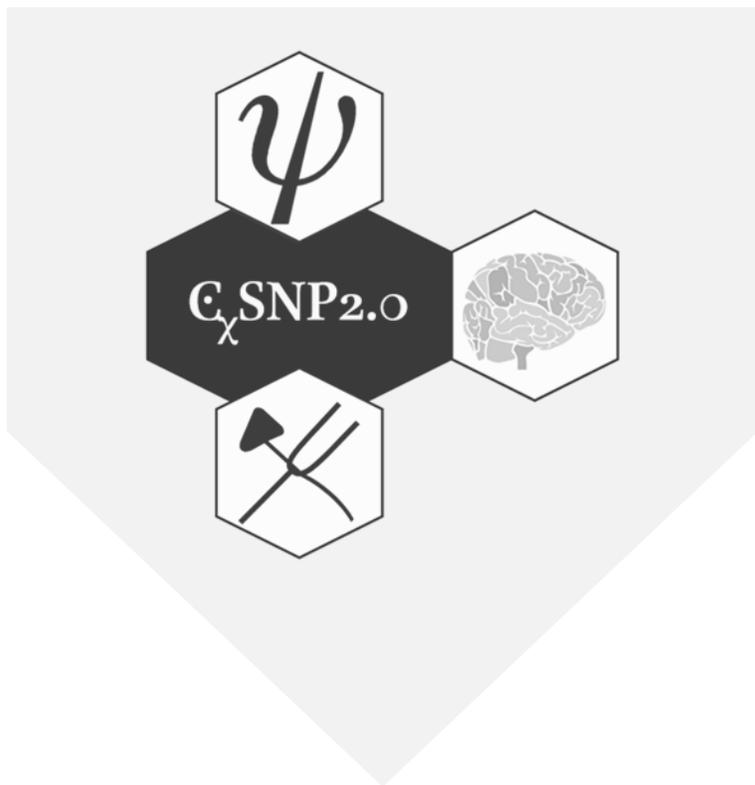




Idée générale – plan



1.0 → 2.0

**Reformuler la neuropsychiatrie
en utilisant le formalisme des
sciences de la complexité**

Formulation systémique des heuristiques pour la pathologie du sujet âgé

- › **Rappels**
Processus génératif (PG) anormal (syndrome)
Processus transformatif (PT) morbide
Sélection stabilisatrice et maladies rares
- › **Mais toutes les maladies ne sont pas rares ...**
La sénescence comme PT normal
- › **Probabilité d'observation et effets de la sélection stabilisatrice**
→ (Re)re-définition de la normalité
- › **Etude de cas : le syndrome bradykineto-rigide**
→ Maladie rare
→ vs maladie de Parkinson

