

# Physiologie du vieillissement

C. de Jaeger

*Le vieillissement est un phénomène physiologique, dont la compréhension des mécanismes est devenue un phénomène d'actualité avec l'accroissement de la durée de vie de la population. La notion de vieillissement dit « normal » a été remplacée par celle d'un vieillissement sans pathologie ou vieillissement optimal. En effet, même s'il est inéluctable, le vieillissement est influençable. La recherche médicale actuelle repose sur la compréhension des éléments permettant de vieillir avec un minimum de handicaps. Les théories du vieillissement sont multiples et le mécanisme multifactoriel. À côté des mécanismes intrinsèques du vieillissement (facteurs génétiques, télomères, stress oxydant, etc.), le rôle des facteurs extrinsèques, en particulier l'hygiène de vie et les facteurs environnementaux, apparaissent de plus en plus cruciaux. Tous les systèmes physiologiques vieillissent à un rythme et avec des conséquences variables, et des particularités propres, selon l'organe incriminé. Ce vieillissement physiologique peut être retardé par des mesures hygiéno-diététiques souvent simples mais parfois contraignantes. La prise en charge précoce des pathologies aiguës ou chroniques, plus fréquentes chez le sujet âgé, permet également d'augmenter la durée de vie sans déficiences et de prolonger ainsi la vie en bonne santé.*

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Vieillesse ; Physiologie ; Épidémiologie ; Facteurs génétiques ; Facteurs environnementaux

## Plan

■ Introduction	1
■ Qu'est-ce que le vieillissement ?	1
■ Causes de la détérioration physiologique associée à l'âge	2
Facteurs intrinsèques responsables du vieillissement	2
Facteurs extrinsèques responsables du vieillissement	4
Maladies	4
■ Modifications des principaux systèmes physiologiques	4
Métabolisme de base et thermorégulation	4
Appareil locomoteur	5
Système nerveux	5
Organes des sens	6
Appareil cardiovasculaire	7
Appareil respiratoire	7
Fonction rénale	7
Système immunitaire	8
Fonctions endocrines	8
Appareil digestif	8
Barrière cutanéomuqueuse	8
Autres	8
■ Conclusion	9

## ■ Introduction

Le vieillissement est un phénomène physiologique, dont les mécanismes et les moyens de prise en charge sont l'objet de nombreux débats. Les changements anatomiques et physiologiques

associés à la vieillesse débutent plusieurs années avant l'apparition des signes extérieurs. Plusieurs de ces altérations commencent à se manifester progressivement à partir de 40 ans et se poursuivent jusqu'à la mort, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'organisme ne puisse plus s'adapter. Sur le plan physiologique, le processus de sénescence entraîne le déclin des fonctions organiques puis le vieillissement des tissus et de l'aspect général du corps.

## ■ Qu'est-ce que le vieillissement ?

Le vieillissement rapide de la population, en particulier dans les pays industrialisés, et le bond incroyable ces dernières décennies de l'espérance de vie, ont entraîné une prise de conscience de l'importance de ce problème. La nécessité de mieux appréhender les mécanismes du vieillissement est devenue une urgence de santé publique.

L'augmentation du nombre des centenaires est exponentielle en France (et dans la majorité des pays en Europe) : 100 en 1900, 10 000 en 2001, plus de 100 000 sont prévus en 2050 selon les projections de l'Institut national d'études démographiques. La durée de vie moyenne des sujets et l'espérance de vie de sujets à un âge donné augmentent considérablement depuis le début du siècle : l'espérance de vie d'une femme de 65 ans est de 21 ans, celle d'un homme du même âge de 16 ans.

L'objectif d'un vieillissement réussi est celui d'un vieillissement optimal sans handicap, principal objet de la recherche et de la médecine de la longévité. Il est souvent difficile de différencier les effets du vieillissement physiologique des conséquences des maladies, plus nombreuses chez la personne âgée. Ainsi, la diminution du périmètre de marche est physiologique avec l'âge, mais

peut aussi être la conséquence de diverses pathologies : maladies rhumatologiques (arthrose), neurologiques (accident vasculaire cérébral [AVC], maladie de Parkinson), musculaires (sarcopénie) ou cardiorespiratoires. Plus que l'allongement de la durée de vie, c'est la durée de vie sans déficience qui fait l'objet des principales recherches.

Le concept de vieillissement se situe donc à différents niveaux : physiologique, morphologique, cellulaire et moléculaire, mais aussi social et psychologique.

La durée de vie maximale théorique varie selon les espèces et semble déterminée par une horloge biologique. Un singe serait programmé pour 20 à 25 ans, une tortue pour 100 ans, et l'homme pour 120 ans. Différents mécanismes du vieillissement interviennent dans cette durée de vie, mais il n'est pas évident que la part respective de chaque mécanisme soit équivalente chez toutes les espèces. Ainsi, les facteurs extrinsèques (environnementaux) peuvent considérablement modifier cette horloge biologique. Ainsi, la longévité dans les différentes espèces animales n'est pas une donnée fixe mais modulable en fonction des conditions expérimentales et environnementales.

## ■ Causes de la détérioration physiologique associée à l'âge

Il existe encore à l'heure actuelle de nombreuses inconnues sur les causes des changements physiologiques progressifs entraînant la sénescence. Chaque théorie reflète une partie de la réalité. En effet, le vieillissement représente un événement multidimensionnel où plusieurs mécanismes sont mis en œuvre dans l'évolution irréversible des organes. Le vieillissement fait partie d'une évolution continue dans le cours du développement humain, suivant rigoureusement l'embryogenèse, la puberté, la maturation. La vie se déroule en trois phases distinctes : le développement qui est le temps de la croissance, la reproduction qui est le temps de la fertilité, et la sénescence qui est le temps physiologique aboutissant à la mort non accidentelle.

Tout au long de ce processus, les organes se développent en effet d'après un horaire précis. Ainsi, la cellule serait programmée génétiquement. En revanche, cette espérance de vie est compromise par l'altération génétique ou acquise par un mauvais fonctionnement ou des altérations de la cellule. Les mécanismes de la sénescence ont été regroupés selon deux théories principales, qualifiées de physiologique et d'évolutionniste.

Selon le modèle physiologique, la sénescence est un processus inévitable d'usure cellulaire, conséquence de l'accumulation progressive d'effets délétères, indépendant du mode de reproduction. Cette détérioration des systèmes physiologiques commence chez l'adulte jeune. Elle correspond à une difficulté de « réparer » de façon adéquate les dégâts secondaires à des agressions. Ainsi, au fur et à mesure, s'accumule le résultat des agressions (stress oxydatif, raccourcissement des télomères, mutations du génome somatique, etc.), ce qui entraîne une diminution des possibilités d'adaptation des réponses physiologiques, qui s'aggrave avec l'âge.

Selon le concept évolutionniste, la sénescence est une conséquence indirecte de la sélection naturelle, de la fertilité et de la reproduction, de sorte que pour assurer l'immortalité de la lignée germinale, on sacrifie le soma, l'individu devenu inutile lorsque la descendance est assurée.

On peut également séparer les mécanismes du vieillissement physiologique en trois volets : celui lié à des facteurs intrinsèques, celui associé à des facteurs d'agressions extrinsèques et celui lié à des maladies, fréquentes chez le sujet âgé.

## Facteurs intrinsèques responsables du vieillissement

Le vieillissement est un phénomène génétique, non pas tant qu'il soit génétiquement programmé, mais parce que les altérations cellulaires qui l'accompagnent ont pour origine une modification progressive du patrimoine génétique ou de son

expression. Les individus ne sont pas tous égaux devant le vieillissement, et certains génomes résistent mieux que d'autres à l'usure du temps. Les principaux facteurs intrinsèques identifiés à ce jour sont décrits ci-dessous.

### Théorie génétique

Il existe des facteurs génétiques qui influencent la durée de vie. Certaines anomalies génétiques sont clairement responsables de maladies spécifiques de la personne âgée ou correspondent à des facteurs de risques évidents. Il a été montré chez les jumeaux que les facteurs génétiques étaient responsables d'au moins 35 % de la longévité [1]. L'importance de l'héritabilité de la longévité varie cependant selon les études de 0 à 89 %, témoignant de la méconnaissance réelle et de la complexité du sujet.

L'étude animale a permis de mieux comprendre la part génétique de la sénescence. Celle-ci est prouvée dans certains modèles, comme la drosophile, où la longévité augmente toutes les douze générations après sélection systématique des descendants des femelles les plus âgées.

On distingue schématiquement deux catégories de gènes : les gènes de longévité à expression précoce qui assurent la maintenance tissulaire (efficacité des voies métaboliques, réponses aux agressions) et, à l'opposé, les gènes de sénescence, à expression tardive, tels ceux de l'ostéogenèse responsables de la formation des calcifications vasculaires.

De plus, certains polymorphismes génétiques d'expression tardive peuvent être délétères ou protecteurs. Ainsi, l'allèle k2 du gène codant l'apolipoprotéine E est protecteur dans les modifications cognitives liées à l'âge et à la maladie d'Alzheimer, contrairement à l'allèle k4 de l'apo-E, qui est délétère pour le cerveau.

