

Directions futures dans la recherche du vieillissement

La nécessité de vaincre les maladies du vieillissement

Edward L. Schneider

Certains savants estiment qu'il existe une barrière de longévité vers laquelle on se rapproche. Si cette opinion s'avère correcte, cela entraînera un grand nombre de conséquences importantes. En premier lieu, leurs prévisions laissent supposer que la mortalité sera comprimée ; c'est-à-dire que la plupart des individus mourront dans un intervalle de temps autour d'un âge donné, qui serait de 85 ans à peu près selon cette projection. Deuxièmement, ce qui est plus important, les maladies seront présentes elles aussi, mais dans un intervalle relativement court. C'est une prévision merveilleusement optimiste.

Malheureusement, les données des démographes qui ont étudié les populations au fur et à mesure du vieillissement ne confirment pas ces prédictions. Les courbes de survie pour les intervalles d'âge le plus grand démontrent une tendance opposée à la rectangularisation (Cf.: *Biologie et sociologie de la prolongation de la vie*, page 80). Les gens dans toutes les classes d'âges vivent plus longtemps ! Et l'espérance de vie augmente à tous les âges. Selon les apparences, on ne s'approche donc d'aucune bar-

rière de longévité.

Que peut-on dire alors de la santé des individus âgés ? Est-ce que les maladies se resserreront dans un intervalle relativement plus court ainsi que le prévoient ces mêmes savants ? Il est très difficile de faire des prédictions au sujet de la santé des populations puisqu'il est difficile d'obtenir des informations précises qui datent de 10, 20 ou 30 ans sur la santé des individus. L'obtention des données sur la mortalité est beaucoup plus simple. On dispose pourtant de données provenant d'enquêtes sanitaires approfondies aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Ces études ne font pas ressortir de changements généralisés de la santé à des âges donnés, comme par exemple de 65 à 74 ans, etc. C'est ainsi que, tandis que nous vivons plus longtemps, la santé générale de tout âge reste constante. Comme le risque de développer un grand nombre d'affections chroniques croît de façon exponentielle au fur et à mesure du vieillissement, ces résultats laissent supposer qu'il y aura à l'avenir un nombre élevé de personnes atteintes de maladies chroniques multiples.

Le nombre croissant des personnes âgées atteintes de maladies chroniques multiples pèsera donc lourd sur les moyens sanitaires de tous les pays. Comment les dirigeants des nations feront-ils face aux besoins médicaux accrus prévus pour leurs populations âgées ? Evidemment, un bon nombre de voies seront essayées. Aux Etats-Unis, on s'efforce de trouver de nouvelles voies perfectionnées pour les services sanitaires. Parmi celles-ci, citons les tentatives pour que les gens âgés restent chez eux le plus longtemps possible afin de réduire à long terme, les coûts, tant émotifs que financiers, des services hospitaliers. D'autres méthodes visent à une diminution des frais des traitements médicaux. Pour notre part, chercheurs dans des Instituts Nationaux de la Santé aux U.S.A., nous visons encore une autre méthode, à savoir la prévention

et/ou la suppression des affections du vieillissement.

Les affections du vieillissement

Les causes les plus fréquentes de la mort chez les personnes âgées aux Etats-Unis et dans la plupart d'autres pays sont les maladies du coeur et des vaisseaux sanguins et, de fait, le risque de mourir d'une de ces affections s'accroît d'une façon exponentielle au fur et à mesure du vieillissement. La deuxième cause de mort chez les personnes âgées est le cancer. Il est pourtant intéressant de remarquer que l'incidence de cette affection s'accroît d'une façon exponentielle jusqu'à l'âge de 80 ans, âge après lequel elle atteint un niveau plus ou moins constant.

Toutefois on notera que, dès à présent, les décès causés par les maladies cardiovasculaires se trouvent en baisse à l'heure actuelle aux Etats-Unis et dans la plupart d'autres pays développés. Ces progrès découleraient d'une ample gamme de facteurs tels les changements de régimes alimentaires, les nouveaux médicaments contre les crises cardiaques, le traitement efficace de l'hypertension ainsi que les techniques de réanimation. De même, nous faisons actuellement des incursions nombreuses dans le domaine de la thérapie du cancer, et, ce, de telle façon qu'on peut s'attendre à une régression de la mortalité due à cette affection pendant la prochaine décennie.

