

La recherche gériatrique est une priorité

Jean-Pierre Michel

Chef du département de réhabilitation et gériatrie, hôpitaux universitaires de Genève, Suisse

Avant d'aborder le thème de la recherche en gériatrie, j'ai envie de souligner son importance et son urgente nécessité. J'ai volontairement choisi, pour illustrer mon propos, trois thèmes. Le premier thème est celui du vieillissement lui-même, c'est pour moi un thème absolument essentiel, voire fondamental. Le second est celui de l'incapacité fonctionnelle et je crois que c'est un thème tout à fait actuel. Enfin, le troisième thème sera celui des cellules souches et éventuellement des cellules souches embryonnaires, pour évoquer ce qui pourrait être le futur thérapeutique dans certains types de maladies.

VIEILLISSEMENT : UNE CERTITUDE BIOLOGIQUE, PAS UNE MALADIE

Le vieillissement peut se définir comme l'action du temps sur les êtres vivants. Cela fait des siècles et des siècles, des millénaires que l'on vieillit et pourtant le Pr Robert N. Butler, présent à ce colloque, a dit il y a quelques temps – cela a été rapporté dans la revue *Science* – qu'en fait, « on ne sait toujours pas exactement ce qu'est le vieillissement ». Je pense qu'il faut que l'on s'y attaque. Pour moi, et j'aimerais beaucoup insister là-dessus, l'étude du vieillissement ne devrait pas se borner à celle des sujets âgés, très âgés, voire « très très âgés ». En fait, le vieillissement se prépare tout au long de la vie. On ne peut pas envisager le vieillissement sans avoir une perspective de vie tout entière. Dans cette perspective, beaucoup des personnes présentes dans cette salle peuvent se sentir des sujets vieillissants, qui deviendront un jour des jeunes vieux, des vieux, des vieux vieux, des très vieux... et la hantise de chacun c'est de ne jamais devenir trop vieux ! Dans cette démarche, il faut aussi considérer tout ce qui se passe durant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Tous ces événements sont extrêmement importants dans cette perspective de vie qui intègre aussi l'histoire, la culture et les conditions socio-économiques. Je pense qu'il est indispensable d'aller dans ce sens. On se rend compte alors que l'âge d'une part, la maladie et les incapacités d'autre part, ne sont pas liés. Il faut arriver à les dissocier. Le vieillissement n'est pas une maladie. Vieillir est une certitude

biologique. La maladie se surimpose sur un organisme déjà fragilisé et vulnérable et vient ajouter des troubles majeurs qui altèrent l'ensemble des cellules. Dans ce sens, il me semble que nous devons réfléchir davantage au « processus du vieillissement lui-même ». La première des problématiques à envisager, bien sûr, est génétique : non pas tellement la structure du génome, mais surtout la stabilité du génome humain. Nous devons chercher à savoir comment, au cours du vieillissement et des années qui passent, cette stabilité va ou non se modifier. J'aimerais vous montrer quelques preuves dans ce domaine. Nous vivons dans une atmosphère d'oxygène et donc nous produisons des radicaux libres. Ces derniers interviennent sur le génome, le modifient en permanence tout au long de la vie. Leur production augmente avec le vieillissement. Elle modifie l'ADN, augmente les *cross links* des protéines, entraîne des dysfonctions cellulaires, etc., de sorte qu'au fur et à mesure que l'on avance en âge, les dysfonctionnements cellulaires s'accumulent. Le déclin fonctionnel de la cellule aboutit éventuellement à sa mort. Cet ensemble de processus intervient sur la longévité. Le sujet que je voudrais développer davantage est celui de la relation entre la stabilité génomique d'une part, l'environnement et le style de vie d'autre part. Selon moi, ces éléments clés que l'on ne connaît pas encore extrêmement bien sont importants à cibler aujourd'hui. Une étude absolument passionnante est parue dans le *Journal of Gerontology*. Les auteurs ont fait subir des tests neurophysiologiques à des jumeaux, hommes homozygotes et hétérozygotes de 69 à 80 ans. La conclusion de l'étude est que le taux d'héritabilité des résultats des tests varie entre un tiers et deux tiers. Le corollaire, c'est qu'en fait l'influence sur l'individu de l'environnement, du style de vie, etc., se situe elle aussi entre un tiers et deux tiers. Ces interrelations entre notre capital génomique et notre environnement de vie sont extraordinaires. En parlant de stabilité génomique, de style de vie, d'environnement, on va bien sûr aboutir à la notion de maladie. Mais je ne vais pas m'y arrêter tout de suite. Je veux d'abord évoquer le sujet qui importe le plus aux gériatres, c'est-à-dire le retentissement fonctionnel de la maladie. Quand une maladie survient, elle entraîne d'abord une déficience d'organe qui peut être d'abord légère, puis plus importante ; celle-ci peut ensuite induire une incapacité fonctionnelle qui touche l'individu lui-même, pour ensuite, éventuellement, devenir un handicap, c'est-à-dire un problème d'intégration de l'individu dans la société. Ces différentes étapes permettent d'aborder le problème de l'incapacité et de son retentissement dans la vie quotidienne. Quand on parle de vieillissement, il importe de distinguer : le nombre d'années de vie, le nombre d'années de vie en bonne capacité fonctionnelle et la qualité de vie. Le nombre d'années de vie est une quantité simple à mesurer. Comme l'a dit Henri Leridon, nous en sommes à 79 ans d'espérance de vie à la naissance, quel que soit le sexe, en France. Mais il me semble beaucoup plus important de parler du nombre d'années de vie dans une bonne capacité fonctionnelle, c'est-à-dire de l'espérance de vie sans incapacité. On peut avoir une