Dans le règne animal, chez *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* ou la souris, la mutation de certains gènes est responsable de l'allongement de la vie. C'est le cas notamment des gènes *daf-2* (protéine homologue ancestrale du récepteur de l'insuline et de celui de l'IGF-1 [*insulin-like growth factor 1*]) et *clk-1* [2].

Ainsi, la liaison de molécules « insulin-like » au récepteur DAF-2 déclenche l'activation et la transcription de nombreux gènes codant des protéines chaperonnes, des protéines de choc thermique, des superoxydes dismutases, la catalase, des enzymes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les mutations de ces gènes augmentent considérablement la longévité du nématode.

Chez l'homme, certaines affections rares sont caractérisées par un vieillissement accéléré. Le plus fréquent est le syndrome de Down, associé à la trisomie du chromosome 21. Dans cette maladie, en plus des anomalies souvent diagnostiquées à la naissance, les patients présentent un vieillissement précoce de nombreux tissus, en particulier cérébraux et cardiovasculaires, et la durée moyenne de leur vie est très raccourcie. Certaines maladies génétiques favorisent ainsi un vieillissement accéléré. Ces maladies génétiques humaines qui conduisent à un vieillissement précoce sont schématiquement classées en deux groupes : le premier est celui des laminopathies dues à des mutations du gène de la *lamine A (LMNA)* ou des gènes impliqués dans sa maturation, et dont la forme la plus connue est la *progeria* (de Hutchinson-Gilford). Les lamine appartiennent à la superfamille des filaments intermédiaires, qui forment un réseau filamenteux intervenant dans le maintien de l'intégrité du noyau et de nombreux mécanismes comme la régulation génique, l'organisation chromatinienne, la réplication de l'ADN, l'épissage, etc. Le second groupe de maladies génétiques associe les affections par anomalies des gènes de réparation de l'ADN représenté par les syndromes de Werner ou de Cockayne. Le syndrome de Werner, maladie autosomique récessive, se caractérise par un vieillissement précoce, avec en particulier l'apparition prématurée d'artériosclérose, de cataracte, d'ostéoporose, de cancers et de vieillissement des phanères et de la peau. Le gène responsable de ce syndrome contrôle la réplication, la duplication et la réparation du matériel génétique [3].

Autre gène impliqué, le gène *Klotho (KL)*, du nom de la déesse grecque qui file la trame de vie, code une protéine transmembranaire qui inhibe la voie de signalisation IGF/insuline et ralentit donc la sénescence. Cette protéine est exprimée essentiellement

dans les reins et l'hypophyse. Chez la souris, l'inactivation du gène *KL* a pour conséquence un vieillissement accéléré conduisant à une réduction importante de la durée de vie (deux mois en moyenne au lieu de 24). Chez l'homme, des mutations du gène *Kl* sont associées à l'apparition précoce de maladies liées à la sénescence (athérosclérose, accidents cardiovasculaires, ostéoporose, etc.) et à une réduction de la durée de vie.

Ainsi, l'origine génétique semble complexe et multifactorielle ; et il n'a pas pour l'instant été possible de trouver de gène directement lié ou impliqué dans le vieillissement physiologique chez l'homme.

### Instabilité du génome par sommation dans le temps de lésions de l'acide désoxyribonucléique

La sommation dans le temps de lésions de l'ADN conduit à une instabilité du génome et à « l'extinction » d'un certain nombre de gènes qui sont rendus silencieux. Cette instabilité modifie l'environnement protéique de la cellule et donc son fonctionnement. Cette théorie n'est cependant pas compatible avec une durée de vie prévisible d'une espèce et un vieillissement assez semblable chez tous les individus d'une population donnée, suggérant des altérations génétiques plus programmées.

### Altérations épigénétiques conduisant à des modifications de l'expression des gènes

Notre environnement a une influence sur notre patrimoine génétique par des modifications dites épigénétiques. Les sujets, et donc leurs gènes, sont en effet soumis à de nombreux facteurs environnementaux : maladies, alimentation, médicaments, toxiques, pollution, activité physique, stress, lieu et hygiène de vie, qui peuvent modifier leurs cellules et leur ADN. Ainsi, malgré des patrimoines génétiques initiaux identiques, deux jumeaux peuvent évoluer génétiquement différemment en fonction de leurs environnements respectifs. Un des principaux mécanismes responsable de l'épigénétique est la méthylation de l'ADN. Certains gènes peuvent être « allumés » ou « éteints » par des méthylations de l'ADN et/ou des modifications des histones, ces protéines sur lesquelles s'enroule l'ADN pour former la chromatine. Ces modifications chimiques ne changent pas la séquence de l'ADN. Ainsi, la cellule reçoit en permanence toutes sortes de signaux issus de l'environnement, de manière à ce qu'elle se spécialise au cours du développement, ou ajuste son activité à la situation. Ces modifications épigénétiques peuvent être transitoires, ou définitives, persistant alors que le signal qui les a induites disparaît. Contrairement aux mutations génétiques qui sont irréversibles, le « marquage » épigénétique peut changer. Un simple changement d'environnement peut modifier le fonctionnement des gènes dont nous héritons à la naissance, et donc de notre « phénotype ».

Ces modifications épigénétiques sont des modifications transmissibles de l'expression des gènes qui surviennent sans altération de la séquence de l'ADN, et sont donc réversibles. Dans la cellule normale, ces modifications ont une grande importance dans les mécanismes de défense cellulaire : une séquence génétique lésée ou infectée par un virus va être rendue silencieuse par différents procédés, notamment l'adjonction d'un groupe méthyl sur les bases de l'ADN. Cependant, cette régulation épigénétique peut également être déviée vers des processus pathologiques comme le développement de cancers ou le vieillissement <sup>[4]</sup>.

### Raccourcissement des télomères des cellules somatiques

Les cellules somatiques sont dotées d'un potentiel limité de division, et l'identification de l'horloge biologique qui règle ce temps fait l'objet de recherches actives. L'étude des extrémités chromosomiques ou télomères des cellules eucaryotes fait partie de ces champs d'investigation.

Les télomères, ces séquences d'ADN non codantes, présents aux extrémités des chromosomes, ont pour principale fonction d'éviter que les chromosomes ne fusionnent entre eux.

Ils ont tendance à raccourcir avec le vieillissement, mais aussi l'inflammation ou le stress <sup>[5]</sup>.

Au fur et à mesure des divisions cellulaires, le télomère raccourcit, et lorsqu'il devient trop court, la cellule interprète cela comme une corruption d'ADN et commence à entrer en sénescence. C'est ce que l'on nomme la théorie télomérique du vieillissement. Les télomères agissent donc comme une horloge biologique régissant la durée de vie des cellules.

L'étude des télomères provenant de cellules humaines a montré qu'il existait une forte corrélation entre les capacités de répliation des cellules et la longueur des télomères <sup>[6]</sup>. De même, les télomères de cellules de patients atteints de progéria sont particulièrement courts <sup>[7]</sup>. Les télomères peuvent être régénérés sous l'action d'une enzyme : la télomérase, normalement absente des cellules somatiques. Chez la majorité des eucaryotes multicellulaires, les télomérases ne sont actives que dans les cellules germinales. La télomérase est capable d'inverser le processus de sénescence en synthétisant de nouvelles séquences d'ADN télomériques. La réintroduction de cette activité enzymatique dans des cellules humaines normales leur donne la possibilité de se diviser à l'infini sans signes de sénescence cellulaire <sup>[8]</sup> et sans altération de leurs capacités fonctionnelles <sup>[9]</sup>.

### Stress oxydant et lésions oxydatives, en particulier mitochondriales

Le Docteur Harman a proposé en 1956 une origine radicale du vieillissement, liée aux agressions oxydantes provoquées par les radicaux libres provenant du métabolisme de l'oxygène. La plupart des mécanismes nécessaires à la vie ont une toxicité associée. Le métabolisme aérobie, nécessaire au métabolisme énergétique, favorise la formation de radicaux libres oxygène (ou espèces réactives de l'oxygène – ERO) dont le rôle délétère est bien connu. La formation de ces ERO se produit principalement dans les mitochondries. Les mitochondries produisent la plus grande partie de l'énergie cellulaire par phosphorylation oxydative, ce qui nécessite l'action conjointe de cinq complexes enzymatiques dits respiratoires. L'ADN mitochondrial est donc particulièrement exposé en raison de sa proximité physique avec la chaîne de transfert d'électrons (chaînes respiratoires) et de l'absence de chromatine. Ces microlésions liées aux ERO endommagent également les protéines structurelles mitochondriales <sup>[10]</sup>.

Plusieurs composés, notamment les vitamines E et C, peuvent interagir avec ces radicaux libres et éviter leur accumulation. Même si des mesures de protection et de réparation sont mises en jeu, les conséquences de ce métabolisme augmentent néanmoins avec l'âge <sup>[11]</sup>.

Le dysfonctionnement mitochondrial consécutif à ces dommages serait à l'origine de nombreux phénomènes de vieillissement.