La maladie d'Alzheimer

Si les décès dus tant aux maladies cardiovasculaires qu'aux cancers diminuent sensiblement, ce qui est tout à fait possible sinon probable, de quoi les gens mourront-ils au XXIème siècle ? Je me permets de prédire

qu'à moins qu'on ne parvienne à un développement radical dans nos investigations sur la maladie d'Alzheimer, celle-ci se trouvera à la tête des causes de mort au XXIème siècle. Jusqu'à il y a 5 ou 10 ans, on pensait que, plus on avance en âge, plus on devient sénile ou dément. Or, on sait à présent que la cause principale de la démence sénile, caractérisée par la confusion, la désorientation, la perte globale de la mémoire et de la fonction cognitive, est la maladie d'Alzheimer. Cette maladie se manifeste parfois chez les individus d'une quarantaine ou d'une cinquantaine d'années, et son incidence augmente sensiblement au fur et à mesure du vieillissement. La fréquence de cette affection se situe aux alentours de 5 % à l'âge de 65 ans, de 15 % à l'âge de 75 ans et de 25 % à l'âge de 85 ans. Les investigations du Dr. HAGNELL en Suède laissent soupçonner que le risque de contracter la maladie d'Alzheimer se situe entre 2 et 3 % par an entre les âges de 80 et 89. En conséquence, comme sont de plus en plus nombreux ceux qui, dans notre population, parviennent à la neuvième décennie de la vie, ces personnes âgées courront l'énorme risque de contracter la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer présente une évolution qui dure de 5 à 10 ans et qui, lorsqu'elle survient, se traduit par de faibles troubles de mémoire, pour donner lieu plus tard à des épisodes de confusion et de désorientation et aboutir finalement à une perte de contrôle de la vessie et des intestins ainsi que du contrôle moteur et sensoriel. Dans les stades finaux de cette maladie, il faut des soins intensifs 24 heures sur 24. Aux Etats-Unis, on estime que jusqu'à la moitié des individus qui arrivent aux services hospitaliers pour un séjour à long terme sont atteints de la maladie d'Alzheimer.

Que sait-on aujourd'hui de cette maladie ? Tout d'abord, le diagnostic de cette affection s'établit en excluant toutes autres causes de la démence. Ceci est particulièrement important parce que certaines maladies

susceptibles de simuler la démence peuvent être traitées avec succès. Les deux affections principales qui peuvent se manifester cliniquement par la démence sont la dépression et l'intoxication par des produits pharmaceutiques.

La dépression est très fréquente chez les personnes âgées et elle peut être traitée avec succès par des agents antidépresseurs. L'intoxication par les produits pharmaceutiques est, elle aussi, très commune. Comme nous avançons en âge, il survient un nombre de changements significatifs de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments. Par exemple, l'élimination rénale des médicaments diminue de plus de 50 % chez la plupart des individus vieillissants, comme le montre l'élimination de la créatinine. Par conséquent, la demi-vie des produits pharmaceutiques, définie comme le temps qu'il faut pour éliminer par voie rénale la moitié d'une dose de médicament administré, s'allonge d'une manière significative. Un exemple est représenté par les benzodiazepams, qui peuvent avoir une demi-vie de 20 heures chez une personne âgée de 20 ans mais de 80 heures chez une personne âgée de 80 ans. Si les médecins ignorent cette transformation de la demi-vie, ils risquent d'administrer des dosages trop grands pour des médicaments tels que les diazepam, ce qui peut donner lieu à une confusion et une désorientation qui se rapprochent de la démence ou de la maladie d'Alzheimer.

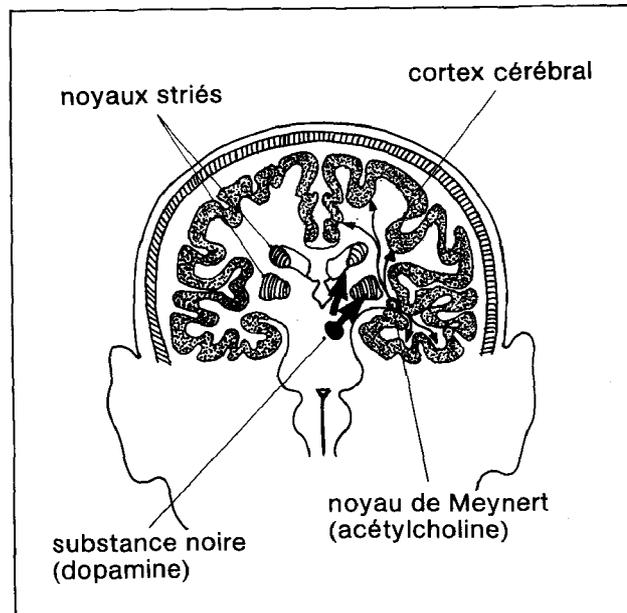
Parmi les maladies qui simulent la maladie d'Alzheimer, on trouve des troubles traitables, tels que la carence de la vitamine B12 et les maladies de la thyroïde ainsi que des affections non traitables, telles que les tumeurs cérébrales et les multiples petites attaques. On peut distinguer cette dernière condition de la maladie d'Alzheimer par l'évolution clinique. Dans la maladie d'Alzheimer, l'évolution est lente et graduelle. Dans les infarctus multiples, l'évolution apporte un grand nombre d'aggravations qui indiquent les infarctus aigus.