maladie, une déficience d'organe, mais ce qui nous importe, c'est l'espérance de vie sans incapacité, encore appelée « espérance de vie en santé », ou encore « espérance de vie active », quelquefois aussi « active et en santé ». La vie se sépare alors en deux périodes : une première période où tout est impeccable, où on est en bonne santé fonctionnelle, et une seconde où malheureusement on est dépendant pour les actes de la vie de tous les jours. Ce qui est important, ce n'est pas tellement de savoir ce qu'il en est aujourd'hui ou ce que disent les statistiques actuelles. Ce qui est important, c'est de répéter ces calculs pour savoir comment les choses évoluent, dans un sens ou dans un autre. Cette répétition des calculs de l'espérance de vie en santé permet certainement d'évaluer le système de santé dans lequel nous sommes et certainement aussi – si on y arrive – à infléchir les décisions politiques. Le premier scénario possible est que l'espérance de vie en santé ne bouge pas, que le rapport en années de vie et années fonctionnelles actives ne bouge pas, c'est la théorie de l'équilibre. Cela s'est vu en France dans les années 1980. Cela se voit dans certains pays actuellement, comme la Finlande. Ce n'est déjà pas si mal. En tout cas, c'est préférable à la théorie de la pandémie de la morbidité, théorie selon laquelle l'espérance de vie en mauvaises conditions augmente encore plus que l'espérance de vie, avec pour conséquence des périodes de dépendance fonctionnelle extrêmement longues et des coûts de santé très importants, comme l'a dit Stéphane Jacobzone. Cette pandémie de la morbidité a été relevée dans de nombreux pays. Pour l'Australie, on a dit que les calculs n'étaient pas tout à fait justes. En tout cas, elle existe dans certains pays et c'est la crainte que nous avons. Notre défi à tous, c'est d'arriver à comprimer la morbidité, c'est-à-dire avoir non seulement plus d'années de vie, mais plus d'années de vie en bonne santé et donc réduire cette période de vie en incapacité qui est si coûteuse aussi bien pour l'individu que pour la société. Pour que le gériatre ou le gérontologue clinicien puisse agir, il faut savoir à quoi est liée cette incapacité fonctionnelle.

IL EST POSSIBLE DE PRÉVENIR LES INCAPACITÉS FONCTIONNELLES

Quelles sont les causes de l'incapacité fonctionnelle ? Peuvent-elles résider dans le style de vie ? Sont-elles dues aux maladies ou à l'âge ? Je vais essayer de répondre à ces différentes questions. Je voudrais d'abord rappeler les résultats d'une étude qui m'a fortement impressionné, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1998 (Vita AJ et al., 1998 ; 338 : 1035-41). Mille sept cents étudiants des grandes écoles américaines, nés entre 1913 et 1925, ont été suivis pendant 32 ans. Trois facteurs de risque très simples ont été évalués : ces sujets étaient-ils sédentaires ou faisaient-ils du sport ? Avaient-ils un poids normal ou étaient-ils obèses, voire hyperobèses ? Fumaient-ils ou non ? Les auteurs ont étudié deux groupes : le groupe à haut risque ne faisait pas d'exercice, avait un excès de poids et fumait,

