



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Onco-urologie du sujet âgé : aspects épidémiologiques et biologiques



Onco-urology of the aging patient: Epidemiological and biological aspects

P. Mongiat-Artus^{a,*}, E. Paillaud^b, G. Albrand^c,
Y. Neuzillet^d

^a Inserm UMR.S1165, service d'urologie et unité de chirurgie et d'anesthésie ambulatoires, hôpital Saint-Louis, université Paris Diderot, université de Paris, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^b EA 7376 épidémiologie clinique et vieillissement, service de gériatrie — unité d'Onco-Gériatrie et UCOG - Paris-Ouest, hôpital européen Georges-Pompidou, université René descartes, université de Paris, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, 69310 Paris, France

^c Service de Gériatrie et UCOG - IR, AuRA Ouest-Guyane, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 92150 Pierre-Bénite, France

^d Service d'urologie, hôpital Foch, université de Versailles, Saint-Quentin-en-Yvelines, Suresnes, France

Reçu le 24 août 2019 ; accepté le 27 août 2019

MOTS CLÉS

Vieillesse ;
Personne âgée ;
Cancer ;
Épidémiologie ;
Biologie ;
Génétique

Résumé

But. — Présenter dans un premier temps les données épidémiologiques du vieillissement et des cancers et en décrire les évolutions attendues. Présenter dans un second temps les données biologiques et génétiques concernant le vieillissement et les relations entre vieillissement et oncogénèse.

Méthode. — Recherche bibliographique à partir de la base de données bibliographiques Medline (NLM outil Pubmed) et Embase, ainsi que sur les sites internet des sociétés savantes de gériatrie, des Nations Unies, de la Banque Mondiale, de l'Organisation mondiale de la santé, de l'Institut National du Cancer, de la Ligue Contre le Cancer à partir des mots-clés suivants : vieillissement, personne âgée, cancer, épidémiologie, biologie, génétique.

Résultats. — On observe un vieillissement de toute la population mondiale très marquée et croissant. En France, les nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués dans 62,4 % chez des patients de plus de 65 ans et dans 11,5 % chez des patients de plus de 80 ans. La mortalité par cancer y survient dans 75,3 % chez des patients de plus de 65 ans et dans 24,8 % chez des patients de plus de 80 ans. La mortalité spécifique par cancer est toujours supérieure chez

* Auteur correspondant. Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.
Adresse e-mail : pierre.mongiat-artus@aphp.fr (P. Mongiat-Artus).

les patients âgés de plus de 75 ans par rapport aux patients plus jeunes ; cela traduit, entre autre, une discrimination selon l'âge qui est appelée âgisme. On a pu établir que le vieillissement cellulaire est marqué par 9 grandes familles d'anomalies biologiques et génomiques. Vieillesse biologique et oncogénèse sont étroitement intriqués avec des relations de mieux en mieux établies. Ils sont tous deux le produit de la sélection naturelle et sont observés chez toutes les espèces ayant à la fois des tissus de renouvellement et une distinction entre tissu germinale et tissu somatique.

Conclusion. – Les données épidémiologiques prédisent que la cancérologie, dont la cancérologie urologique, est en passe de devenir très majoritairement de la cancérologie gériatrique ; il est indispensable et urgent que la société y soit préparée et que chaque soignant y soit aussi préparé, c'est-à-dire, formé. Les données biologiques et génétiques plaident pour une grande intrication entre vieillissement et oncogénèse ; les recherches menées dans chacun de ces domaines devraient être rapprochées pour un bénéfice réciproque.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Aging;
Elderly;
Cancer;
Epidemiology;
Biology;
Genetics

Summary

Purpose. – First, to present the epidemiological data of aging and of cancers and to describe the respective expected evolutions. Second, to present biological and genetic data on aging and on the relationships between aging and oncogenesis.

Method. – Bibliographic search from the Medline bibliographic database (NLM Pubmed tool) and Embase, as well as from the web sites of geriatric scientific societies, the United Nations, the World Bank, the World Health Organization, the Institut National du Cancer and the Ligue Contre le Cancer from the following keywords: aging, elderly, cancer, epidemiology, biology, genetics.

Results. – The entire world population is aging very significantly and very rapidly. In France, new cases of cancer are diagnosed in 62.4% of cases in patients over 65 and in 11.5% of cases in patients over 80 years. Cancer mortality occurs in 75.3% of cases in patients over 65 years of age and in 24.8% of cases in patients over 80 years of age. Cancer-specific mortality is consistently higher in patients older than 75 years compared to younger patients; this reflects, among other things, an age discrimination which is called agism. It has been established that cellular aging is marked by 9 major families of biological and genomic abnormalities. Biological aging and oncogenesis are intertwined with increasingly well established relationships. They are both the product of natural selection and they are found in all species with both renewal tissues and a distinction between germinale tissue and somatic tissue.

Conclusion. – Epidemiological data predict that oncology, including urological oncology, is becoming very predominantly geriatric oncology; it is critical and urgent that society be prepared for it and that every care-giver be prepared, that is, be specifically trained. Biological and genetic data argue for a great entanglement between aging and oncogenesis; research in each of these areas should be reconciled for mutual benefit.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Dans une première partie, nous souhaitons faire un point précis sur le vieillissement de la population mondiale afin d'éclairer le lecteur sur l'importance de ce phénomène. Il nous semble ensuite essentiel de présenter des données chiffrées sur les cancers diagnostiqués et traités chez les patients âgés, particulièrement en France. Cela a pour objectif de sensibiliser le lecteur à l'importance et à l'urgence d'une adaptation de notre société et d'une mise à niveau des compétences individuelles des soignants.

Dans une seconde partie, nous souhaitons décrire les particularités biologiques et physiologiques du vieillissement

et aborder les théories qui tentent d'expliquer qu'un phénomène, perçu comme aussi préjudiciable à l'échelle individuelle, ait pu être fixé par la sélection naturelle. Enfin, nous voulons présenter de façon synthétique les relations très étroites qui lient vieillissement et oncogénèse.