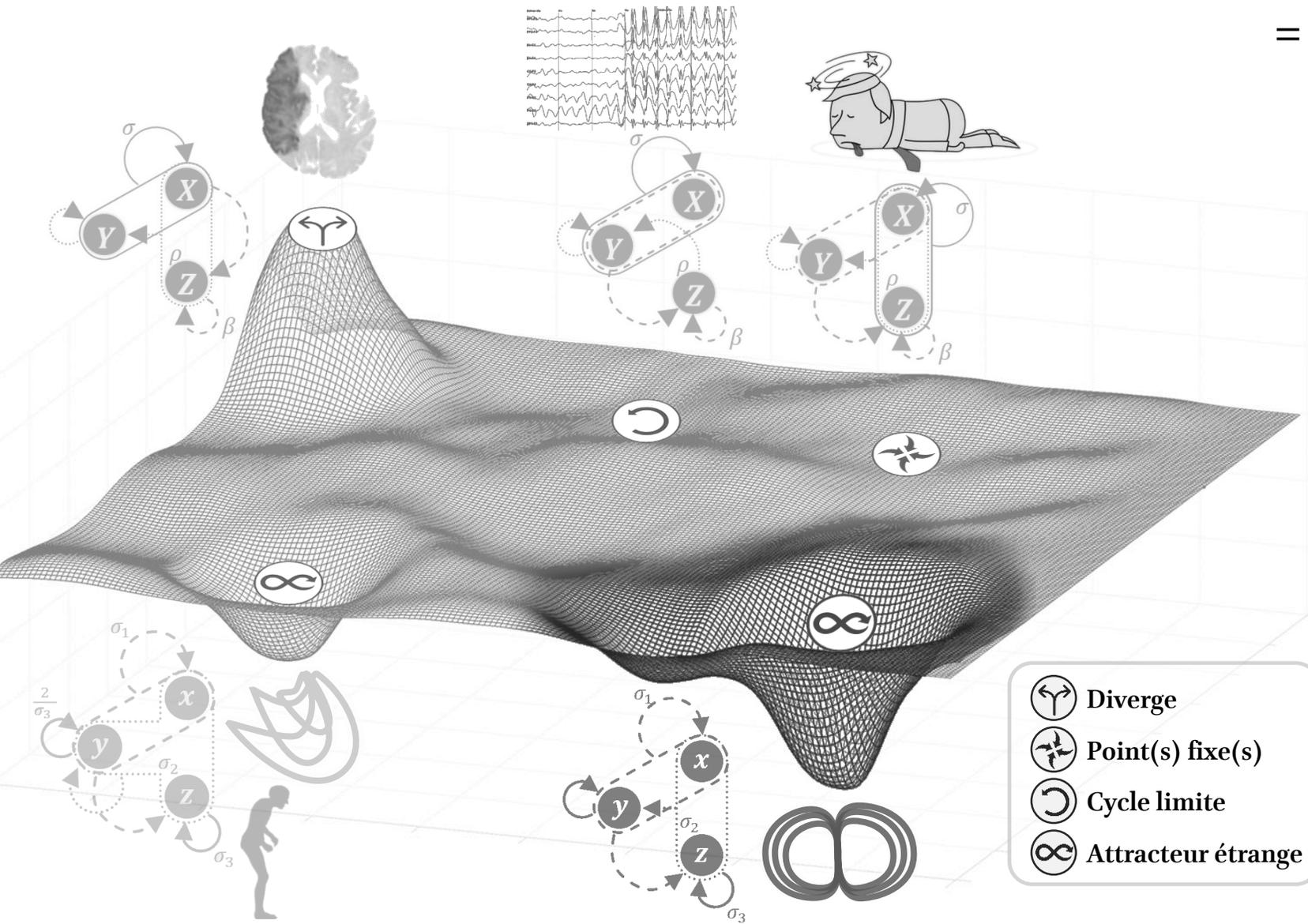


Syndrome ← dysfonctionnement d'un système

= Processus génératif
différent du PG 'normal'

= Régime stationnaire différent de la
'norme'

Syndrome \approx espèce naturelle





Processus transformatif : changement de PG

Décrire le changement comme un nouveau type de processus = processus transformatif (PT)
Processus qui transforme un PG existant en un autre (Δ PG)

$$PT(PG) \rightarrow \Delta PG$$

Exemple de PT :

