

**Master 2 recherche - Biologie des Organismes et des populations.  
Spécialité : Gènes Sélection Adaptation**



Hans Baldung Grien.  
Les Âges et la Mort, c. 1540-1543

Rapport Bibliographique

Le vieillissement :  
Perspectives écologiques  
envisageables.

« On n'est pas vieux tant que l'on cherche. »  
Jean Rostand (*Carnet d'un biologiste*, 1959)

Par Jean-Philippe COLIN  
Sous la direction de Bruno FAIVRE (Pr.)

- Janvier 2008 -



## - TABLE DES MATIERES -

<b>INTRODUCTION</b>	<b>4</b>
<b>I- MISE EN EVIDENCE DU VIEILLISSEMENT.</b>	<b>6</b>
1) <b>Comment mesurer le vieillissement</b>	<b>6</b>
2) <b>Manifestations externes et physiologiques du vieillissement</b>	<b>7</b>
*évolution de la mortalité avec l'âge.	7
*évolution des performances de reproduction	8
*évolution du comportement avec l'âge.	9
* Les maladies liées à l'âge et au vieillissement.	9
*Altérations des grandes fonctions physiologiques	10
*Les biomarqueurs liés à l'âge.	11
<b>II- LES MECANISMES DU VIEILLISSEMENT.</b>	<b>12</b>
1) <b>L'hypothèse des radicaux libres comme mécanismes du vieillissement</b>	<b>12</b>
*Les prémisses de la théorie des radicaux libres : La théorie du taux de vie...	12
*Le principe général décrit par Harman : la théorie radicalaire	12
<b>A. La production d'espèces réactives de l'oxygène.</b>	<b>13</b>
*Qu'est-ce qu'un radical libre ?	13
*Les sources exogènes de ROS :	13
<b>B. Les effets des espèces réactives de l'oxygène.</b>	<b>14</b>
*Modifications biochimiques des macromolécules par les ROS	14
* Le cercle vicieux de la production de ROS	16
<b>C. Les défenses antioxydantes.</b>	<b>16</b>
*Les défenses endogènes :	16
*Les défenses exogènes :	17
<b>D. La notion de stress oxydant.</b>	<b>17</b>
2) <b>L'importance relative du stress oxydant dans le vieillissement:</b>	<b>18</b>
<b>A. Importance relative du stress oxydants</b>	<b>18</b>
*Evolution de la production de ROS et des défenses avec l'âge.	18
*Déclin fonctionnel et maladies liées au stress oxydant :	18
*Approche comparative	19
*Remise en cause de la théorie des radicaux libres.	19
<b>B. Les autres hypothèses évoquées</b>	<b>20</b>
<b>PERSPECTIVES ECOLOGIQUES.</b>	<b>21</b>
*Influence de l'environnement sur le vieillissement.	21
*Importance de l'âge dans l'effet de l'environnement sur le vieillissement.	22
*Conclusion générale	23
<b>ANNEXES</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>27</b>

## **INTRODUCTION**

Quelques soit l'époque et le lieu les concepts de jeunesse et de vieillesse ont toujours été bien distingués et largement représentés aussi bien dans les arts (Portrait d'un vieillard et d'un jeune homme, Domenico Ghirlandaio, 1490) que les religions (on se rappellera la longévité de Mathusalem : 969 ans d'après la Bible). Le vieillissement ou sénescence est donc un concept « universel » qui peut être défini d'un point de vue biologique comme « la perte progressive de fonctions, accompagnée d'une baisse de la fertilité et une hausse de la mortalité avec l'avancement en âge » (Kirckwood & Austad 2000). Que le vieillissement inspire le respect ou le rejet dans les sociétés humaines, il suscite intérêt et questionnement à de nombreux niveaux.

L'évolution scientifique autour du concept de vieillesse fut relativement lente et se manifeste au XIX siècle sous deux aspects, le premier physiologique (Charcot 1864 – leçons cliniques sur les maladies des vieillards) et le second démographique (Quételet 1835). Les premières préoccupations socio-économiques concernant le vieillissement de la population se manifestent alors, le nombre de vieillards étant en très forte augmentation en raison de l'accroissement global de l'espérance de vie (de 30 ans en 1750 à plus de 80 ans aujourd'hui) (Oeppen & Vaupel 2002 ; Finch & Crimmins 2004). Ces préoccupations ne cessèrent d'augmenter si bien que le vieillissement représente un enjeu actuel majeur tant au niveau social-économique qu'au niveau de sa compréhension biologique (voir par exemple les programmes sur le vieillissement des Nations Unies ou de l'OMS). En effet « derrière » le vieillissement se trouve la longévité mais aussi les conditions de vie pour des tranches d'âge avancé, et il faut bien distinguer les deux. (Williams 1957). De fait la médecine ne cherche aujourd'hui plus à augmenter la durée de vie mais bien à améliorer les conditions de vies des personnes vieillissantes dans le but de conserver un bon état général le plus longtemps possible (Harman 1998). Une citation de Jonathan Swift résume bien cet enjeu : « Tout le monde désire vivre longtemps, mais personne ne voudrait être vieux ».

Cette importance du vieillissement a conduit à la production d'une pléthore d'études, principalement axées sur l'homme. Un grand nombre d'entre elles s'intéressent surtout aux mécanismes physiologiques du vieillissement avec une perspective d'ordre médical. Ce n'est que relativement récemment qu'un questionnement sur les raisons évolutives du vieillissement et la généralité de ce phénomène s'est imposé. En effet si le vieillissement est un déclin des variables associées à l'aptitude phénotypique (Reznick et al. 2004, Kirckwood & Austad 2000 ; Partridge & Barton 1996) comment expliquer qu'il ne soit pas supprimé par la sélection naturelle ?

L'idée la plus répandue auprès du grand public implique que le vieillissement est programmé pour le bien de l'espèce permettant ainsi un renouvellement des générations et

donc la possibilité d'une évolution. La sélection s'effectuant à l'échelle de l'individu et non du groupe cette hypothèse se révèle fantaisiste. Trois propositions théoriques tentent de placer la sénescence dans un cadre évolutif (Kirkwood, 2005 ; Kirckwood & Austad 2000). La première hypothèse formulée par Medawar (1952) repose sur l'observation de la fréquence de la maladie de Huntington, maladie mortelle dont les symptômes s'expriment après 40 ans et dont la fréquence (1/15000) est bien supérieure à la plupart des maladies génétiques ( $1/(8.10^6)$  pour la maladie de Hutchinson par exemple). Cette théorie d' « accumulation des mutations » repose sur le fait que les mutations dont les effets délétères ne sont exprimés qu'après l'âge de la reproduction ne peuvent être éliminées par la sélection naturelle. N'étant pas efficacement contre-sélectionnées ces mutations se maintiennent et causent le vieillissement (Hamilton, 1966). La deuxième hypothèse formulée par Williams (1957) dite de la « pléiotropie antagoniste » suppose l'existence de gènes bénéfiques chez les jeunes, et donc, favorisés par la sélection qui se révéleraient dommageables à un âge plus avancé (après la reproduction) et donc peu éliminés par la sélection naturelle. Enfin la troisième théorie dite du « soma jetable » de Kirckwood (1977), implique un compromis entre les fonctions de maintenance et de reproductions (Kirckwood & Rose 1991). En effet selon le second principe de thermodynamique « toute transformation d'un système s'effectue avec une augmentation de l'entropie globale » si bien que pour maintenir le désordre à un niveau acceptable, les systèmes biologiques doivent consommer de l'énergie qui ne peut alors plus être investie ailleurs. En populations naturelles la mortalité extrinsèque (lié à la prédation par exemple) est souvent forte (Broniskowski & Promislow 2005) si bien qu'il n'est pas avantageux de sélectionner un système de maintenance performant s'il ne profite qu'à une très faible partie de la population. En effet les ressources étant limitées, toutes les fonctions ne peuvent être maximisées et des compromis équilibrent l'investissement dans chaque fonction (Stearns 1992). Ainsi, il est parfois préférable en terme d'aptitude d'investir dans la reproduction plutôt que dans la maintenance du soma.

Le cadre théorique étant bien établi, on peut désormais confronter les abondantes données physiologiques et mécanistiques à une approche évolutive et les ré-interpréter. Ainsi l'étude du vieillissement s'étend aujourd'hui dans le domaine de l'écologie, favorisant la prise en compte des espèces non modèles et les études en populations naturelles. Mon objectif pour cette étude bibliographique est de délimiter le concept de sénescence et d'évaluer ses manifestations ainsi que la compréhension actuelles de ses mécanismes. Enfin j'envisagerai la relation qui existe entre vieillissement et environnement, et l'implication du vieillissement dans des compromis entre les traits d'histoire de vies.

## **I- MISE EN EVIDENCE DU VIEILLISSEMENT.**

### **1) Comment mesurer le vieillissement**

Le vieillissement est facilement perceptible chez l'homme notamment par le biais des rides (perte d'élasticité due à l'amincissement du derme), ou encore de l'atrophie musculaire, (voir notamment Bernstein, 1996 pour le vieillissement de la peau chez l'homme) il est toutefois bien plus difficile à déceler chez les organismes notamment pour deux raisons : (i) Nous sommes incapables de reconnaître certaines des manifestations externes du vieillissement des animaux, en raison de limites sensorielles ou de lacunes en terme de connaissances (il est toutefois possible de recueillir des données morphologiques). (ii) Peu d'individus survivent assez longtemps pour présenter les signes du vieillissement en populations naturelles en raison des fortes pressions exercées par l'environnement et notamment la prédation. (Hayflick 1998).

Comment prouver alors si tel est le cas que tous les animaux sont sujets au vieillissement ? Pour cela revenons à la définition du vieillissement ; il s'agit du déclin des variables associées à l'aptitude phénotypique (par exemple : la mortalité, la reproduction, les performances physiologiques) avec l'âge (Reznick & al. 2004). Ainsi pour mettre en évidence le vieillissement dans les populations naturelles ou domestiques d'animaux on doit identifier soit : une augmentation de la mortalité, soit une diminution des performances de reproduction soit des altérations de l'état physiologique « normal » des individus qui peuvent avoir des manifestations externes mesurables. D'une façon générale mesurer la sénescence en populations naturelles présente de nombreuses difficultés notamment chez les espèces longévives. Selon Nisbet (2001) les principales difficultés proviennent du fait que: (i) Les animaux longévifs survivent assez longtemps pour voir la composition de la population évoluer et l'environnement changer de façon dramatique ce qui peut lourdement affecter leur performances. Il est de fait difficile de séparer les effets du vieillissement de ceux liés au temps (environnement) en populations naturelles (ii) L'évolution et la succession des personnes, des méthodes et des techniques sont généralement bien plus rapides que le vieillissement. (iii) Les connaissances sur la sénescence évoluent, si bien que des hypothèses de travail formulées il y a quelques années peuvent être aujourd'hui invalidées. Il en résulte que les études sur le vieillissement en populations naturelles sont peu nombreuses et souvent liées à des programmes de suivi démographique à long terme mis en place avec la généralisation des méthodes de marquage-capture-recapture dans les années 80 et dont l'analyse livre peu à peu ses fruits.

