

UE7 - Santé Société Humanité - Médecine et société - Vieillesse

Chapitre 2 : Vieillesse de l'humain. Des théories

Professeur Gaëtan GAVAZZI

Plan

- Introduction - concept
- Le constat phénotypique
- Des théories
- Des interventions anti-vieillessement

Introduction concept

Sénescence / vieillissement

La sénescence se réfère aux purs aspects de détérioration du vieillissement biologique

Le vieillissement peut se référer à des valeurs positives

Introduction concept

Senescence / vieillissement

continuum



Développement

Maturité

Sénescence



Gènes, traduction, post traduction, environnement,

Niveaux de vieillissement

- **Vieillissement moléculaire** : altération de la structure des cristaux ou dans l'agrégation macromoléculaire
- **vieillissement chromosomique** : perte des télomères...
- **Vieillissement cellulaire** : prolifération, accumulation de Lipofuschine

- **Vieillissement tissulaire** : liaisons réticulantes (crosslinking) des fibres collagènes et élastiques et dépôt d'amyloïde
- **Vieillissement physiologique**: fonctionnement entre les organes
- **Vieillissement clinique** : altération de l'apparence du corps, de la fonction et du comportement

Attributs du vieillissement

<u>Universel</u>	Tous les membres de l'espèce.
<u>Intrinsèque</u>	Processus survenant même en l'absence d'influences extrinsèques
<u>Progressif</u>	le début du processus est graduel et les changements cumulatifs.
<u>Délétère</u>	le changement raccourcit la vie.
<u>Extrinsèque</u>	Facteurs environnementaux

Constat phénotypique



Anniversaire
de Queen Mary
à 100 ans

Constat phénotypique



Hank Jones 91 ans
Festival Jazz à Vienne
2009



Vieillissement différentiel (espèces et individus)

Qu'est ce que l'âge mûr ?

Le vieillissement , ce qui vieillit, on peut s'en
approcher

Le vieux, ce qui est vieux, c'est à partir de quand ?

Vieillissement = Grande hétérogénéité ind

Constat phénotypique

Intrication de :