Au total, le vieillissement, c'est donc d'abord la disparition progressive des cellules différenciées fonctionnelles, et donc la perte progressive des tissus « nobles », dont la trame collagène prend peu à peu la place des cellules actives. Cela se traduit d'abord par la perte des réserves fonctionnelles, l'organisme restant très longtemps capable d'assurer le fonctionnement « au repos ». En anesthésie et en réanimation, cela correspond à une incapacité de répondre de façon adéquate à une situation de stress physiologique et, bien sûr, à une mise en danger fonctionnelle plus rapide si l'acte chirurgical ampute les capacités restantes.

### Glycation des protéines

De la même façon, le glucose est un élément indispensable du métabolisme énergétique. Cependant, il participe à la glycation des protéines et des acides nucléiques et, de ce fait, induit une modification de leurs propriétés biologiques <sup>[12]</sup>.

La glycation est un des facteurs du vieillissement accéléré des tissus. Un régime alimentaire comportant trop de glucose est certainement délétère en aggravant les possibilités de réparations intrinsèques des individus les plus « fragiles » et induisant donc un vieillissement accéléré.

Les produits de Maillard ou produits terminaux de glycation (PTG) issus de la glycation sont dangereux pour l'organisme



et s'accumulent avec l'âge et plus particulièrement lors du diabète. Les PTG participent ainsi au développement de plusieurs maladies, telles que l'artériosclérose, l'insuffisance rénale, la rétinopathie diabétique et la cataracte.

Les protéines de la matrice extracellulaire, dont la durée de vie est très longue, sont particulièrement touchées par ce phénomène. La glycation rend les protéines plus résistantes à la protéolyse, empêchant leur renouvellement.

Ce phénomène est évidemment accru dans le diabète, dont la fréquence augmente avec l'âge et le régime, montrant ainsi l'intrication de facteurs intrinsèques, extrinsèques et de maladies. Le diabète est considéré par certains aspects comme un modèle de vieillissement accéléré.

### Activité autophagique des lysosomes

L'autophagie est un processus naturel permettant aux lysosomes de dégrader des protéines cytosoliques vieilles ou altérées, permettant le maintien de l'homéostasie cellulaire. Ces protéines sont reconnues par un chaperon (protéine de choc thermique de 70 kDa ou autre), formant un complexe qui se lie à un récepteur membranaire lysosomal, la protéine 2A (LAMP-2A). La protéine liée au chaperon traverse ainsi la membrane et est dégradée dans les lysosomes. Ce processus de dégradation autophagique des lysosomes décroît avec l'âge, ce qui contribue à l'accumulation de déchets intracellulaires chez le sujet âgé. Le nombre de cellules en cours d'apoptose reconnues par l'activation de la caspase-3 est ainsi en augmentation avec l'âge. Pour certains auteurs, la diminution de la concentration de LAMP-2A serait à l'origine du déclin de l'autophagie et la préservation d'une concentration normale maintiendrait une activité autophagique normale et retarderait l'apparition des symptômes du vieillissement.

### Facteurs extrinsèques responsables du vieillissement

Il est hautement probable que les facteurs extrinsèques et environnementaux modifient le « vieillissement physiologique », primaire, commun à tout le monde. Le vieillissement secondaire représente alors le survieillesissement lié aux conditions de vie, à l'environnement ou à des processus pathologiques, qui dépasse les capacités de réparation physiologique de nos tissus [13].

### Alimentation

La restriction calorique constitue un des mécanismes les plus connus chez l'animal permettant de retarder le vieillissement. Il semble commun à toutes les espèces. Des études chez le rat ont montré qu'une telle restriction de 30 à 50 % permet un allongement de la vie d'environ 30 % [14]. Cette diète calorique entraîne un effet positif sur le vieillissement de plusieurs systèmes physiologiques tels que l'immunité ou la fonction cardiaque [15]. Le mécanisme d'action de cette restriction est mal connu et le fait qu'elle soit efficace chez l'homme n'est cependant pas prouvé. Il semble que, chez l'animal, la restriction calorique agisse en diminuant le stress oxydatif. L'utilisation d'oxygène est en effet diminuée par ce régime. Chez l'animal, ce régime pourrait contrebalancer les effets de l'âge en agissant sur certaines expressions génétiques. Chez le nématode *C. elegans*, la restriction calorique modifie le gène *SMK-1* de la voie de l'insuline/IGF-1. Celle-ci entraîne une diminution de la sécrétion d'IGF-1 et d'insuline, et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Chez l'homme, il est certain que l'obésité et les régimes hypercaloriques ont des effets délétères à l'âge adulte. Ils favorisent les maladies telles que le diabète, l'artériosclérose, ils aggravent probablement l'arthrose. En revanche, chez les personnes très âgées, la dénutrition n'est pas rare et induit alors une diminution des défenses immunitaires, l'ostéoporose, etc.

La preuve d'un régime très restrictif en calories, qui chez l'homme est souvent associé à un régime carencé, n'est donc pas apportée. Un régime hypercalorique (éventuellement carencé) a en revanche des effets délétères prouvés et participe au vieillissement.

### Sédentarité et inactivité physique

Une grande partie de la diminution des capacités cardiorespiratoires et musculaires du sujet âgé est liée à la baisse des activités physiques. Cette inactivité physique participe au vieillissement.

La diminution des capacités aérobiques est d'environ 10 % par décennie, en partie liée à l'environnement et au mode de vie. La diminution des performances musculaires et cardiaques est en effet très différente en fonction de l'activité physique des patients. Chez les patients présentant une maladie chronique, la perte de ces capacités est aggravée. La diminution de la force et de la masse musculaire avec l'âge (sarcopénie) est principalement liée à la diminution de l'activité physique avec l'âge, mais aussi à des facteurs nutritionnels et hormonaux. Cependant, jusqu'à un âge avancé, il est possible d'améliorer ses capacités aérobiques et sa force musculaire par l'entraînement physique régulier [16].

### Maladies

La survenue de maladies fait partie et participe au vieillissement. Ainsi, après 75 ans, 50 % des patients présentent une arthrose et plus de 30 % une atteinte cardiovasculaire. Une petite fraction de patients vieillit cependant sans maladie.

Le vieillissement résulte-t-il de l'évolution des systèmes physiologiques, indépendamment des circonstances pathologiques, ou s'agit-il de l'évolution des systèmes, compte tenu des pathologies associées ? De nombreux auteurs penchent en faveur de la seconde hypothèse, compte tenu de la fréquence et de l'importance des pathologies associées chez un sujet âgé. Le vieillissement sans pathologie associée est un vieillissement plutôt atypique.

## ■ Modifications des principaux systèmes physiologiques

De nombreux organes interviennent dans la posture et le mouvement, notamment système nerveux central et périphérique (sensibilité proprioceptive et capteurs somesthésiques), appareil articulaire, muscles, système vestibulaire, vision, appareil cutané. Ils sont regroupés par afférence. Ainsi, la marche est une activité faisant intervenir le système d'équilibration, le système antigravitaire et le système de production du pas. Le système d'équilibration a pour but de maintenir le centre de gravité du corps à l'intérieur de sa base de support. Plusieurs systèmes sensorimoteurs interviennent pour maintenir l'équilibre et la posture : la vision périphérique, le système vestibulaire et la sensibilité proprioceptive. Le système antigravitaire s'oppose à l'effet de la pesanteur et permet le maintien de la position debout en régulant le tonus des muscles antigravitaires. Les messages afférents proviennent de la plante des pieds, du labyrinthe de l'oreille interne et des récepteurs musculotendineux. La stimulation plantaire est nécessaire au tonus antigravitaire (réflexe d'adhérence podale). Ce réflexe est recherché par les kinésithérapeutes par la réaction d'appui. Enfin, la marche fait appel au système de production du pas : la marche est une succession de déséquilibres posturaux : chute suivie d'une réaction « parachute ». L'apprentissage de l'enchaînement de ces séquences gestuelles dans l'enfance aboutit à une mémorisation d'un programme moteur. L'automatisme gestuel en cas de non-utilisation chez le sujet âgé peut se perdre et on assiste alors à une perte du « schéma de la marche ».

Il existe des modifications des systèmes physiologiques liées à l'âge, en dehors de toute pathologie, qui vont altérer le fonctionnement normal de l'individu, et notamment la fonction locomotrice (Tableau 1).

### Métabolisme de base et thermorégulation

Les possibilités de la régulation thermique se modifient avec l'âge [17]. Le métabolisme de base diminue d'environ 1 % par an à partir de 30 ans. Cela se traduit par une diminution de la thermogénèse [18]. L'importance de cette détérioration est variable selon les individus et dépend de facteurs tels que le poids, la consommation d'alcool et de tabac, etc. Ce déficit de régulation rend

**Tableau 1.**  
Diminution moyenne des fonctions corporelles [2, 17-19].

Fonctions	20 ans	40 ans	60 ans	80 ans
Rapidité de la transmission nerveuse	100	98	95	92
Filtration intestinale	100	92	86	78
Efficacité des battements cardiaques	100	90	80	75
Volume pulmonaire utile	100	85	78	60
Capacité respiratoire maximale	100	84	62	40

**Tableau 2.**  
Risque de fracture au cours de la vie à partir de 50 ans en pourcentage de survie (intervalle de confiance 95 %) avec fracture [22].