## 2) Manifestations externes et physiologiques du vieillissement

### \*évolution de la mortalité avec l'âge.

Formulé de façon cynique on peut dire que les personnes âgées ont une fâcheuse tendance à mourir, la plupart des événements de mortalité se produisant chez l'homme à un âge avancé (voir Fig.1.). Les données démographiques montrent en effet une augmentation exponentielle de la mortalité avec l'âge chez l'homme à partir de 8 à 9 ans (Milne, 2006) et vers 28ans le processus de vieillissement normal devient dans les pays développés le facteur à risque principal de mortalité (D. Harman 1991).

L'augmentation de la mortalité est aussi observée en populations naturelles. Chez l'hirondelle rustique (*Hirundo rustica*) la survie est maximale à 3ans puis décroît régulièrement (Moller et De Lope 1999). Chez la drosophile, l'augmentation de mortalité est observée classiquement dès 15 jours (Sgro et Partridge 1999).

Enfin le saumon du pacifique montre un vieillissement très rapide, lié à une consommation totale des ressources pour l'épisode de reproduction, et le taux de survie 20 jours après le frayage est presque nul (Hendry & al. 2004). A l'inverse certains animaux ne semblent pas montrer d'augmentation de la mortalité avec l'âge, c'est le cas de l'hydre par exemple (Martinez 1998). Ainsi d'une manière assez générale, on observe augmentation de la mortalité avec l'âge. Toutefois pour des âges extrêmes des études basées sur un grand nombre d'individus montrent clairement une diminution de la mortalité après un certain temps, probablement due à une hétérogénéité de la cohorte en terme de patron de mortalité ou de qualité des individus (Carey & al. 1992). L'importance de la mortalité comme signe du vieillissement est donc à relativiser, en effet dire qu'un humain montre des signes de sénescence dès 9 ans alors que sa maturité sexuelle n'est pas encore atteinte paraît totalement inapproprié (Milne, 2006). Il convient donc de considérer d'autres caractères représentatifs d'une diminution de l'aptitude.

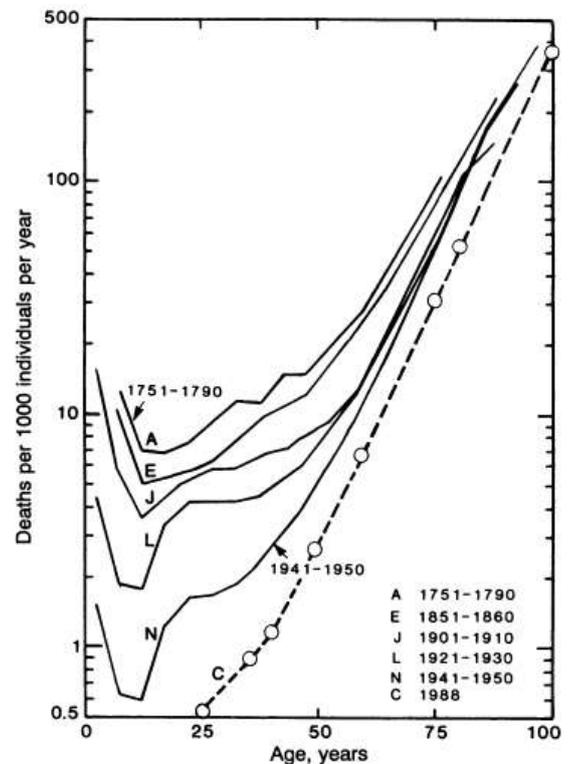


Fig.1. Taux de mortalité selon l'âge pour les femmes de Norvège de 1750 à nos jours.  
D'après Harman 1991

### \*évolution des performances de reproduction

Les études concernant la variation des performances de reproduction avec l'âge sont nombreuses, et certaines présentent de plus, l'intérêt d'être effectuées sur des populations naturelles. C'est le cas des études menées par Clutton-Brock sur les populations de cerf élaphe (*Cervus elaphus*) de l'île de Rum. Il montre une baisse des performances de reproduction qui peut se manifester entre autres par une diminution de la masse des jeunes à la naissance, et une date de mise bas plus tardive dans l'année chez les femelles de plus de 9ans (Nussey et al. 2006 ; Weladji & al 2002). Cette diminution est variable selon les individus et corrélée avec le nombre de jeunes produits au début de la maturité. Le taux de vieillissement d'une femelle qui s'est reproduit très tôt est donc plus rapide que pour une femelle dont la reproduction a été différée (fig. 2.).

Ce constat peut suggérer un compromis d'allocation des ressources entre les fonctions de reproduction et de maintenance, en accord avec la théorie du soma jetable de Kirkwood.

Les mêmes résultats ont été trouvés chez les oiseaux avec toutefois une diminution plus lente des performances (Holmes et al 2003 ; et 2001, Reid & al. 2003, Forslund &

Pärt 1995). La baisse des performances peut de plus être associée à une diminution de l'expression des caractères sexuels secondaires, c'est le cas chez le fou à pieds bleus (*Sula nebouxii*) où l'on observe une diminution de la coloration des pieds avec l'âge, qui pourrait expliquer la baisse des performances de reproduction (Torres & Velando 2007). Cette diminution générale de la reproduction n'est cependant pas observée chez tous les oiseaux (cas du goéland de Californie, Holmes 2001). Enfin, des données similaires ont été recueillies chez les guppys (Reznick & al. 2004) ainsi que chez la drosophile (Grotweil & al. 2005). On notera toutefois en de rares cas une augmentation des performances de reproduction à un âge avancé en accord avec l'hypothèse d'investissement terminal (Williams 1966 ; Pianka et Parker 1975). Cette augmentation peut aussi correspondre à un phénomène de disparition progressive des phénotypes les moins performants (Froslund et Part 1995).

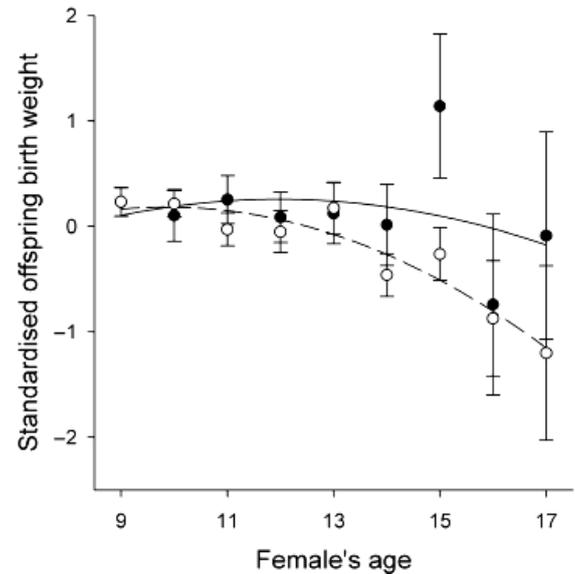


Fig.2. Poids des jeunes à la naissance en fonction de l'âge de la mère.

Pour les femelles ayant une fécondité précoce inférieure à la moyenne (trait plein – cercles pleins) et pour les femelles ayant une fécondité précoce supérieure à la moyenne (trait pointillé – cercle vides). D'après Nussey et al. 2006

\*évolution du comportement avec l'âge.

Il est possible de mesurer d'autres variables modifiées avec l'âge, relatives au comportement, ainsi Grotweil et al. (2005) répertorient chez la drosophile, une diminution de l'activité motrice (mesurée comme une diminution de la géotaxie négative), une altération de la mémoire olfactive et de l'apprentissage (habituation), une altération de la réponse aux odeurs et enfin une altération des comportement circadiens (voir aussi Simon & Al. 2006) Chez la limnée (*Lymnaea stagnalis*) des expériences similaires ont montré une diminution de la quantité de nourriture ingérée, ainsi qu'une diminution de la réponse au saccharose (Arundell et al., 2006). Enfin chez les espèces sociales comme le macaque crabier (*Macaca fascicularis*) on observe un retrait social avec une diminution des interactions (toilettage par exemple) avec les autres membres du groupe, ce retrait est d'autant plus marqué que le rang social est faible. On note de plus un comportement plus prévisible et une préférence pour les individus âgés et familiers. (Veenema et al., 1997).

Ces exemples de modifications comportementales, de même que la baisse des performances reproductrices, sont le signe externe de modifications physiologiques importantes.

\* Les maladies liées à l'âge et au vieillissement.

Cet aspect est surtout documenté chez l'homme pour qui on constate une augmentation de la morbidité avec l'âge (nombre de personnes souffrant d'une maladie donnée pendant un temps donné). Ces maladies dont la fréquence augmente avec l'âge sont dites dégénératives car elles sont liées à la dégradation des organes, citons par exemple, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les maladies auto-immunes, le diabète de type II, ou encore la dégénérescence de la rétine ; la prévalence des cancers et des maladies cardiovasculaires augmente aussi avec l'âge (agence de santé publique du Canada – Fig.3.). Ces nombreuses affections expliquent en bonne partie l'augmentation de la mortalité avec l'âge, toutefois peut-on les confondre avec le processus « normal » de vieillissement ?