Physiologie du vieillissement des organes

Des maladies et relation maladies /vieillissement normal

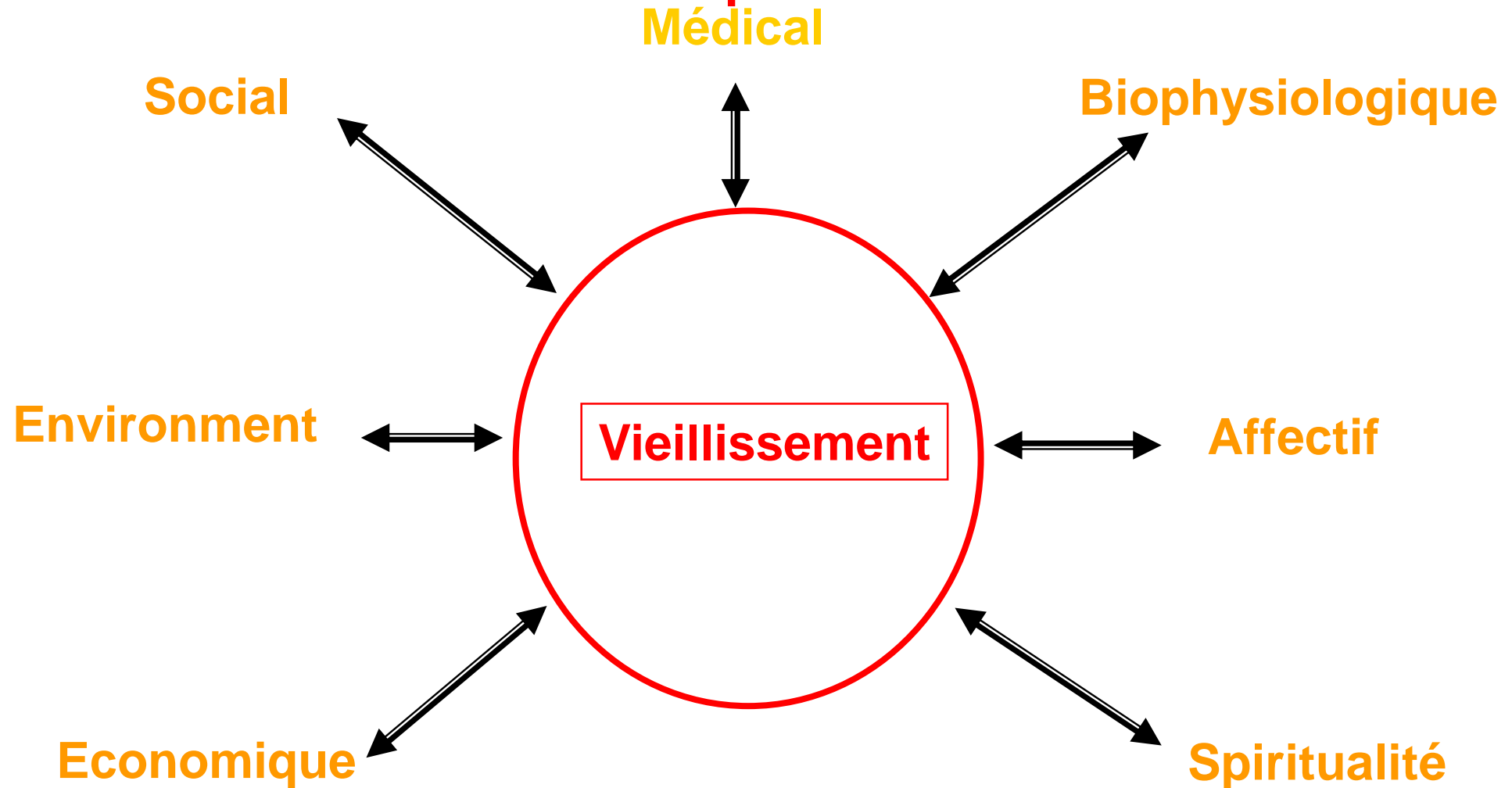
Vieillissement psycho affectif

Modification sur la durée de vie des statuts
sociaux, économiques, environnementales

=

notions de Vieillissement normal , usuel et/ou
réussi

Vieillessement – Causes et Conséquences



Les Théories du vieillissement biologiques

Théories du Vieillissement biologique

- Vieillissement **processus universel**
Loi thermodynamique
- Vieillissement **programme biologique**
Génétique
Sénescence Cellulaire
et Raccourcissement des télomères
- Vieillissement **accumulation lésionnelle**
Stress oxydant
Délétions ADN Mitochondriaux
Lésions ADN

Théories du Vieillissement biologique

- Les théories non génétiques
stochastiques ou liées à une accumulation
catastrophique d'erreurs
- Les théories génétiques
reposent sur la spécificité d'espèce dans la longévité
maximale
- Les théories mixtes
approches nouvelles

Les théories du Vieillissement biologique

Génétique

- Mutation somatique (*Szilard 1959*) Chromosome
- Erreurs de la synthèse des protéines (*Orgel 1963*) jusqu'à seuil critique.
- Messages redondants (*Medvedev 1971*) pour compenser les pannes des messages fonctionnels du génome, mais s'épuisent aussi.
- Restriction du codon (*Strehler*) répression-dérépression de l'information **ADN -> ARNm -> Protéine** avec perte du déchiffage du triple codon de l'ARNm.

Les théories du Vieillissement

biologique

Génétique

- Hayflick (vieillissement cellulaire programmé) (1968)

séquence programmée dans le génome qui engendre le processus de vieillissement. In vitro...sécrétion d'une substance répressive sur l'ADN? A l'appui:

- cellules diploïdes normales - capacité proliférative limitée
- cellules d'un sujet âgé se divisent moins souvent
- la latence avant prolifération augmente avec l'âge
- corrélation longévité maxima de l'espèce - nombre de dédoublements des fibroblastes
- diminution du potentiel de croissance des fibroblastes dans le modèle pathologique de la progeria

Théorie non confirmée, non exhaustive, mais a fortement stimulé la recherche en biologie du vieillissement

Les théories non génétiques

- Accumulation des déchets: lipofuscine
- Réticulation (*crosslinking*): élastine, collagène, ADN, protéines, largement diffus
- Immunologique: baisse de l'immunité cellulaire (T) -> autoimmunité, infections, cancers
- **Oxydation** (Radicaux libres): (*Harman 1955*), production continue *attaquant* macromolécules et lipides membranaires: hydroxyle OH⁻, anion superoxyde O₂⁻, dioxyde de nitrogène NO₂. *Système antioxydatif*: SOD, catalase, Glutathion peroxydase, céruloplasmine, haptoglobine, albumine, vit C,E,A,. *Régime* fruits, légumes, fibres.