Fractures	Femmes	Hommes
Fémorales	17,5 (16,8-18,2)	6,0 (5,6-6,5)
Vertébrales	15,6 (14,8-16,3)	5,0 (4,6-5,4)
Radiales	16,0 (15,2-16,7)	2,5 (2,2-3,1)
Total	39,7 (38,7-40,6)	13,1 (12,4-13,7)

compte des difficultés de l'organisme à modifier et à adapter ses réponses physiologiques. Ainsi, lors de températures ambiantes élevées, la vascularisation périphérique est moins augmentée que chez le sujet jeune. Des phénomènes identiques sont observés en réponse au froid. Avec l'âge, les troubles de la vascularisation périphérique avec extrémités froides entraînent une augmentation importante des pertes caloriques. Le seuil de vasoconstriction en réponse au froid est plus bas chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes [19], de même que le seuil d'apparition des frissons. Par ailleurs, la réponse cardiovasculaire au réchauffement passif percutané est moins efficace chez les sujets âgés, ce qui se traduit par une moindre redistribution du débit sanguin vers la peau, et donc un réchauffement plus lent [20].

## Appareil locomoteur

Même s'ils conservent leur apparence, les os subissent des modifications chez l'homme et la femme. Le processus de réabsorption du calcium subit un déséquilibre et le tissu osseux devient plus poreux et plus fragile à cause d'une déminéralisation constante, l'ostéoporose, qui peut se compliquer de fractures (Tableau 2) [21].

Le vieillissement s'accompagne donc d'une diminution de la masse osseuse par diminution de la formation et amincissement progressif des travées osseuses et des corticales, jusqu'à un seuil où le risque de fracture devient très important. Cet élément doit être pris en compte lors du positionnement du patient anesthésié ou de sa mobilisation.

Il existe par ailleurs une accélération postménopausique de la perte osseuse : excès de résorption par augmentation du nombre de sites de résorption activés et perforation de travées amincies. Les conséquences cellulaires osseuses liées à la carence œstrogénique sont : une augmentation de la multiplication et de la croissance avec réduction de l'apoptose pour les ostéoclastes et une réduction de l'activité des ostéoblastes matures avec augmentation de leur apoptose [23].

Cette atteinte osseuse liée à l'âge est aggravée par les altérations du métabolisme phosphocalcique, les carences en vitamine D (hyperparathyroïdie et altération de la fonction rénale) liées à l'avancée en âge, et par les différents facteurs d'environnement néfastes pour l'os (tabac, alcool, inactivité physique, facteurs nutritionnels).

Au fur et à mesure que l'on vieillit, la masse et la force musculaires diminuent, réalisant la sarcopénie [24, 25]. Le vieillissement des muscles est le résultat de l'atrophie des fibres musculaires notamment de type II (dites rapides, responsables du développement d'une force immédiate, mais très vite épuisables), et du remplacement de la masse musculaire (protéique) par du tissu graisseux et à moindre degré conjonctif. Cependant, une partie de ce déclin est due non pas au vieillissement lui-même mais à la sédentarisation qui l'accompagne très souvent et aux facteurs nutritionnels (apports alimentaires insuffisants en protéines) [24].

Tous les muscles de l'organisme, et plus particulièrement ceux du tronc et des extrémités, s'atrophient à la longue, entraînant une détérioration du tonus musculaire et une perte de puissance, de force, d'endurance et d'agilité. Le poids total des muscles diminue de moitié entre 30 et 70 ans. Cette sarcopénie favorise les chutes et les fractures osseuses, altère le cycle glycémique et la thermogénèse, mais augmente également le risque infectieux du sujet âgé, le muscle étant la principale réserve en protéines nécessaires à la synthèse d'immunoglobulines.

Plusieurs recommandations internationales ont défini la sarcopénie et ses critères diagnostiques associant perte de la masse et perte de la fonction musculaire (force, puissance) [26]. Néanmoins, certains auteurs limitent la définition de la sarcopénie à la perte de la masse musculaire et préconisent l'utilisation du terme « dynapénie » pour évoquer les altérations fonctionnelles associées à la sénescence (perte de la force et de la puissance musculaire) [27, 28]. Cette distinction est discutée par de nombreux auteurs entre la perte musculaire quantitative et celle qualitative, qui semblent temporairement dissociées au cours de l'avancée en âge [29]. Elles sont de toute façon regroupées au sein des nouvelles définitions internationales de la sarcopénie [26]. La prise en charge thérapeutique et préventive est similaire pour de nombreux auteurs [30].

Les articulations subissent elles aussi des changements : il existe une réduction avec l'âge de la surface cartilagineuse. Par ailleurs, les ligaments se calcifient, s'ossifient, aggravant les troubles articulaires.

Les anomalies du métabolisme hydrique des chondrocytes s'accompagnent de modification de la composition en glycoaminoglycanes avec altération des propriétés mécaniques de l'articulation, aggravant les troubles liés à l'amincissement du cartilage.

L'ostéoporose est aussi un des facteurs responsables de la perte des dents. Cette perte est en effet liée à une inflammation et à une déminéralisation de l'os autour de la dent. La résorption osseuse des mâchoires et du maxillaire s'accroît avec l'édentation. La distance entre le menton et le nez raccourcit et les dents migrent vers l'arrière (altération de l'alignement des dents) modifiant à la longue la physiologie de la personne âgée.

La réduction de la taille est aussi un phénomène attribuable au vieillissement. Il s'agit en réalité d'un raccourcissement du rachis (de 1,2 à 5 cm) causé par un amincissement des vertèbres dorso-lombaires par ostéoporose. Ce phénomène, plus marqué chez les femmes, commence dans la cinquantaine. Ce raccourcissement du rachis crée un effet de disproportion puisque les bras et les jambes eux restent de longueur normale, il entraîne une déviation de la partie supérieure du thorax et une accentuation de la courbe naturelle (la cyphose) du rachis. Pour garder son équilibre, la personne âgée doit se pencher vers l'avant et plier les genoux de façon à maintenir son centre de gravité.

## Système nerveux

### Système nerveux central

Le vieillissement cérébral est caractérisé par l'apparition progressive de quatre types de lésions : dégénérescences neurofibrillaires, plaques séniles, pertes neuronales et synaptiques, anomalies vasculaires.

La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation de filaments constitués de protéines tau (*tubule associated unit*) anormalement phosphorylées et dont le rôle biologique normal est la stabilisation des microtubules axonaux. Les plaques séniles extracellulaires sont constituées de substance amyloïde par agrégation de polypeptides insolubles et toxiques, issus de la dégradation de la protéine transmembranaire APP (*amyloid protein precursor*).

La topographie de ces lésions cérébrales est sélective : la protéine tau apparaît dans le cortex temporal interne (cortex transentorhinal et entorhinal), gagne ensuite les aires limbiques et associatives pluri- puis unimodales ; de nombreux systèmes de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, etc.) s'en trouvent affectés. Ces anomalies cérébrales apparaissent progressivement dans la population générale : dépôt de protéine tau dès la tranche d'âge de 20 à 30 ans (constante à partir de 80), dépôts de peptides A $\beta$  plus tardifs (quasi constants chez les centenaires).

En conséquence, les principaux effets de l'âge sur le système nerveux sont :

- une diminution sélective des neurones corticaux, associée à une perte neuronale dans certaines zones du thalamus, du locus coeruleus et de certains ganglions de la base du crâne, avec une réduction généralisée de la densité neuronale, entraînant une perte globale de 30 % de la masse cérébrale à 80 ans. Il s'y associe une raréfaction de la substance blanche et une réduction de la masse des neurones fonctionnels avec diminution parallèle du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène du cerveau. Cette perte neuronale s'accompagne d'une réduction progressive des connexions entre les neurones qui survivent et d'un ralentissement de la transmission synaptique ;
- une déplétion globale en neurotransmetteurs (catécholamines, dopamine, tyrosine, sérotonine) due à une diminution de la synthèse et à une dégradation accrue par les enzymes catalytiques endogènes. Cette diminution des neurotransmetteurs disponibles ne s'accompagne pas d'une augmentation d'activité (*up-regulation*) des récepteurs concernés. Elle est à l'origine de nombreuses pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge, telles la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson ;
- cette diminution significative de concentration du système nerveux central en neuromédiateurs [4, 31], notamment en acétylcholine et dopamine, s'accompagne d'une diminution importante du nombre et de la capacité des récepteurs [32] ;
- un déclin progressif de l'innervation périphérique des muscles squelettiques, qui entraîne une amyotrophie particulièrement nette au niveau des muscles de la main. Les nerfs périphériques sont le siège d'une dégénérescence axonale progressive associée à une démyélinisation segmentaire, qui peut être retardée par un exercice physique régulier [33]. Ces altérations favorisent l'augmentation des temps de conduction des nerfs périphériques ;
- le système nerveux autonome est le lieu des mêmes modifications structurelles que le système nerveux central. La concentration de catécholamines circulantes est augmentée, probablement pour compenser la plus faible réactivité des organes cibles [18].