Méthode

Les données sur l'épidémiologie descriptive de la population mondiale et Française, sur l'épidémiologie des cancers des sujets âgés, sur la biologie et sur la génétique du vieillissement ont été recherchées dans Medline

(www.ncbi.nlm.nih.gov/) et Embase (www.embase.com/), ainsi que sur les sites internet des sociétés savantes de gériatrie, des Nations Unies, de la Banque Mondiale, de l'Organisation Mondiale de la Santé, de l'Institut National du Cancer, de la Ligue Contre le Cancer, en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : vieillissement, personne âgée, gériatrie, cancer, épidémiologie, biologie, génétique. Les articles obtenus rédigés en Français et en Anglais ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur qualité méthodologique et de leur pertinence par rapport au sujet traité.

Épidémiologie

Epidémiologie et aspects sociaux généraux

Le rapport mondial sur le vieillissement et la santé publié par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2015 souligne un vieillissement de la population Mondiale unique dans l'histoire [1].

En introduction du rapport social des Nations Unies de 2018, le secrétaire général, Antonio Guterres, citait deux premiers objectifs mondiaux : « Une bonne santé et la longévité (...) » [2]. Ce second objectif est en passe d'être atteint, avec une espérance estimée de vie à la naissance mondiale qui est passée de 65 ans entre 1990 et 1995 à 77 ans entre 2015 et 2050. La population globale s'accroît, ainsi que celle des personnes âgées. Dans le monde, la proportion des personnes âgées de plus de 75 ans passera de 2,45 % en 2000 à 3,45 % en 2020. C'est dans les pays développés (selon la définition des Nations Unies) et à haut niveau de revenus (selon la définition de la Banque Mondiale) que l'augmentation du nombre de personnes âgées est la plus marquée. Dans ces régions, la proportion des plus de 75 ans passera de 5,79 % en 2000 à 8,38 % en 2020 (Fig. 1). Les projections (médianes) jusqu'en 2050 sont en faveur d'une poursuite exponentielle de cette augmentation. Or, l'état de santé de ce groupe d'individus est variable. On estime, que, dans le monde, 40 % des personnes âgées de 65 ans et plus sont indépendantes. Toutefois, l'hétérogénéité sur le plan fonctionnel de cette population est flagrante avec 3 personnes âgées sur 4 indépendantes dans les pays développés, 1 sur 4 dans les pays en voie de développement et 1 sur 8 seulement dans les pays sous-développés [2]. Parallèlement, on observe dans le monde une augmentation du rapport du nombre de personnes âgées sur le nombre de personnes professionnellement actives, ce qui met en danger le financement des aides sociales et médicales pour les individus les plus âgés et de façon plus large pour les sociétés dans leur ensemble.

Les dépenses liées aux soins chez les personnes de plus de 60 ans ont fait l'objet d'une étude mondiale [3]. En 2010, elles représentaient pour les personnes de plus de 60 ans 23 % des dépenses de soins totales, avec une différence notable selon le niveau de revenu des pays : 49,2 % pour les pays à hauts revenus et 19,9 % pour les pays à niveaux de revenus intermédiaires ou bas. Entre 1990 et 2010, l'augmentation des dépenses pour cette catégorie d'âge a été de 32,1 % au total et de 35,1 % pour les soins liés aux cancers. Il est estimé qu'entre 2004 et 2030, l'augmentation sera de 55,2 % et de 69,2 % pour les soins

liés aux cancers. Cette augmentation des soins liés aux cancers se place au cinquième rang des augmentations des dépenses liées aux soins, après celles associées au diabète (+95,7 %), à l'insuffisance respiratoire chronique (+84,3 %), aux déficits sensoriels (+82 %) et aux troubles neuro-cognitifs majeurs (démence) et aux troubles neurologiques (+79,5 %). La charge financière mondiale des soins liés aux cancers de la prostate est portée à 89 % par les patients de plus de 60 ans, ce qui est le rapport le plus élevé parmi les cancers entre coûts dans la population jeune et coûts dans la population âgée. Le rapport de l'OMS insiste sur la charge sociale et financière que représente la population âgée. Elle est très variable d'un pays à l'autre (la population âgée a une contribution financière positive en Grande Bretagne). Son montant est lié à l'état de santé et non à l'âge chronologique. S'il est maximal la dernière année de vie, cela est vrai quelque soit l'âge chronologique et l'importance de ce coût est très variable d'un système de santé à l'autre, et d'un pays à l'autre (aux USA, il est le double de celui des Pays-Bas) [1]. L'importance de ce coût trouve son explication dans les modifications technologiques des soins, bien plus que dans le vieillissement « chronologique » de la population (aux USA, l'accroissement du budget de la santé est attribué à l'augmentation de l'âge de la population pour 2 % et attribué aux modifications technologiques pour 38 à 65 %). Une étude Française apporte des informations complémentaires [4]. Elle a été conduite en 2012 à partir de l'Echantillon Représentatif des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie constitué de 599 544 affiliés. Une analyse spécifique sur les dépenses de soins ambulatoires a été réalisée sur une sous-population représentative de 1284 personnes de plus de 64 ans (74,5 ans \pm 7,44 ans) à l'aide d'un questionnaire. Au sein de cette population, 25,2 % n'avaient pas de pathologie chronique, 82,7 % n'avaient pas d'altération de leurs capacités d'autonomie au domicile, 46,5 % était jugés vulnérables (« pré-fragiles ») et 15,6 % fragiles. Seuls 24 sur les 1284 individus n'avaient pas généré de dépenses de santé dans l'année. Le coût moyen annuel des soins s'élevait à 2629€ par patient avec un écart-type très élevé, typique de cette population (de 0 à 42 606€). Les dépenses variaient pratiquement du simple au double en cas d'absence ou de présence d'une pathologie chronique ou d'altération des capacités d'autonomie au domicile. Si l'analyse univariée identifiait l'âge chronologique comme facteur de dépense de soins (comme le sexe, la vie en couple et la cotisation à une mutuelle), l'analyse multivariée faisait disparaître ce seul facteur comme explicatif (au profit de l'état fonctionnel, l'état de santé et la proximité du décès). La prise en compte de la variable « fragilité » est donc essentielle dans les tentatives d'explication des dépenses de soins et s'avère beaucoup plus pertinente que la prise en compte des seules pathologies chroniques et de l'âge chronologique. Ainsi, pour un coût médian annuel de soins externes de 2629€ par an, ce coût était de 3200€ pour les individus vulnérables et de 3900€ pour les individus fragiles.

