

Les théories du vieillissement

Conférencier : Neal S. Fedarko, Ph. D.,
Division de médecine gériatrique & gérontologie
Johns Hopkins University,
Baltimore, MD, USA.

Le Dr Neal Fedarko a présenté une vue d'ensemble de deux catégories théoriques qui englobent les explications du vieillissement humain. Elles comprennent les théories évolutives qui examinent la raison du vieillissement et les théories physiologiques qui examinent comment le vieillissement se produit.

Les théories évolutives portent essentiellement sur les questions de l'existence du vieillissement et sur comment le vieillissement a évolué comme processus. En contraste, comme l'a expliqué le Dr Fedarko, les théories physiologiques essaient d'expliquer comment le vieillissement se produit chez les humains et d'expliquer les changements structuraux

et fonctionnels associés avec le vieillissement, en portant souvent sur les aspects ou structures spécifiques liés à l'âge (p. ex., programmes génétiques ou gènes impliqués dans la sénescence; les molécules et leurs réactions chimiques telles que les radicaux libres; l'activité des organites cellulaires; les signaux entre les cellules et les systèmes du corps entier qui maintiennent l'homéostasie). Les théories physiologiques sont souvent subdivisées en théories de programme qui postulent que le vieillissement se produit à cause de mécanismes intrinsèques ou peuvent englober des explications aléatoires ou stochastiques, à savoir, une vue du vieillissement comme un événement se produisant au hasard. D'autres interprétations combinent des thèses programmatiques et stochastiques.

Le Dr Fedarko a noté que les théories du vieillissement se chevauchent de telle sorte que les théories évolutives

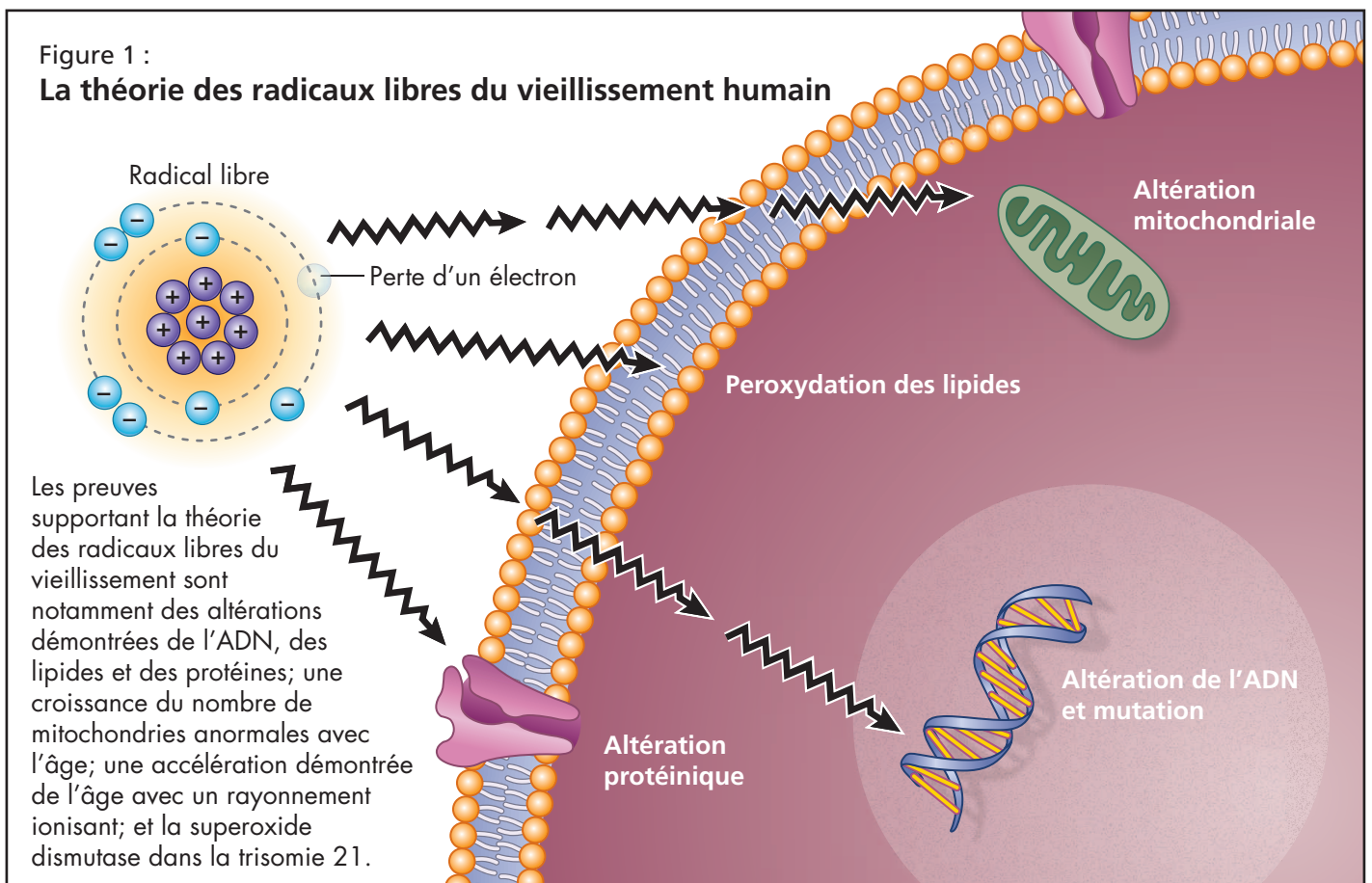
comprennent souvent des aspects de la génétique et du comportement.