Selon Harman qui définit le vieillissement comme l'accumulation de changements cellulaires ou

tissulaires augmentant le risque de maladies ou de décès ; le vieillissement lui-même peut-être

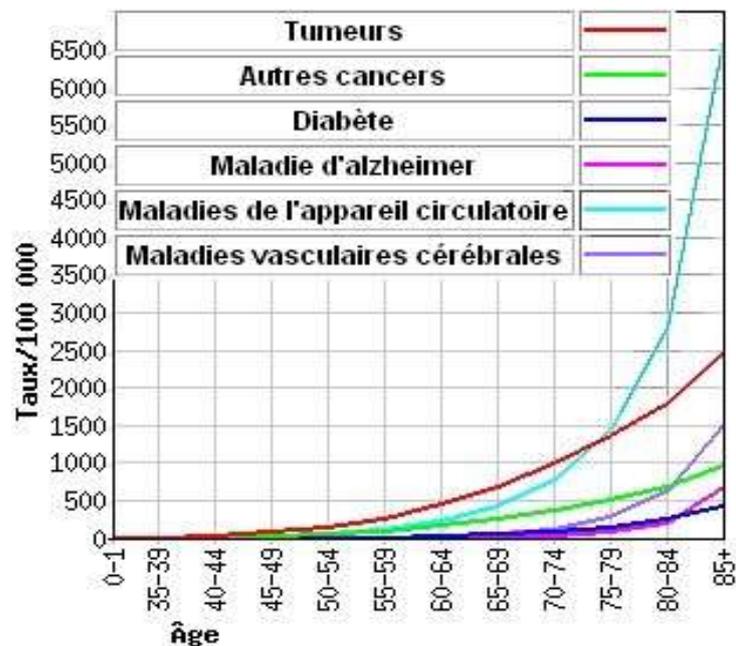


Fig.3. Augmentation exponentielle de la morbidité avec l'âge.  
D'après des données de l'agence de santé publique du Canada.

vu comme une maladie produisant des symptômes spécifiques (comme les maladies dégénératives) selon les différences génétiques et environnementales. (Harman, 1998). Hayliffck s'oppose fortement à cette vision qui « brouille » notre compréhension du vieillissement. Pour lui les changements attribuables aux maladies se distinguent des changements liés à l'âge pour au moins quatre raisons : (i) Contrairement à une maladie les changements liés à l'âge se produisent chez tout les humains. (ii) Les changements liés à l'âge sont communs à de nombreuses espèces. (iii) Les changements liés à l'âge ne se produisent qu'après la reproduction. Enfin (iv) le vieillissement se manifeste chez les animaux captifs bien qu'il ne soit parfois pas observable dans la nature (Hayflick, 1998). Ainsi pour Hayflick guérir la maladie d'Alzheimer présente certes un intérêt mais ne permettra pas de mieux comprendre le vieillissement.

Cette distinction entre maladies liées à l'âge et vieillissement est importante car elle marque une dichotomie entre les recherches biomédicales qui visent à améliorer les conditions de vie des personnes vieillissantes et la recherche fondamentale qui a pour but de comprendre le processus « universel » de vieillissement. Selon moi, il faut donc distinguer les maladies dégénératives qui ne sont que les conséquences d'un patron particulier de vieillissement, des modifications physiologiques normales liées à l'âge.

#### \*Altérations des grandes fonctions physiologiques

Comme on peut le supposer par les modifications observables chez les individus âgés, le vieillissement est essentiellement caractérisé par l'altération progressive des grandes fonctions physiologiques. En effet l'augmentation de la mortalité, la baisse des performances reproductrices ou encore les modifications comportementales sont le résultat de modifications physiologiques importantes qui surviennent avec l'âge et peuvent parfois entraîner des pathologies caractéristiques telles que les maladies dégénératives.

Ces modifications sont connues chez de nombreuses espèces et surtout chez l'homme où tous les grands systèmes physiologiques sont affectés, citons entre autres : (i) Le système endocrinien ; dont on observe avec l'âge une dégradation des fonctions notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui peut expliquer la baisse des performances de reproduction. (Voir Kaufman 1997 pour l'homme, ou encore Angelier & Chastel 2006, qui montrent l'effet des modifications de taux de corticostéroïdes et de prolactine sur la reproduction chez le Goéland à sourcil noir (*Tallasarche melanophris*)). (ii) Le système nerveux central et périphérique est aussi affecté ce qui conduit à une perte de la sensibilité (Kovács 2003) de la motricité des réflexes et des aptitudes cognitives (Grady & Craik, 2000). (iii) Le système circulatoire montre aussi un déclin important des performances tant au niveau des vaisseaux qu'au niveau cardiaque (Ribera-Casado 1999). (iv) Enfin, le système

immunitaire, présente plusieurs altérations relevées chez aussi bien chez l'homme (Franceschi & al. 2000) que chez les oiseaux (Lavoie 2005) ou encore la drosophile (Grotewiel & al. 2005). D'une façon générale on constate chez les vertébrés un déclin du système immunitaire acquis et notamment de la réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T, le système immunitaire inné (phagocytose, réponse inflammatoire, complément) est par contre maintenu, sa proportion relative dans la réponse immunitaire est donc augmentée (Franceschi & al. 2000, Lavoie 2005).

\*Les biomarqueurs liés à l'âge.

Résultant de l'altération des fonctions physiologiques normales, de nombreux biomarqueurs du vieillissement ont pu être identifiés chez l'homme, permettant de définir à la fois l'âge biologique d'une personne, mais aussi les risques de mortalité à plus ou moins long terme (Jackson & al. 2003). L'étude SEBAS (Social Environment and Biomarkers of Aging Study) regroupe quelques uns de ces facteurs neuroendocriniens, immunitaires et cardiovasculaires ainsi que leur moyenne pour la population de Taiwan (Tableau1. Dowd et Goldman 2006). Nous verrons par ailleurs qu'il existe d'autres marqueurs de l'âge tels que la lipofuscine ou les protéines carbonylées liés à des processus d'oxydation. (Cf II-1)

Tableau1. Biomarqueurs de l'âge dans l'étude SEBAS.  
La limite du quartile à risque est indiquée par le 'cut off point'  
D'après Dowd et Goldman 2006

Biomarker	Cut off point	Mean (SD)
<b>Neuroendocrine markers</b>		
Cortisol (µg/g creatinine)	≥30.0	28.63 (53.05)
Adrenaline (µg/g creatinine)	≥3.7	2.65 (2.64)
Noradrenaline (µg/g creatinine)	≥27.1	21.83 (9.88)
DHEA-S (µg/dl)	≤40.8	81.17 (59.14)
<b>Immune/inflammatory markers</b>		
IGF1 (ng/ml)	≤69.5	105.14 (48.3)
IL6 (pg/ml)	≥1.41	1.84 ( 8.30)
Albumin (mg/dl)	≤4.4	4.48 (0.29)
<b>Cardiovascular risk factors</b>		
Systolic blood pressure (mm Hg)	≥150	138.45 (20.68)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	≥90	82.14 (11.08)
Ratio of total cholesterol to HDL	≥5.1	4.37 (1.44)
HDL cholesterol (mg/dl)	≤38	49.10 (13.71)
Glycosylated haemoglobin (%)	≥5.8	5.75 (1.34)
Waist-hip ratio	≥0.93	0.88 (0.07)

Ainsi le vieillissement peut être évalué à divers échelles, populationnelle (approche démographique), individuelle (approche comportementale ou morphologique), voir cellulaire (approche physiologique). L'existence de marqueurs communs du vieillissement notamment physiologiques, est à mettre en rapport avec des mécanismes communs du vieillissement. La compréhension de ces mécanismes est essentielle pour des perspectives écologiques et évolutives car elle permet de dégager d'une part les causes du vieillissement mais aussi d'aborder les modalités de régulation du vieillissement notamment via l'environnement, et ses liens avec les traits d'histoire de vie.

## **II- LES MECANISMES DU VIEILLISSEMENT.**

Face à la littérature pléthorique concernant les mécanismes du vieillissement (Beckman & Ames, 1998), j'ai fait le choix pour cette partie de me limiter à La théorie des radicaux libres (ou Free radical theory of Aging). Nous discuterons malgré tout de l'importance relative de cette théorie après avoir évoqué quelques-unes des autres possibilités.

### **1) L'hypothèse des radicaux libres comme mécanismes du vieillissement**

#### **\*Les prémisses de la théorie des radicaux libres : La théorie du taux de vie...**

Au début du siècle une corrélation est établie entre le métabolisme de base et la durée de vie à partir d'une approche interspécifique (Pearl 1928). C'est l'hypothèse du taux de vie. Les mécanismes qui relient le métabolisme et la durée de vie restent cependant inconnus. De plus certains groupes semblent échapper à cette règle et malgré un métabolisme élevé ont une durée de vie supérieure à celle prédite par la théorie : c'est le cas des oiseaux et des primates (dont l'homme) qui à taille égale ont une durée de vie plus importante que la plupart des autres organismes homéothermes (les rongeurs par exemple).

#### **\*Le principe général décrit par Harman : la théorie radicalaire**

C'est Harman (1956) qui le premier formula cette théorie. Il postule que les radicaux libres – des molécules ayant un électron non apparié (telles que de l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  ou le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$ )- puissent être générés naturellement par la cellule, bien que les conditions physiques ne semblent pas réunies, et que Harman lui-même soit incapable de détecter des radicaux libres in vivo. Ces radicaux libres intra cellulaires causeraient des dégâts de façon aléatoire sur tout types de macro-molécules (acides nucléiques, protéines, lipides). C'est l'accumulation de ces dégâts à l'échelle moléculaire au cours du temps qui serait responsable du vieillissement cellulaire et par conséquent du vieillissement à l'échelle de l'organisme (Harman 1981). Cette théorie semble s'accorder avec l'hypothèse du taux de vie mentionnée plus haut, en effet plus les organismes ont un métabolisme élevé et plus ils consomment de dioxygène susceptible d'être transformé en espèce réactive.

Les hypothèses de Harman (1956) sans démonstration immédiate, ont fortement gagné en crédibilité et en audience avec l'isolement de la superoxyde dismutase (Mc Cord & Fridrovich 1969) qui démontrait à la fois la production d'anions superoxyde par les organismes et les défenses antioxydantes (Beckman & Ames 1998)

## **A. La production d'espèces réactives de l'oxygène.**

### \*Qu'est-ce qu'un radical libre ?

Les radicaux libres, sont des espèces chimiques possédant un électron non apparié (c'est-à-dire non impliqués dans un doublet ou une liaison covalente) et donc disponibles pour diverses réactions d'oxydo-réduction (échanges d'électrons). C'est le cas de l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet -}$  du radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$  et du monoxyde d'azote  $NO^{\bullet}$  radicaux primaires dérivés de l'oxygène (Le point indique l'électron non apparié). A ces radicaux libres viennent s'ajouter d'autres espèces chimiques dérivées de l'oxygène et elles aussi réactives citons notamment l'oxygène singulet  $^1O_2$ , le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), ou encore le nitroperoxyde (ONOOH). Toutes ces espèces, radicaux libres et leurs précurseurs, sont regroupées sous le terme d'espèces réactives de l'oxygène ou ROS pour Reactive Oxygene Species (Finkel & Holbrook 2000 ; Muller & al.,2007) (nous utiliserons cette abréviation tout au long de notre exposé). Du fait de leur importante réactivité la durée de vie de ces molécules est très faible ce qui rend leur détection très difficile. Cependant de nombreuses sources de ROS ont pue être mises en évidence et bien qu'ils ne soient pas l'objet de notre étude, les mécanismes susceptibles de produire des ROS sont connus.