Si l'augmentation de la durée de la vie est attestée, l'augmentation concomitante de la qualité de vie est hypothétique (les quelques résultats disponibles sont contradictoires entre pays et au sein même d'un pays). Il est nécessaire de définir un état de « bonne santé » spécifique aux personnes âgées, de mesurer et de promouvoir cette « bonne santé ». Il faut pour cela changer

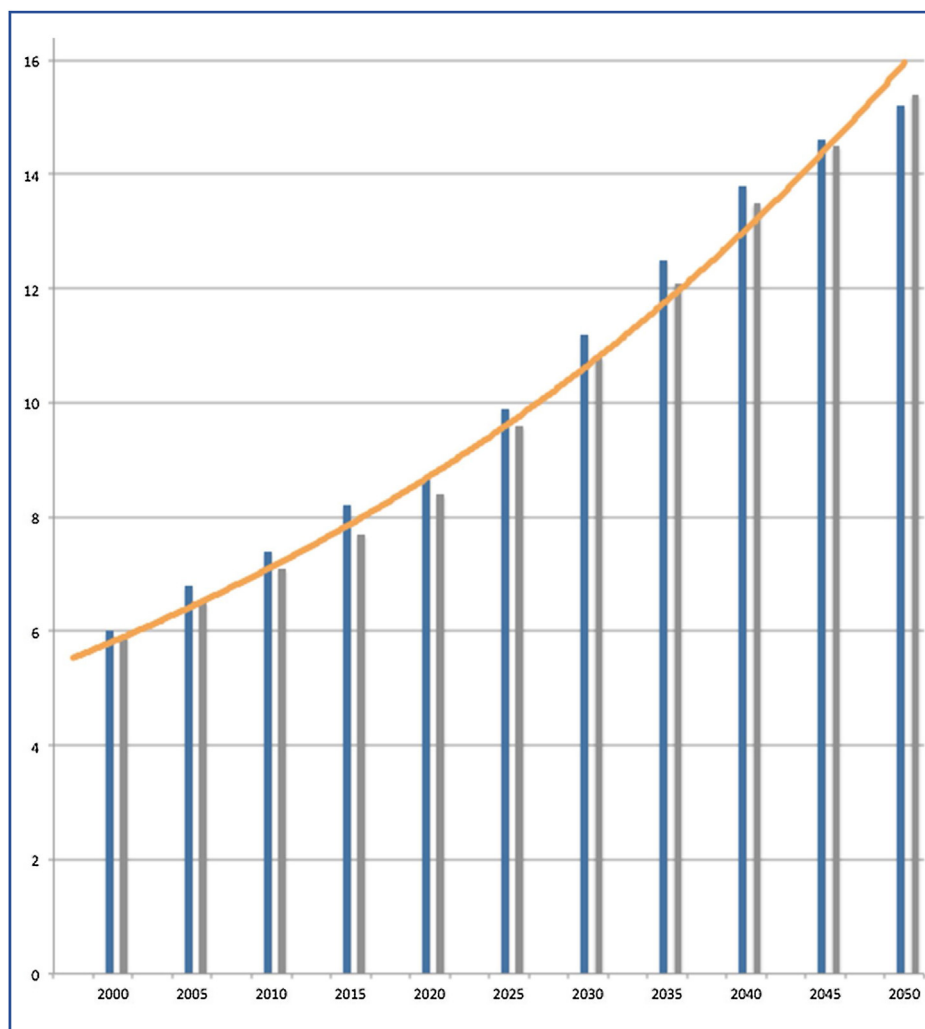


Figure 1. Évolutions observées et projetées (de 2005 à 2010) du pourcentage des personnes de plus de 74 ans au sein de la population les pays développés (bleu) et à haut niveau de revenu (gris) avec la courbe de tendance (orange) [2].

notre conception de la « bonne santé » en s'appuyant non seulement sur la présence ou l'absence d'une maladie, mais surtout sur l'état fonctionnel et le bien-être de l'individu. Il est utile de distinguer les capacités intrinsèques d'un individu, c'est-à-dire, ses ressources physiques et psychiques, et ses capacités fonctionnelles, c'est-à-dire, le résultat de l'interaction entre ses capacités intrinsèques et l'environnement. Vieillir en « bonne santé » apparaît comme un processus dynamique de maintien des capacités fonctionnelles qui permettent à la personne âgée de jouir d'un état de bien-être qui lui est propre, individuel. En conséquence, la société doit répondre à son vieillissement en adaptant son système de santé. Celui-ci doit s'éloigner du modèle curatif axé sur la maladie pour se diriger vers un modèle de soins intégrés axé sur le patient, l'individu. Ce nouveau modèle répondrait aux attentes de la société et n'éliminerait pas pour autant les soins curatifs.

Epidémiologie et aspects sociaux du cancer

Selon le rapport publié par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2017, 62,4 % des nouveaux cancers sont

diagnostiqués chez des individus de plus de 65 ans et 11,5 % d'entre eux sont diagnostiqués chez les plus de 80 ans [5]. Cette incidence élevée en France est corroborée par les données collectées dans les pays développés (selon la définition des Nations Unies) et à haut niveau de revenus (selon la définition de la Banque Mondiale) [2,6]. Selon le rapport de l'Observatoire Sociétal des Cancers réalisé grâce à l'Institut IPSOS en 2017, ce serait un cancer sur deux qui serait diagnostiqué chez une personne de plus de 75 ans en 2050 [7]. Mais au-delà de l'incidence, la mortalité spécifique par cancer est particulièrement marquée dans la population âgée. Selon l'INCa, 75,3 % des décès par cancer surviennent en France au-delà de 65 ans et près du quart (24,8 %) après 80 ans [5].