Théories du vieillissement

Stress Oxydant

Sources Endogène

Mitochondries

Peroxisomes

Lipoxygenases

NADPH oxidase

Cytochrome P450

Source Exogène

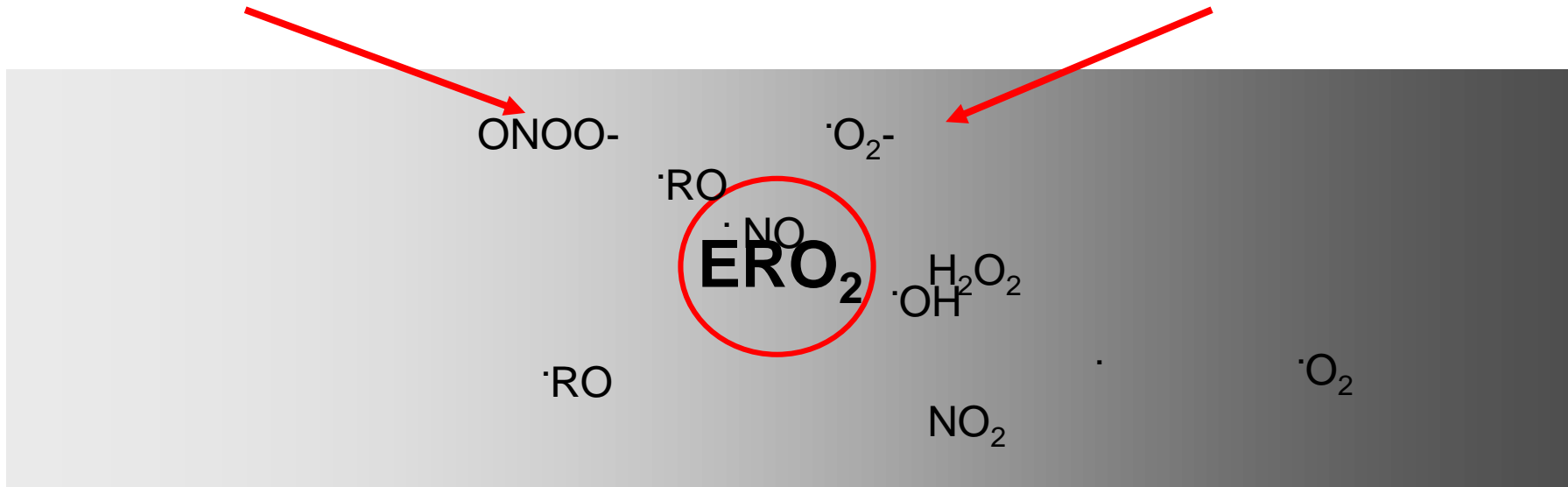
Ultraviolet

radiation Ionisante

Agents Chimiothérapie

Cytokines Inflammatoire

Toxines Environnementales



Théories du vieillissement

Stress Oxydant

Transduction du signal

Apoptose

Sénescence cellulaire

Prolifération cellulaire

Régulations

*expression génique facteurs transcriptionnels
prolifération cellulaire phosphorylation protéique
métalloprotéases sensibilité à l'hypoxie*

Biosynthèse de protéine complexe

Antagonisation du NO, Angiogénèse

Les théories du vieillissement

biologique

glycation des protéines

- ☐ Concerne les protéines à durée de vie longue de la matrice cellulaire
- ☐ Réalise une réaction chimique par fixation du glucose responsable de la perte de certaines propriétés des protéines (résistance à la protéolyse)
- ☐ Processus significatif dans les phénomènes vasculaires et le diabète (glycation exagérée des protéines liées à l'hyperglycémie)

Les théories mixtes

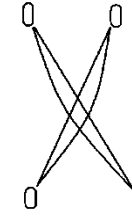
- **ADN mitochondrial** (*Trifunovic, Nature 27 mai 2004*)
 - Souris transgénique avec inactivation d' un enzyme permettant la relecture et le recopiage de l' ADN mitochondrial
 - Vieillesse accélérée
 - Contrairement au génome protégé dans le noyau, l' ADN mitochondrial est exposé aux attaques radicalaires

Les théories mixtes

Biologie cellulaire, moléculaire, technologie de l' ADN recombinant.

