

INTRODUCTION

DEFAILLANCES ORGANIQUES ET

PROCESSUS DEGENERATIFS

UE 2.7 S4

Dr Camille LOISEAU-BRETON

DEFINITIONS



- **DEFAILLANCE ORGANIQUE:**

- Fonctionnement anormal d'un organe
- Se caractérise par une anomalie clinique ou biologique de l'organe

Exemples:

- Défaillance cardiaque ⇒ dyspnée / essoufflement
- Défaillance rénale ⇒ élévation de la créatinine

- **PROCESSUS DEGENERATIF:**

- Processus entraînant une dégénérescence progressive d'un organe
- Lésions cellulaires dues à une modification de leur environnement (vascularisation, hormones, nutrition, microtraumatismes...)
- Aboutit à une maladie dégénérative, longtemps asymptomatique avant atteinte fonctionnelle

Exemple:

- Arthrose ⇒ dégénérescence du système locomoteur / altération des cellules osseuses et du cartilage : Douleurs et déformations osseuses

VIEILLISSEMENT (1)



Le vieillissement favorise de nombreux processus dégénératifs

VIEILLISSEMENT:

➤ Définition:

Ensemble des processus qui, avec l'avancée en âge, modifient la structure et la fonction de l'organisme

➤ Conséquences:

- Diminution du remplacement cellulaire et donc du nombre de cellules
- Accumulation cellulaire de lipofuscine, pigment du vieillissement (cœur et cerveau+++)
- Dérèglement des cellules : baisse de la flexibilité des cellules et des organes ⇒ ex : Artériosclérose: calcification et durcissement des artères
- Moindre efficacité des systèmes de régulation ⇒ ex : Atténuation de la sensation de soif: risque de déshydratation

VIEILLISSEMENT (2)



Mécanismes:

- Mal connus,
- Complexes et multifactoriels

Les grandes théories:

1- théories non génétiques:

- Théorie de l'usure
- Théorie de limite de prolifération cellulaire
- Théorie des radicaux libres

2- Théories génétiques:

- Théorie des mutations somatiques
- Théorie de l'accumulation d'erreur
- Théorie de la réduction télomérique

THEORIES NON GENETIQUES DU VIEILLISSEMENT (1)



Théorie de l'usure :

- Accumulation des traumatismes et agressions de la vie quotidienne
- ⇒ Usure des cellules et des organes
- ⇒ Diminution de l'efficacité de l'organisme

MAIS:

- vieillissement aussi dans les milieux protégés
- Usure: cause ou conséquence du vieillissement?

THEORIES NON GENETIQUES DU VIEILLISSEMENT (2)



Théorie de limite de prolifération cellulaire:

- Potentiel limité de prolifération cellulaire
- Proportionnelle à la longévité de l'espèce
- Programmation de la durée de vie de l'individu

| | Nombre de divisions des fibroblastes | Age maximal |
|----------------------|--------------------------------------|-------------|
| RAT | 10 | 3,5 ans |
| HOMME | 50 | 120 ans |
| TORTUE DES PALAPAGOS | 110 | 200 ans |

Longévité maximale dans l'espèce humaine: 122 ans (Jeanne Calment)

THEORIES NON GENETIQUES DU VIEILLISSEMENT (3)



Théorie des radicaux libres :

- Radicaux libres \Rightarrow molécules instables produites lors du métabolisme de l'oxygène
- Antioxydants \Rightarrow enzymes de défense
- Stress oxydant \Rightarrow déséquilibre de la balance entre radicaux libres et antioxydants
- Conséquences:
 - Dénaturation de l'ADN, cassure des chromosomes
 - Atteinte des protéines par oxydation de groupements fonctionnels
 - Modification de l'angulation des membranes pouvant provoquer des coupures

THEORIES GENETIQUES DU VIEILLISSEMENT (1)



- Variation moyenne de longévité entre les faux jumeaux: 2 fois plus grande qu'entre les vrais jumeaux
- Maladie génétique à l'origine d'un vieillissement précoce: progéria, trisomie 21...
- Manipulations génétiques ayant augmenté la longévité (nématode, drosophile)

THEORIES GENETIQUES DU VIEILLISSEMENT (2)



Théorie des mutations somatiques :

- Théorie de l'usure appliquée aux gènes
- Mutations dues à l'exposition aux toxiques
- MAIS: vieillissement toujours identique...