- Développement, croissance, maturation
- Apprentissage, mémorisation

PT morbides

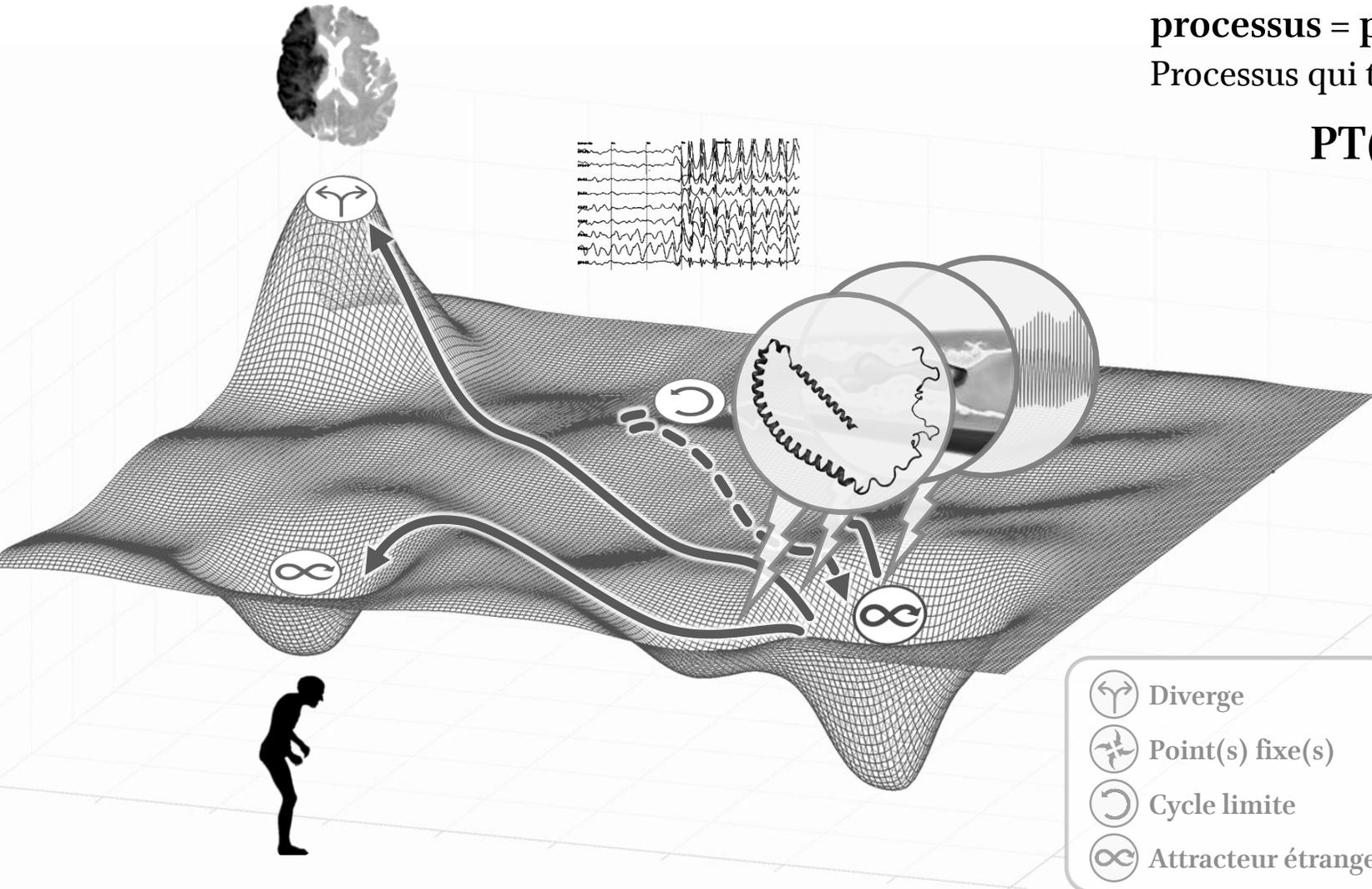
Survenu chez l'adulte
(maturité reproductive)