La répartition des cancers de la personne âgée est hétérogène dans le monde. Si l'incidence est maximale dans les pays développés et à haut niveau de revenu, le nombre absolu de cancers et le nombre absolu de décès par cancer est maximal dans les pays en voie de développement et sous-développés et ceux à niveaux de revenus intermédiaire et faible [8]. La très grande variabilité du ratio incidence sur mortalité spécifique à travers le monde est le reflet cumulé

d'une inégalité d'accès aux soins et d'une hétérogénéité dans l'organisation des systèmes de santé [9]. Les cancers sont uniformément diagnostiqués à un stade plus avancé chez les patients âgés [10]. Le projet EURO CARE-5 apporte des informations précieuses à ce sujet [11]. Il s'appuie sur l'analyse de 107 registres de cancers en Europe tenus de 1999 à 2007. La survie spécifique des patients atteints de cancers est en hausse constante, lorsqu'elle est standardisée sur l'âge chronologique. La meilleure survie globale est celle observée après cancer du testicule (88,6 %), la survie après cancer de la prostate est au quatrième rang (83,4 %), celle de la vessie au onzième rang (inférieure à 70 %) et celle du rein au quinzième rang (proche de 60 %). Outre une grande variabilité interétatique, on note une variabilité selon l'âge chronologique, quel que soit le pays considéré. Tous âges confondus, la survie spécifique à 5 ans du cancer de la prostate est de 83,4 % (IC95 % 83,1–83,6), alors qu'elle est de 88,1 % entre 55 et 64 ans, et qu'elle chute à 54,2 % après 85 ans. De même, la survie spécifique à 5 ans du cancer du rein tous âges confondus est de 60,6 % (IC95 % 60,2–61,0), de 66,6 % entre 55 et 64 ans et chute à 47,5 % après 85 ans. Quel que soit le cancer, on note une diminution significative de la survie spécifique avec l'avancée en âge, après 75 ans, on observe une « cassure » de moins 10 % à moins 50 %. Une telle chute des survies spécifiques (et non de survie globale) peut être interprétée comme un échec de la prise en charge des personnes âgées. Les causes de cet échec sont à chercher dans l'âgisme dont sont victimes les personnes âgées, mais aussi dans un défaut de connaissance de la part de l'ensemble du personnel soignant, d'un défaut d'information de notre société sur les possibilités thérapeutiques et dans une inadaptation du système de santé. Cela repose possiblement sur la méconnaissance de ce qu'est le vieillissement. La première question qui vient à l'esprit concernant le vieillissement reste malgré tout : « pourquoi vieillissons-nous ? ».

Génétique, biologie et physiologie du vieillissement

Pourquoi vieillissons-nous ?

Le vieillissement peut être défini comme une perte de fonctions s'accompagnant d'une diminution de la fertilité et d'une augmentation de la probabilité de décès par unité de temps. Ce processus semble délétère à l'échelle individuelle, si bien qu'on est en droit de se demander pourquoi il est apparu dans les espèces vivantes, sachant qu'il présente une large distribution phylogénique, mais qu'il n'est pas universel. La réponse la plus fréquemment apportée est que les personnes âgées doivent vieillir et mourir pour faire de la place aux plus jeunes, afin de limiter la surpopulation sur un territoire aux ressources limitées et de ne pas constituer une charge pour les plus jeunes. Cela sous-entend l'existence d'un processus d'élimination programmée des individus « âgés » au sein d'une espèce [12]. Or, cette réponse est fautive.

Il est nécessaire de distinguer deux types de mort. Le premier type de mort est dit extrinsèque, par accident, prédation, infection ou défaut de ressources. Le deuxième type

de mort est dit intrinsèque, issu du vieillissement. Non seulement il n'y a aucune nécessité à sélectionner ce second type de mort, mais encore la possibilité de cette sélection est hautement improbable.

En effet, plusieurs théories génétiques du vieillissement et de la mort ont été développées et donnent des explications très plausibles à l'apparition de ces phénomènes au sein du vivant [13].

Tout d'abord, on doit distinguer deux types de mutations germinales (ce sont les mutations survenant dans les gamètes et présentes dans toutes les cellules d'un organisme), les mutations germinales à effet précoce, dont les effets s'expriment avant et pendant l'acquisition des capacités de reproduction, et les mutations germinales à effet tardif, dont les effets s'expriment après l'âge de la reproduction. Les mutations germinales à effet précoce qui apportent un bénéfice évolutif à l'individu, c'est-à-dire, qu'elles augmentent ses capacités de reproduction, seront fixées, c'est-à-dire, conservées, par l'espèce, car les individus qui en seront porteurs se reproduiront plus que les autres ; c'est la pression de sélection positive. Les mutations germinales à effet précoce qui sont délétères pour l'individu, c'est-à-dire, qu'elles diminuent ses capacités de reproduction, seront éliminées par l'espèce, car les individus qui en seront porteurs se reproduiront moins que les autres, voire pas du tout ; c'est la pression de sélection négative. En revanche, les mutations germinales à effet tardif seront neutres pour l'individu vis-à-vis de ses capacités de reproduction (l'individu se sera reproduit, ou pas, avant que leurs effets s'expriment), si bien qu'elles n'exercent aucune pression de sélection, ni positive ni négative. Elles seront, ou non, fixées au sein de l'espèce. Il n'empêche que bien que neutres, certaines d'entre elles seront tout de même fixées, par simple accumulation de génération en génération. Les individus qui échappent à la mort extrinsèque et survivent à l'âge de la reproduction voient les effets de ces mutations s'exprimer. Celles-ci peuvent alors être à leur tour considérées comme délétères ou bénéfiques. Cette accumulation conduit ainsi à l'accumulation de certaines mutations germinales bénéfiques, mais aussi de certaines mutations germinales délétères. Ce sont ces dernières qui pourront être responsables de l'apparition du vieillissement au sein de l'espèce, sans pour autant qu'une quelconque pression de sélection n'ait été mise en jeu. Cette première théorie, dite d'accumulation de mutations germinales à l'origine du vieillissement, a été élaborée dans les années cinquante [14]. Elle permet de raisonner par l'absurde. Supposons une espèce immortelle. Son évolution n'est gouvernée que par les mutations germinales à effet précoce. L'accumulation de mutations germinales à effet tardif délétères en quantité suffisante fera perdre son immortalité à l'espèce qui deviendra « mortelle », sans qu'il n'y ait aucune finalité à cela, aucune « utilité ».