### \*Les sources exogènes de ROS :

Les radicaux libres peuvent être d'origine exogènes et l'on peut identifier plusieurs sources (Ames, 1993 ; Finkel & Holbrook, 2000). (i)Les ultraviolets et les rayonnements ionisants sont responsables de la formation de l'oxygène singulet notamment ( $^1O_2$ ). (ii)Diverses toxines issues de l'environnement peuvent causer ou promouvoir la formation de ROS citons entre autres, les oxydes d'azotes (NOx) présent dans la fumée de cigarette ; les métaux toxiques (chrome, vanadium) ainsi que le fer et le cuivre issus de l'alimentation; et certains composés phénolés. Ces sources exogènes liées à l'environnement restent cependant minoritaires en comparaison des sources endogènes.

### \*Les sources endogènes de ROS :

La source principale de radicaux libre est logiquement à rechercher dans un processus utilisant une quantité importante de dioxygène et des réactions d'oxydo-réductions : la respiration cellulaire. 95% de l'oxygène capté par la respiration est réduit en eau par la chaîne de transport électronique mitochondriale selon l'équation :  $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2 H_2O$ , les quatre électrons provenant du NADPH et  $FADH_2$  sont alors neutralisés (Cadenas & Davies, 2000). Il arrive cependant que certains de ces électrons « s'échappent » de cette chaîne de transport pour être transférés à l'oxygène; il se forme alors un radical libre : l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet -}$  (Finkel & Holbrook, 2000 ; Turrens, 2003). Des préparations à partir de mitochondries de rats ont permis d'établir que 1 à 2% du dioxygène consommé par la mitochondrie était

transformé en ion superoxyde (Cadenas & Davies, 2000). Ces valeurs traditionnelles sont aujourd'hui ré-évaluées entre 0.5 et 0.1% du dioxygène consommé. (voir Hansford & Al 1997 ou Imlay & Fridrovich en 1991).

Une autre source non négligeable de ROS et d'une importance biologique essentielle est la réaction inflammatoire provoquée par le système immunitaire inné. En effet les cellules phagocytaires que sont les neutrophiles et les macrophages neutralisent les parasites, bactéries et virus grâce à un cocktail de ROS incluant ( $H_2O_2$ ,  $O_2^{\bullet -}$ ,  $NO^{\bullet}$ ) (Schwarz, 1996 ; Ames, 1993 ). Ainsi un état d'infection chronique aboutit à un relargage massif de radicaux libres ou « Burst oxydatif ».

D'autres sources de ROS bien que plus marginales existent et méritent d'être mentionnées. Les peroxysomes produisent des radicaux libres au cours de la dégradation des acides gras. Le cytochrome P450 impliqué dans la détoxification de xénobiotiques est lui aussi producteurs de radicaux libres (Beckman & Ames, 1998). Enfin de multiples cytokines et autres facteurs de croissance induisent la production rapide de ROS intracellulaires, les ROS constituant un élément important de transmission du signal. (Finkel 2000).

L'utilisation de radicaux libres dans le but de neutraliser des agents pathogènes illustre bien la réactivité et la nocivité de ces espèces chimiques sur le vivant. Nous allons donc envisager les modifications délétères induites par les radicaux libres.

## **B. Les effets des espèces réactives de l'oxygène.**

### \*Modifications biochimiques des macromolécules par les ROS

Les modifications chimiques possibles sont nombreuses et maintenant bien connues. Nous retiendrons trois exemples, pour les trois grandes classes de macromolécules, et constituants des exemples classiques et souvent utilisés dans la littérature comme marqueurs du stress oxydant ou du vieillissement (leur concentration augmentant avec l'âge (Fig.4. et 5.).

- Les protéines peuvent par exemple être carbonylées (ajout d'un résidu C=O) (Levine 2001, Berlett & Stadtman 1997) et les acides aminés modifiés de nombreuses façons (voir annexe).

- De multiples modifications de l'ADN peuvent se produire (plus d'une centaine sont répertoriés) la plus courante étant la modification de la guanine en 8-oxo-guanine. (Dizdaroglu 2002, voir aussi l'annexe.)

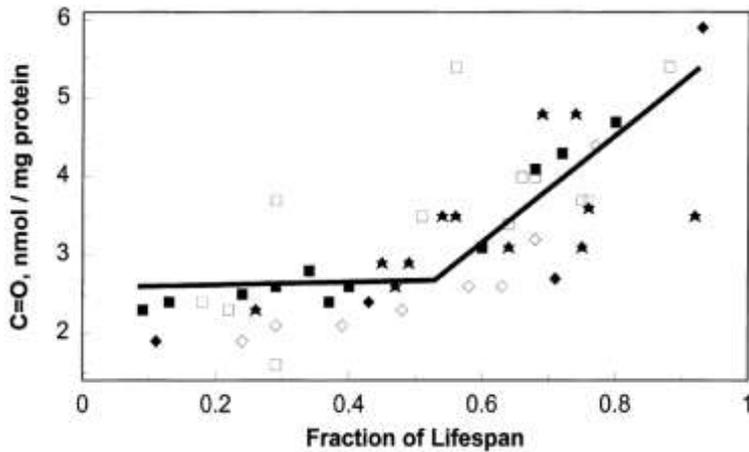


Fig.4. Augmentation de la concentration en protéines carbonylées avec l'âge

■: fibroblaste humain, □: cerveau humain, ★: cristallin humain. ◆: foie de rat, ◇: drosophile entière.

D'après Levine et Stadtman 2001

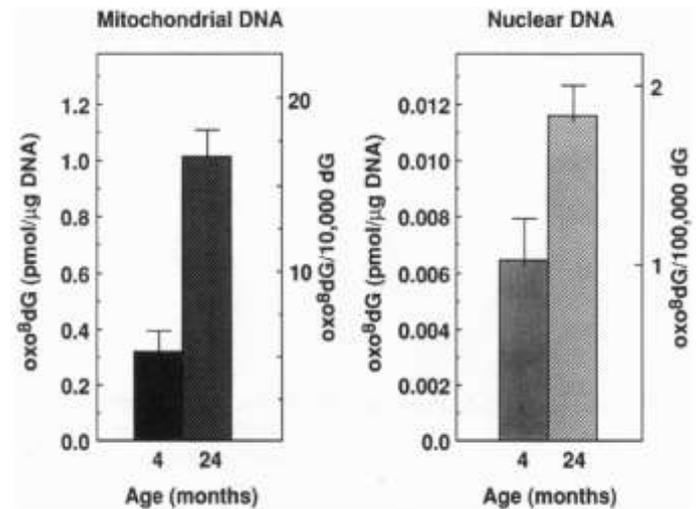


Fig.5. Augmentation de la concentration en 8-oxo-2'-deoxyguanine avec l'âge.

On notera la différence d'ordre de grandeur entre les mesures pour l'ADN mitochondrial à droite et l'ADN nucléaire. Mesures effectuées sur le foie de rats jeunes et âgés. D'après Ames 1993

- Les lipides peuvent être peroxydés (départ d'un atome d'hydrogène sur un atome de carbone impliqué dans une double liaison). (Beckman & Ames, 1998)

Il est à noter que les réactions d'oxydation se produisent souvent en cascade, en effet lorsque qu'un radical libre arrache un électron à une molécule, cette dernière devient à son tour un radical libre. Plusieurs issues sont possibles à ces réactions en chaînes :

-La molécule radicalaire formée peut fusionner avec un autre radical libre (ainsi des protéines peuvent se retrouver connectées à l'ADN). La formation de telles molécules endommagées peut conduire à des résidus telles que la lipofuscine (Terman & Brunk 2004) un pigment formé d'amas de protéines hydrophobes et de lipides endommagés, présent chez les personnes âgées ou encore d'AGE (advanced glycation end-product, issu d'oses modifiés par attaque radicalaire) (Beckman & Ames, 1998 ; Finkel & Holbrook 2000). De telles molécules non dégradables constituent d'excellents marqueurs du vieillissement.

-Des molécules telles que le NADPH accepteurs d'électrons et responsables du statut redox peuvent être réduites en acceptant les électrons de certains enzymes.

### \* Le cercle vicieux de la production de ROS

Un point retiendra particulièrement notre attention : les ROS causent des dégâts à l'ADN et notamment sur l'ADN mitochondrial (ADN<sub>mt</sub>) qui augmentent avec l'âge (Fig.5.). Suite à cette constatation Perez-Campo et al (1998) apportent plusieurs arguments en faveur d'un cercle vicieux dans la production de ROS par mutation de l'ADN<sub>mt</sub> (ADN dense en information, proche des sources de ROS, non protégé par les protéines histones et peu réparé). Le taux de bases oxydées pour l'ADN mitochondrial est ainsi 10 à 20 fois supérieur à celui de l'ADN nucléaire (Cadenas & Davies, 2000). L'ADN<sub>mt</sub> codant pour les complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire, si celui-ci est endommagé c'est toute la chaîne respiratoire et son fonctionnement qui sont altérés. La production de ROS mutagènes augmente alors provoquant encore plus de dégâts à l'ADN<sub>mt</sub>. On a là un cercle vicieux parfois désigné comme « l'hypothèse du vieillissement par mutation de l'ADN<sub>mt</sub> ».

Face aux dégâts causés par les ROS on comprend aisément que ceux-ci constituent nécessairement une pression de sélection conduisant à l'apparition d'adaptations, enzymatiques notamment, permettant de réduire si ce n'est d'annuler les effets des ROS.

### **C. Les défenses antioxydantes.**

La vie dans un monde oxydant implique l'existence obligatoire de radicaux libres, dont les sources ont d'abord été exogènes en l'absence de couche d'ozone, puis endogènes au fur et à mesure de l'utilisation par les être vivant de l'oxygène dans les mécanismes de photosynthèse et de respiration (Harman 1981). En conséquence les mécanismes de défenses contre les ROS sont ubiquistes et très conservés, ce qui paraît logique étant donné la présence de radicaux libres dès l'origine de la vie.

#### \*Les défenses endogènes :

Cette catégorie est principalement constituée de métalloprotéines (protéines qui possèdent un cofacteur métallique tel que le cuivre le zinc ou le sélénium) à activité enzymatique. Ces enzymes interviennent à divers stades pour convertir les espèces réactives telles que  $O_2^{\bullet -}$  en espèces moins réactives comme le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  voir totalement inoffensives ( $H_2O$ ). Ainsi la SOD à cofacteur Cuivre-Zinc transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  et la catalase à cofacteur Fer transforme ce peroxyde d'hydrogène en eau. Enfin la glutathion peroxydase (GPX) à cofacteur sélénium détruit non seulement  $H_2O_2$  mais également les peroxydes organiques formés par oxydation des acides gras ou du cholestérol (Beckman & Ames, 1998).