Les théories évolutives du vieillissement datent jusqu'à Charles Darwin qui n'a rien affirmé explicitement au sujet du vieillissement. Ses successeurs ont suggéré que le vieillissement était un mécanisme de sélection naturelle qui éliminerait la compétition pour les ressources limitées. Une théorie évolutive contemporaine (années 1950) offerte par P.B. Medawar dite « accumulation des mutations » (1952) a décrit le vieillissement non comme adaptatif, mais comme un sous-produit des événements physiologiques. Les mutations, maintient-il ne sont pas éliminées, mais s'accumulent avec le temps et sont la cause du vieillissement.

Une autre théorie évolutive contemporaine est la « théorie de la pléiotropie antagoniste » (1957) offerte par G.C. Williams. D'après son

Figure 1 :

La théorie des radicaux libres du vieillissement humain



hypothèse, les gènes peuvent avoir plusieurs traits, ce qu'on appelle pléiotropie. Ceux-ci peuvent avoir des effets positifs aussi bien que négatifs, ce qui modifierait la valeur d'adaptation de façon antagoniste. Les mutations pléiotropiques apportent des effets bénéficiaires chez les plus jeunes (fonction reproductive améliorée), mais des effets délétères chez les aînés (un maintien diminué du corps). Le vieillissement est le résultat de l'effet de la sélection naturelle sur ces gènes pléiotropiques.

Il est de tendance dans la théorie évolutionnaire du vieillissement de combiner les trois et de préciser qu'avec l'âge la mortalité augmente, la santé et les fonctions physiologiques déclinent et la fonction reproductive diminue. De ce point de vue, la sélection naturelle exerce que de légers effets sur la mortalité.

Le D^r Fedarko a ensuite passé en revue les théories physiologiques du vieillissement qui explorent comment nous vieillissons. Cette question en est une d'intérêt pour les physiciens et les philosophes depuis Galen (129 – c. 199 apr. J.-C.), qui voyait l'âge comme étant causé par des changements des fluides organiques.

Questionner comment nous vieillissons, nous appelle à questionner l'inverse : comment vivons-nous aussi longtemps? Ceci est l'approche de la gérontologie a expliqué le D^r Fedarko. Chaque théorie physiologique du vieillissement propose une structure homéostatique ou de maintien aussi bien qu'une théorie correspondante du dysfonctionnement de ce système.

Le D^r Fedarko a offert plusieurs exemples de systèmes homéostatiques ou de maintien (p. ex. réparation de l'ADN, la fidélité de la synthèse, l'élimination de l'ARN défectueux et de protéines défectueuses) qui suggèrent des facteurs de longévité et leurs théories correspondantes d'altérations et de déficiences (p. ex. altérations de l'ADN, erreurs et modifications de protéines) qui expliquent les mécanismes du vieillissement.

Par exemple, la réparation de l'ADN est une théorie cible des altérations génétiques.

Les gènes et les chromosomes sont susceptibles aux attaques d'inactivation provenant de la radiation ou d'autres agents d'altérations. Les preuves supportant la théorie de l'altération de l'ADN donnent lieu à un phénotype de vieillissement. Une corrélation a été démontrée entre la quantité d'irradiation du corps entier et une durée de vie réduite. Avec l'âge, il y aura un certain degré de mutations somatiques des lymphocytes T humains. Les syndromes du vieillissement prématuré (p. ex. syndromes de Werner, de Hutchinson-Gilford et de Cockayne, l'ataxie télangiectasie) offrent aussi des preuves incontestables. Ces syndromes du vieillissement accéléré se partagent des gènes qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN ou dans le métabolisme, ce qui suggère que si l'ADN ne peut être maintenu ou réparé, le vieillissement en résulte.

Il y a des preuves qui vont à l'encontre du pouvoir explicatif de toutes théories physiologiques du vieillissement. Les preuves qui vont à l'encontre de la théorie d'ADN du vieillissement adressent les implications de la théorie qui dit que la longévité devrait corrélérer avec la ploïdie — c'est-à-dire, avoir plusieurs copies chromosomiques serait avantageux. Plus il y a de copies, plus la vie se prolonge. Cette théorie est cependant erronée. L'autre aspect inhérent des mutations fait en sorte qu'elles doivent se produire au fil du temps, mais il est d'avis que les mutations de l'ADN ne peuvent se produire à un taux assez élevé pour occasionner des phénotypes de vieillissement. Il a été prouvé que les altérations de l'ADN, les mutations et les aberrations chromosomiques augmentent avec l'âge. Il n'est cependant pas clair si elles contribuent ou si elles sont simplement associées au vieillissement.

Parmi les autres théories physiologiques décrites se trouve la théorie des radicaux libres du vieillissement, laquelle le D^r Fedarko a nommée comme la plus saillante des théories jusqu'ici (Figure 1). Le mécanisme homéostatique représente la défense contre les radicaux libres dérivés de l'oxygène, et il est théorisé que les altérations oxydatives

sont un contributeur du vieillissement. Les radicaux libres peuvent attaquer l'ADN et former des adduits d'ADN, et peuvent modifier la structure de l'ADN. Les radicaux libres peuvent aussi attaquer les lipides, provoquant une peroxydation des lipides qui s'accumulent avec le temps. Les altérations oxydatives peuvent avoir un effet sur les cellules de longue durée telles que les neurones. Le D^r Fedarko a souligné que la théorie est importante à cause du rôle perçu de l'oxydation sur d'autres mécanismes du vieillissement, à savoir qu'elle produit une cascade de dommages additionnels. Elle est considérée comme un agent de cause dans les théories telles celles sur les erreurs catastrophiques et la modification de protéines.

Les preuves supportant la théorie sont notamment des altérations démontrées de l'ADN, des lipides et des protéines; une croissance du nombre de mitochondries anormales avec l'âge; une accélération démontrée de l'âge quand exposé à un rayonnement ionisant; et la superoxyde dismutase dans la trisomie 21. Cependant, des données qui vont à l'encontre des preuves démontrent qu'une thérapie d'antioxydants ne prolonge pas la durée de la vie (malgré que certains argumentent que la bonne formule thérapeutique reste encore à être trouvée) et que les cellules humaines savent déjà monter une défense contre les radicaux. D'autres encore doutent du rôle que joue l'oxydation et voient les dommages de radicaux libres comme une conséquence secondaire d'autres processus.

Plusieurs théories qui avaient été offertes comme théories de cause du vieillissement sont maintenant considérées comme des agents stochastiques qui potentialisent d'autres mécanismes du vieillissement. Le D^r Fedarko a discuté à ce moment de la théorie de toxicité du vieillissement qui était à un certain temps bien en vue, et qui avançait que nous accumulons des produits toxiques dans nos intestins. L'idée des attaques toxiques contribue maintenant à d'autres théories telles que la notion que l'exposition au rayonnement ultraviolet, le tabagisme

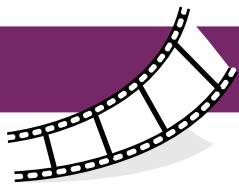
Les théories du vieillissement

et d'autres attaques environnementales apportent des changements phénotypiques.

Le Dr Fedarko a exposé les détails de plusieurs autres théories du vieillissement, dont les théories immunologiques et endocrines du vieillissement, présentant des preuves positives et négatives

pour chacune. Il a noté que la plupart des théories se disent être l'unique cause du vieillissement, mais la plupart englobent des aspects qui sont en synergie avec d'autres mécanismes du vieillissement. Le Dr Fedarko a suggéré qu'on ne devrait pas considérer les théories du vieillissement comme étant compétitives et non

plus comme étant incompatibles. En général, les différentes hypothèses du vieillissement reflètent les connaissances actuelles des mécanismes de maintien et d'homéostasie qui rendent possible la longévité humaine.



Visionnez les enregistrements vidéos au

www.geriatricsandaging.ca/2009cgs