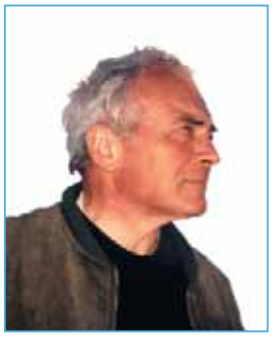


Mécanismes biologiques de la sénescence cardiaque et vasculaire

B. SWYNGHEDAUW
Directeur de Recherches à l'INSERM
Membre Correspondant de
l'Académie Nationale de Médecine,
Centre de Recherches Cardiovasculaires
de l'INSERM, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le vieillissement est un processus général qui existe chez tous les êtres vivants, même les plus élémentaires. On ne peut réduire le vieillissement à une seule théorie, cellulaire, moléculaire, évolutionniste ou systémique, et définir le vieillissement est aussi difficile et hasardeux que de définir la vie.

Chez l'Homme, l'expression régionale, cardiovasculaire, de ce processus est loin d'être homogène. L'âge est à la fois associé à des modifications physiologiques spécifiques et à la survenue de plusieurs affections dont la fréquence croît avec la durée de vie. L'augmentation de l'impédance caractéristique de l'aorte reflète pour l'essentiel la glycation des protéines de la paroi vasculaire. Elle entraîne une surcharge compensée du ventricule gauche et est associée à une fibrose myocardique responsable de la diminution du remplissage passif du VG. Il est par ailleurs possible qu'il existe une défaillance myocardique due au seul processus du vieillissement.

Le vieillissement est un processus général qui existe chez tous les êtres vivants, même les plus élémentaires [1]. Chez l'Homme, l'expression régionale, cardiovasculaire, de ce processus est loin d'être simple et homogène, elle est par ailleurs partiellement réversible. Au niveau de l'appareil cardiovasculaire, l'âge est à la fois associé à des modifications physiologiques spécifiques et à la survenue de plusieurs affections dont la fréquence croît avec la durée de vie. Ces deux aspects sont interdépendants. Les modifications induites par la simple sénescence à l'appareil vasculaire peuvent être considérées comme un terreau qui facilite le développement de plusieurs affections, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et la fibrillation auriculaire.

MECANISME GENERAL DU VIEILLISSEMENT

On a longtemps recherché une cause simple à l'origine du vieillissement, un gène de longévité ou le déclin d'une fonction essentielle et unique, cette manière de voir est complètement abandonnée. Le vieillissement est complexe, multifactoriel, et il y a maintenant un consensus parmi les biologistes pour penser que, contrairement à l'opinion générale, le vieillissement n'est pas programmé, et que, même s'il existe des gènes affectant la longévité, cette composante héréditaire influence finalement peu la durée de vie humaine moyenne[1] [1, 2]. Clairement, on ne peut en 2008 réduire le vieillissement à un seul mécanisme, à une seule théorie et définir le vieillissement est aussi difficile et hasardeux que de définir la vie[2] (***tableau I***).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

[1] Deux arguments parmi d'autres [1]. **A.** Chez l'Homme, les jumeaux homozygotes vieillissent sur un rythme différent, l'environnement joue un rôle beaucoup plus important que la génétique. **B.** L'étude de modèles, comme le nématode, faite sur des souches génétiques identiques et dans des conditions rigoureuses d'environnement, montre qu'à l'évidence et malgré ces précautions le mode et la durée du vieillissement est extrêmement variable d'un individu à l'autre [4].

[2] Daniel Koshland [5], l'ancien éditeur de *Science*, définit la vie avec sept critères : programmation, improvisation, compartimentalisation, système énergétique ouvert en déséquilibre, capacité de se régénérer, adaptabilité et séclusion, et d'autres, on peut ajouter à cette liste la capacité d'amplifier, le coefficient de sécurité énorme et la complexité.

Principales théories et/ou mécanismes	Postulats majeurs
Modifications post-translationnelles des protéines	Ces modifications aboutissent progressivement à des changements de conformation et soit à des pertes de fonction enzymatiques, soit à des changements de structure avec diminution de l'élasticité de la molécule.
Mutations somatiques	Altèrent l'information génétique et diminuent l'efficacité du fonctionnement cellulaire. Cela peut être l'explication, simplifiée, de la survenue plus fréquente des cancers chez les sujets âgés.
Dommages et réparations de l'ADN	Les dommages subis par l'ADN sous l'effet de divers agents mais aussi lors des divisions sont normalement réparés par la cellule elle-même, mais la répétition de telles réparations peut aboutir à des dommages de moins en moins bien réparés.
Dommages oxydatifs	La longévité est inversement proportionnelle à l'étendue des dommages oxydatifs dus aux radicaux libres et proportionnelle à l'activité des mécanismes de protection antioxydatifs.
Accumulation de déchets	Cette théorie stipulait que l'âge était dû à l'accumulation de déchets métaboliques mal évacués. Tel quelle elle est abandonnée. Par contre, l'accumulation de protéines mal conformées et agrégées, comme dans la chorée de Huntington, joue sûrement un rôle.
Changements post-translationnels des protéines	Plusieurs maladies neurodégénératives sont dues à des cross-liaisons de macromolécules importantes comme celles survenant sur le collagène.
Usure	L'usure au sens habituel, comme celle des dents, joue un rôle mineur, mais (voir plus haut) reste un mécanisme biologique important.
Métabolisme de base	Dans le règne animal, la longévité est inversement proportionnelle au métabolisme de base ; cette théorie, reformulée en se basant sur les effets mitochondriaux des radicaux libres, paraît correcte.
Mécanismes génétiques	Les changements de type sénescent des cellules sont dus à de multiples modifications de l'expression génétique.
Mécanismes passant par les voies de signalisation	C'est un nœud inextricable de mécanismes interférant les uns avec les autres. L'apoptose par exemple qui est la mort cellulaire programmée est contrôlée par des voies de signalisation multiples extra- et intra-cellulaires.
Mécanismes neuro-endocrines	D'une manière générale, il s'agit d'un déficit portant sur l'homéostasie globale, prouvé chez les êtres vivants de sexe féminin. L'effet est dose-dépendant.
Mécanismes immunitaires	La longévité dépend de gènes du système immunitaire qui protègent l'être vivant contre les agressions externes. Certains gènes augmentent, d'autres réduisent la longévité. Certans jouent un rôle important en matière d'autophagie.

Tableau I : *Vue d'ensemble des principaux mécanismes responsables de la sénescence. Cette vue s'applique à tous les êtres vivants, et pas seulement à l'Homme (d'après Robert Arkins. The biology of aging. 2006 et Weinert BT, Timiras PS Theories of aging.* J Appl Physiol*, 2006 ; 95 : 1 706-16).*

1. – Aspects cellulaires

On sait que les cellules en culture ne peuvent se multiplier à l'infini. On appelle sénescence réplicative le fait que, in vivo, certaines cellules perdent leur capacité de se diviser du fait d'un facteur, le facteur de Hayflick[3], mais il est des tissus dont les cellules ne peuvent se diviser à l'âge adulte, ces tissus vieillissent quant même, mais il est d'autres formes de vieillissement cellulaire, comme la fibrose, qui n'ont rien à voir avec la perte de cette propriété. Une des causes de cet arrêt est la perte progressive des télomères[4] qui, finalement, empêche toute division, et qui a été proposé de nombreuses fois comme biomarqueur du risque cardiovasculaire [3]. Cette explication est incompatible avec le fait que l'âge est associé au cancer.

Les radicaux libres ont fait souvent l'objet d'intenses campagnes reposant sur des bases plus mercantiles que scientifiques, les seuls essais vraiment sérieux prenant en compte tous les facteurs confondants et consistant à adjoindre un supplément antioxydant au régime ont été totalement négatifs. Ce processus est loin d'être le seul et probablement loin d'être un déterminant majeur.