Une deuxième théorie vient à l'appui de l'idée selon laquelle le vieillissement et la mort n'ont aucune « utilité » d'un point de vue biologique, c'est la théorie des gènes à effet *pleiotrope* [15]. Certains gènes sont dits *pleiotropes* lorsque leurs effets sont opposés en fonction de l'âge auquel ils s'expriment. Ces gènes ont un effet précoce (avant et pendant l'acquisition des capacités de reproduction) bénéfique pour l'individu, mais un effet tardif (après la reproduction) délétère pour l'individu, c'est

l'*antagonisme pleiotrope*. Un exemple classique de gène *pleiotrope* ou de famille de gènes *pleiotropes* est celui des gènes de la glycolyse. Leurs effets précoces sont bénéfiques pour l'individu qui les possède, car il peut ainsi mobiliser plus rapidement de l'énergie que les individus qui en sont dépourvus. Mais leurs effets tardifs sont délétères pour l'individu dont l'organisme est beaucoup plus exposé au stress oxydatif que les individus qui en sont dépourvus. La sélection de gènes *pleiotropes* conduit ainsi à l'apparition du phénomène de vieillissement et à la mort.

Enfin, une troisième théorie fait appel à la distinction entre tissu germinale et tissu somatique établie en 1883 par August Weismann. Le tissu germinale est l'ensemble des cellules chargées d'assurer la pérennité de l'espèce, en transmettant le matériel génétique d'une génération à l'autre, et le tissu somatique est l'ensemble de toutes les autres cellules de l'organisme qui sont chargées de « porter » le germe. L'accumulation au cours de la vie d'un individu d'anomalies dans les cellules somatiques, et non plus dans les cellules germinales, correspond à la théorie dite du *soma jetable* [16]. Tout organisme doit répartir ses ressources entre le tissu germinale et le tissu somatique. Dans une perspective de rationalisation, le maintien du tissu somatique au-delà de la durée probable de survie de l'individu dans son milieu correspond à une dépense de ressource inutile. Si on considère l'exemple des souris, 90 % d'entre elles meurent durant leur première année de vie (principalement de froid). Tout investissement dans des mécanismes de survie de l'organisme au-delà de la première année ne bénéficierait qu'à 10 % des individus de l'espèce. L'espèce a donc privilégié une répartition des ressources essentiellement dirigée vers la reproduction et la thermorégulation. Cette répartition se fait au dépend du maintien et de la réparation des cellules somatiques, dont leur ADN, quand bien même des mutations s'y accumuleraient en conséquence. La longévité brève des souris dans leur milieu naturel ne permet pas à ces mutations de l'ADN d'exprimer leurs effets délétères. En revanche, une souris soustraite aux causes de mort extrinsèque dans un milieu protégé a une longévité de 3 ans et y présente alors des signes de vieillissement. De nombreuses observations dans la nature montrent que la diminution des risques de mort extrinsèque s'accompagne d'une augmentation de longévité de l'espèce. En particulier, l'acquisition du vol permet aux animaux d'échapper à de nombreux prédateurs ; la longévité des chauves-souris est supérieure à celle des souris et la longévité des écureuils volants est supérieure à celle des écureuils. De même, on a pu montrer que la longévité d'opossums isolés depuis de nombreuses générations sur une île dépourvue de prédateurs est supérieure à celle des autres opossums. À l'opposé, l'évolution dans des conditions environnementales très variables et souvent néfastes impose une plasticité des individus. Ainsi, certains invertébrés placés dans des conditions de ressources très faibles ou de froid présentent de façon concomitante une diminution de leur fertilité et une augmentation de leur survie (par diminution du métabolisme et augmentation de la résistance au stress, dont le stress oxydatif) ; comme si les individus se mettaient en situation d'attendre des conditions environnementales de ressources plus favorables pour se reproduire. Des observations semblables sont faites à l'aide de restriction calorique chez les rongeurs (diminution de fertilité et

augmentation de longévité). En poussant plus avant cette théorie, on peut postuler que plus on retarderait l'âge de la maturité sexuelle, c'est-à-dire, de la capacité de transmission du patrimoine génétique, plus on augmenterait la longévité de l'espèce. C'est ce qui a pu être prouvé chez la mouche dite du vinaigre, *Drosophila melanogaster*.

Il y a bien un équilibre entre fertilité et survie. Le tissu somatique, c'est-à-dire, le corps, est ainsi considéré comme le vecteur du patrimoine génétique qui est seul destiné à survivre, c'est-à-dire, à ne pas mourir. On a proposé l'analogie entre le corps et la navette spatiale. Celle-ci doit être élaborée de façon à pouvoir faire un aller-retour terre-orbite, mais il ne servirait à rien qu'elle soit construite de façon à pouvoir en faire plus ; il s'agirait même d'un investissement à perte. Une fois le trajet effectué, peu importe l'état de la navette. De même, un individu « doit » être élaboré de façon à se reproduire, mais il ne sert à rien qu'il survive longtemps à cette reproduction. Une fois le patrimoine génétique transmis, peu importe l'état de cet individu. Au sein du vivant, les espèces séminipares représentent une illustration extrême de cette théorie du *soma jetable*. Parmi celles-ci se trouvent les saumons du Pacifique. Ils passent une première partie de leur vie à acquérir les ressources nécessaires à leur reproduction, puis la seconde partie, la plus brève, à utiliser ces ressources pour se reproduire. Leur mode de reproduction (longue remontée dans le cours d'eau où ils sont nés) ne leur fournit qu'une seule chance de se reproduire dans leur vie. Ils mobilisent ainsi la totalité de leurs ressources pour maximiser leur succès reproductif ; il en résulte une mort intrinsèque très rapide des mâles. Certains marsupiaux insectivores ont un processus reproductif assez semblable qui s'accompagne d'une telle production de corticostéroïdes que les mâles décèdent très rapidement après l'accouplement. Enfin, certains insectes dont la longévité n'est que de quelques heures sont même dépourvus d'orifice buccal. Leur brève vie adulte, où ils consomment les réserves accumulées à l'état larvaire, est exclusivement dédiée à la reproduction, sans aucun temps pour l'alimentation. Tout équipement destiné à les nourrir est devenu superflu ; le « vecteur » de l'ADN est bien « jetable ».