+

Impact reproductif



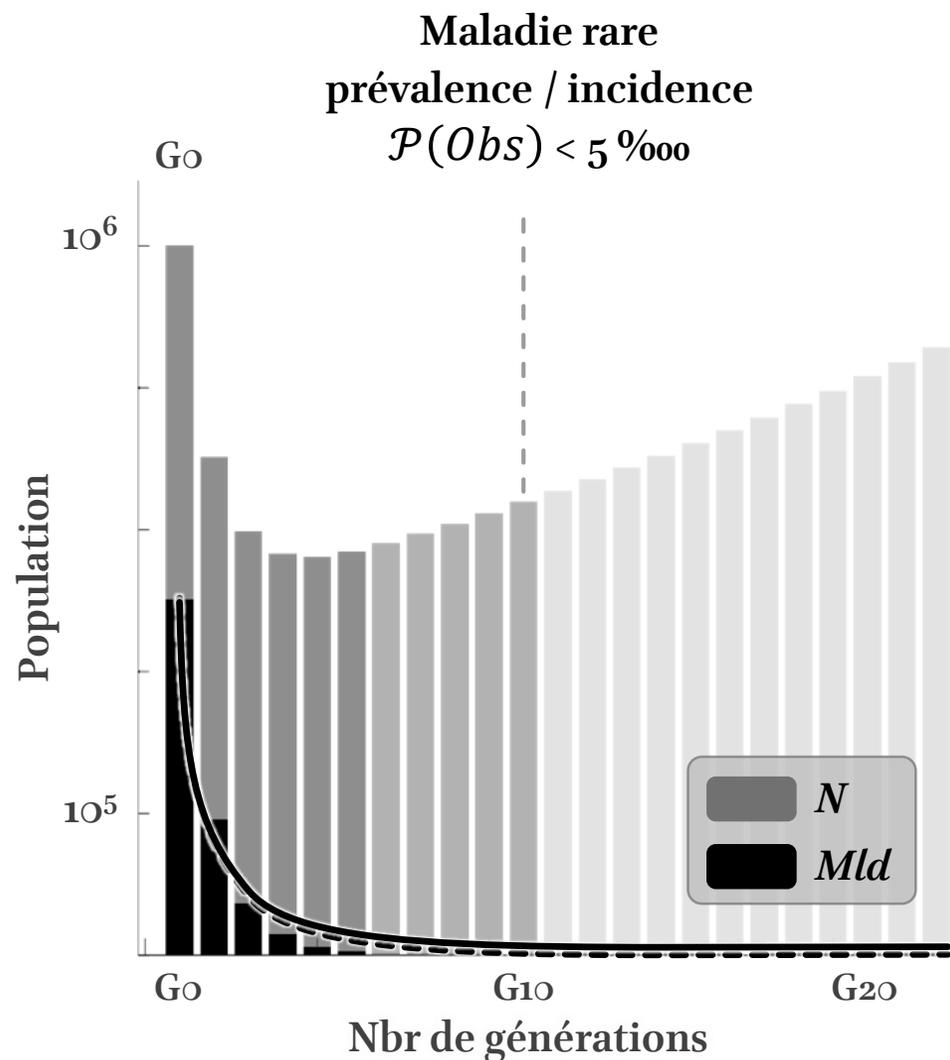
Heuristiques de rareté



-  Diverge
-  Point(s) fixe(s)
-  Cycle limite
-  Attracteur étrange



Effet de la sélection stabilisatrice



Définition de la norme

(effet normatif de la sélection stabilisatrice
– adulte maturité reproductive)

Incidence des cas
de novo (‰)

Incidence
endémique (‰)

Taux de
fécondité relative

$$I_N = I_T \cdot (1 - \tau_{FR})$$

Proportion de
cas *de novo*

$$\equiv r_{N/T} = \frac{I_N}{I_T} = 1 - \tau_{FR}$$

Survenue à maturité & \searrow de la fécondité
→ PT (maladie) rare



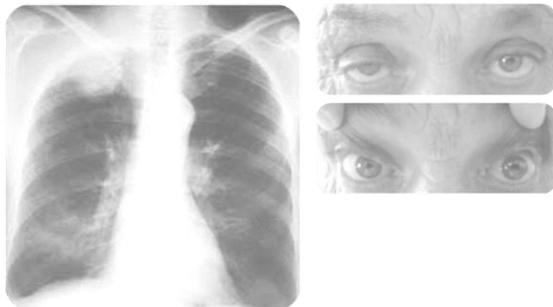
Heuristiques de rareté

Ont permis de découvrir des maladies



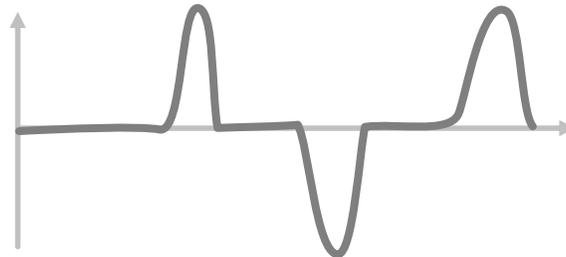
Heuristique du syndrome rare

Rare > commun
Pour la reconnaissance typologique
(Sd de Pancoast-Tobias)



