. *Proc Natl Acad, USA* 1998, **95**, 10614-10619.
- Blackburn EH.— Telomere states and cell fates. *Nature*, 2000, **408**, 53-56.
- Blackburn EH.— Switching and signaling at the telomere. *Cell*, 2001, **106**, 661-673.
- Lundblad V.— Telomere replication : an Est fest. *Current Biol*, 2003, **13**, 439-441.
- Ameisen JC.— Entre Charybde et Scylla : le vieillissement prématuré est-il un prix à payer pour la protection contre le cancer ? *Med Sci*, 2002, **18**, 393-395.
- Cawthon RM, Simit KR, O'Brien E, Set al.— Association between telomere length in blood cells and mortality in people 60 years or older. *Lancet*, 2003, **361**, 393-395.
- Gire V.— La sénescence, une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques ? *Medecine/sciences*, 2005, **21**, 491-497.
- Treton J.— Arrêter le vieillissement ? Point de vue critique. *Gérontologie et société*, 2008, **125**, 216.
- Rose M.— Antagonist pleiotrop gene. *Sciences*, **254**, 448-449.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, et al.— Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 628-638.
- Junqueira VB, Barros SB, Chan SS, et al.— Aging and oxidative stress. *Mol Aspects Med*, 2004, **25**, 5-16.
- Ray AL, Semba RD, Watson J, et al.— Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community : the women's health and aging studies. *J Nutr*, 2006, **136**, 172-176.
- Bonnefont-Rousselot D.— Stress oxydant et vieillissement. *Spectra Biologie*, 2007, **157**, 23-26.
- Droge W.— Aging related changes in the thiol/disulfide redox state : implications for the use of thiol antioxidants. *Exp Gerontol*, 2002, **37**, 1333-1345.
- Wang Z, Chabaton G, Creminon C, et al.— Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandinF2a excretion in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, **275**, 94-100.
- Feillet-Coudray C, Tourtauchaux R, Niculescu M, et al.— A plasma levels of 8-epiPGF2-a an in vivo marker of oxidative stress, are not affected by aging or Alzheimer disease. *Free Radical Biol Med*, 1999, **27**, 463-469.
- Van Raamsdonk JM, Hekimi S.— Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase sod-2 extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2009, **5**, e1000361.
- Nasiya A, Richard M, Mindy JF.— Frailty : an emerging geriatric syndrome. *Am J Med*, 2007, **120**, 748-753.
- Lang PO, Michel JP, Zekry D.— Frailty syndrome : a transitional state in a dynamic process. *Gerontol*, 2009, **55**, 539-549.
- Rockwood K, Stolee P, McDowell.— Factors associated with institutionalization of older people in Canada : testing a multifactorial definition of frailty. *J Am Geriatr Soc*, 1996, **44**, 578-582.
- De Vriendt P, Lambert M, Mets T.— Integration the International Classification of Functioning Disability and health (ICF) in the Geriatric Minimum Data Set-25 (GMDS-25) for intervention studies in older people. *J Nutr Health Aging*, 2009, **13**, 128-134.
- Weber J, Gillain S, Petermans J.— La sarcopénie : un marqueur de fragilité physique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 514-520.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.— Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, **56**, M146-M157.
- Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE.— Frailty, morbidity and survival. *Arch Gerontol Ger*, 2005, **41**, 141-149.
- Winograd Ch.— Targeting strategies : an overview of criteria and outcomes. *JAGS*, 1991, **39**, 778-784.
- Rockwood K, Song W, MacKnight Ch, et al.— A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 2005, **173**, 489-495.
- Binder EF, Schechtman KB, Ehsani AA, et al.— Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults : results of a randomized control trial. *J Am Geriatr Soc*, 2002, **50**, 1921-1928.

30. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al.— A program to prevent functional decline in physical frail elderly persons who live at home. *N Eng J Med*, 2002, **347**, 1068-1074.
31. Petermans J.— Est-il possible d'intégrer la fragilité gériatrique dans le risque chirurgical, *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 722-728.
32. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JE, Bergman H.— Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **56**, 1668-1676.
33. Palmer RM.— Perioperative care of the elderly patient: an update. *Cleveland Clin J Med*, 2009, **76**, S16-S21.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Petermans, Service de Gériatrie, CHU de Liège, site NDB, Rue de Gaillarmont 600, 4032 Chênée, Belgique.  
Email : jean.petermans@chu.ulg.ac.be