Au total, les conclusions qui peuvent être retenues sont que :

- le vieillissement résulte de l'augmentation de dommages cellulaires, en particulier de l'ADN, non-réparés du fait de la limitation des processus de réparation ;
- la longévité d'une espèce est essentiellement contrôlée par des gènes qui régulent la réparation du génome et le maintien du tissu somatique ;
- l'immortalité du tissu germinale nécessite un haut niveau de maintenance et de réparation, à la différence de ce qui est attribué au tissu somatique ;
- les mécanismes qui président au vieillissement sont essentiellement stochastiques, c'est-à-dire, qu'ils surviennent au hasard, sans aucun but ni objectif ;
- les dommages à l'origine du vieillissement sont multiples et nécessitent la mise en jeu de systèmes de régulation complexes, qui doivent être très plastiques ;
- l'optimisation de l'allocation des ressources est déterminée par l'évolution et doit pouvoir s'adapter aux modifications de l'environnement.

Caractéristiques cellulaires du vieillissement

Les anomalies caractéristiques des cellules vieillissantes ont été décrites progressivement et leur analyse synthétique a été publiée en 2013 d'une façon similaire à la publication des anomalies caractéristiques des cellules cancéreuses en 2000, puis en 2011 [17]. Cependant, l'oncogenèse et le vieillissement sont des processus a priori opposés : l'oncogenèse est la conséquence de gains de fonctions et de résistance cellulaires, le vieillissement est la conséquence de pertes de fonctions et de résistance cellulaires. Cependant, les deux processus résultent d'une accumulation de dommages cellulaires touchant particulièrement le patrimoine génétique. Les rapports entre vieillissement et oncogenèse seront abordés dans le chapitre suivant.

Une anomalie cellulaire peut être considérée comme spécifique du processus de vieillissement si elle répond à trois critères. Premièrement, elle doit être observée lors du vieillissement normal. Deuxièmement, elle doit accélérer le vieillissement si elle est exacerbée expérimentalement. Troisièmement, elle soit ralentir, voire supprimer, le vieillissement si elle est diminuée, voire supprimée. D'un point de vue purement descriptif, neuf anomalies cellulaires caractéristiques du vieillissement ont été identifiées :

- l'instabilité génomique. Les dommages du matériel génétique cellulaire, nucléaire et mitochondrial, répondent aux trois critères de spécificité du vieillissement ;
- le raccourcissement des télomères. Les télomères sont des séquences d'ADN répétées qui se trouvent aux extrémités des brins. Leur raccourcissement répond aux trois critères de spécificité du vieillissement ;
- les altérations épigénétiques. Des altérations épigénétiques du génome sont retrouvées dans le vieillissement normal (principalement une hypométhylation globale et une hyperméthylation des îlots CpG...) et leur exacerbation accélère le vieillissement. En revanche, la préservation épigénétique ne suffit pas à préserver du vieillissement ;
- la perte de protection structurale des protéines. La perte de structure des protéines répond aux trois critères de spécificité du vieillissement ;
- les altérations métaboliques. Elles sont observées lors du vieillissement normal, les signaux anaboliques accélèrent le vieillissement, la restriction calorique ralentit le vieillissement ;
- les dysfonctions mitochondriales. Observées lors du vieillissement normal et précipitant le vieillissement lorsqu'elles sont induites, la protection mitochondriale ne suffit pas à protéger du vieillissement ;
- l'altération des communications inter-cellulaires ;
- l'épuisement des ressources en cellules souches ;
- la sénescence cellulaire. Anomalie probablement la plus connue, caractéristique du vieillissement, la sénescence a un positionnement très délicat dans le vieillissement, car son niveau d'expression peut être autant protecteur qu'accélérateur du vieillissement.

Ces anomalies peuvent être hiérarchisées selon trois niveaux : les caractéristiques primaires, les caractéristiques antagonistes et les caractéristiques intégratives.

Les caractéristiques primaires sont délétères sans équivoque et causes de dommages. Il s'agit de l'instabilité

génomique, du raccourcissement des télomères, des altérations épigénétiques et de la perte de la protection de la structure protéique.

Les caractéristiques antagonistes ont des effets variables selon l'intensité de leur expression : bénéfiques à faible intensité, délétère à forte intensité. Elles correspondent aux réponses aux dommages cellulaires. Il s'agit des altérations métaboliques, des dysfonctions mitochondriales et de la sénescence cellulaire.

Les caractéristiques intégratives ont des effets délétères directs sur les cellules et les tissus. Elles détériorent les fonctions et l'homéostasie tissulaire. Il s'agit de l'altération des communications intercellulaires et de l'épuisement des cellules souches.

Le processus biologique du vieillissement peut être vu comme la mise en jeu des trois anomalies caractéristiques de façon concomitante et interconnectée. Les anomalies caractéristiques primaires initient le vieillissement par accumulation de dommages dans le temps. Les anomalies caractéristiques antagonistes sont mises en jeu à la suite de l'accumulation des dommages. Leurs effets sont initialement bénéfiques et protecteurs, puis secondairement et progressivement délétères. Les anomalies caractéristiques intégratives apparaissent lorsque les dommages s'accumulent sans plus de correction ou que les effets délétères des altérations compensatrices s'expriment. Sans compensation homéostatique, les tissus se détériorent.