Comme je l'ai indiqué, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'établit par voie d'exclusion pendant la vie. A l'autopsie, les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer comprennent un grand nombre de plaques qui contiennent de l'amyloïde ainsi que des dégénérescences neurofibrillaires.

Quel progrès avons-nous fait en essayant de comprendre la nature de la maladie d'Alzheimer ? A présent, nous disposons de plusieurs données prometteuses sur la nature de cette condition importante.

Une indication intéressante pour préciser la nature de la maladie d'Alzheimer, ainsi que d'autres maladies potentielles du vieillissement, est le travail réalisé sur les virus à action lente. D'habitude, quand on pense aux affections virales, on pense aux affections aiguës. Cependant, on a appris récemment, au cours des dernières décennies, que les virus peuvent, eux-aussi, provoquer des maladies chroniques. Il est surtout intéressant de savoir maintenant que les virus à action lente provoquent trois maladies neurologiques chez l'homme. Ce sont le *Kuru*, la maladie de *Creutzfeld-Jakob* et le *syndrome Gerstmann-Straussler*. Le Dr. CARTON GUIDESCHEK, qui a reçu le Prix Nobel de médecine pour ce travail, a montré que le *kuru*, une maladie limitée aux indigènes de la Nouvelle-Guinée, peut être transmis aux primates par l'inoculation de matière cérébrale prélevée sur un patient atteint du *kuru*. Quelques années après l'inoculation, le primate contracterait une maladie neurologique qui ressemble au *kuru*. Des travaux analogues ont révélé que la maladie de *Creutzfeld-Jakob* et la maladie de *Gerstmann-Straussler* peuvent être transmises aux primates. Toutes les deux accusaient une longue période d'incubation entre le moment d'inoculation du primate et la survenue des symptômes.

Ces trois maladies, le *kuru*, la maladie de *Creutzfeld-Jakob* et le *syndrome Gerstmann-Straussler* se caractérisent par la démence comme un des symptômes importants.



En dehors d'autres hypothèses telles que l'hypothèse virale, et l'hypothèse génétique l'expliquant, la maladie d'Alzheimer pourrait être attribuée à un défaut de neurotransmetteurs causé par la destruction des cellules qui les fabriquent. Sur la coupe frontale de cerveau ci-dessus, on voit la substance noire dont les neurones fabriquent la dopamine et envoient leurs axones la décharger dans les noyaux striés. Lorsque ceux-ci sont privés de neurotransmetteurs, ils présentent des perturbations constituant la maladie de Parkinson. Lorsque par contre le noyau de Meynert, source essentielle d'acétylcholine pour le cortex cérébral est détruit, les lésions accusées par le cortex sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Dans la mesure où, aujourd'hui, la maladie de Parkinson peut être appréhendée par un apport dopaménergique de la substance e-dopa, on pense -si l'hypothèse exposée ci-dessus se confirme- pouvoir traiter un jour pareillement la maladie d'Alzheimer par apport d'acétylcholine.

Qu'en est-il pour la maladie d'Alzheimer ? Des tests semblables ont bien évidemment été tentés par inoculation de matière cérébrale de patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des cerveaux de primates. Les résultats, cette fois, n'ont pas été probants mais, scientifiquement, de tels résultats négatifs ne prouvent absolument pas que la maladie d'Alzheimer n'est pas -éventuellement- provoquée par un virus à action lente. Il a donc fallu procéder à d'autres tests sur d'autres animaux, travaux menés notamment par le Dr. Stanley PRUSINER sur la tremblante du mouton et dont on attend actuellement les résultats.

Une autre indication de l'étiologie de la maladie

d'Alzheimer est la constatation que des neuro-transmetteurs pourraient y jouer un rôle. Dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les neurones cholinergiques semblent être gravement affectés. En plus, dans les cerveaux des patients qui souffrent de cette maladie les taux de l'enzyme qui synthétise l'acétylcholine, sont particulièrement réduits. Cependant, il ne semble pas que la maladie d'Alzheimer soit due tout simplement à la carence d'un seul neuro-transmetteur, l'acétylcholine, et il se pourrait bien que d'autres neuro-transmetteurs, tels que la somatomédine, y soient impliqués. S'il résulte que la maladie d'Alzheimer est due à des carences de certains transmetteurs, un traitement de suppléance sera alors possible, qui a d'ailleurs bien réussi dans une autre maladie du vieillissement, à savoir la maladie de Parkinson (soignée aujourd'hui par administration orale de l-dopa, le précurseur de la dopamine qui est en carence dans cette maladie).