Outre ces défenses spécifiques aux antioxydants qui préviennent les dégâts, il existe de nombreux mécanismes de réparation de l'ADN ou des protéines capables de corriger les dégâts causés par les ROS ou le cas échéant de détruire les molécules non fonctionnelles ; c'est le cas des protéines chaperonnes HSP par exemple. Parmi les défenses endogènes on peut aussi

inclure les enzymes de la machinerie cellulaire qui maintiennent constamment un état électronique réduit dans la cellule, c'est le cas par exemple de la glucose-6-phosphate déshydrogénase qui régénère le NADPH au cours de la glycolyse. La famille des protéines découplantes (UCP-1, -2, -3) qui permettent de produire de la chaleur en inactivant l'ATP synthase constitue aussi un moyen de régulation des ROS, elles limiteraient en effet leur production par la chaîne respiratoire. (Finkel & Holbrook 2000, Criscuolo et al. 2005).

#### \*Les défenses exogènes :

En plus des enzymes dont les cofacteurs sont issus des apports alimentaires, de nombreuses petites molécules sont susceptibles de neutraliser les ROS notamment en captant les électrons non appariés. Contrairement aux défenses endogènes, ces molécules sont pour la plupart « consommées » au cours des réactions d'oxydo-réductions dans lesquelles elles sont engagées, et leur apport doit être sans cesse renouvelé.

On distingue (i) des molécules hydrophiles telles que l'acide ascorbique (vitamine C); l'urate, et la glutathione (ou GSH régénérée par la GSH réductase); et (ii) des molécules hydrophobes (lipophiles) l'alpha tocophérol (vitamine E), les flavonoïdes, les caroténoïdes et l'ubiquinol (Beckman & Ames, 1998).

Certaines ressources vont donc s'avérer capitales dans la prise en compte des défenses antioxydantes relativement à d'autres fonctions liées à l'aptitude phénotypique, c'est le cas par exemple des caroténoïdes, ressources impliquées dans de nombreuses autres fonctions dont les défenses immunitaires et les caractères sexuels secondaires (Olson et Owens 1998, Lozano, 1994, 2001).

#### **D. La notion de stress oxydant.**

L'état de stress oxydant peut être défini comme un déséquilibre temporaire et réversible de la balance prooxydants / antioxydants (Sies, 1997). Il peut se produire notamment lors d'infections lourdes où les ROS sont relargués de manière massive (burst oxydatif). Cet état temporaire est bien sûr à dissocier du mécanisme général de vieillissement mais sa mesure représente une donnée physiologique majeure dans l'étude du vieillissement. Les approches expérimentales associées à cette notion consistent soit à tester l'effet d'une modification des défenses (par supplémentation en anti-oxydants alimentaires, ou par génie génétique : surexpression ou knock-out de gènes d'enzyme antioxydantes.) soit à augmenter la production de ROS (par induction du système immunitaire par exemple).

Les résultats de ces approches sont divers, ainsi on a pu augmenter de 30% la durée de vie de drosophile en insérant des copies des gènes codant pour la catalase et la SOD, tandis que la SOD seule n'a donné aucun résultat (Jazwinski 1996); les souris KO pour la SOD ne sont pas viables et montrent une dégénération précoce des neurones (Muller et al. 2007). Les

expériences de supplémentation montrent dans l'ensemble de moins bons résultats notamment sur les études à grande échelle menées chez l'homme (voir par exemple l'étude ATBC Wright et al 2007 et Beckman et Ames 1998 pour une revue des résultats). Enfin l'injection de lipopolysaccharides (LPS) est bien connue pour induire une réponse immunitaire capable d'induire un état de stress oxydant caractérisé entre autre par une augmentation de la concentration en protéines carbonylées (Torres et Velando 2007)

Les résultats de ces différentes expériences visant à modifier l'équilibre anti-oxydant pro-oxydants nous amènent à discuter la part relative du stress oxydant dans le vieillissement en comparaison d'autres hypothèses présentées succinctement.

## **2) L'importance relative du stress oxydant dans le vieillissement:**

### **A. Importance relative du stress oxydants**

Le principe du vieillissement causé par les ROS (Free Radical theory of aging) peut être envisagé comme un état de stress oxydant chronique, aboutissant à une accumulation de dégâts oxydatifs sur le long terme. Pour valider ce principe il faut considérer l'évolution de la production de ROS avec l'âge en rapport avec l'évolution des défenses anti-oxydantes.

#### \*Evolution de la production de ROS et des défenses avec l'âge.

De nombreuses références semblent indiquer une augmentation de la production avec l'âge (Sohal et al., 1995 ; Beckman & Ames, 1998), mais ces résultats n'as pas toujours pu être reproduits (Hansford & al., 1997). Une augmentation de la production semble toutefois logique en raison des dégâts causés par les ROS à l'ADN<sub>mt</sub> et du cercle vicieux évoqué précédemment. De plus la plupart des marqueurs du stress oxydant voient leur concentration augmenter avec l'âge (Fig.4. et 5.)

Concernant les défenses anti-oxydants et la susceptibilité aux antioxydants, la tendance est moins claire, en effet les enzymes anti-oxydantes ne semblent pas montrer de variation, mais la susceptibilité générale au stress oxydant augmente néanmoins (voir l'étude complète chez la gerbille de Mongolie : Sohal et al. 1995 ; Beckman & Ames 1998)

#### \*Déclin fonctionnel et maladies liées au stress oxydant :

Suite aux nombreuses études publiées à la suite de sa théorie, Denham Harman dont la longévité professionnelle constitue à elle seule un argument pour sa théorie, recense en 1998 les différentes maladies liées à l'âge (cf I-2) pour lesquelles ont trouvé un lien avec les ROS ; citons entre autre, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, l'hypertension artérielle, le

diabète de type II, l'athérosclérose et certains cancers (voir notamment Varadarajan & al. 2000 pour le lien entre stress oxydant et les dépôts de peptides amyloïdes constituant les plaques séniles neurotoxiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer). De la même façon le déclin fonctionnel des fonctions cognitives, sensorielles, locomotrices, reproductrices et immunitaires observés avec l'âge (cf I-2) ont pu être reliés avec des dégâts oxydatifs. (Martin & Grotewiel 2006). Ces différents aspects prouvent l'implication importante du stress oxydant dans le vieillissement.

#### \*Approche comparative

Face à ces constatations, les animaux les plus longévifs (oiseaux, primates...) devraient en toute logique présenter soit : (i) un taux de production de ROS très faible (qui peut être lié à

un métabolisme « lent » en accord avec l'hypothèse du taux de vie) (ii) des défenses antioxydants très performantes.

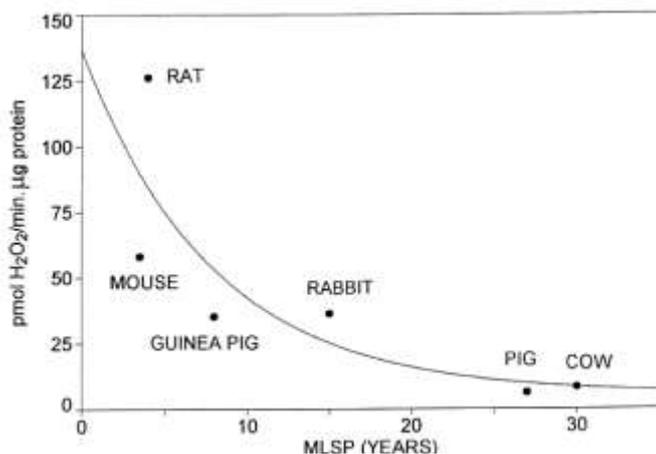


Fig.6. Relation entre la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et la durée de vie maximale chez quelques mammifères.

Production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> des mitochondries du foie  
D'après Perez Campo et al.1998

Perez-Campo et al. 1998 présentent par une approche comparative, la relation qui existe entre le taux de production de radicaux libres et, la durée de vie maximale de différentes espèces de mammifères. Il apparaît que la durée de vie maximale est fortement corrélée avec une très faible production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Fig.6. (Sohal et al.1990). De même de nombreux articles montrent qu'il existe une forte corrélation entre les défenses anti-oxydantes (dont les systèmes

de réparation de l'ADN) et la durée de vie maximale de différentes espèces dont l'homme (voir Grube et Burkle. 1992).

Des questions et doutes subsistent néanmoins quant à la théorie des radicaux libres:

- Les radicaux libres sont-ils la cause ou la conséquence du vieillissement ?
- Quelle est la part relative des radicaux libres dans le vieillissement ?

#### \*Remise en cause de la théorie des radicaux libres.

De nombreux articles s'ils ne contestent pas l'implication des radicaux-libres remettent actuellement en cause la théorie des radicaux libres. Citons entre autres Olshansky et Rattan (2005) qui suggèrent un changement total de paradigme en se basant sur l'hypothèse de Llyod Demetrius selon laquelle c'est la stabilité métabolique (capacité des cellules à résister aux fluctuations du taux moyen de métabolites) et l'efficacité des mécanismes de réparation plutôt

que la génération de ROS au cours du temps qui sont les principales composantes du vieillissement. De façon moins critique Fukagawa (1999) reconnaît l'implication des radicaux libres et les effets bénéfiques potentiels d'une supplémentation en anti-oxydants mais considère les ROS comme un facteur parmi d'autres du vieillissement, dont l'importance relative n'est absolument pas établie pas plus que le lien de causalité. Beckman et Ames (1998) ont instauré une dichotomie dans la théorie des radicaux libres avec deux tendances : la tendance forte qui postule que les dégâts oxydatifs déterminent l'espérance de vie, et la tendance modérée qui insiste sur l'association entre dégâts oxydatifs et maladies dégénératives liés à l'âge. Cette distinction est reprise par Muller et al. 2007 qui valide la tendance modérée de la théorie, mais qui juge à partir d'une revue de la littérature la tendance forte peu concluante. Face à ces limites dans la théorie des radicaux libre de Harman un rapide tour d'horizon des autres théories envisagées s'impose.

## **B. Les autres hypothèses évoquées**

En 1990 Medvedev recense plus de 300 théories liées au vieillissement qui ne peuvent bien sûr pas être toutes abordées, il convient cependant d'en dégager les plus importantes:

-Théories liées aux organes : Elles impliquent un dysfonctionnement de certains organes régulateurs des fonctions immunitaires ou neuro-endocrines (théories de l'usure: wear and tear), mais elles manquent cruellement d'universalité et les changements observés pourraient très bien être dus à des phénomènes de plus petite échelle ; cellulaire voire génétique.

-Théories physiologiques : On peut citer en plus de la théorie des radicaux libres, les théories d'accumulation des déchets, ou encore les théories basées sur la modification des protéines (notamment le collagène) par glycosylation avec l'âge (cross-linking theory).