tandis que le groupe à bas risque faisait de l'exercice très régulièrement (comme chacun d'entre vous, je pense), n'avait pas de surcharge pondérale et ne fumait pas. Les résultats de cette étude sont intéressants. L'entrée en incapacité est retardée de 10 ans dans le groupe ayant le moins de facteurs de risque. Cela nous montre que le problème de l'incapacité fonctionnelle n'est pas seulement quelque chose qui se dessine au grand âge, mais tout au long de la vie. Dans l'éditorial accompagnant la parution de cet article, E.W. Champion dit que l'étude n'était pas réaliste parce qu'il s'agissait de sujets blancs américains, fortunés et issus de grandes écoles et que, pour toutes ces raisons, les conclusions ne sont pas applicables ailleurs ! Une autre étude a été publiée tout récemment, en 2002, avec des conclusions identiques chez des sujets de plus de 65 ans, avec les mêmes facteurs de risque. Je pense que ce sont des leçons à retenir. À la question : « Est-ce que le style de vie intervient sur votre capacité fonctionnelle ? », il faut répondre « oui », un oui franc et massif. Une autre étude instructive concerne des Canadiens de dix provinces différentes âgés de plus de 65 ans. Indemnes de toute altération cognitive lorsqu'ils sont entrés dans l'étude, ils ont été suivis pendant de très nombreuses années. Première conclusion (peu surprenante) de ce travail : les incapacités fonctionnelles étaient deux fois plus fréquentes après 85 ans. Dans le groupe des moins de 85 ans, on s'est aperçu que la cause majeure des incapacités était la maladie, ou plus exactement les maladies. Quelles maladies ? Plus précisément celles qui concernent le gériatre, qui entraînent moins de mortalité que d'incapacités fonctionnelles. Parmi elles, celles qui entraînent le plus d'incapacités fonctionnelles sont responsables de problèmes cognitifs (démence), de problèmes de l'appareil locomoteur et de problèmes sensoriels. On peut également rapprocher des maladies du gériatre, bien sûr, les maladies cardiovasculaires et les maladies de type diabétique et métabolique. Incontestablement, la gériatrie cible des maladies bien spécifiques qui n'entraînent pas de mortalité ou une mortalité faible, mais qui font entrer les personnes en incapacité. La réponse à la deuxième question est donc également positive : le style de vie intervient de même que la maladie. L'âge lui-même intervient-il ? L'étude que j'ai citée plus haut a également répondu à cette question : avant 85 ans, les maladies sont les causes d'incapacité, après 85 ans, l'âge lui-même entre en jeu et intervient avec cette notion de vulnérabilité, de *frailty*, avec déclin fonctionnel et incapacité dans la vie de tous les jours. Incontestablement, quand on reprend les causes d'incapacité, il ne faut pas simplement incriminer l'âge. Il faut se dire tout au long de la vie que l'on est en train de préparer son vieillissement, son grand âge. Ici interviennent d'abord le style de vie, les maladies ainsi que leur prévention ; puis l'âge lui-même. Le vieillissement nous concerne tous, tout au long de notre vie. Ce discours n'est pas forcément facile à entendre. Chaque jour, il importe de faire du sport, de ne pas fumer et d'essayer d'avoir des plaisirs sains, etc. Dès cet instant, parallèlement à la quantité d'années de vie et de qualité fonctionnelle des années de vie, il faut parler de qualité

de vie. Qu'est-ce que la qualité de la vie ? Tout le monde en parle, mais elle reste difficile à définir. Pour moi, la qualité de la vie a trois facteurs principaux. Le premier est individuel. Il ne dépend que de vous-même, de ce que vous voulez dans votre vie, de ce que vous avez souhaité et souhaitez être, de la façon dont vous vous sentez. Êtes-vous bien dans votre corps ? Êtes-vous bien dans votre tête ? Êtes-vous actif, indépendant ? Deuxième point : comment vous sentez-vous sur le plan affectif, dans votre entourage familial, amical, relationnel ? Cet élément est difficile à apprécier pour une tierce personne. Le troisième facteur est d'ordre social : dans quelle société vivez-vous ? Êtes-vous en accord avec ce qui se passe autour de vous, avec votre travail et vos concitoyens ? Ainsi voit-on que la qualité de la vie est objectivement difficile à mesurer. Elle vous concerne en tant qu'individu. Elle touche vos liens affectifs proches ainsi que la société dans laquelle vous vivez. Parler de *successful aging* uniquement en termes de santé me semble un peu succinct, car nous sommes les vrais acteurs de notre propre vieillissement.