Il est bien admis que certaines performances cognitives (la mémoire et notamment l'encodage) diminuent avec l'avancée en âge [34].

En revanche, contrairement à ce qui a longtemps été évoqué, le vieillissement normal ne s'accompagne pas d'une perte neuronale importante (celle-ci est au contraire constante dans les processus neurodégénératifs comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington).

## Système nerveux périphérique

On observe, avec l'avancée en âge, une perte du nombre de fibres résultant de l'apoptose de neurones moteurs (motoneurones) de la moelle épinière. Ces altérations conduisent à la réduction du nombre d'unités motrices et à la formation d'unités « géantes », qui participe au phénomène de sarcopénie.

La sensibilité proprioceptive intervient dans la perception consciente du mouvement et l'appréciation des positions relatives des segments de membres ; et subit également l'assaut du temps.

Les propriocepteurs cervicaux situés sur les capsules et les ligaments des articulaires postérieures délivrent une information sur les mouvements de la tête par rapport au tronc. Le tact plantaire renseigne sur la répartition du poids du corps en fonction des appuis du pied au sol. Les autres afférences proprioceptives provenant des articulations du tronc et des membres se projettent sur le cervelet et le tronc cérébral et permettent des ajustements appropriés des muscles posturaux pour maintenir l'équilibre.

En ce qui concerne les capteurs somesthésiques, fortement impliqués dans le processus d'équilibre, leur efficacité est essentiellement compromise par les diverses pathologies rhumatologiques (arthrose notamment) et par l'éventuel remplacement prothétique de l'articulation touchée. Compte tenu du rôle joué par les informations somesthésiques dans la constitution de la représentation interne du corps, les altérations des capteurs somesthésiques liées au vieillissement vont altérer le contrôle de la

posture et du mouvement. Par ailleurs, la raideur cervicale favorise une instabilité de la tête dans l'espace. Les effets du vieillissement et des maladies sur la qualité des différents messages sensoriels aboutissent parfois à un véritable processus de désafférentation. Cette altération des messages somesthésiques va se conjuguer aux troubles de la vision périphérique et au vieillissement vestibulaire (cf. infra) pour favoriser les troubles de la posture et du mouvement du sujet âgé.

Ainsi, chez le sujet âgé, l'arthrose, notamment cervicale, l'altération de la sensibilité tactile discriminatoire plantaire (neuropathie, arthrose, hallux valgus), et la diminution de l'efficacité des propriocepteurs musculotendineux entraînent une diminution des stimuli et une altération des réflexes posturaux.

## Organes des sens

Outre la sensibilité proprioceptive (cf. supra), deux autres organes interviennent dans la fonction d'équilibration ; la vision et le système vestibulaire, tous touchés lors du processus de vieillissement [35-38].

La vision périphérique permet de localiser un objet dans le champ visuel et de repérer son déplacement. La vision centrale permet l'identification de cet objet. La très grande sensibilité de la vision à détecter des déplacements de l'environnement explique la prépondérance de ce système dans la genèse de réactions posturales. Au cours du vieillissement, la rétine perd régulièrement des cellules photoréceptrices, mais habituellement sans altération de l'acuité visuelle car 30 % des cônes et bâtonnets suffisent pour une fonction normale. Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie) gênant la lecture de près. Ce processus débute en fait dès l'enfance, mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers l'âge de la cinquantaine. Il se produit aussi une opacification progressive du cristallin débute à un âge plus tardif et retentissant sur la vision (cataracte) [39]. D'autres pathologies oculaires liées au vieillissement, notamment dégénérescence maculaire liée à l'âge, peuvent altérer la vision et son rôle dans la fonction d'équilibration.

Les données concernant les modifications du goût et/ou de l'olfaction au cours du vieillissement sont plus controversées. Il existe cependant des altérations modérées à l'origine d'une nourriture perçue comme plus fade et moins appétissante.

Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition (portant principalement sur les sons aigus) à l'origine d'une presbycusie. La diminution de l'audition altérerait également l'équilibre et la mobilité du sujet âgé [40]. Cependant, le problème le plus important est lié au vieillissement de la fonction d'équilibration de l'appareil vestibulaire.

Le vieillissement de l'appareil vestibulaire (réduction du nombre des cellules ciliées et des fibres myélinisées vestibulaires) aboutit chez la personne âgée à une « presbyvestibulie » où la perte de l'utilisation du vestibule est compensée par une préférence visuelle.

Ces troubles de la fonction d'équilibration et de la marche observés au cours du vieillissement ont un important impact sur l'autonomie et la qualité de vie des personnes âgées. Ils constituent un marqueur de fragilité du sujet âgé.

On observe avec l'avancée en âge une altération progressive des réactions d'équilibration et des réactions parachutes, l'utilisation de plus en plus importante des membres supérieurs, une perte progressive de l'équilibre monopodal avec élargissement du polygone et une tendance à la postériorisation.

Les messages vestibulaires ainsi que les messages somesthésiques participent pleinement au sens de l'équilibre et du positionnement articulaire. Le système vestibulaire interagit dans ce phénomène de perception avec la vision, d'une part, et les mécanismes de stabilisation de la tête dans l'espace, d'autre part. En effet, les réflexes vestibulo-oculaires et vestibulonucaux témoignent des liens qui unissent les capteurs visuels vestibulaires et proprioceptifs cervicaux. Par ailleurs, la peau participe à la perception des déplacements segmentaires comme détecteur des appuis au niveau plantaire. L'ensemble de ces informations est essentiel dans l'élaboration du schéma corporel.



Posture et mouvement sont liés ainsi à une organisation sensorimotrice et cognitive, contrôlée par le système nerveux central, qui utilise la référence gravitaire verticale dans la régulation posturale.

Outre l'effet des maladies, les effets du vieillissement sur la vision périphérique et sur le système vestibulaire (presbyvestibulie), s'ajoutant aux altérations des messages somesthésiques (cf. supra), sont à l'origine des conséquences néfastes sur l'équilibration. Ainsi, les sujets âgés présentent plusieurs déficits sensoriels progressifs, s'accumulant pour fragiliser la programmation et le contrôle posturocinétique. Une fragilité s'installe alors de façon insidieuse qui n'apparaît que lorsqu'une altération sensorielle supplémentaire, sans gravité apparente, vient s'ajouter aux déficiences déjà existantes. Les données du phénomène de la perception montrent l'importance d'identifier l'impact sur l'équilibration, des atteintes sensorielles du sujet âgé. Ces connaissances, notamment de l'interaction entre ces différents organes sensoriels, doivent guider nos approches thérapeutiques préventives et curatives <sup>[41]</sup>.

## Appareil cardiovasculaire

Le vieillissement entraîne des modifications structurelles et donc fonctionnelles de l'appareil cardiovasculaire. À ces modifications s'ajoutent fréquemment diverses pathologies (plus de 50 % des sujets âgés de plus de 75 ans ont au moins une affection cardiovasculaire), auxquelles s'ajoute l'influence du patrimoine génétique.

Les principales altérations cardiovasculaires sont :

- une diminution progressive du nombre des cardiomyocytes, qui ont une durée de vie limitée et dont le nombre est fixé dès la période néonatale <sup>[42]</sup>. Près de 40 % du capital cellulaire va être détruit au fur et à mesure de l'avancée en âge, par nécrose et apoptose <sup>[43]</sup>. Les myocytes perdus sont progressivement remplacés par du tissu conjonctif, et le poids des ventricules diminue malgré une augmentation réactionnelle de la taille des myocytes restants <sup>[42]</sup>. Cette réduction cellulaire atteint également le tissu de conduction et, à 75 ans, seuls 10 % en moyenne des cellules du nœud sinusal présentes à l'âge de 20 ans sont encore présents <sup>[44]</sup> ;
- une baisse de la compliance des vaisseaux et du myocarde. Cette rigidité artérielle est due en grande partie à une glycation des protéines. Avec l'âge, le tissu élastique est progressivement remplacé par du tissu conjonctif plus fibreux. Les résistances vasculaires périphériques augmentent, induisant une élévation de la pression artérielle et une hypertrophie ventriculaire gauche par augmentation de la résistance à l'éjection <sup>[45]</sup>. Ce durcissement progressif de la paroi ventriculaire en réponse à une augmentation de postcharge va entraîner une altération de la relaxation active en début de diastole et une réduction du remplissage ventriculaire diastolique précoce <sup>[46]</sup>, en partie compensée par l'augmentation de la systole auriculaire (responsable du remplissage tardif). Cela explique que le débit cardiaque reste longtemps préservé. La dysfonction diastolique est en rapport avec des altérations des mouvements de calcium à travers la paroi du réticulum endoplasmique <sup>[47]</sup>, expliquant l'efficacité des inhibiteurs calciques dans la correction de ces troubles <sup>[48]</sup>. Parallèlement, la baisse de l'élasticité aortique diminue le débit sanguin coronaire et aggrave la cardiopathie ischémique dont la fréquence augmente avec le vieillissement <sup>[49]</sup> ;
- une altération progressive avec l'âge du baroréflexe <sup>[50]</sup> et une diminution de la réponse à une stimulation bêta-adrénergique <sup>[51]</sup>, malgré une augmentation réactionnelle de la concentration plasmatique en catécholamines <sup>[18]</sup>. Ainsi à l'effort, les sujets âgés n'augmentent pas leur fréquence cardiaque autant que les sujets jeunes, et leur tolérance à l'hypovolémie est mauvaise <sup>[52]</sup> : les vieillards compensent la réponse insuffisante à l'effort de la fréquence cardiaque par une dilatation télédiastolique et une augmentation du volume d'éjection systolique <sup>[53]</sup> ;
- l'index cardiaque diminue progressivement à partir de 30 ans. Cette diminution de l'index cardiaque chez le sujet âgé varie selon les individus et leur hygiène de vie. Les individus gardant

une activité physique modérée et régulière peuvent maintenir jusqu'à un âge avancé une fonction cardiaque préservée, tout au moins au repos <sup>[53]</sup> ;