-Théories génétiques : L'existence d'une sénescence répliquative (ou limite de Hayflick) ainsi que la découverte des télomères et de leurs raccourcissements a conduit à l'hypothèse d'un vieillissement programmé et inéluctable (Counter, 1996 ; Hayflick 1998). Citons aussi, la théorie de l'instabilité génétique (accumulation de mutations).

Après ce tour d'horizon des mécanismes du vieillissement on peut considérer que la théorie des radicaux libres, déjà ancienne, a fait l'objet de très nombreuses études et reste aujourd'hui majoritairement acceptée dans sa version modérée bien que parfois remise en cause. Cette théorie permet une approche expérimentale « simple » du vieillissement contrairement aux théories liées au génome. Enfin de nombreuses théories alternatives impliquent malgré tout les radicaux libres soit comme élément mécanistique intermédiaire soit comme cause annexe du vieillissement. (Perez-campo & al. 1998 ; Muller & al. 2007).

La Théorie des radicaux libres de Harman paraît donc approche mécanistique pertinente du vieillissement, car si elle possède évidemment des bases génétiques importantes elle est

aussi à relier aux conditions environnementales. L'environnement pouvant favoriser la production de radicaux libres, altérer ou stimuler les défenses antioxydantes, permet d'entrevoir la théorie des radicaux libres selon des perspectives plus écologiques et évolutives.

## **PERSPECTIVES ECOLOGIQUES.**

### **\*Influence de l'environnement sur le vieillissement.**

L'environnement peut modifier le patron de vieillissement au travers de contraintes biotiques et abiotiques. Outre l'apport en antioxydants exogènes déjà abordé (cf II-1) la quantité de ressources de l'environnement influe sur le vieillissement comme le montre les expériences classiques de restriction caloriques (diminution de l'apport alimentaire sans entraîner de carences) chez diverses espèces. Une telle restriction augmente en effet de la durée de vie moyenne et maximale de 30 à 60% chez la souris et semble de plus corrélée à une diminution des dégâts oxydatifs. (Sohal & Weindruch, 1996 ; Beckman & Ames, 1998). La réponse positive à un stress modéré (ici la restriction calorique) est dite hormétique (Mattson 2008). De nombreuses expériences utilisant des contraintes aussi variées que les radiations, l'exercice physique, la température, la gravité ou encore la nutrition (Masoro, 1998 ; Mattson 2008), montrent des effets hormétiques, une faible contrainte conduisant à une augmentation de la durée de vie (voir Rattan 2008 pour la synthèse). D'un point de vue mécanistique ce type de réponse est expliqué par la mise en route de mécanismes de réparations intracellulaires (tels que les protéines chaperonnes HSP) qui compensent ou préviennent les dégâts engendrés par le stress. L'importance de cet effet hormétique a conduit à la formulation d'une théorie environnementale du vieillissement (« ecological stress theory of aging » Parsons 2007) qui définit le vieillissement comme l'accumulation des effets des stress internes et externes subie par l'organisme. Selon Kirckwood (2005) un tel effet peut-être considéré comme adaptatif et interprété comme un compromis d'allocation de ressources. En effet lorsque les ressources sont limitées ou les conditions défavorables, les chances de survie des descendants en cas de reproduction sont très faibles, la maintenance du soma est alors favorisée afin de limiter les effets du vieillissement dans l'attente de conditions meilleures permettant un succès reproducteur effectif. Cette hypothèse (modélisée dans la fig.7.) en accord la théorie du soma jetable montre l'importance des compromis d'allocation de ressources pour le vieillissement.

D'un point de vue mécanistique les radicaux libres pourraient bien être impliqués dans la mesure où les défenses antioxydants tels que les caroténoïdes sont une ressource nécessaire pour le développement des caractères sexuels secondaires (Olson et Owens 1998). C'est le sens d'une étude récente menée sur

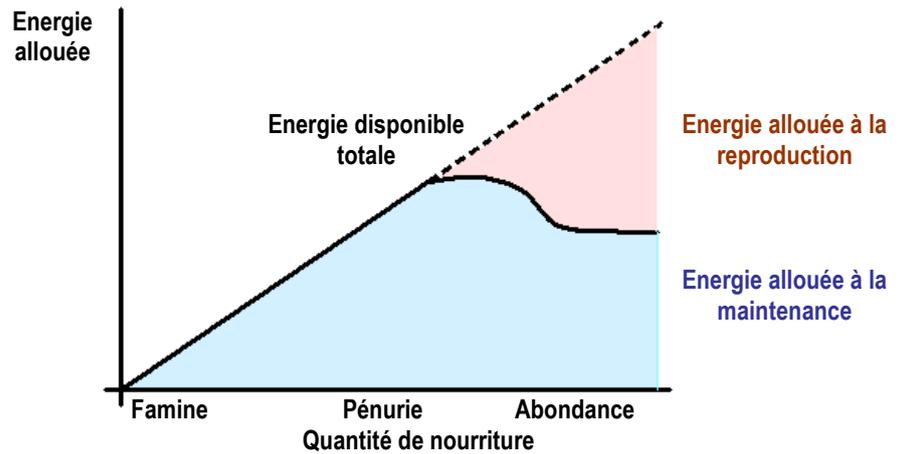


Fig 7. : Variation de l'allocation optimale d'énergie entre maintenance et reproduction selon l'énergie disponible dans l'environnement. D'après le modèle de Shanley et Kirckwood (2000)

le fou à pieds bleus (*Sula nebouxii*) ; où le stress oxydant induit par une réponse immunitaire provoquée expérimentalement (par injection le lipopolysaccharides -LPS- ) conduit à une diminution dans l'expression du caractère sexuel « couleur des pieds » (Torres & Velando, 2007). On peut de plus envisager que ce compromis entre maintenance et reproduction soit variable au cours du temps, la même étude montre en effet que les individus sont affectés différemment selon leur âge (les individus les plus vieux sont les plus touchés).

#### \*Importance de l'âge dans l'effet de l'environnement sur le vieillissement.

L'influence de l'environnement au cours de l'ontogenèse est majeure et peut conduire à une plasticité phénotypique importante (Brackefield & al 2005 ; Lindström, 1999). On peut donc s'interroger sur l'influence des conditions de développement sur le vieillissement. C'est l'hypothèse de Barcker (2002) qui établit une corrélation entre le poids à la naissance et les maladies coronariennes chez l'homme. De la même façon, le contexte infectieux à la naissance et la mortalité infantile associée ont aussi pu être reliés aux maladies cardiovasculaires à la longévité et à la taille (Crimmins & Finch, 2006). D'autres études viennent renforcer ce lien entre conditions périnatales et vieillissement, chez le cerf élaphe par exemple où l'on observe une relation entre la densité de la population à la naissance et la diminution de la fécondité avec l'âge (Nussey et al, 2007).

Il est possible d'envisager le stress oxydant comme lien mécanistique entre le stress externe (contexte infectieux, métabolisme variable...) et les dégâts subis par l'organisme dont les conséquences ne seront visibles que sur le long terme. Ces notions sont encore très discutées notamment chez l'homme, mais l'idée principale est que la plasticité phénotypique et les mécanismes de compensation auraient un coût sur le long terme (Matclafe & Monaghan, 2001 ; Brackefield & al 2005). De tels mécanismes bénéfiques d'abord puis délétères à un âge

avancé, correspondrait alors à un effet pléiotropique tel qu'il a été envisagé par Williams (1957).

### \*Conclusion générale

Le caractère universel à quelques exceptions près du vieillissement est aujourd'hui largement confirmé et ses manifestations externes (taux de mortalité, performances de reproduction) comme internes (modifications physiologiques) sont bien connues. L'accumulation des dégâts causés par le stress oxydant comme cause et mécanisme du vieillissement commencent aussi à être généralement admis (Beckman & Ames 1998). Cependant malgré l'existence d'un cadre théorique bâti il y'a quelques décennies par Medawar (1952) Williams (1957) et Kirkwood (1977), il existe encore peu d'études écologiques du vieillissement. Loin des applications biomédicales voir commerciales qui concernent le vieillissement plusieurs aspects peu explorés du vieillissement retiendront notre attention :

Tout d'abord l'importance des compromis d'allocation de ressources, notamment entre maintenance et reproduction : La connaissance du mécanisme susceptible de régir ce compromis à savoir le stress oxydant constitue un avantage majeur dans la mesure où il permet une approche expérimentale. Il en effet possible d'influencer la balance pro-oxydants anti-oxydants tout en observant la variations d'un caractère sexuel selon l'age. Une seule étude de ce type menée par Torres et Velando (2007) existe actuellement. Leurs résultats intéressants et maintes fois cités dans ce rapport, méritent cependant d'être confirmés sur d'autres modèles biologiques. L'environnement comme régulateur essentiel du vieillissement est aussi trop souvent négligé. L'importance des conditions périnatales, sur le vieillissement, nécessite des études complémentaires sur des cohortes entières soumises à des conditions différentes suivies tout au long de leur vie, comme le suggèrent Brakefield et al. (2005), et représente un espace qui mérite d'être exploré.

Au cours de mon stage ces thèmes seront abordés via une approche expérimentale chez le Diamant mandarin (*Taeniopygia guttata*) dans le but d'apporter un éclairage élargis sur le déterminisme du vieillissement et ses implications dans un cadre écologique et évolutif.

## - Annexes -



Fig A. Portrait d'un vieillard et d'un jeune homme,  
Domenico Ghirlandaio, 1490.

Cette annexe a pour but de présenter quelques figures dont l'intérêt est de permettre une compréhension plus en détails de certains points notamment liés à la théorie des radicaux libres. Si la compréhension des réactions biochimiques ne présente en effet que peu d'intérêt en soit elle permet de mieux se figurer les dégâts que peuvent causer les radicaux libres et leurs conséquences.

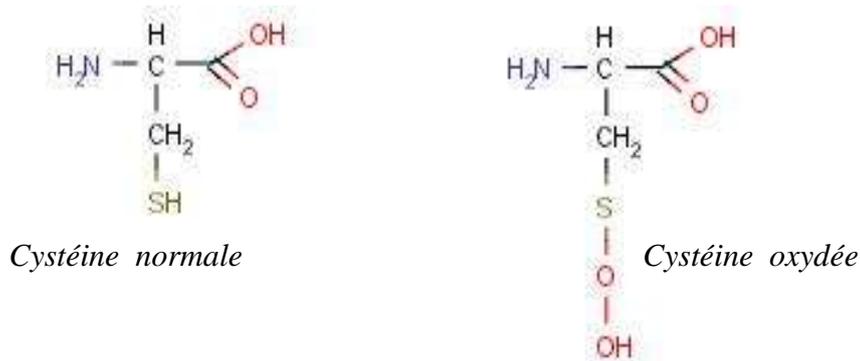


Fig. B. Exemple de l'oxydation de la cystéine.