- facteurs de croissance cellulaire (neurones).
- étude détaillée des changements physiologiques survenant avec l'âge (glucose, barorécepteurs, sympathique).
- transduction intracellulaire des signaux (en aval des récepteurs membranaires, messagers secondaires pour Alzheimer, Parkinson).
- gènes de longévité (technologie de l'ADN, séquençage, identification rétrograde des gènes de longévité, chromosomes 1, 4 et X).
- apoptose.

Les théories mixtes



- **Télomères**

- Séquences répétées TTAGGG qui coiffent l'extrémité des chromosomes et les protègent contre l'attaque radicalaire
- Longueur décroît avec l'âge (BLACKBURN, Cell 2001;106:661-73)
- Protection par une télomérase (BODNAR, Science 1998;279:349-52)
- La transmission de cette protection est liée à l'X (NAWROT, Lancet 2004;363:507-10).

Le Vieillissement Physiologique

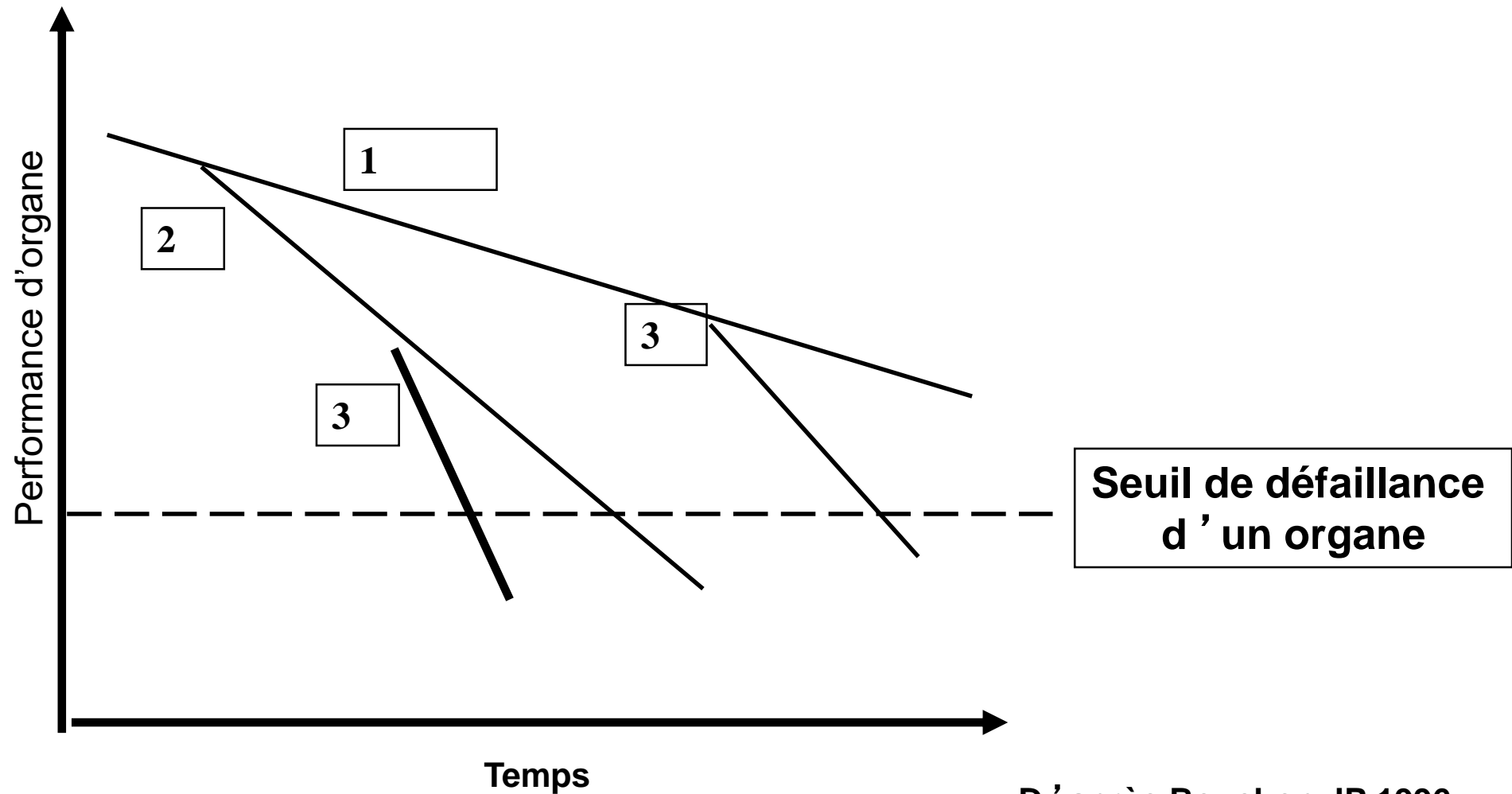
Capacité maximale réduite

Homéostasie fragile

Adaptabilité diminuée

Lenteur et inadéquation des réactions

Performance fonctionnel d'un organe



D'après Bouchon JP 1996

Vieillessement Physiologique

AGE

Age chronologique (défini, fiable, universel mais limité)

OU

Age physiologique (Index unique susceptible de rendre compte des Maladies liées à l' Age)

Non défini,

(Normes à un âge donné, vieillissement différentiel par organe, processus non linéaire)

Vieillesse Physiologique

Age physiologique (Index unique susceptible de rendre compte des Maladies liées à l' Age)

Choix des paramètres difficiles à déterminer

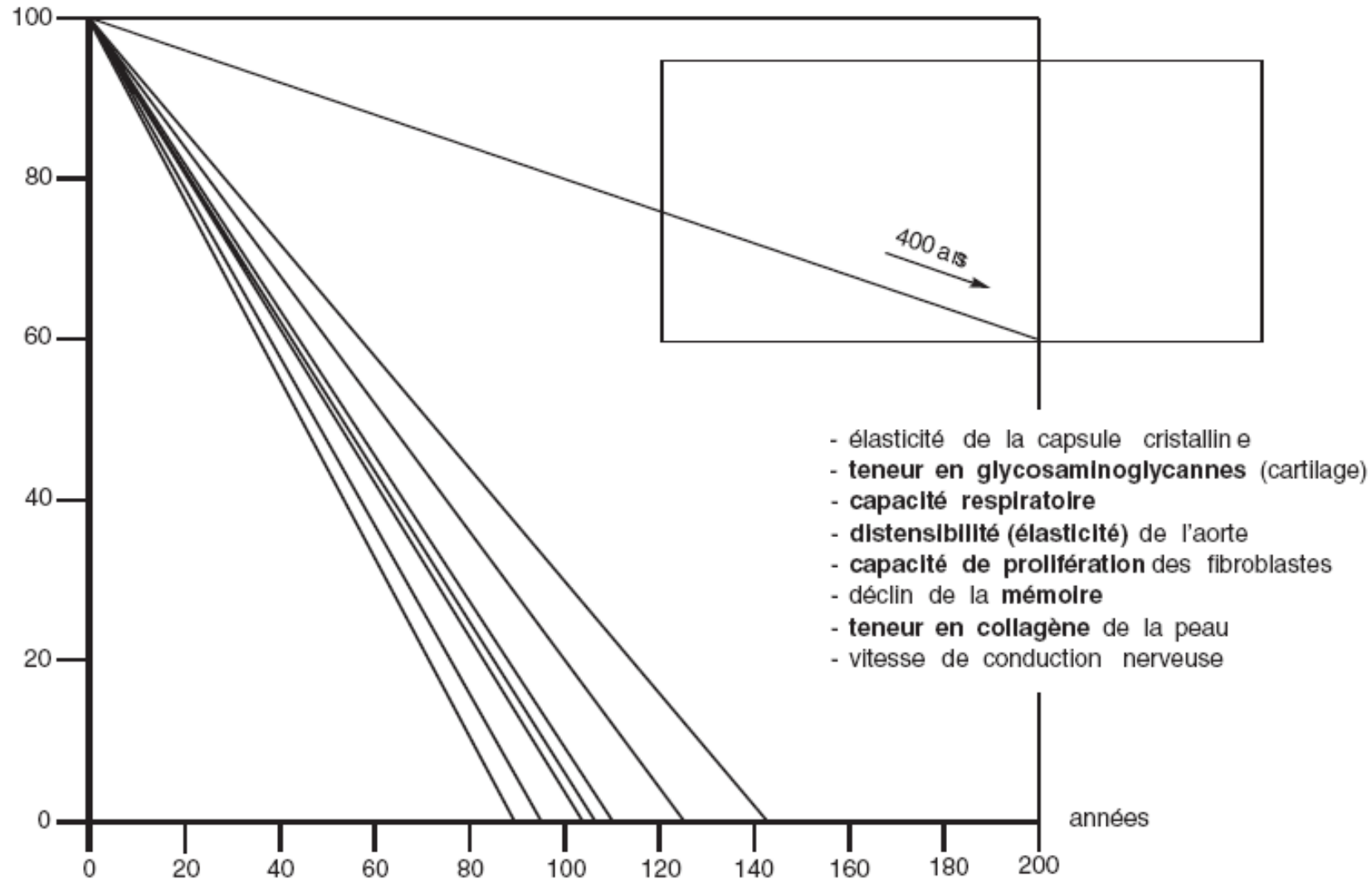
rendre compte des modifications liées l' âge
représentatif de plusieurs fonctions
physiologiques

détection des modifications fonctionnelles
non traumatiques et sans danger

avoir des résultats reproductibles

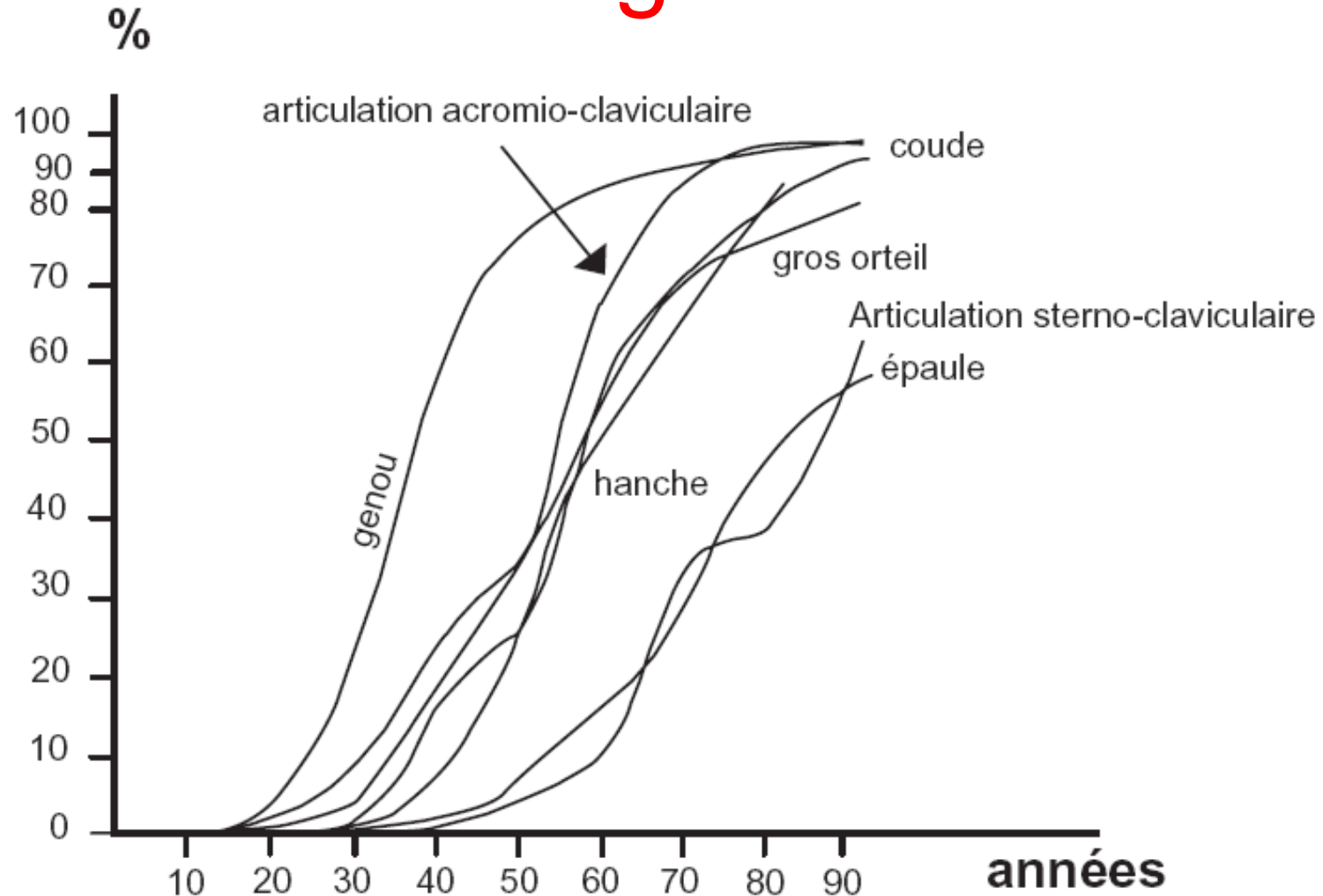
êtres susceptibles d' influencer le rythme du
vieillesse