- effets sur la paroi artérielle : la baisse de la compliance artérielle, les modifications structurelles de l'élastine avec rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle aboutissent à une élévation de la pression artérielle systolique avec l'âge supérieure à celle de la pression artérielle diastolique, à l'origine d'une augmentation de la différentielle ;
- le risque thrombotique : le vieillissement s'accompagne d'une activité procoagulante accrue <sup>[54]</sup>, génétiquement contrôlée <sup>[22]</sup>, et potentiellement associée à un plus grand risque de thrombose. À l'inverse, les facteurs anticoagulants (antithrombine III, protéine C) et les facteurs fibrinolytiques ne sont pas modifiés par l'âge <sup>[55]</sup>.

Il existe donc avec l'avancée en âge, même si le débit cardiaque reste stable, un trouble de la relaxation du ventricule avec altération du remplissage diastolique précoce. Cependant, cette altération est compensée par le remplissage tardif dû à la contraction de l'oreillette, ainsi qu'une diminution de l'accélération cardiaque en réponse à l'effort.

Ces modifications liées à l'âge se retrouvent quel que soit le niveau d'entraînement physique du sujet, lorsqu'il n'existe pas de maladie coronaire ; elles sont cependant moins importantes que les modifications liées aux maladies (hypertension artérielle, maladies coronaires, insuffisances cardiaques) et au niveau d'activité des sujets.

## Appareil respiratoire

Plusieurs facteurs concourent à altérer la fonction respiratoire du sujet âgé <sup>[56]</sup> : la cage thoracique est moins mobile, le rachis parfois déformé par une cyphose. Le diaphragme et les muscles intercostaux sont moins efficaces. Tout cela diminue la capacité vitale. La dilatation de l'arbre trachéobronchique avec atrophie des muqueuses augmente l'espace mort respiratoire, emprisonnant un plus grand volume d'air inutilisé. Le parenchyme pulmonaire subit des transformations proches de celles observées dans l'emphysème avec distension au niveau alvéolaire par perte d'élasticité des alvéoles. Les troubles du rapport ventilation/perfusion induisent une hypoxie observée chez la majorité des sujets âgés. Ces modifications concourent surtout à diminuer les réserves respiratoires des sujets âgés, parfois déjà altérées par la maladie <sup>[57]</sup>. Les réflexes de protection des voies aériennes sont moins vifs, et le risque d'inhalation et d'encombrement plus grand <sup>[58]</sup>. Par ailleurs, le déclin avec l'âge des performances du système immunitaire augmente le risque de complications pulmonaires, notamment infectieuses <sup>[42, 59]</sup>.

## Fonction rénale

L'âge entraîne des modifications rénales variées, tant anatomiques que physiologiques. Le vieillissement rénal s'accompagne d'une atrophie rénale progressive portant essentiellement sur le cortex. Au plan histologique, on observe une diminution progressive du nombre de néphrons fonctionnels, qui débute vers 40 ans et s'accroît avec l'âge. Comme les autres organes, les reins sont le siège d'une diminution progressive de leur masse fonctionnelle, au profit de graisse et de tissu fibreux. La modification la plus importante est la diminution progressive du débit sanguin rénal, de 10 % par décennie à partir de 40 ans, et ce phénomène s'accompagne d'une perte progressive de glomérules fonctionnels <sup>[60]</sup>. Le débit de filtration glomérulaire se réduit, limitant les capacités d'élimination rénale <sup>[61]</sup>.

La clairance de la créatinine est divisée par deux entre 20 et 80 ans. Malgré cette baisse du débit de filtration glomérulaire, la créatininémie des sujets âgés reste le plus souvent comparable à celle des plus jeunes, du fait de la diminution de la masse musculaire dont elle constitue le reflet. Certaines formules permettent d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) en fonction de l'âge et de la créatininémie <sup>[7, 62]</sup>. Ces formules constituent de bien meilleurs marqueurs de la fonction rénale chez le sujet âgé que la créatininémie.

Cette réduction de la masse fonctionnelle rénale s'accompagne d'une sclérose glomérulaire avec épaissement progressif de la membrane basale, prédominante dans les zones corticales superficielles [63]. Ce processus est plus marqué en présence de testostérone [64]. Il est aggravé par une hypertension artérielle ou un diabète sucré. Il s'accompagne d'une réduction de la capacité de concentration et de dilution des urines. Ce dernier phénomène est accentué par une relative résistance, avec l'avancée en âge, des tubes collecteurs à l'action de l'hormone antidiurétique [65]. Par ailleurs, l'absence de cycle nyctéméral de sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) favorise l'augmentation de diurèse nocturne fréquemment observée chez le sujet âgé [66]. Ainsi, le rein vieillissant est incapable de s'adapter rapidement à une réduction des apports sodés. De la même manière, il est incapable de faire face à une brutale surcharge hydrosodée, car ses capacités de filtration sont réduites.

Ainsi, le vieillard, plus que l'adulte jeune, est sujet à des troubles de l'équilibre hydrosodé (déshydratation, surcharge, hypo- ou hypernatrémie).

## Système immunitaire

Le vieillissement chez l'homme s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des affections malignes, de la susceptibilité aux infections, des maladies auto-immunes et de la diminution de la réponse aux vaccinations.

Ces anomalies peuvent être considérées comme la conséquence d'une immunosénescence touchant aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Cependant, les modifications observées sont souvent indissociables des conséquences de facteurs externes (alimentation, exercice physique, pathologies associées, médicaments).

La prolifération des lymphocytes T diminue et le nombre de cellules « naïves » décroît par rapport aux cellules ayant déjà été en contact avec un antigène. La production d'interleukine-2 et 4 (IL-2, IL-4) diminue, ainsi que le nombre de récepteurs de ce médiateur. Parallèlement, il existe une augmentation de l'IL-6. Tout cela pourrait contribuer au déclin progressif de la réponse immunitaire au contact de nouveaux antigènes [67]. Les vaccinations restent cependant efficaces chez le sujet âgé en bonne santé, même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez des sujets jeunes.

La capacité de sécrétion d'anticorps au contact de nouveaux antigènes diminue également, sans que la relation avec un dysfonctionnement des lymphocytes B soit clairement établie.

Le degré d'altération du système immunitaire a été pris comme marqueur de « l'âge biologique » des patients et corrélé aux chances de survie à deux ans de sujets très âgés [68].

## Fonctions endocrines

Comme pour le processus bien connu des modifications hormonales de la ménopause chez les femmes, il existe également des perturbations hormonales sexuelles chez l'homme : baisse de la testostérone et des œstrogènes avec persistance de la spermatogénèse.

On peut y associer le vieillissement de la reproduction. En France, statistiquement, le début de l'hypofertilité apparaît aux environs de 30 ans, la stérilité à partir de 40 ans, tandis que l'âge moyen de la ménopause est de 51 ans, apparemment stable au cours de l'évolution récente. La baisse de fertilité est due à la diminution du capital ovocytaire ovarien ; le nombre de cellules ovocytaires augmente de façon importante entre le troisième et le sixième mois de la vie fœtale, puis diminue progressivement (400 000 follicules ovariens à la naissance) pendant l'enfance jusqu'à la puberté où il se stabilise, pour diminuer à nouveau à partir de 35 ans. La fertilité diminue également chez l'homme avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'histologie testiculaire : altération de la microvascularisation, baisse du nombre de cellules de Sertoli et de cellules de Leydig. Les caractéristiques du sperme se modifient également : diminution du volume de l'éjaculat (de 3 à 20 % au-dessus de 50 ans) mais sans changement de la concentration en spermatozoïdes,

diminution de la mobilité de ceux-ci et augmentation de leurs anomalies morphologiques.

Les sujets âgés ont une moins bonne tolérance au glucose que les sujets plus jeunes, et une diminution de l'activité insulinaire [69, 70]. Cependant, les centenaires, peut-être parce que seuls survivent certaines catégories d'individus, ont la même tolérance au glucose que les sujets jeunes, et une activité insulinaire préservée [71].