Après oxydation, les fonctions thiols (-SH) de la cystéine ne sont plus disponibles pour la création de ponts disulfure, essentiels pour la structure tertiaire des protéines (et donc leurs fonctions biologiques). On notera qu'il existe parmi les défenses antioxydantes une enzyme de réparation spécifique responsable du maintien de la forme réduite des fonctions thiols : la thioredoxine réductase.

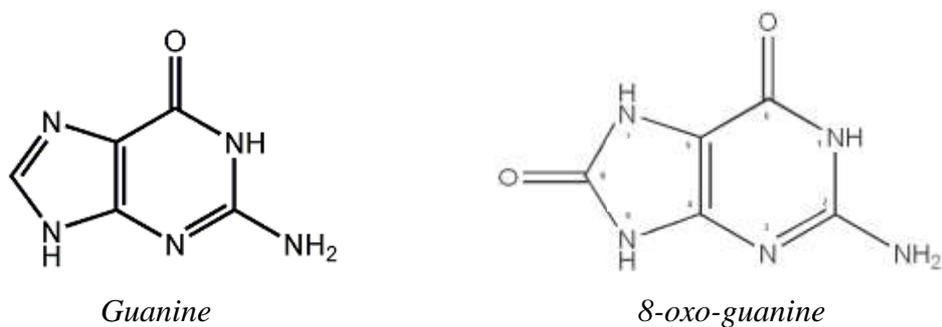


Fig. C. L'oxydation de la guanine.

L'ajout d'un atome d'oxygène sur le 8<sup>ème</sup> carbone de la guanine est la modification de base la plus couramment observée. La concentration de 8-oxo-guanine dans les urines est d'ailleurs un bon indicateur du statut oxydant général.

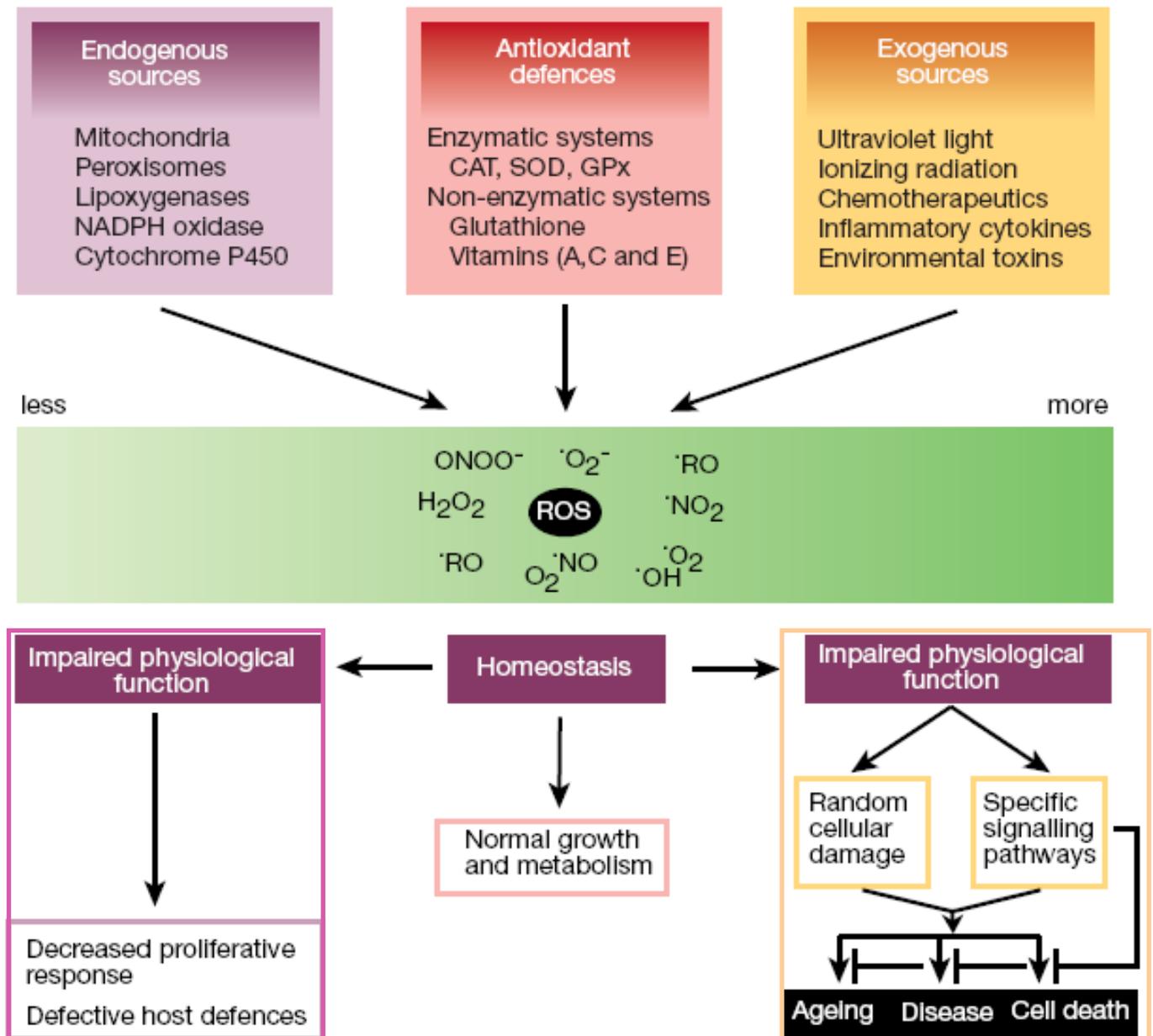


Fig. D. Le concept d'homéostasie appliquée aux radicaux libres.

Cette figure synthétique regroupe les différents mécanismes modifiant la balance pro-oxydants/anti-oxydants. Un excès de ROS (à droite) provoque un état de stress oxydant responsable de dégâts et à long terme du vieillissement. Il ne faut cependant pas perdre de vue le caractère nécessaire des radicaux libres (à gauche), impliqués dans la réponse immunitaire, et intermédiaires indispensables dans la transmission de certains signaux intracellulaires.

*D'après Finkel et Holbroock, 2000*

## - Bibliographie -

- Ames, B. N., Shigenaga, M. K. & Hagen, T. M.** 1993. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 7915-7922.
- Angelier, F. & Chastel, O.** 2006. Age-related breeding performance in long-lived birds: a hormonal perspective. *Journal of Ornithology*, **147**, 68-68.
- Arundell, M., Patel, B. A., Straub, V., Allen, M. C., Janse, C., O'Hare, D., Parker, K., Gard, P. R. & Yeoman, M. S.** 2006. Effects of age on feeding behavior and chemosensory processing in the pond snail, *Lymnaea stagnalis*. *Neurobiology of Aging*, **27**, 1880-1891.
- Barker, D. J. P., Eriksson, J. G., Forsen, T. & Osmond, C.** 2002. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*, **31**, 1235-1239.
- Beckman, K. B. & Ames, B. N.** 1998. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, **78**, 547-581.
- Berlett, B. S. & Stadtman, E. R.** 1997. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 20313-20316.
- Bernstein, E. F. & Uitto, J.** 1996. The effect of photodamage on dermal extracellular matrix. *Clinics in Dermatology*, **14**, 143-151.
- Brakefield, P. M., Gems, D., Cowen, T., Christensen, K., Grubeck-Loebenstein, B., Keller, L., Oeppen, J., Rodriguez-Pena, A., Stazi, M. A., Tatar, M. & Westendorp, R. G. J.** 2005. What are the effects of maternal and pre-adult environments on ageing in humans, and are there lessons from animal models? *Mechanisms of Ageing and Development*, **126**, 431-438.
- Bronikowski, A. M. & Promisiow, D. E. L.** 2005. Testing evolutionary theories of aging in wild populations. *Trends in Ecology & Evolution*, **20**, 271-273.
- Cadenas, E. & Davies, K. J. A.** 2000. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, **29**, 222-230.
- Carey, J. R., Liedo, P., Orozco, D. & Vaupel, J. W.** 1992. Slowing of Mortality-Rates at Older Ages in Large Medfly Cohorts. *Science*, **258**, 457-461.
- Charcot, J.-M.**, 1868 *Leçons sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques*. Paris : Adrien Delahaye.
- Counter, C. M.** 1996. The roles of telomeres and telomerase in cell life span. *Mutation Research-Reviews in Genetic Toxicology*, **366**, 45-63.
- Crimmins, E. M. & Finch, C. E.** 2006. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 498-503.
- Criscuolo, F., Gonzalez-Barroso, M. D., Le Maho, Y., Ricquier, D. & Bouillaud, F.** 2005. Avian uncoupling protein expressed in yeast mitochondria prevents endogenous free

- radical damage. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*, **272**, 803-810.
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M. & Rodriguez, H.** 2002. Free radical-induced damage to DNA: Mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*, **32**, 1102-1115.
- Dowd, J. B. & Goldman, N.** 2006. Do biomarkers of stress mediate the relation between socioeconomic status and health? *Journal of Epidemiology and Community Health*, **60**, 633-639.
- Finch, C. E. & Crimmins, E. M.** 2004. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. *Science*, **305**, 1736-1739.
- Finkel, T.** 2000. Redox-dependent signal transduction. *Febs Letters*, **476**, 52-54.
- Finkel, T. & Holbrook, N. J.** 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, **408**, 239-247.
- Forslund, P. & Part, T.** 1995. Age and Reproduction in Birds - Hypotheses and Tests. *Trends in Ecology & Evolution*, **10**, 374-378.
- Franceschi, C., Bonafe, M. & Valensin, S.** 2000. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine*, **18**, 1717-1720.
- Fukagawa, N. K.** 1999. Aging: Is oxidative stress a marker or is it causal? *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **222**, 293-298.
- Grady, C. L. & Craik, F. I.** 2000. Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*, **10**, 224-231.
- Grotewiel, M. S., Martin, I., Bhandari, P. & Cook-Wiens, E.** 2005. Functional senescence in *Drosophila melanogaster*. *Ageing Research Reviews*, **4**, 372-397.
- Grube, K. & Burkle, A.** 1992. Poly(Adp-Ribose) Polymerase-Activity in Mononuclear Leukocytes of 13 Mammalian-Species Correlates with Species-Specific Life-Span. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**, 11759-11763.
- Hamilton W.D.** 1966 The Moulding of Senescence by Natural Selection. *Journal of Theoretical Biology*, **12**, 12-45.
- Hansford, R. G., Hogue, B. A. & Mildaziene, V.** 1997. Dependence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by rat heart mitochondria on substrate availability and donor age. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **29**, 89-95.
- Harman, D.** 1956. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of gerontology*, **11**, 298-300.
- Harman, D.** 1981. The Aging Process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences*, **78**, 7124-7128.