La transplantation des tissus cérébraux est une autre technique prometteuse dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, ainsi que d'autres maladies du vieillissement. Le cerveau se prête bien à la transplantation des tissus cérébraux grâce à la barrière hémato-encéphalique. Dans les études chez les animaux, on a montré que des carences neurologiques sélectives peuvent être renversées grâce à la transplantation des tissus nerveux ; c'est-à-dire que les symptômes qui font suite à l'ablation d'aires dopaminergiques spécifiques du cerveau peuvent être supprimées par la transplantation des neurones dopaminergiques. En Suède, le Dr. BJORKLUND essaye cette technique actuellement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. S'il réussit, la transplantation de neurones cholinergiques pourra être tentée chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, une nouvelle technique, la tomographie d'émission

de positrons, ou balayage PET, a été mise en oeuvre pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. On administre aux patients du fluorodésoxy-glucose marqué par une substance radioactive. Ce composé se localise dans les zones du cerveau où se produit le métabolisme du glucose. Sur les clichés déjà obtenus, les zones colorées d'un jaune vif correspondent à un métabolisme de glucose intense ; les zones bleues correspondent à un métabolisme de glucose très réduit, sinon absent.

Dans le cerveau normal, on trouve un métabolisme de glucose actif dans plusieurs régions du cerveau. Dans celui d'un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer avancée, par contre, on peut voir qu'il y a une diminution prononcée du métabolisme de glucose au fur et à mesure que la maladie évolue. Cette technique peut bien se prêter au diagnostic de la maladie d'Alzheimer pendant la vie du patient.

***Prévenir les affections du vieillissement
et augmenter l'intervalle de santé***

J'ai insisté sur la maladie d'Alzheimer car cette maladie du vieillissement imposera au cours des prochaines décennies les plus grandes exigences de moyens médicaux aux Etats-Unis, en France et, probablement, en Afrique du Nord. Nous sommes obligés cependant de mettre en oeuvre des stratégies effectives pour réussir dans la lutte contre les autres troubles importants du vieillissement qui mènent à l'infirmité de notre population âgée. Parmi ces troubles, on compte l'ostéo-arthrite, l'arthrite du vieillissement, la presbycusie (une affection auriculaire du vieillissement), les cataractes, le glaucome et la dégénération maculo-rétinienne (les complications ophtalmologiques du vieillissement).

Il nous faut mettre en oeuvre des stratégies prophylactiques pour prévenir les affections et permettre

aux individus d'allonger l'intervalle de santé durant les années du deuxième et troisième âge. Nous connaissons peu de choses du rôle joué par le contrôle de la nutrition, de l'exercice et de la contrainte dans l'allongement de cet intervalle. Nous commençons cependant à approfondir nos connaissances à cet égard.

Les recherches ont fourni des découvertes intéressantes en ce qui concerne une vitamine, la vitamine D. Cette vitamine peut jouer un rôle important dans la protection de femmes plus âgées des fractures de la hanche. Chaque année, aux Etats-Unis, on compte 200.000 fractures de la hanche, dont la plupart s'observent chez les femmes âgées.

La vitamine D est essentielle pour l'ossification.

L'action des radiations solaires provoque la synthèse de cette vitamine dans votre épiderme. Au cours du vieillissement, la synthèse cutanée de cette vitamine diminue de façon importante. Etant donné une dose égale des rayons solaires, la peau d'une personne âgée de 65 ans ne synthétise que la moitié de la quantité correspondante de la vitamine D synthétisée dans la peau d'une personne âgée de 20 ans.

Le rein prend la vitamine D et la transforme à sa forme active. Cette transformation décroît, elle aussi, de 50 % avant l'âge de 65 ans. A l'âge de 65 ans, l'efficacité de synthèse de la vitamine D tombe à un taux qui correspond à 25 % de celle que l'on trouve à l'âge de 20 ans.

Les deux sources principales de la vitamine D sont les rayons solaires et les aliments enrichis en vitamine D, tels que le lait.

Ainsi, il nous faut réévaluer nos recommandations pour les personnes âgées. Nous devons pondérer les effets éventuellement favorables de la radiation solaire en ce qui concerne les fractures de la hanche contre les effets

nuisibles de la radiation solaire, par exemple les cancers de la peau.

Nous devons pondérer les effets éventuellement favorables de la consommation accrue des produits laitiers contre ses effets nuisibles, par exemple les taux accrus du cholestérol.

Cependant, on pourrait conseiller sans risque aux personnes des deuxième et troisième âges de boire du lait écrémé ou de prendre de la vitamine D supplémentaire.

En somme, nous sommes obligés de poursuivre les recherches fondamentales pour comprendre les mécanismes du vieillissement, les recherches cliniques pour déterminer les origines des maladies qui touchent les personnes sélectivement selon leur âge, ainsi que les recherches préventives pour allonger l'intervalle de la vie en bonne santé. Si nous réussissons dans cette tâche, alors nous jouirons tous d'une vie plus longue et plus saine.

Edward L. SCHNEIDER