Les valeurs de base des concentrations plasmatiques de catécholamines sont plus élevées chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [18]. Cela est à rapprocher de la moindre sensibilité de cette population à la stimulation adrénérgique, qui se traduit également par une moindre sécrétion de facteur natriurétique auriculaire [72] et par une réponse hyperglycémique plus faible [73].

Il s'y associe avec l'avancée en âge un déficit en hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1, favorisant la baisse de la masse maigre, de la masse osseuse et l'augmentation de la masse grasse. Il existe également, avec l'âge, un déficit en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en mélatonine altérant les rythmes circadiens, dont le rôle anti-inflammatoire cérébral, en luttant contre les radicaux libres, diminue avec l'âge [74].

## Appareil digestif

Le vieillissement entraîne des modifications de l'appareil buccodentaire, une diminution du flux salivaire, une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et une hypochlorhydrie gastrique [75]. Ces altérations favorisent une baisse de l'absorption, notamment du fer et du calcium, ainsi que de l'assimilation de la vitamine B<sub>12</sub>.

Par ailleurs, le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme, favorisant le ballonnement abdominal et la constipation, aggravée par les modifications alimentaires et le manque d'hydratation [76].

Le vieillissement est également associé à une diminution de la masse et du débit hépatiques. La fonction pancréatique exocrine n'est que modérément altérée.

## Barrière cutanéomuqueuse

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement fibreux du derme, un aplatissement de la jonction dermoépidermique et une diminution du nombre de mélanocytes. Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes exposées aux rayonnements ultraviolets (vieillessement extrinsèque, actinique ou héliodermie).

Le renouvellement de l'épiderme ralentit. Ce processus qui s'échelonne sur une période de 20 jours chez le jeune adulte dure plus de 30 jours après 50 ans. Le derme s'amincit et donne à la peau son apparence caractéristique de papier de soie, par déficit en acide hyaluronique et son récepteur le CD44, qui donnent la viscoélasticité cutanée. Le vieillissement de la peau se traduit également par une perte importante d'élastine qui confère à la peau sa tonicité.

On observe également avec l'âge une diminution de la fonction de barrière de la peau, de la fonction immune, de la réponse inflammatoire, de la capacité de cicatrisation et de la production de vitamine D.

La peau du sujet âgé prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules.

Au niveau des phanères (cheveux, poils et ongles), le vieillissement s'observe, variable selon des facteurs comme la race, le sexe, les gènes et les hormones.

La vitesse de croissance des cheveux et des ongles diminue avec l'âge. La réduction du nombre de mélanocytes contribue au grisonnement des cheveux.

L'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée.

## Autres

Les cellules souches, indispensables pour maintenir l'homéostasie de nos tissus, sont également affectées par le



vieillesse [77]. Leur nombre diminue avec l'âge, ainsi que leurs capacités de maturation et de différenciation.

Du fait des nombreux facteurs génétiques et environnementaux qui façonnent notre vie, nous ne sommes pas égaux face au vieillissement. Les personnes âgées constituent de fait une population très hétérogène. Cependant, on peut globalement distinguer trois modes évolutifs principaux de vieillissement :

- le vieillissement « robuste et usuel » est caractérisé par une absence ou une atteinte très minime des fonctions physiologiques et une absence de pathologie. Il implique une dimension physique, mentale mais aussi psychosociale incluant les notions de « bien-être » et de « satisfaction de vie ». Ce vieillissement s'observe chez environ 50 % de la population ;
- le vieillissement « fragile » est caractérisé par des atteintes des fonctions physiologiques souvent infracliniques et sans pathologie bien définie. La fragilité est définie comme une diminution des réserves physiologiques de la personne vieillissante où tout événement de vie peut entraîner une perte fonctionnelle ou une majoration de la perte fonctionnelle existante. L'adaptation du sujet aux différents événements stressants de la vie (psychologiques, accidentels ou maladies) étant plus difficile, il est plus à risque de perte d'autonomie. La fragilité est donc un état instable, mais réversible, avec un risque de perte d'une fonction. Ces deux caractéristiques (instabilité et réversibilité) soulignent toute l'importance du diagnostic de fragilité car une prise en charge adaptée permet de ralentir le déclin fonctionnel, voire de revenir à un état antérieur de vieillissement réussi ; environ 30 % des sujets de plus de 65 ans sont préfragiles et 15 % fragiles. Les sujets âgés fragiles présentent un risque élevé de dépendance. Dépister et traiter la fragilité semble être une réponse pertinente à la prévention de la dépendance. Le repérage des personnes âgées fragiles est un des leviers d'action les plus importants dans la prévention de la dépendance. Le groupe de travail sur la fragilité de la Société américaine de gériatrie a adopté la définition proposée par Fried et al. [78], considérant la fragilité comme un syndrome clinique défini par la présence de trois ou plus des symptômes suivants :
  - perte de poids involontaire (4 ou 5 kg en un an),
  - sensation subjective d'épuisement rapporté par la personne elle-même,
  - diminution de la force musculaire,
  - vitesse de marche lente (plus de quatre secondes pour parcourir quatre mètres),
  - activité physique réduite (grande sédentarité).

Ce phénotype de fragilité est indépendamment prédictif à trois ans de chute, de perte d'autonomie fonctionnelle pour les activités de la vie quotidienne, d'hospitalisation et de décès. La présence d'un ou deux des symptômes définit l'état préfragile ;

- le vieillissement avec « dépendance » fréquemment associé aux pathologies sévères évolutives ou compliquées et/ou handicap. Cela concerne environ 10 % des sujets âgés. Ces sujets sont dépendants, fréquemment hospitalisés ou en institution. Ce sont des consommateurs de soins importants. Malgré les efforts et les moyens délivrés pour les aider, leur état de dépendance est en règle irréversible.

Le vieillissement, notamment des récepteurs proprioceptifs, de l'appareil articulaire, des muscles et des organes sensoriels est responsable de nombreuses complications et, avant tout, des chutes, potentiellement graves, chez le sujet âgé. Un syndrome de régression psychomotrice peut apparaître au décours de la chute, réalisant une véritable incapacité à la marche et à la station debout. Une rééducation globale s'impose après bilan des différents facteurs contributifs. On distingue, dans les étiologies possibles, les facteurs intrinsèques à l'individu (troubles de l'équilibre et de la marche, déficits sensoriels, pathologies ou iatropathologies sources de malaises) et les facteurs extrinsèques, environnementaux et relatifs au cadre de vie (inadaptation de l'habitat à la personne âgée). Le rôle du rééducateur est fondamental dans la prévention des conséquences du vieillissement de ces organes [79]. Une amélioration de l'équilibre peut être obtenue malgré des résultats variables et modestes au niveau de la force motrice [80]. La prise en charge doit être multidisciplinaire (médecins, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotriciens, soignants) et associer, selon les cas, rééducation sensorielle et

motrice, appareillage et évaluation des stratégies de substitution qui permettent longtemps le maintien de l'équilibre malgré la dégradation des effecteurs moteurs.

## ■ Conclusion

La recherche sur le vieillissement normal et pathologique fait désormais l'objet de nombreuses études. Le rôle des pathologies associées et de l'environnement a longtemps été sous-estimé. Il est nécessaire pour mieux comprendre le phénomène du vieillissement de prendre en compte à la fois la notion de vieillissement physiologique et celle des maladies associées. Une meilleure identification des éléments extrinsèques favorables ou non et la meilleure prise en charge des maladies chroniques permettront dans les années à venir d'obtenir un vieillissement optimal, c'est-à-dire sans handicap.

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## ■ Références

- [1] McGue M, Vaupel JW, Holm N, Harvald B. Longevity is moderately heritable in a sample of Danish twins born 1870-1880. *J Gerontol A* 1993;**48**:B237-44.
- [2] Lakowski B, Hekimi S. Determination of life span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes. *Science* 1996;**272**:1010-3.
- [3] Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional cloning of the Werner' syndrome gene. *Science* 1996;**272**:258-62.
- [4] Issa JP, Ottaviano YL, Celano P. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994;**7**:536-40.
- [5] Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;**345**:458-60.
- [6] Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:10114-8.
- [7] Secerbegovic S. A hypothesis that aging results from defects in genetically produced proteins. *Med Hypotheses* 1997;**48**:531-3.
- [8] Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;**279**:349-52.
- [9] Yang J, Chang E, Cherry AM, Bangs CD, Oei Y, Bodnar A, et al. Human endothelial cell life extension by telomerase expression. *J Biol Chem* 1999;**274**:26141-8.
- [10] Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;**91**:10771-8.
- [11] Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996;**273**:59-63.
- [12] Sell DR, Lane MA, Johnson WA, Masono EJ, Mock OB, Reiser KM, et al. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;**93**:485-90.
- [13] Masono EJ. Physiology of aging. In: Tallis RC, Fillit HM, Livingstone C, editors. *Brocklehurst's textbook of the geriatric medicine and gerontology*. Edinburgh: Elsevier Science; 2003. p. 83-9.
- [14] Yu BP, Masoro EJ, Murata I, Bertrand HA, Lynd FT. Life span study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diet: longevity, growth, lean body mass and disease. *J Gerontol* 1982;**37**:130-41.
- [15] Masono EJ. Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol* 2000;**35**:299-305.
- [16] Kohrt WM, Malley MT, Coggan AR, Spina RJ, Ogawa T, Ehsani AA, et al. Effect of gender, age and fitness level on response on VO2 max to training in 60 to 71 years olds. *J Appl Physiol* 1991;**71**:2004-11.
- [17] Collins KJ, Exton-Smith AN. Thermal homeostasis in old age? *J Am Geriatr Soc* 1983;**31**:519-24.
- [18] Kerckhoffs DA, Blaak EE, Van Baak MA. Effect of aging on beta-adrenergically mediated thermogenesis in men. *Am J Physiol* 1998;**274**:E1075-9.
- [19] Ozaki M, Sessler DI, Matsukawa T. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/sevoflurane anesthesia is reduced in the elderly. *Anesth Analg* 1997;**84**:1029-33.
- [20] Minson CT, Wladkowski SL, Cardell AF. Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. *J Appl Physiol* 1998;**84**:1323-32.