Théorie de l'accumulation d'erreur :

- Lésion d'ADN \Rightarrow excision \Rightarrow réparation
- Vieillessement : diminution de l'expression des réparases
(\nearrow cancer)

THEORIES GENETIQUES DU VIEILLISSEMENT (3)



Théorie de la réduction télomérique :

- Télomère \Rightarrow région d'ADN située aux extrémités des chromosomes
- Réduction des télomères à chaque division cellulaire
- Quand télomères trop courts \Rightarrow Arrêt de la division cellulaire
- Cellules immortelles (comme cellules cancéreuses qui se multiplient indéfiniment) produisent une télomérase qui permet de rallonger les télomères
- Longueur des télomères déterminent la longévité de la cellule?



vieillessement \Rightarrow

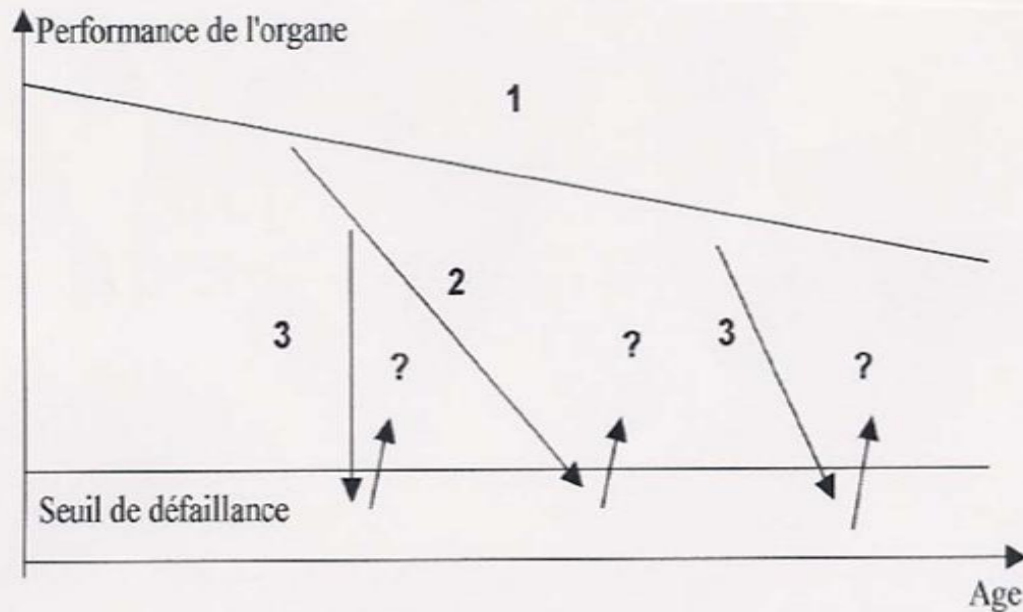
- Processus évolutif normal, présent dès la naissance, irréversible
- Mécanismes probablement multiples
- Etudes+++

VULNERABILITE (1)



- Vieillesse diminue les capacités de réserves de l'organisme \Leftrightarrow capacités non utilisées dans les conditions normales, mais mises en jeu dans des circonstances comme l'effort, le stress ou la maladie.
- L'organisme âgé est donc moins capable de faire face à ces situations, il a moins de ressources \Rightarrow C'est la VULNERABILITE.

LE « 1 + 2 + 3 » DE BOUCHON



Défaillance viscérale chez le sujet âgé. Analyse des performances d'un organe chez un sujet âgé, sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3), avec ou sans traitement spécifique (?).
(D'après J.P. Bouchon, 1984)

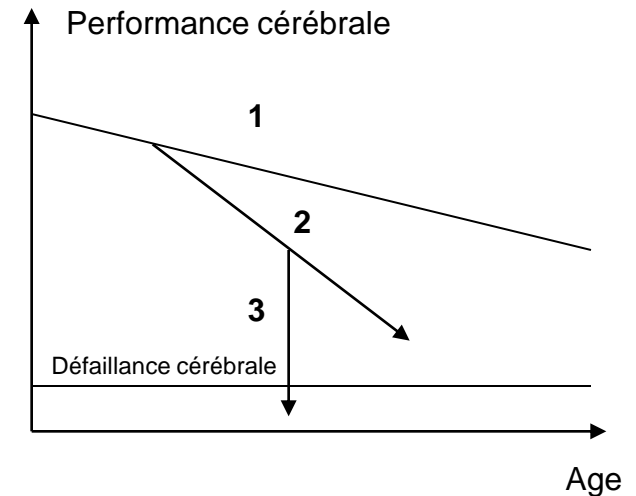
LE « 1 + 2 + 3 » DE BOUCHON



Exemple 1 : CERVEAU

- 1- vieillissement cérébral normal
- 2- Pathologie cérébrale \Rightarrow démence
- 3- Affection intercurrente \Rightarrow infection, déshydratation, médicament...