- Harman, D.** 1991. The Aging Process - Major Risk Factor for Disease and Death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 5360-5363.
- Harman, D.** 1998. Extending functional life span. *Experimental Gerontology*, **33**, 95-112.
- Harman, D.** 2003. The free radical theory of aging. *Antioxidants & Redox Signaling*, **5**, 557-561.
- Hayflick, L.** 1998. How and why we age. *Experimental Gerontology*, **33**, 639-653.
- Hendry, A. P., Morbey, Y. E., Berg, O. K. & Wenburg, J. K.** 2004. Adaptive variation in senescence: reproductive lifespan in a wild salmon population. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, **271**, 259-266.
- Holmes, D. J., Fluckiger, R. & Austad, S. N.** 2001. Comparative biology of aging in birds: an update. *Experimental Gerontology*, **36**, 869-883.
- Holmes, D. J., Thomson, S. L., Wu, J. & Ottinger, M. A.** 2003. Reproductive aging in female birds. *Experimental Gerontology*, **38**, 751-756.
- Imlay, J. & Fridovich, I.** 1991. Assay of metabolic superoxide production in Escherichia coli. *J. Biol. Chem.*, **266**, 6957-6965.
- Jackson, S. H. D., Weale, M. R. & Weale, R. A.** 2003. Biological age - what is it and can it be measured? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **36**, 103-115.
- Jazwinski, S. M.** 1996. Longevity, genes, and aging. *Science*, **273**, 54-59.
- Kaufman, J. M. & Vermeulen, A.** 1997. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*, **11**, 289-309.
- Kirkwood, T. B. L.** 1977. Evolution of Aging. *Nature*, **270**, 301-304.
- Kirkwood, T. B. L.** 2005. Understanding the odd science of aging. *Cell*, **120**, 437-447.
- Kirkwood, T. B. L. & Austad, S. N.** 2000. Why do we age? *Nature*, **408**, 233-238.
- Kirkwood, T. B. L. & Rose, M. R.** 1991. Evolution of Senescence - Late Survival Sacrificed for Reproduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, **332**, 15-24.
- Kirkwood, T. B. L. & Shanley, D. P.** 2005. Food restriction, evolution and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, **126**, 1011-1016.
- Kovacs, T.** 2004. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, **3**, 215-232.
- Lavoie, E. T.** 2005. Avian immunosenescence. *Age*, **27**, 281-285.
- Levine, R. L. & Stadtman, E. R.** 2001. Oxidative modification of proteins during aging. *Experimental Gerontology*, **36**, 1495-1502.

- Lindstrom, J.** 1999. Early development and fitness in birds and mammals. *Trends in Ecology & Evolution*, **14**, 343-348.
- Lozano, G. A.** 1994. Carotenoids, Parasites, and Sexual Selection. *Oikos*, **70**, 309-311.
- Lozano, G. A.** 2001. Carotenoids, immunity, and sexual selection: Comparing apples and oranges? *American Naturalist*, **158**, 200-203.
- Martin, I. & Grotewiel, M. S.** 2006. Oxidative damage and age-related functional declines. *Mechanisms of Ageing and Development*, **127**, 411-423.
- Martinez, D. E.** 1998. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra. *Experimental Gerontology*, **33**, 217-225.
- Masoro, E. J.** 1998. Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. *Experimental Gerontology*, **33**, 61-66.
- Mattson, M. P.** 2008. Hormesis defined. *Ageing Research Reviews Hormesis*, **7**, 1-7.
- Mattson, M. P.** 2008. Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Research Reviews Hormesis*, **7**, 43-48.
- McCord, J. M. & Fridovich, I.** 1969. Superoxide Dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocyprien). *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049-6055.
- Medawar, P.B.** 1952. *An Unsolved Problem of Biology*. London : Lewis
- Metcalf, N. B. & Monaghan, P.** 2001. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends in Ecology & Evolution*, **16**, 254-260.
- Milne, E. M. G.** 2006. When does human ageing begin? *Mechanisms of Ageing and Development*, **127**, 290-297.
- Moller, A. P. & De Lope, F.** 1999. Senescence in a short-lived migratory bird: age-dependent morphology, migration, reproduction and parasitism. *Journal of Animal Ecology*, **68**, 163-171.
- Muller, F. L., Lustgarten, M. S., Jang, Y., Richardson, A. & Van Remmen, H.** 2007. Trends in oxidative aging theories. *Free Radical Biology and Medicine*, **43**, 477-503.
- Nisbet, I. C. T.** 2001. Detecting and measuring senescence in wild birds: experience with long-lived seabirds. *Experimental Gerontology*, **36**, 833-843.
- Nussey, D. H., Kruuk, L. E. B., Donald, A., Fowlie, M. & Clutton-Brock, T. H.** 2006. The rate of senescence in maternal performance increases with early-life fecundity in red deer. *Ecology Letters*, **9**, 1342-1350.
- Nussey, D. H., Kruuk, L. E. B., Morris, A. & Clutton-Brock, T. H.** 2007. Environmental conditions in early life influence ageing rates in a wild population of red deer. *Current Biology*, **17**, R1000-R1001.

- Oeppen, J. & Vaupel, J. W.** 2002. Demography - Broken limits to life expectancy. *Science*, **296**, 1029-+.
- Olshansky, S. J. & Rattan, S. I. S.** 2005. At the heart of aging: Is it metabolic rate or stability? *Biogerontology*, **6**, 291-295.
- Olson, V. A. & Owens, I. P. F.** 1998. Costly sexual signals: are carotenoids rare, risky or required? *Trends in Ecology & Evolution*, **13**, 510-514.
- Parsons, P. A.** 2007. The ecological stress theory of aging and hormesis: an energetic evolutionary model. *Biogerontology*, **8**, 233-242.
- Partridge, L. & Barton, N. H.** 1996. On measuring the rate of ageing. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, **263**, 1365-1371.
- Pearl, R.** 1928 *The Rate of Living*. New York
- Perez-Campo, R., Lopez-Torres, M., Cadenas, S., Rojas, C. & Barja, G.** 1998. The rate of free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach. *Journal of Comparative Physiology B-Biochemical Systemic and Environmental Physiology*, **168**, 149-158.
- Pianka, E. R. & Parker, W. S.** 1975. Age-Specific Reproductive Tactics  
doi:10.1086/283013. *The American Naturalist*, **109**, 453.
- Quetelet, A.** 1835, *Sur l'homme et le développement de ses facultés, ou Essai de physique sociale*. Paris : Bachelier.
- Rattan, S. I. S.** 2008. Hormesis in aging. *Ageing Research Reviews Hormesis*, **7**, 63-78.
- Reid, J. M., Bignal, E. M., Bignal, S., McCracken, D. I. & Monaghan, P.** 2003. Age-specific reproductive performance in red-billed choughs *Pyrrhocorax pyrrhocorax*: patterns and processes in a natural population. *Journal of Animal Ecology*, **72**, 765-776.
- Reznick, D. N., Bryant, M. J., Roff, D., Ghalambor, C. K. & Ghalambor, D. E.** 2004. Effect of extrinsic mortality on the evolution of senescence in guppies. *Nature*, **431**, 1095-1099.
- Ribera-Casado, J. M.** 1999. Ageing and the cardiovascular system. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, **32**, 412-419.
- Rostand J.** 1959. *Carnet d'un biologiste*. Paris : Stock
- Schwarz, K. B.** 1996. Oxidative stress during viral infection: A review. *Free Radical Biology and Medicine*, **21**, 641-649.
- Sgro, C. M. & Partridge, L.** 1999. A delayed wave of death from reproduction in *Drosophila*. *Science*, **286**, 2521-2524.
- Shanley, D. P. & Kirkwood, T. B. L.** 2000. Calorie restriction and aging: A life-history analysis. *Evolution*, **54**, 740-750.

- Sies, H.** 1997. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, **82**, 291-295.
- Simon, A. F., Liang, D. T. & Krantz, D. E.** 2006. Differential decline in behavioral performance of *Drosophila melanogaster* with age. *Mechanisms of Ageing and Development*, **127**, 647-651.
- Sohal, R. S., Agarwal, S. & Sohal, B. H.** 1995. Oxidative Stress and Aging in the Mongolian Gerbil (*Meriones-Unguiculatus*). *Mechanisms of Ageing and Development*, **81**, 15-25.
- Sohal, R. S., Svensson, I. & Brunk, U. T.** 1990. Hydrogen-Peroxide Production by Liver-Mitochondria in Different Species. *Mechanisms of Ageing and Development*, **53**, 209-215.
- Sohal, R. S. & Weindruch, R.** 1996. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, **273**, 59-63.
- Stearns, S.C.** 1992. *The evolution of life history*. Oxford: Oxford University Press.
- Swift, J.** 1706. *Pensées sur divers sujets moraux et divertissants*.
- Terman, A. & Brunk, U. T.** 2004. Lipofuscin. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **36**, 1400-1404.
- Torres, R. & Velando, A.** 2007. Male reproductive senescence: the price of immune-induced oxidative damage on sexual attractiveness in the blue-footed booby. *Journal of Animal Ecology*, **76**, 1161-1168.
- Turrens, J. F.** 2003. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Journal of Physiology-London*, **552**, 335-344.
- Varadarajan, S., Yatin, S., Aksenova, M. & Butterfield, D. A.** 2000. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *Journal of Structural Biology*, **130**, 184-208.
- Veenema, H. C., Spruijt, B. M., Gispen, W. H. & VanHooff, J.** 1997. Aging, dominance history, and social behavior in Java-monkeys (*Macaca fascicularis*). *Neurobiology of Aging*, **18**, 509-515.
- Weladji, R. B., Myserud, A., Holand, O. & Lenvik, D.** 2002. Age-related reproductive effort in reindeer (*Rangifer tarandus*): evidence of senescence. *Oecologia*, **131**, 79-82.
- Williams, G. C.** 1957. Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution*, **11**, 398-411
- Williams, G. C.** 1966. Natural Selection, the Costs of Reproduction, and a Refinement of Lack's Principle. *The American Naturalist*, **100**, 687-690.
- Wright, M. E., Virtamo, J., Hartman, A. M., Pietinen, P., Edwards, B. K., Taylor, P. R., Huttunen, J. K. & Albanes, D.** 2007. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. *Cancer*, **109**, 891-898.
-

---

**Programme sur le vieillissement de l'organisation mondiale de la santé :**

<http://www.who.int/topics/ageing/en/>

**Programme sur le vieillissement des nations unies :**

<http://www.un.org/esa/socdev/ageing/>