- [21] Cooper C, Melton.3<sup>rd</sup> LJ. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992;**3**:224–9.
- [22] Kurachi S, Deyashiki Y, Takeshita J. Genetic mechanisms of age regulation of human blood coagulation factor IX. *Science* 1999;**285**:739–43.
- [23] Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;**116**:1186–94.
- [24] Cherin P. Effet du vieillissement sur les muscles : la sarcopénie. *Med Longevite* 2009;**1**:26–30.
- [25] Cherin P, Voronska E, Fraoucene N, de Jaeger C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years. *Aging Clin Exp Res* 2014;**26**:137–46.
- [26] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;**39**:412–23.
- [27] Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;**63**:829–34.
- [28] Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition* 2012;**28**:495–503.
- [29] Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;**8**:245–50.
- [30] Law TD, Clark LA, Clark BC. Resistance exercise to prevent and manage sarcopenia and dynapenia. *Annu Rev Gerontol Geriatr* 2016;**36**:205–28.
- [31] Morgan D, May P. Age-related changes in synaptic neurochemistry. In: Schneider EL, Rowe JW, editors. *Handbook of the biology of aging*. New York: Academic Press; 1990. p. 219–54.
- [32] Mishizen A, Ikonovic M, Armstrong D. Glutamate receptors in aging and Alzheimer's disease. In: Hof P, Mobbs CV, editors. *Functional neurobiology of aging*. New York: Academic Press; 2001. p. 283–314.
- [33] Kanda K, Hashizume K. Effects of long-term physical exercise on age-related changes of spinal motoneurons and peripheral nerves in rats. *Neurosci Res* 1998;**31**:69–75.
- [34] Gély-Nargeot MC, Mure C, Guérin-Langlois C, Martin K, Descours I. Effet du vieillissement cognitif sur les performances mnésiques. *Presse Med* 2000;**29**:849–57.
- [35] Rauch SD, Velázquez-Villaseor L, Dimitri PS, Merchant SN. Decreasing hair cell counts in aging humans. *Ann NY Acad Sci* 2001;**942**:220–7.
- [36] Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, Bergman LA, Berglin L. Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;**54**:ORSF23-27.
- [37] Macaluso A, De Vito G. Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *Eur J Appl Physiol* 2004;**91**:450–72.
- [38] Anson E, Bigelow RT, Swenor B, Deshpande N, Studenski S, Jeka JJ, et al. Loss of peripheral sensory function explains much of the increase in postural sway in healthy older adults. *Front Aging Neurosci* 2017;**9**:202.
- [39] Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Javier Nieto F, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;**128**:750–8.
- [40] Agmon M, Lavie L, Dumas M. The association between hearing loss, postural control, and mobility in older adults: a systematic review. *J Am Acad Audiol* 2017;**28**:575–88.
- [41] Wiesmeier IK, Dalin D, Wehrle A, Granacher U, Muehlbauer T, Dietterle J, et al. Balance training enhances vestibular function and reduces overactive proprioceptive feedback in elderly. *Front Aging Neurosci* 2017;**9**:273.
- [42] Olivetti G, Melissari M, Capasso JM. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;**68**:1560–8.
- [43] Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1996;**271**:H1215–28.
- [44] Bouman LN, Jongsma HJ. Structure and function of the sino-atrial node: a review. *Eur Heart J* 1986;**7**:94–104.
- [45] Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992;**327**:1735–9.
- [46] Manyari DE, Patterson C, Johnson D. Left ventricular diastolic function in a population of healthy elderly subjects. An echocardiographic study. *J Am Geriatr Soc* 1985;**33**:758–63.
- [47] Xu A, Narayanan N. Effects of aging on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-cycling proteins and their phosphorylation in rat myocardium. *Am J Physiol* 1998;**275**:H2087–94.
- [48] Arrighi JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P. Improvement of the age-related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. *Circulation* 1994;**90**:213–9.
- [49] Kennedy RO, Andrews GR, Caird F. Ischaemic heart disease in the elderly. *Br Heart J* 1977;**39**:1121–7.
- [50] Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992;**263**:H798–803.
- [51] Stratton JR. Effects of age and gender on the cardiovascular responses to isoproterenol. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;**54**:B401–3.
- [52] Olsen H, Verneris E, Lanne T. Cardiovascular response to acute hypovolemia in relation to age. Implications for orthostasis and hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;**278**:H222–32.
- [53] Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994;**89**:1648–55.
- [54] Mari D, Mannucci PM, Coppola R. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995;**85**:3144–9.
- [55] Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997;**97**:775–84.
- [56] Gramiccioni C, Carpagnano GE, Spanevello A, Turchiarelli V, Cagnazzo MG, Foschino Barbaro MP. Airways oxidative stress, lung function and cognitive impairment in aging. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;**73**:5–11.
- [57] Rossi A, Ganassini A, Tantucci C. Aging and the respiratory system. *Aging* 1996;**8**:143–61.
- [58] Erskine RJ, Murphy PJ, Langton JA. Effect of age on the sensitivity of upper airway reflexes. *Br J Anaesth* 1993;**70**:574–5.
- [59] Duchateau J. Immunosenescence et poumon. *Rev Mal Respir* 2003;**20**:735–41.
- [60] Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999;**45**:243–53.
- [61] de Leeuw P. Renal function in the elderly: results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 1991;**90**(Suppl. 3a), 45S-49S.
- [62] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;**16**:31–41.
- [63] Chan KW, Leung CY, Chan CW. Age-related glomerular sclerosis: baseline values in Hong Kong. *Pathology* 1990;**22**:177–80.
- [64] Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest* 1994;**94**:1823–9.
- [65] Davidson YS, Fotheringham AP, Davies I. Age-related postreceptor mechanisms: changes in adenylate cyclase but not phosphodiesterase in isolated mouse renal medullary collecting ducts. *Exp Gerontol* 1995;**30**:594–604.
- [66] Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med* 1991;**229**:131–4.
- [67] Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 1996;**273**:70–4.
- [68] Ferguson FG, Wikby A, Maxson P. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;**50**:B378–82.
- [69] Chen M, Halter JB, Porte D. The role of dietary carbohydrate in the decrease glucose tolerance in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987;**35**:417–24.
- [70] Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R. Age as an independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991;**40**:44–51.
- [71] Paolisso G, Gambardella A, Ammendola S. Glucose tolerance and insulin action in healthy centenarians. *Am J Physiol* 1996;**270**:E890–4.
- [72] Morrow LA, Morganroth GS, Hill TJ. Atrial natriuretic factor in the elderly: diminished response to epinephrine. *Am J Physiol* 1989;**257**:E866–70.
- [73] Marker JC, Clutter WE, Cryer PE. Reduced epinephrine clearance and glycemic sensitivity to epinephrine in older individuals. *Am J Physiol* 1998;**275**:E770–6.
- [74] Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *J Pineal Res* 2013;**55**:325–56.
- [75] Salles N. Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;**23**:805–19.

- [76] Thomson AB. Small intestinal disorders in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;**23**:861–74.
- [77] Fukada S, Ma Y, Uezumi A. Adult stem cell and mesenchymal progenitor theories of aging. *Front Cell Dev Biol* 2014;**2**:10.
- [78] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;**56**:M146–56.
- [79] Low DC, Walsh GS, Arkesteijn M. Effectiveness of exercise interventions to improve postural control in older adults: a systematic review and meta-analyses of centre of pressure measurements. *Sports Med* 2017;**47**:101–12.
- [80] Thoumie P, Missaoui B. Rééducation de l'équilibre et affections neuromusculaires de l'adulte. *J Readapt Med* 2011;**31**:157–61.

---

C. de Jaeger (christophe.dejaeger@sfmpl.fr).  
 Institut de médecine et physiologie de la longévité – IDJ, 4, rue Galliera, 75116 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : de Jaeger C. Physiologie du vieillissement. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation 2018;14(1):1-11 [Article 26-007-D-10].

**Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)**



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique