

Le vieillissement : rythmes biologiques et hormonaux

Jacques Epelbaum

Editions
TEC
& **DOC**

E
M
inter

 **Inserm**

Lavoisier

**Le vieillissement :
rythmes biologiques
et hormonaux**

Le vieillissement : rythmes biologiques et hormonaux

Jacques Epelbaum

Directeur de recherches à l'Inserm



11, rue Lavoisier
75008 Paris



Allée de la Croix-Bossée
94234 Cachan cedex

Chez le même éditeur

Le syndrome de vulnérabilité

Collections Sciences du risque et du danger, série Références

J. Bouisson, 2008

Radicaux libres et stress oxydant

Aspects biologiques et pathologiques

J. Delattre, J.-L. Beaudoux, D. Bonnefont-Rousselot coord.,

2005, tirage broché 2007

Ouvrage réalisé avec le concours de l'Inserm



© LAVOISIER, 2009

ISBN : 978-2-7430-1107-9

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des-Grands-Augustins - 75006 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1^{er} juillet 1992 - art. L 122-4 et L 122-5 et Code pénal art. 425).

Remerciements

Ce livre n'existerait pas sans Emmanuelle Chollet qui en a eu l'idée et qui m'a soutenu tout au long de l'aventure que représente la publication d'un tel ouvrage. Je la remercie pour sa ténacité et sa constante bonne humeur. Je remercie également son équipe à l'Inserm, Charles Muller, pour ses remarques sur le texte, Frédérique Koulikoff et Carole Fumat, pour les illustrations.

Beaucoup de collègues neuroendocrinologistes m'ont fait l'amitié de me fournir des informations importantes ou de relire le manuscrit et de corriger mes erreurs. Je tiens particulièrement à remercier trois anciens présidents de la société de neuroendocrinologie, M^{mes} Andrée Tixier-Vidal, et Françoise Moos, et mon ami de 50 ans, William Rosténe ; ainsi que Catherine Loudes et Yves le Bouc.

Yves Courtois et Jacques Tréton, pionniers de l'enseignement universitaire de biologie du vieillissement m'ont également été d'une grande aide par leurs conseils. J'ai également pu bénéficier de ceux de Martine Krief, pionnière de l'édition scientifique et pilier de Médecine/Sciences.

Enfin, deux non spécialistes, Stéphane et Anne, ont courageusement relu le manuscrit et je les remercie pour leurs remarques qui en ont sans doute amélioré la lisibilité.

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre 1

Les théories du vieillissement	5
1. La théorie évolutionniste, dite du <i>soma</i> (corps) jetable	6
1.1. Vérifications chez l'animal	8
1.2. Mais qu'en est-il d' <i>Homo sapiens sapiens</i> ?	8
2. La théorie radicalaire, ou « respirer tue »	9
2.1. Des ERO bien agressifs.	9
2.2. Le stress oxydant.	11
2.3. Mitochondrie et vieillissement	12
3. Télomères ou télopères ?	12
Références bibliographiques	14

Chapitre 2

La neuroendocrinologie	15
1. Les pères fondateurs	15
2. Définitions	19
3. Histoire de la neuroendocrinologie	21
3.1. Première étape : l'hypophyse	21
3.2. Deuxième étape : l'hypothalamus	23
3.3. Troisième étape : le système porte	23
3.4. Quatrième étape : la neurosécrétion	24
3.5. Cinquième étape : les neurohormones hypothalamiques	25
4. Le complexe hypothalamo-hypophysaire	26
5. Les grands axes neuroendocriniens	29
5.1. Axe corticotrope (ou hypothalamo-hypophyso-surrénalien)	29
5.2. Axe somatotrope	30
5.3. Axe thyroïdrotrope	31

5.4. Axe gonadotrope	32
5.5. Autres modifications endocriniennes	32
6. Physiopathologie du vieillissement antéhypophysaire	33
7. En guise de conclusion	35
Références bibliographiques	35

Chapitre 3

Rythmes hormonaux et biologiques au cours du vieillissement	37
1. Pulsatilité hormonale, rétrocontrôles hormonaux	37
2. Rythmes circadiens et horloge cérébrale : les noyaux suprachiasmatiques	39
3. Les composants moléculaires de l'horloge	40
4. Les noyaux suprachiasmatiques : moins simples que prévu	41
5. Et ailleurs ?... Les horloges périphériques	43
6. Vieillesse et rythme veille/sommeil	43
7. Vieillesse et métabolisme : température, énergie, rythmes	45
8. Peut-on restaurer des rythmes juvéniles chez l'animal âgé ?	46
Références bibliographiques	47

Chapitre 4

Vieillesse et reproduction	49
1. Lulibérine (GnRH) et neuropeptide Y	50
2. Kisséptine, la bien nommée	52
3. La ménopause : un phénomène naturel, pas une maladie	53
4. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM)	56
5. Comme tout médicament, le THM a des effets indésirables	57
6. Attention, un THM peut en cacher un autre !	59
7. La ménopause commence... dans le cerveau	60
8. Progestérone et myéline	60
9. Effets bénéfiques sur le cerveau	61
10. Mécanismes d'action des stéroïdes gonadiques dans le cerveau	62
11. Au-delà des récepteurs nucléaires	63
12. Le renforcement des autres neurotransmetteurs	65
13. Andropause et système nerveux central	66
14. Sexualité : désir, amour, attachement	67
15. Le vieillissement et la sexualité	69
Références bibliographiques	70

Chapitre 5

Vieillesse et croissance	71
1. Diminution de l'amplitude des épisodes sécrétoires de GH avec l'âge	72
2. Le traitement substitutif par la GH	73
3. La thérapie substitutive par la GH, ça marche... pour les patients qui souffrent d'une déficience en GH !	75
4. Tous les symptômes de l'insuffisance en GH peuvent être compensés grâce à une thérapie substitutive	75

5. Oui, mais... Longévité paradoxalement accrue chez les animaux déficients en GH ou en IGF-I	77
6. L'insuline aussi	79
7. Klotho, protéine de jouvence ?	81
8. Et l'homme dans tout ça ?	83
9. GH, IGF-I et déclin cognitif associé à l'âge	85
10. GH et sommeil	86
11. La ghreline, un lien entre la croissance et le métabolisme	89
12. De la ghreline à la leptine	90
13. Ghreline, leptine et système immunitaire	91
14. Alors, traiter ou pas ?	91
Références bibliographiques	92

Chapitre 6

Vieillessement, adaptation et cognition	95
1. Une atteinte du rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes	96
2. Neurodégénérescence ou neuroprotection : une question d'exposition	97
3. Des effets différents selon la région du cerveau	100
4. Et les neurohormones ?	101
5. Perturbations de l'équilibre entre axe somatotrope et corticotrope	102
6. Vieillessement et cognition	104
6.1. Mémoire et changements structuraux et fonctionnels liés à l'âge	104
6.2. Mémoire moléculaire	106
6.3. Potentialisation et dépression à long terme : les synapses de la mémoire	106
6.4. Neurogénèse, environnement et hormones	107
6.5. Mémoire et neurostéroïdes	109
6.6. Les traitements à la DHEA	110
Références bibliographiques	111
Conclusion	113
1. Vulnérabilité des individus : quelques pistes de recherche	113
2. Qu'est ce que le vieillissement réussi ?	115
3. Alors, restriction calorique ou pas ?	117
Références bibliographiques	118
Bibliographie générale	119
Glossaire	121
Index	129

Liste des abréviations courantes

Dans cet essai, nous serons amenés à utiliser souvent l'appellation abrégée des hormones ou d'autres molécules. Voici un aide-mémoire pour se retrouver dans la jungle des dénominations.

ACTH	<i>adrenocorticotropic hormone</i> hormone adrénocorticotrope
CRH	<i>corticotropin releasing hormone</i> corticolibérine
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
FSH	<i>follicle-stimulating hormone</i> hormone folliculo-stimulante
GH	<i>growth hormone</i> hormone de croissance
GHRH	<i>growth hormone-releasing-hormone</i> somatolibérine
GnRH	<i>gonadotropin-releasing-hormone</i> lulibérine
IGF	<i>insulin-like growth factors</i>
LH	<i>luteinizing hormone</i> hormone lutéinisante
PIF	<i>prolactin inhibiting factor</i> facteur d'inhibition de la sécrétion de prolactine
PRL	prolactine
SRIF	<i>somatotropin-release inhibiting factor</i> somatostatine
TRH	<i>thyrotropin releasing hormone</i> thyréolibérine
TSH	hormone thyroestimulante

Introduction

De tout temps, les hommes ont recherché l'immortalité.

Deux mille sept cent ans avant notre ère, Gilgamesh, roi d'Uruk et premier des super-héros — il était aux deux tiers d'origine divine et pour un tiers seulement humain, avait un ami nommé Enkidu. À la mort de celui-ci, Gilgamesh, au comble de la tristesse, partit à la recherche du secret de l'immortalité. Il consulta Utanapishti, un vieillard très sage et l'un des rares mortels, selon les Sumériens, à avoir survécu au déluge. Le secret était de ne pas dormir pendant sept jours et sept nuits. Mais Gilgamesh ne réussit pas cette épreuve et Utanapishti, sans doute pour le consoler, lui fit don d'une plante de jouvence. À peine Gilgamesh avait-il pu se procurer la plante qu'elle lui fut dérobée par un serpent. Le message était clair : il comprit alors qu'il n'est pas dans la nature de l'homme de vivre immortel. Mais l'homme est un animal têtue...

Près de 4 200 ans après Gilgamesh, l'explorateur espagnol Juan Ponce de Léon (Sautervas del Campo (Valladolid), 1460 ? 1474 ? – La Havane, 1521) partit vers les Indes occidentales avec la deuxième expédition de Christophe Colomb (1493). Il participa à la conquête de l'île d'Hispaniola sur les tribus Tainos, et la couronne espagnole le nomma gouverneur d'une partie de l'île. Après la mort de Colomb en 1506, il le remplace et devient gouverneur de l'île de Puerto Rico. Mais en 1511, cette fonction lui est retirée au profit du fils de Christophe Colomb, Diego. Celui-ci avait réussi à faire reconnaître l'héritabilité des privilèges de son père à qui la couronne d'Espagne avait promis la gouvernance à vie des îles qu'il avait colonisées. En guise de compensation, Ponce de Léon est autorisé à préparer la colonisation d'autres îles. Son choix se porte sur la légendaire île de Birnini, où l'on croyait pouvoir situer une fontaine de Jouvence. En 1513, Ponce quitte Porto Rico avec trois navires en direction du nord-ouest. Le 2 avril, l'expédition découvre une grande « île » qu'il baptise Florida, soit à cause de son aspect fleuri, soit parce que la fête de Pâques (*pascua florida*, en espagnol) tombait ce jour là. Cette

belle histoire¹ a peut-être un fond de vérité, puisque la Floride est aujourd'hui l'endroit des États-Unis d'Amérique où la proportion de personnes âgées est la plus élevée... C'est d'ailleurs en Floride que les scénaristes d'Hollywood ont placé l'action de leur film *Cocoon*. Dans cette version plus moderne de la fontaine de jouvence, des extraterrestres disposent des cocons immergés dans la piscine d'une maison de retraite, cocons qui permettent à certains des pensionnaires de retrouver énergie, vitalité, résistance, activité sexuelle, optimisme et bonheur, bref, leur jeunesse.

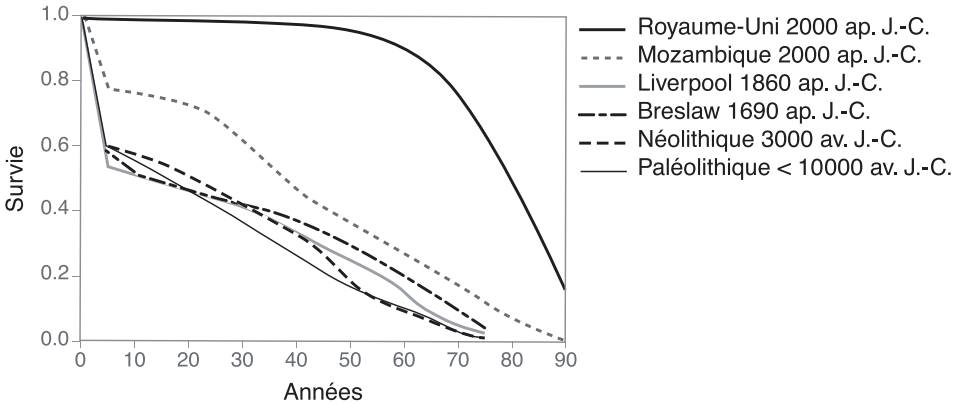


Figure 1 ■ Évolution proto-historique et historique de la courbe de mortalité dans l'espèce humaine.

Du paléolithique (plus de 10 000 ans avant notre ère), jusqu'au début du XX^e siècle, la cause essentielle de la mortalité était les maladies infectieuses (60 % en Europe, à la fin du XIX^e siècle. La durée de vie moyenne était très stable aux alentours de 25 ans et 35 % des individus pouvaient espérer atteindre l'âge canonique de 40 ans.

Aujourd'hui, l'allongement de la durée de vie autour de 80 ans dans les pays les plus développés résulte d'une baisse massive de la mortalité infantile, grâce à l'effet combiné des mesures d'hygiène, de la vaccination et des antibiotiques. La pyramide des âges est devenue rectangulaire.

1. En fait, l'histoire de la recherche de la fontaine de jouvence par Ponce de Léon est probablement apocryphe. S'il est tout à fait possible que le conquistador ait entendu parler de la fontaine et qu'il ait sans doute cru à son existence, son nom n'y fut associé qu'après sa mort. Il apparaît d'abord dans les Mémoires de Hernando D'Escalante Fontaneda en 1575, puis dans *Historia general de los hechos de los Castellanos en las islas y tierra firme del Mar Oceano* (l'histoire des espagnols au Nouveau monde) d'Antonio de Herrera y Tordesillas, récit d'après Fontaneda. Ce dernier était resté dix-sept ans captif chez les Indiens après qu'il eut fait naufrage dans les parages. Dans ses mémoires, il décrit les effets curatifs des eaux d'une rivière perdue qu'il nomme le Jourdain, et mentionne la quête de Ponce. Cependant, il ne cache pas son scepticisme sur l'existence de cette rivière et met en doute les recherches de Ponce. C'est Herrera qui développera l'histoire dans son livre : il y affirme que les caciques locaux visitaient régulièrement la fontaine et qu'un vieil homme fragile en était si complètement restauré qu'il pouvait reprendre « toutes ses activités masculines... y compris prendre une nouvelle femme et engendrer de nouveaux enfants ». Il n'est pas inintéressant de noter que, dans le tableau célèbre de Lucas Cranach l'Ancien (Gemäldegalerie de Berlin), seules les femmes se baignent dans la fontaine de jouvence, avant de rejoindre, une fois rajeunies, des messieurs bien émoustillés. Une façon plus indirecte de permettre aux vieillards de remplir les fonctions décrites par Herrera !

Mais si l'on songe aux avancées de la médecine et de l'hygiène au XX^e siècle, est-on certain que l'allongement spectaculaire de la durée de la vie soit toujours un bienfait ? Au XVIII^e siècle, cette question avait déjà été formalisée par Jonathan Swift, lorsque Gulliver, de passage à Luggnagg, rencontre les Struldbruggs, une population « bénéficiant » de l'immortalité, qui est toutefois accompagnée de tous les stigmates de la sénescence :

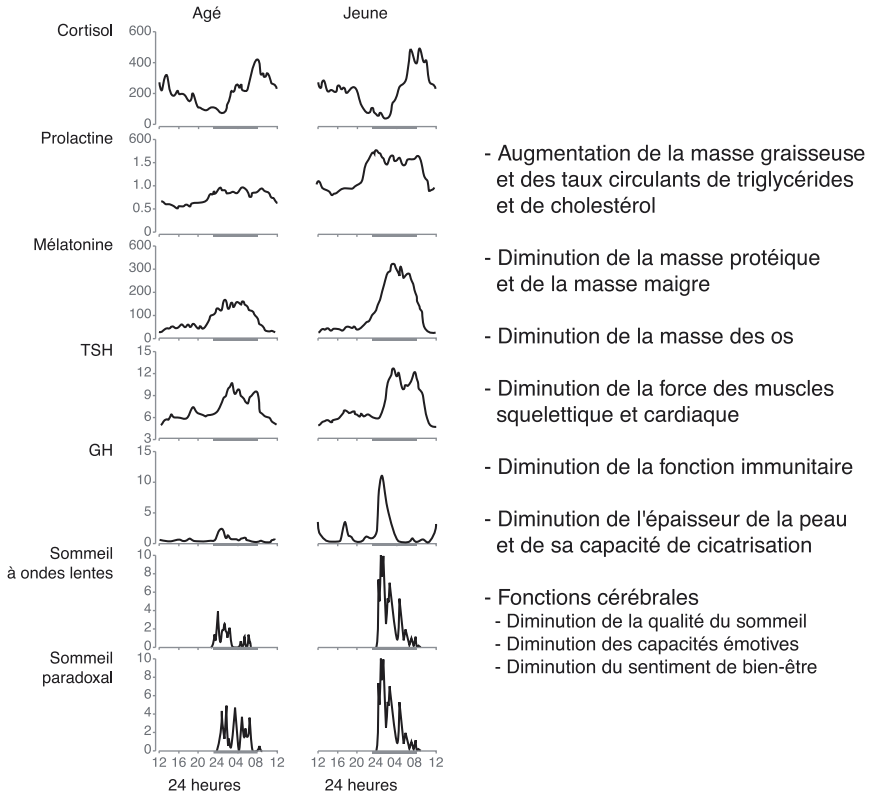
« *La question, en conséquence, n'était pas de savoir si un homme choisirait de rester toujours dans la prime jeunesse, accompagné de prospérité et de santé ; mais de savoir comment il vivrait perpétuellement au milieu de la cohorte de maux que la vieillesse amène avec elle.* »

Sans doute, en satiriste expérimenté, Swift force-t-il le trait. Heureusement, de nombreuses personnes âgées bénéficient aujourd'hui d'une bonne santé et d'une vie intellectuelle et sociale bien remplie. Mais la question qu'il pose doit nous faire réfléchir. D'un point de vue éthique, les vieillards ont-ils moins de valeur que les jeunes ? D'un point de vue économique, aurons-nous les ressources nécessaires à la prise en charge des personnes âgées ? La recherche biomédicale saura-t-elle relever le défi de la longévité en permettant de retarder plus encore les conséquences débilantes du vieillissement ? La liste en est longue : diminution de l'élasticité des tissus, des défenses immunitaires, de la force musculaire, du fonctionnement des organes des sens et de la rapidité des réflexes, sans oublier la perte de mémoire, la désynchronisation des rythmes biologiques et l'augmentation des maladies liées à l'âge (cancer, maladies cardiovasculaires, *syndrome métabolique et diabète de type II*, ostéoporose, arthrose, cataracte et *dégénérescence maculaire*, maladies neurodégénératives...). Ces déficits et maladies associées au vieillissement sont retrouvés chez de nombreuses espèces, malgré des espérances de vie très différentes (2 à 3 ans pour la souris, 12 à 15 pour le chien, 30 à 35 pour le singe, et déjà au-delà de 80 ans pour l'espèce humaine²).