L'EMBRYON AU SECOURS DU VIEILLARD ?

Ma troisième partie relève un peu de la futurologie, mais je ne résiste pas au désir d'en parler. Il s'agit des cellules souches. Ces fameuses cellules souches embryonnaires émergent actuellement dans tous les laboratoires du monde. C'est un domaine extrêmement prometteur et passionnant mais qui pose aussi de nombreux problèmes. Les cellules souches embryonnaires nous ont permis de mieux connaître leur origine, leur façon de se régénérer, le développement des maladies et d'envisager leur traitement. D'où viennent ces cellules souches ? Elles peuvent provenir d'organismes adultes, mais en pratique il est extrêmement difficile, à partir de cellules adultes, d'obtenir une redifférenciation, une reprise du développement. On utilise plus souvent à cette fin les cellules souches embryonnaires. Dans les modèles animaux, l'utilisation des cellules souches embryonnaires ne pose aucun problème. Elle permet de fantastiques progrès thérapeutiques. Mais dès que l'on parle de l'être humain, de cellules souches embryonnaires humaines, on entre dans un débat houleux, religieux et éthique d'autant plus difficile qu'il est envisagé de façon complètement différente selon les cultures. L'utilisation de cellules souches embryonnaires humaines est tout à fait possible en Angleterre. Elle commence à devenir possible en Suisse, mais avec beaucoup de réserves et d'hésitations. Si l'on met de côté ce débat éthique, il est clair que les cellules souches embryonnaires ont un immense intérêt, car elles ouvrent des perspectives de guérison dans certaines maladies majeures du grand âge, je veux parler bien sûr de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer. Pour le moment, nous en sommes loin. Pourtant, rien n'interdit de penser que l'on pourrait juguler, grâce aux potentialités des cellules souches, tous les problèmes de fragilité liés à la baisse de la masse musculaire ainsi que les

insuffisances cardiaques. Je rappelle que 80 % des insuffisances cardiaques se manifestent après 70 ans. Les cellules souches pourraient bien sûr servir dans les dystrophies musculaires et contribuer à la compréhension et à la guérison de maladies aussi diverses que les leucémies et le diabète. Est-ce utopique ? Nul ne peut le dire. Les cellules souches sont sans nul doute un thème majeur d'étude pour le futur.

Je voudrais insister sur les notions éthiques qui certainement guideront notre pratique de soins dans les années à venir, partout dans le monde. On peut très bien réussir des expériences chez l'animal, mais il faut se garder de transposer trop vite de l'animal à l'homme. L'exemple de la vaccination anti-amyloïde a montré que le système immunitaire n'était pas tout à fait le même chez la souris et chez l'homme, et qu'un vaccin très efficace chez la souris pouvait occasionner de sérieux problèmes chez l'homme. Les attentes et les espoirs pour le futur sont immenses.

Pour conclure, je trouve que l'on parle trop des très vieux, des très âgés. J'aimerais que l'on parle davantage des sujets vieillissants et que nous nous sentions inclus. Les vieux de demain, c'est nous. Nous devons y penser et travailler dans ce sens. Je voudrais également insister à nouveau sur la nécessité de différencier nettement le vieillissement de la maladie. Il reste beaucoup à découvrir sur la biologie du vieillissement, sur la stabilité du génome, sur les relations entre l'environnement et le génome. Il faut aussi étudier les maladies liées au vieillissement et insister sur la prévention des incapacités liées à ces maladies et à l'avance en âge. Enfin, comme l'a dit E.W. Campion dans son éditorial, il faut être bien conscient que des changements radicaux dans notre style de vie, et pas seulement dans les soins médicaux ou dans la technologie médicale, peuvent prévenir ou retarder les incapacités fonctionnelles liées à l'âge.