[3] Qui est peut-être un inhibiteur des cyclines, CDKN2, A et B ; fait intéressant, ce même inhibiteur a été tout récemment identifié dans une enquête génétique majeure comme facteur de risque numéro 1 dans l'infarctus du myocarde [3].

[4] Les télomères sont des structures spécialisées faites de séquences ADN répétées et situées aux extrémités des chromosomes dont elles préviennent la fusion bout-à-bout. Leur pérennité est assurée par un complexe enzymatique, la télomérase, dont l'activation permet la régénération des télomères. Les cellules immortelles, comme les cellules souches ou les cellules cancéreuses, ont une activité télomérase élévée, contrairement aux cellules qui ont perdu leur activité mitotique [3].

POINTS FORTS

► **Les modifications induites par la simple sénescence à l'appareil vasculaire peuvent être considérées comme un terreau qui facilite le développement de plusieurs affections, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et la fibrillation auriculaire.**

► **Les éléments les plus caractéristiques du vieillissement cardiovasculaire sont les suivants :**
- **l'augmentation de l'impédance caractéristique des gros vaisseaux,**
- **l'élévation de la pression artérielle pulsée,**
- **la diminution du remplissage diastolique passif du ventricule gauche.**

2. – Les aspects évolutionnistes

Comme chacun sait, l'évolution procède par pression sélective, une mutation survenue par hasard et qui va donner à son porteur un avantage transmissible sera conservée ; à l'inverse, les mutations délétères disparaissent avec le temps. Cela veut bien sûr dire que le porteur d'une mutation avantageuse est encore à l'âge de procréer. Les sujets âgés ayant dépassé l'âge de la reproduction peuvent exprimer des gènes dont la pénétrance est retardée, c'est le cas du gène de la chorée de Huntington qui s'exprime tardivement, vers la quarantaine, et dont le porteur a tout loisir de transmettre le gène malgré sa dangerosité, et l'on peut imaginer que le vieillissement soit dû à l'accumulation de mutations délétères à expression tardive, il y en a sûrement quelques-unes, mais ce n'est pas un mécanisme prioritaire, même si on y ajoute le fait que les processus de réparation de l'ADN sont atténués avec l'âge.

Certains gènes dont les effets sont bénéfiques au cours du développement peuvent être réexprimés chez les sujets âgés et contribuer à la sénescence, c'est ce que l'on appelle, de façon un peu barbare, la pléiotropie antagoniste. Le gène responsable de l'ostéogenèse a des effets bénéfiques au cours du développement, mais, avec l'âge, c'est le même gène qui est à l'origine des calcifications valvulaires. On peut tenir le même raisonnement avec le système immunitaire.

3. – Les aspects plus spécifiquement moléculaires

Le vieillissement modifie l'expression de nombreux gènes, cela a été clairement montré par les techniques globales d'analyse de l'expression génique. Cette approche a permis de définir un profil "vieillissement" de base qui est un outil pour étudier les interventions pharmacologiques ou diététiques, mais elle se doit d'être complétée par une approche plus modulaire qui tienne compte des interrelations existant entre les différents gènes [1, 4] supposés influencer le processus de vieillissement. Il existe des banques de données organisées en réseaux, comme GenAge, cette banque suggère des analogies entre développement et vieillissement.

Des recherches, effectuées pour l'instant seulement chez l'animal, ont mis en évidence une voie de signalisation majeure, de type insulinique, dont l'activation accroît la durée de vie. Une étude récente faite chez des centenaires a identifié un locus sur le chromosome 4 lié à cette exceptionnelle longévité et démontré, chez ces sujets, que la mortalité dans la fratrie était moitié moins élevée que la mortalité moyenne américaine en 1900.