➔ Défaillance cérébrale: confusion

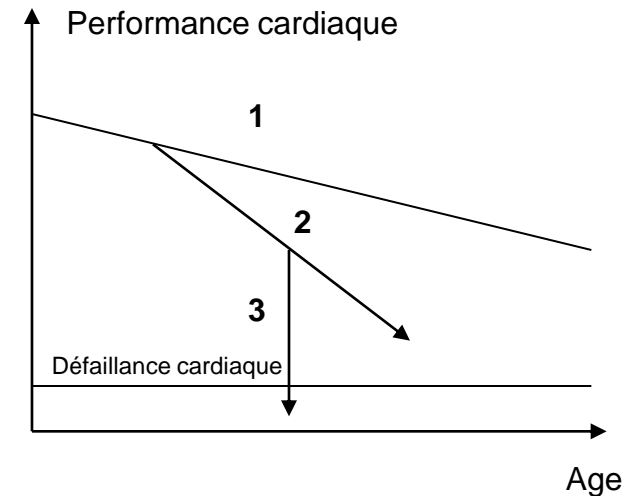


LE « 1 + 2 + 3 » DE BOUCHON



Exemple 2 : CŒUR

- 1- Vieillesse cardiaque normale
- 2- pathologie cardiaque \Rightarrow Cardiopathie ischémique
- 3- Affection intercurrente \Rightarrow Anémie, ACFA, poussée HTA...



➔ Défaillance cardiaque : Insuffisance cardiaque



VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION (1)

Par 2 phénomènes:

1) Allongement de l'espérance de vie (EV)

- 2010: 78,1 ans / 84,8 ans
- Progresse tous les ans
- Devrait continuer à augmenter...

Tableau 1.I. Évolution de l'espérance de vie à 60, 75 et 85 ans de 1950 à 2020.

| Sexe | Âge | 1950 | 1980 | 1990 | 2000 | 2010 | 2020 |
|----------|-----|------|------|------|------|------|------|
| Masculin | 60 | 15,4 | 17,3 | 19,0 | 20,3 | 21,6 | 22,8 |
| | 75 | 7,0 | 8,3 | 9,4 | 10,1 | 10,8 | 11,6 |
| | 85 | 3,7 | 4,5 | 4,9 | 5,2 | 5,6 | 5,9 |
| Féminin | 60 | 18,4 | 22,4 | 24,2 | 25,7 | 27,1 | 28,4 |
| | 75 | 8,4 | 10,7 | 12,0 | 13,0 | 14,0 | 14,9 |
| | 85 | 4,4 | 5,4 | 6,0 | 6,5 | 7,1 | 7,6 |

VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION (2)



2) Vieillissement des baby boomers:

- Génération des 1946 – 1973
- 2011 \Rightarrow 1ers baby boomers de 65 ans
- Augmentation de la part des seniors dans la population française



VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION (3)

Tableau 1.II. Chiffres clés de la population française entre 1950 et 2020 exprimés en milliers.

| Année | Pop. totale | Naissances (1) | Décès (1) | 60 ans ou plus | 75 ans ou plus | 85 ans ou plus |
|-------|-------------|----------------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 1950 | 41 647 | 858,1 | 530,3 | 4 727 | 1 565 | 201 |
| 1980 | 53 731 | 858,1 | 547,1 | 7 541 | 3 079 | 567 |
| 1990 | 56 577 | 800,4 | 526,0 | 7 872 | 3 838 | 874 |
| 2000 | 59 412 | 742,5 | 533,2 | 9 444 | 4 225 | 1 236 |
| 2010 | 61 721 | 710,1 | 562,3 | 14 102 | 5 506 | 1 514 |
| 2020 | 63 453 | 703,0 | 602,1 | 16 989 | 6 009 | 2 099 |

(Source INSEE)
(1) Projections : indice de fécondité de 1,8, mortalité tendancielle

x 1,5

x 3,6

x 4

x 10



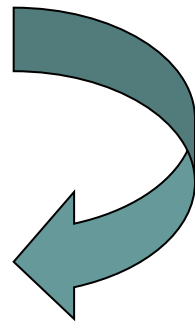
VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION (4)

> 60 ans

- 2005: 1 français sur 5
- 2050: 1 français sur 3

Centenaires

- 1950: 200
- 2008: 20000
- 2050: 60000



x 300



CONCLUSION

- Vieillessement: mécanisme complexe, mal connu, multifactoriel
- Patients de + en + âgés
- Concept de vulnérabilité +++ (« 1+2+3 »)
- Décrit pour le vieillissement mais applicable aux processus dégénératifs qui touchent des patients jeunes (SEP, diabète...)