Modifications physiologiques liées au vieillissement

La caractéristique essentielle de la population âgée est son hétérogénéité. Cette hétérogénéité porte sur les caractéristiques physiologiques et fonctionnelles de chaque individu. Il en résulte une hétérogénéité de leur tolérance au stress et de leur probabilité de survie, de vie restante [18]. En effet, le vieillissement peut être défini physiologiquement comme une perte des capacités de maintien de l'homéostasie dans des conditions de stress [19]. Tous les grands systèmes sont intéressés par les altérations liées au vieillissement (Tableau 1).

Il n'a jamais été identifié de marqueur biologique, ni isolé, ni combiné, assez spécifique pour caractériser le vieillissement physiologique [20]. La seule méthode d'estimation de l'âge est la mesure de la méthylation de l'ADN, dite âge épigénétique. Si l'âge épigénétique est supérieur à l'âge chronologique, le risque de décès ajusté sur les facteurs de risque connus semble élevé [21]. L'âge épigénétique, qui semble capable de prédire la mortalité globale, pourrait être un outil prédictif intéressant, mais il est aujourd'hui encore très hypothétique [22].

Relations entre vieillissement et cancer

Les organismes complexes sont caractérisés par l'existence de tissus renouvelables en leur sein. Ce renouvellement est assuré par des cellules qui prolifèrent pour remplacer les cellules altérées. Cette prolifération cellulaire expose le génome à l'acquisition, puis à la propagation, de mutations qui pourraient initier un processus d'oncogenèse. Les organismes complexes ont ainsi co-sélectionné des

Tableau 1 Modifications histologiques et anatomiques liées au vieillissement et leurs conséquences physiologiques [19].

	Modification	Conséquence physiologique
Système nerveux central	Volume cortical ↘ Densité synaptique ↘	Vitesse de traitement d'information ↘ Capacités d'attention ↘ Capacités mnésiques ↘ Equilibre ↘
Appareil cardiovasculaire	Hypertrophie myocardique ↗ Anomalies de conduction ↗ Elasticité artérielle ↘ Fonction endothéliale ↘	Rigidité artérielle ↗ Fraction d'éjection ↘ Régulation du rythme ↘
Appareil respiratoire	Volume pulmonaire ↘ Elasticité alvéolaire ↘ Perfusion/Ventilation ↘	Capacité respiratoire ↘
Foie	Volume hépatique ↘ Vascularisation hépatique ↘	Premier passage ↘ Clairance ↘
Reins	Masse rénale ↘ Hyalinisation vasculaire ↗	Filtration glomérulaire ↘ Clairance ↘
Système digestif	Péristaltisme ↘ Acidité ↘	Absorption ↘
Appareil ostéo-articulaire	Densité minérale ↘	Risque fracturaire ↗
Muscles	Masse musculaire ↘	Puissance ↘

mécanismes de protection contre l'oncogenèse (au moins jusqu'à l'âge de leur reproduction) [23]. Deux grands mécanismes président à cette fonction : la protection du génome et le contrôle de la prolifération cellulaire. La protection du génome est assurée par la famille des gènes de réparation de l'ADN. Le contrôle de la prolifération est assuré par la famille des gènes de régulation du cycle cellulaire.

Protection du génome et vieillissement

Les gènes de protection du génome sont constitués en grandes familles globalement selon le type d'altération dans laquelle ils sont impliqués. Ils exercent leurs effets à l'échelle cellulaire.

L'illustration la plus classique des liens entre protection du génome et vieillissement est fournie par les anomalies de certaines hélicases. Ce sont des protéines participant à l'ouverture des acides nucléiques appareillés sous forme doubles-brins. Les hélicases sont conservées dans la phylogénèse et sont même retrouvées dans les organismes vivants unicellulaires primitifs. RECQ est une des hélicases les plus conservées et son déficit résulte en des mutations et une instabilité de l'ADN. Chez l'homme, l'inactivation de l'hélicase WRN est responsable du syndrome de Werner, syndrome de vieillissement précoce ou progéria [24]. Les manifestations n'apparaissent qu'après la première décennie et conduisent à un décès précoce vers la cinquantaine par pathologie dégénérative (cardio-vasculaire) ou cancer. Les cellules des individus atteints de syndrome de Werner présentent une instabilité génomique marquée. WRN apparaît ainsi comme un exemple typique de gène de protection du génome à la fois suppresseur de vieillissement et suppresseur de tumeurs.

Les gènes de réparation de l'ADN assurent deux fonctions principales : la protection contre les tumeurs et la protection contre le vieillissement.

Régulation de la prolifération et vieillissement

Les gènes de régulation du cycle cellulaire assurent un arrêt de prolifération et de croissance cellulaire. S'ils contrôlent chaque cellule, leur effet global s'exerce au niveau tissulaire. On distingue deux grands types « d'arrêt » cellulaire induits par les gènes de régulation du cycle : l'apoptose et la sénescence.

L'apoptose est une mort cellulaire très particulière en ce qu'elle ne s'accompagne pas de relargage de matériel cellulaire, dont des enzymes de destruction, ni de réaction inflammatoire (à la différence de ce qui est observé en cas de lyse cellulaire). L'apoptose joue un rôle crucial durant l'embryogenèse et l'élimination des cellules germinales altérées. Les cellules cancéreuses acquièrent pratiquement de façon constante des capacités d'échappement à l'apoptose. Les dommages cellulaires observés au cours du vieillissement, essentiellement par stress oxydatif, peuvent causer des pertes de fonction et il devient alors intéressant pour l'organisme d'éliminer ces cellules par apoptose, ce, d'autant qu'elles peuvent initier une oncogenèse. À force d'élimination, les tissus à renouvellement courent ainsi le risque d'épuiser leurs ressources de cellules progénitrices (les cellules souches) et de perdre la fonction du tissu en question. Les gènes gouvernant l'apoptose sont typiquement des gènes à antagonisme pleiotropes. Leurs effets précoces protecteurs sont bénéfiques, alors que leurs effets tardifs « d'épuisement » tissulaire sont délétères.