4. – Les aspects systémiques

Le vieillissement affecte les fonctions endocriniennes et en particulier celles qui sont liées à la reproduction. Un des aspects les moins discutables du vieillissement neuro-endocrinien est celui qui affecte les horloges biologiques, dont un exemple bien connu est le rythme circadien de la fréquence cardiaque. Il existe une hypothèse basée sur des données expérimentales et qui est potentiellement importante, selon laquelle une voie insulinique ancestrale serait déterminante.

Cette voie jouerait un rôle coordinateur assurant un certain degré de longévité, l'Homme en possède plusieurs éléments. L'immuno-sénescence est enfin un phénomène bien connu, mais qui n'affecte pas de la même manière les différents éléments du système immunologique.

LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE DU SUJET AGE NORMAL

La ***figure 1*** résume l'ensemble des modifications cardiovasculaires observables avec l'âge.

1. – L'impédance artérielle

Chez l'Homme et le petit rongeur, au cours du vieillissement, le diamètre et la longueur des artères augmentent, l'intima (de 200 à 680 μm) et la média de la paroi s'épaississent, les artères deviennent plus rigides et leur contenu en élastine diminue. La quantité de collagène de la média augmente régulièrement avec l'âge, alors que le contenu en élastine reste stable. Les gros vaisseaux deviennent rigides. Le facteur déterminant de cette rigidification est une réaction chimique propre au vieillissement, la glycation. Le produit de la réaction, les "advanced glycation end-products", ou AGE, joue un