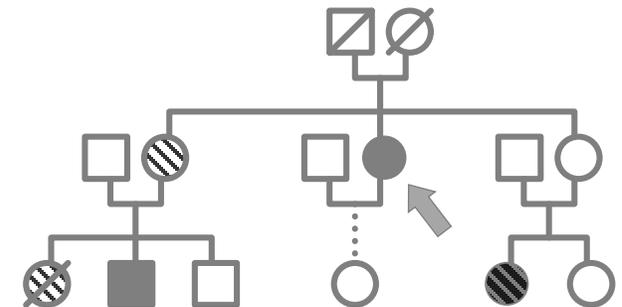
Heuristique longitudinale

1 patient = 1 phénotype
Pas/peu de recours à la survenue d'autres pathologies (comorbidité p.ex.)



Heuristique d'agrégation familiale

Cas dans familles multiplexes
= 1 phénotype
(même cause > ressemblance)





Mais toutes les maladies ne sont pas rares !

Exemple de la 'maladie' de Parkinson (MPk)

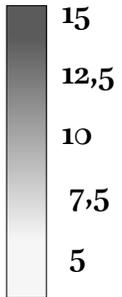
France
175 000 personnes
traitées pour MPk (2020)

Population totale

→ Incidence (annuelle) MPk ~ 3,6 ‰

→ Prévalence MPk ~ 29 ‰

ASP (‰)



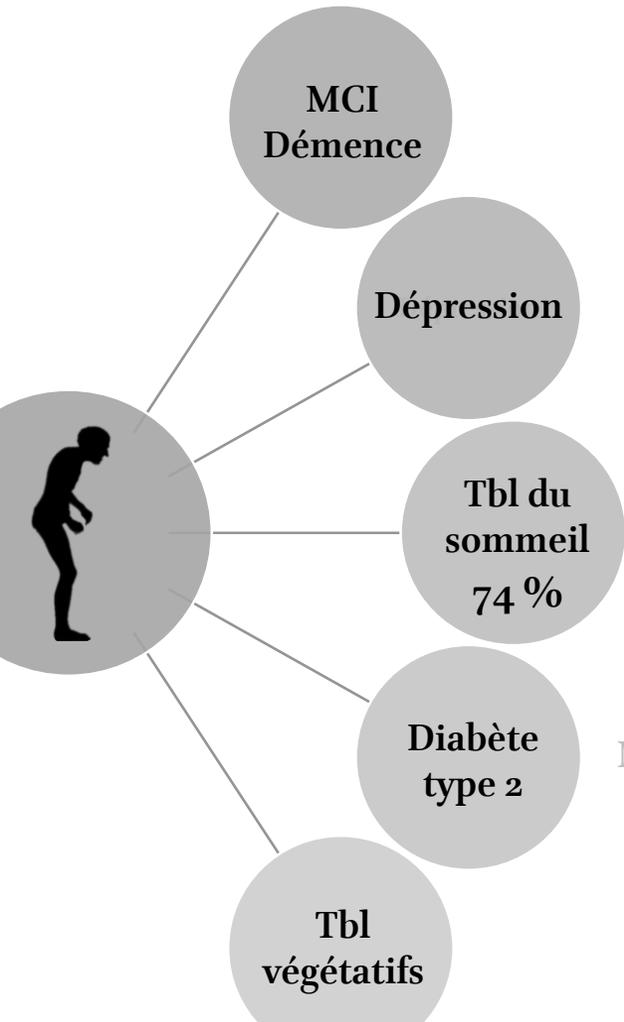
Prévalence
normalisée selon
l'âge (2019)

Mais prévalence vie entière
LTP = 670 ‰ [601 – 743]_{IC95%} !