Vieillessement Physiologique organe



Vieillessement Physiologique organe

arthrose



Environnement , Utilisation ????

Des interventions anti-vieillessement

Interventions anti-vieillesse

Longévité ou Augmenter la durée de vie en Santé ?

Thérapeutiques

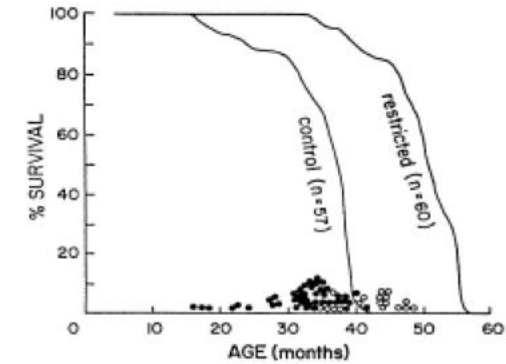
- Antioxydants: Vit E, C.
- Oligo-éléments: Sélénium, Zinc.
- Aspirine: AAP et antithrombotique.
- Acides gras polyinsaturés type omega-3: huiles de poisson,
- Hormones : Estrogènes, DHEA, Androgènes,

Interventions anti-vieillesse

Animal et autres êtres vivants

Restriction calorique..... chez l'animal
Et l'homme

- Antioxydants: Vit E, C.
- Oligo-éléments: Sélénium, Zinc.
- Aspirine: AAP et antithrombotique.
- Acides gras polyinsaturés type omega-3: huiles de poisson,
- Estrogènes, DHEA, Androgènes, STH



Etudes nécessaires, impatience, mais longue attente...

.....Et l'Exercice physique ?

Interventions anti-vieillesse

L'exercice physique (aérobie / résistance)

(R > A) et A+R

quelque soit l'âge mais bénéfice moins

important

chez le très âgé

↗ $\text{VO}_2 \text{ Max}$ = Consommation maximale en O_2 + 10-15%

↗ masse musculaire + 10 à 30%

↗ de la force Musculaire +10 à 20%

Conclusions

Théories du Vieillissement

- nature stochastique des mécanismes cellulaires moléculaires contrôle développement et le vieillissement
- Aucun processus biologique n'explique seul tous les attributs du vieillissement

Plusieurs éléments concourent de façon interdépendantes

Balance oxydative / glycation non enzymatique / l'apoptose / certains gènes et polymorphisme / vieillissement cellulaire (télomère)

Conclusions

Théories du Vieillissement

- Pas de fontaine de jouvence
- Le vieillissement biologique n'est qu'un aspect du vieillissement

Il est la résultante de l'expression du capital génétique et de son évolution au cours des rencontres environnementales

Alors,
Croyez vous à la fontaine de jouvence ????



Lucas Cranach

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.