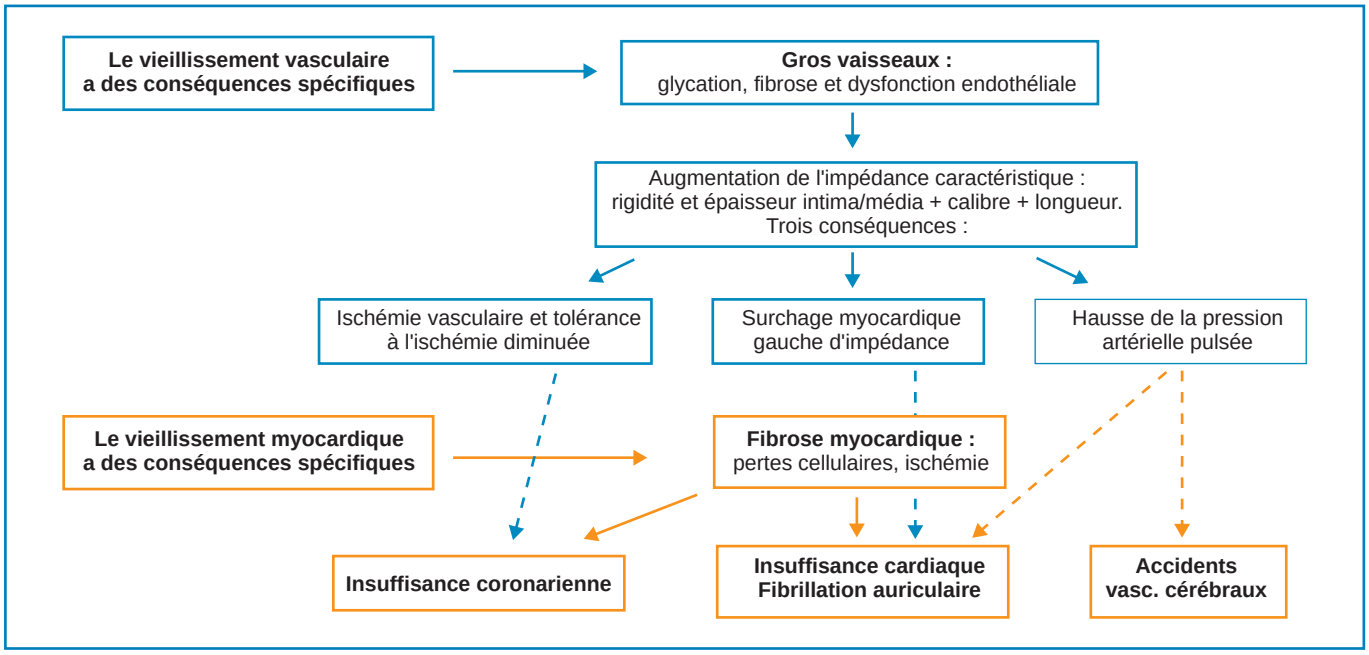


Fig. 1 : *Processus général du vieillissement cardiovasculaire.*

rôle important dans le déterminisme des modifications de la compliance artérielle liées à l'âge, lesquelles sont réversibles par l'aminoguanidine ou l'exercice physique.

La compliance artérielle diminue et l'impédance caractéristique de l'aorte s'élève. L'impédance est aux pressions et débits pulsatiles ce que la résistance est à un écoulement continu, c'est en fait la véritable charge du ventricule gauche. Elle exprime la relation entre pression et débit pulsatiles enregistrés en un même point d'un vaisseau et dépend, bien entendu, des résistances périphériques, mais également de l'inertance, de la compliance et du diamètre du vaisseau et des différentes ondes pulsatiles en retour [5-7].

La pression artérielle systolique augmente avec l'âge, alors que, au contraire, la pression diastolique diminue, la pression différentielle augmente. Après 60 ans, le meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire est la pression pulséee, avant cet âge c'est le niveau élevé de pression diastolique [5].

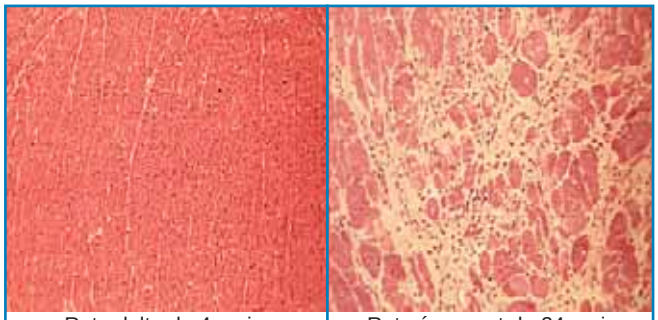
L'âge modifie à la fois la production par l'endothélium de substance vasoactives, la réactivité vasculaire et la perméabilité endothéliale. La réponse de la paroi à une lésion par un ballonnet est exagérée avec augmentation de la prolifération périlésionnelle et des migrations cellulaires.

Enfin, l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone circulant est beaucoup moins actif chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, mais la densité des récepteurs à l'angiotensine II est augmentée et compense cette diminution, ce qui explique pourquoi les sujets âgés restent sensibles aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux anti-aldostérones.

2. – Le myocarde sénescent

L'augmentation de l'impédance aortique crée une surcharge ventriculaire gauche (***fig. 1***). Le cœur gauche, les cardiocytes gauches, sont hypertrophiés. Les modifications de l'impédance des artères pulmonaires sont par contre sans conséquences sur le ventricule droit parce que l'impédance artérielle pulmonaire est faible. Sur un plan physiologique, l'hypertrophie est compensée. Le cœur du rat de 24 mois se contracte et se relaxe moins vite, et le cycle contractile est plus économique au sens thermodynamique du terme puisque la courbure de la relations de Hill est moins prononcée. Il a été démontré que le type d'hypertrophie – excentrique versus concentrique – dépendait directement de la distensibilité artérielle [8, 9].

Le grand âge peut-il à lui seul être une cause d'insuffisance cardiaque ? La question est récurrente. La réponse est bien évidemment difficile en clinique humaine. Comment en effet éliminer une insuffisance coronarienne latente ? Un tout récent travail expérimental apporte un éclairage nouveau sur le sujet [10]. Le myocarde du sujet âgé est très riche en fibrose (***fig. 2***),



Rat adulte de 4 mois, pas de fibrose. | Rat sénescent de 24 mois (fibrose interstitielle).