La sénescence est un arrêt de prolifération quasi constamment irréversible. Elle a été initialement observée sur des fibroblastes en culture. Ceux-ci ont montré un nombre limité et défini de divisions possibles, ce phénomène a été désigné sous le nom de sénescence répliquative. Son explication se trouve dans le raccourcissement progressif des télomères à chaque division, jusqu'à ce que leur longueur déstabilise les brins d'ADN et ne permette

plus la réplication. D'autres mécanismes peuvent induire la sénescence qui est alors qualifiée de prématurée [25]. Parmi les mécanismes responsables de sénescence prématurée se trouvent les altérations de l'ADN, l'expression d'oncogènes ou des altérations de la structure de la chromatine. Contrairement à l'apoptose, la sénescence n'élimine pas les cellules, mais les « arrête ». Le déclenchement de la sénescence s'accompagne de nombreuses modifications dont l'expression de gènes inhibiteurs du cycle. Les cellules connaissent des modifications morphologiques et fonctionnelles qui sont spécifiques des différents types cellulaires. En particulier, les fibroblastes libèrent des métalloprotéases de la matrice et des cytokines pro-inflammatoires (IL1, EGF...). La sénescence est définie par trois grandes caractéristiques : l'arrêt de la croissance, la résistance à l'apoptose et les modifications des fonctions cellulaires. Au sein des organismes complexes, la résistance à la sénescence est une caractéristique pratiquement constante des cellules cancéreuses (le plus souvent par acquisition de mutations inactivatrices de p53 et de RB). Les gènes gouvernant la sénescence sont typiquement, eux aussi, à antagonisme pleiotrope. Leurs effets précoces protecteurs contre les cellules altérées sont bénéfiques. Leurs effets tardifs sont délétères, par déplétion du nombre de cellules souches et par modification de l'intégrité tissulaire. Le phénotype des fibroblastes sénescents est très semblable à celui des fibroblastes activés associés aux cancers. Ceux-ci promeuvent un microenvironnement favorable au développement des cancers, et les fibroblastes sénescents peuvent en faire autant.

En résumé, les altérations génomiques observées avec le temps sont responsables de l'activation de systèmes de protection aux effets dichotomiques [26]. Un dommage sévère entraîne un arrêt du cycle ou une mort cellulaire. Cette protection contre l'oncogenèse est aussi délétère en promouvant le vieillissement de l'organisme par déplétion en cellules souches. Un dommage modéré entraîne, lui, un processus de réparation qui comporte un risque d'erreurs. Il est responsable de l'accumulation de mutations dans les cellules qui peuvent conduire à une perte de fonction du tissu, c'est-à-dire, au vieillissement ou à l'oncogenèse.

L'accumulation de cancers avec l'âge pourrait ainsi résulter de l'action synergique d'une accumulation de mutations oncogéniques et d'un microenvironnement favorable [23]. Vieillesse et oncogenèse sont donc intriquées et leurs relations bien établies. Ces deux mécanismes sont issus de la sélection naturelle et n'ont aucune finalité propre. Ils sont observés dans toutes les espèces ayant une distinction entre tissu germinale et tissu somatique et ayant des tissus à renouvellement.

Conclusion

Les données épidémiologiques prédisent que la cancérologie, dont la cancérologie urologique, est en passe de devenir très majoritairement de la cancérologie gériatrique ; il est indispensable et urgent que la société y soit préparée et que chaque soignant y soit aussi préparé, c'est-à-dire, qu'il prenne l'initiative de s'y former.

Les données biologiques et génétiques plaident pour une grande intrication entre vieillissement et oncogenèse ; les

recherches menées dans chacun de ces domaines devraient être rapprochées pour un bénéfice réciproque.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Docteur Paul Meria pour sa relecture aussi attentive que bienveillante du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] www.who.int/fr n.d.
- [2] www.un.org n.d.
- [3] Prince MJ, Wu F, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015;385:549–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61347-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61347-7).
- [4] Sirven N, Rapp T. The cost of frailty in France. *Eur J Heal Econ* 2017;18:243–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-016-0772-7>.
- [5] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> n.d.
- [6] <http://www.banquemondiale.org/> n.d.
- [7] <https://www.ligue-cancer.net/article/41438.6eme-rapport-de-observatoire-societal-des-cancers> n.d.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- [9] Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151–210, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).
- [10] Soto-Perez-de-Celis E, de Glas NA, Hsu T, Kanesvaran R, Steer C, Navarrete-Reyes AP, et al. Global geriatric oncology: achievements and challenges. *J Geriatr Oncol* 2017;8:374–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2017.06.001>.
- [11] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;15:23–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
- [12] Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005;120:437–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.027>.
- [13] Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000;408:233–8.
- [14] Medawar PB. *An unsolved problem of biology*. London: H.K. Lewis and Co; 1952.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* (N Y) 1957;11:398–411.
- [16] Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Nature* 1977;270:301–4, <http://dx.doi.org/10.1038/270301a0>.
- [17] López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.

- [18] Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in healthy aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:640–9, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glt162>.
- [19] Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:6–14, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>.
- [20] Hubbard JM, Cohen HJ, Muss HB. Incorporating biomarkers into cancer and aging research. *J Clin Oncol* 2014;32:2611–6, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.55.4261>.
- [21] Horvath S. F1000Prime recommendation of: DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013;14:R115, <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
- [22] Chen BH, Marioni RE, Colicino E, Peters MJ, Ward-Caviness CK, Tsai P-C, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)* 2016;8:1–22.
- [23] Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer* 2003;3:339–49, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1073>.
- [24] Martin GM, Oshima J, Gray MD, Poot M. What geriatricians should know about the Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1136–44, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb05240.x>.
- [25] Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene* 2002;21:503–11, <http://dx.doi.org/10.1038/sj/onc/1205077>.
- [26] Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol* 2014;32:2604–10, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1432>.