Ce livre a pour objectif de décrire les développements récents en termes de compréhension des aspects moléculaires et cellulaires du vieillissement, ainsi que de leurs effets sur les relations entre système endocrinien et système nerveux central, domaine qui relève de la neuroendocrinologie. Les baisses des concentrations sanguines en hormones sexuelles féminines (œstradiol et progestérone) et masculine (testostérone) sont communément décrites sous les termes de ménopause et andropause, respectivement, celles de l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH) correspondent à la somatopause et les modifications des stéroïdes surrénaliens participent de l'adrénopause.

Comme ces changements hormonaux sont associés à des diminutions des capacités cognitives et physiques, les tentatives pour contrebalancer les effets de l'âge par des thérapies hormonales substitutives n'ont pas manqué. Cependant, les niveaux de bénéfices/risques restent très débattus à l'heure actuelle.

2. Les chiffres sont impressionnants : une petite fille sur deux, née en France en 2007, devrait devenir centenaire ! En 1950, 8 % de la population mondiale atteignait l'âge canonique de 60 ans, 10 % en l'an 2000 et 21 % devrait y parvenir en 2050. Pour la France, toujours à la pointe du progrès, les proportions sont de 20 %, 28 % et 48 % !



Mais avant d'entrer dans le vif du sujet, faisons un peu de théorie(s).

Références bibliographiques

Swift J (1987). *Les voyages de Gulliver*. Collection GF Flammarion, Paris, Flammarion, 287.

Bottéro J (1992). *L'Épopée de Gilgamesh, le grand homme qui ne voulait pas mourir*. Collection L'aube des peuples, Paris, Gallimard.

Jacques Epelbaum est directeur de recherches de classe exceptionnelle à l'Inserm où il dirige une équipe associée à l'université Paris-Descartes sur la Neurobiologie de la croissance et de la sénescence. Il est également directeur du Centre de recherches Inserm-Sainte-Anne en Psychiatrie et Neurosciences.

Il est co-responsable du parcours Mécanismes du vieillissement normal et pathologique du master de recherche commun aux universités Paris-Descartes et Paris-Diderot.

L'allongement de la durée de la vie depuis la fin du XIX^e siècle représente une des réussites les plus remarquables de la science, de la médecine et de l'hygiène. Mais toute médaille à son revers et cette révolution démographique nécessite aujourd'hui la prise en compte du vieillissement.

Ce phénomène complexe affecte l'organisme à tous les niveaux, du plus moléculaire jusqu'aux organes entiers, sans que ses mécanismes en soient encore complètement élucidés.

Le vieillissement : rythmes biologiques et hormonaux est le seul ouvrage à traiter spécifiquement de ce sujet.

Après un rapide rappel des théories du vieillissement les plus abouties, Jacques Epelbaum, spécialiste de l'étude des systèmes neuroendocriniens au cours du vieillissement, décrit les grandes étapes de la neuroendocrinologie, cette science au carrefour des trois grands systèmes de communication de l'organisme : le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire.

Il précise ensuite les modifications neuroendocriniennes liées à l'âge qui interviennent spécifiquement dans les fonctions de reproduction, de croissance et d'adaptation ainsi que dans les fonctions cognitives. De nombreuses figures et des encadrés didactiques en faciliteront la lecture.

Ce livre est destiné à un large public scientifique, à commencer par les étudiants en biologie et en médecine, mais les lecteurs soucieux de culture générale et désireux de « bien vieillir » y trouveront aussi matière à réflexion.

978-2-7430-1107-9



9 782743 011079