Fig. 2 : *Fibrose myocardique chez le rat sénescent.*

ce qui explique également la fréquence des arythmies bénignes, et cette fibrose a des conséquences à la fois sur le remplissage passif, et, à plus long terme, de la fonction systolique.

Chez l'Homme, ce n'est pas tellement le débit cardiaque in toto qui est le problème, le débit cardiaque au repos et à l'effort des personnes âgées reste normal grâce à l'intervention de plusieurs mécanismes de compensation, dont la loi de Starling. Par contre, la vitesse de remplissage diastolique précoce du ventricule diminue progressivement avec l'âge. Le rat de 28 mois qui est utilisé est l'équivalent d'un homme de 80-85 ans, cet animal a l'avantage de ne jamais faire d'athérome spontanément. A 28 mois, les rats ont une HVG de 35 %, une dépression sévère de leur fonction systolique, une compliance ventriculaire diastolique gauche

	Rats de 3 mois	Rats de 24 mois	Rats de 28 mois
Rapport poids du VG/ poids du corps, mg/g	1,58	1,65	1,84
Pression télédiastolique du VG, mmHg	4,8	4,1	7,9
Muscle papillaire			
Force au repos/Force totale	0,11	0,21	0,30
Cœur isolé			
Pression développée du VG, mmHg/g	125	60	60
Compliance de chambre, Kc en mL^{-1}	52	78	99

Tableau II : *Le cœur du rat très âgé est en insuffisance cardiaque.*

fortement abaissée et surtout une élévation importante de leur pression télédiastolique, ce qui permet de diagnostiquer une insuffisance cardiaque en l'absence de toute affection associée (***tableau II***) [10].

3. – Les coronaires du sujet âgé

Les mêmes altérations rendent compte à la fois de la diminution de la réserve coronaire et de l'augmentation de la sensibilité du myocarde à l'ischémie qui sont des constantes du cœur sénescent aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Le tonus vasculaire, les fonctions endothéliales et la densité du lit vasculaire coronaire sont réduits avec l'âge. La plus grande vulnérabilité du cœur sénescent à l'ischémie s'explique également par le fait que le réseau coronaire du sujet sénescent répond à l'ischémie par une vasoconstriction [7, 11]. Tout cela rend compte de l'incidence élevée de l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique chez les sujets âgés. L'ischémie, même brève, induit l'activation de systèmes de réparation. Cette activation est réduite chez le sujet âgé. ■

Bibliographie

1. Arkins R. The biology of aging. 3D ed. Oxford University Press, Oxford 2006.

2. Weinert BT, Timiras PS. Theories of aging. *J Appl Physiol*, 2006 ; 95 : 1706-16.

3. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature*, 2007 ; 448 : 767-74.

4. Leger JJ, Swynghedauw B. From molecular to modular cardiology. How to interpret the million of data that came out from large scale analysis of gene expression ? *Arch Mal Coeur Vx*, 2006 ; 99 : 231-6.

5. Safar M. Ageing and its effects on the cardiovascular system. *Drugs*, 1990 ; 39 (suppl. I), 1-8.

6. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T *et al*. Vascular senescence and vascular aging. *J Mol Cell Cardiol*, 2004 ; 36 : 175-83.

7. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I : aging arteries : a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 2003 ; 107 : 139-46.

8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*, 1999 ; 79 : 215-62.

9. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II : the aging heart in health : links to heart disease. *Circulation*, 2003 ; 107 : 346-54.

10. Rozenberg S, Tavernier B, Riou B *et al*. Severe impairment of ventricular compliance accounts for advanced age-associated hemodynamic dysfunction in rats. *Exp Geront*, 2006 ; 41 : 289-95.

11. Sambucetti G, Marzilli M, Marraccini P *et al*. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1997 ; 95 : 2652-9.