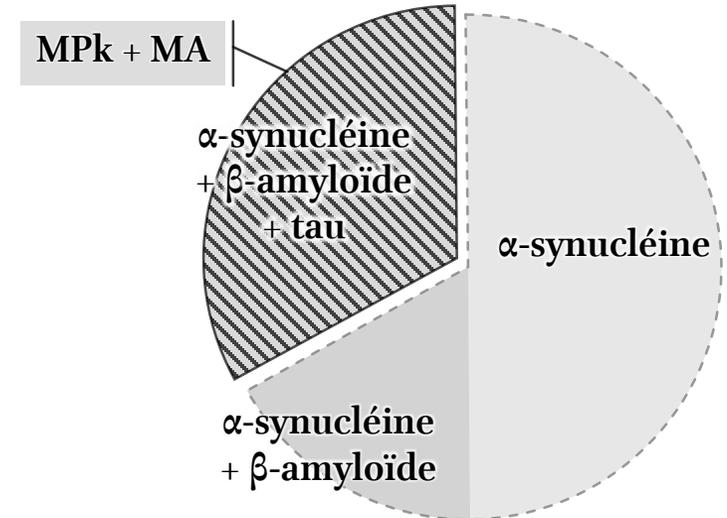
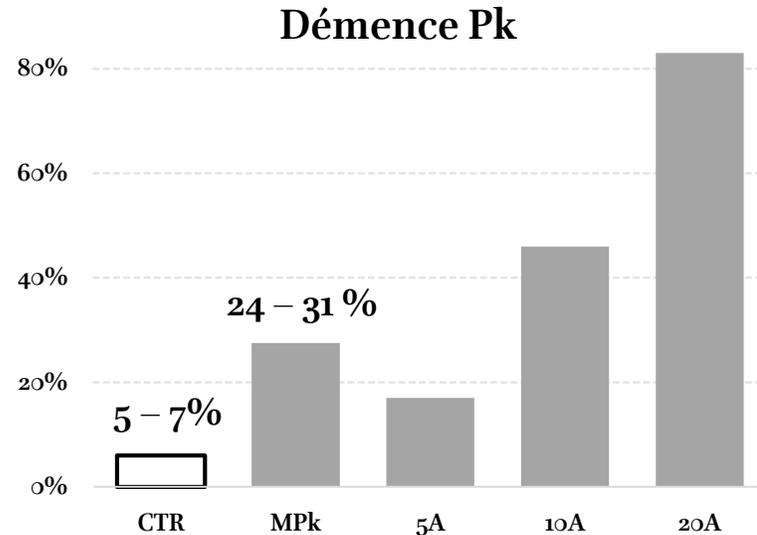
Maladie rare
prévalence / incidence
 $\mathcal{P}(Obs) < 5 ‰$



Et donc se mélangent (polymorbidité) !



MPk $\begin{matrix} \xrightarrow{+63\%} \\ \xleftarrow{+23\%} \end{matrix}$ DT2



Le modèle phénotypique est-il faux ?

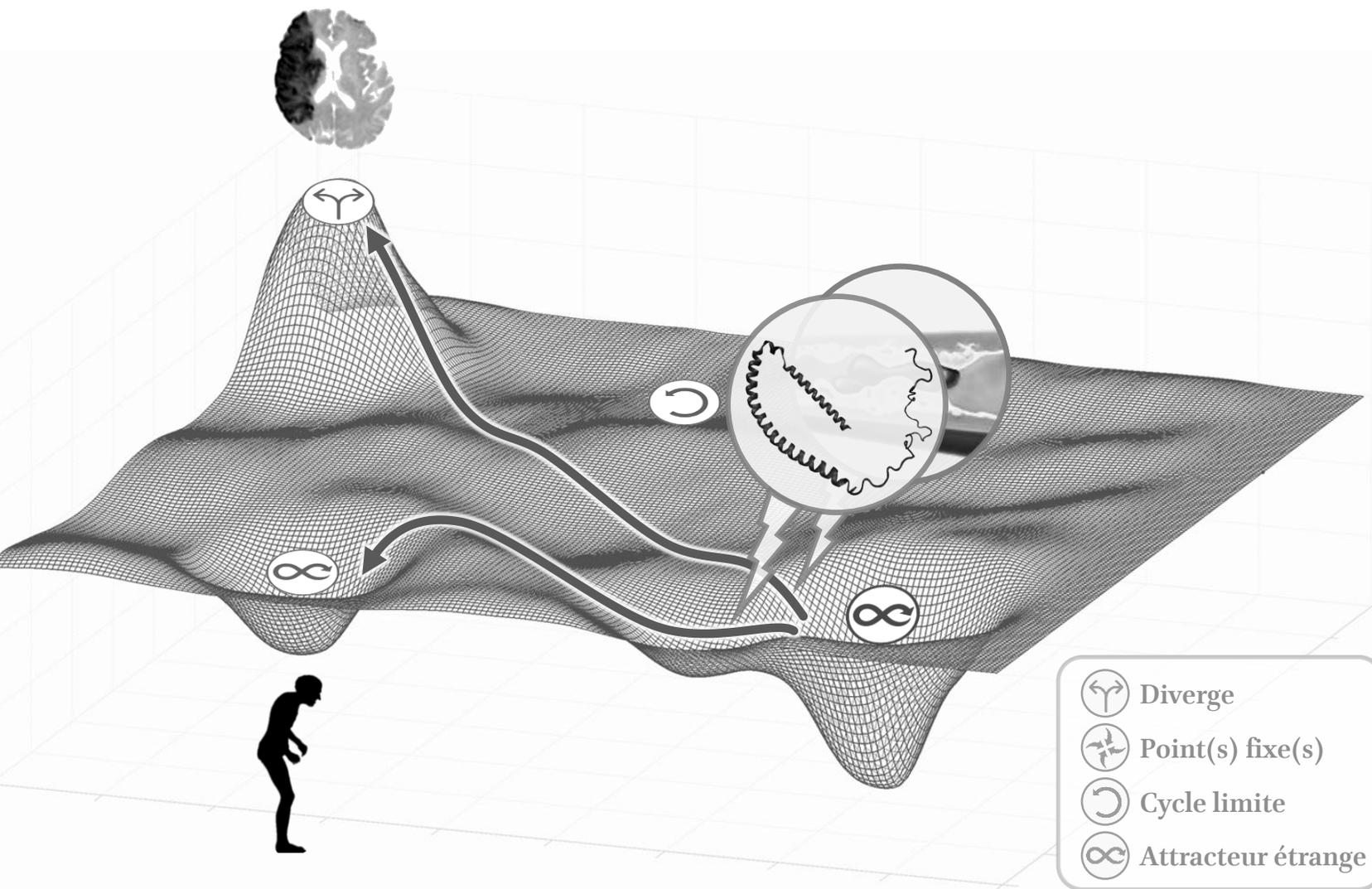
Faut-il préférer les dimensions ?

Phénotype \neq maladie !

... et tous les processus transformatifs ne sont pas sous pression de sélection



PT pathogène 'normal' : la sénescence

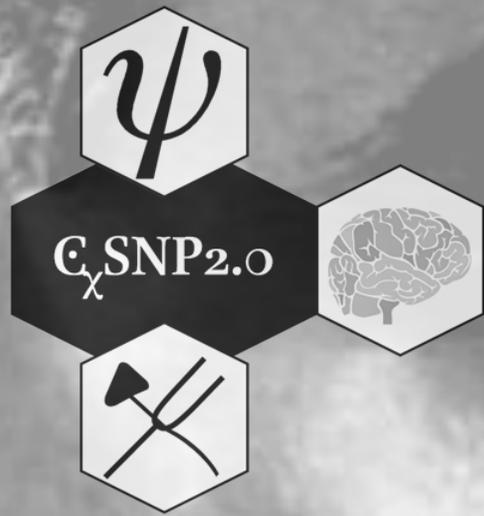


PT de sénescence

Survenu chez le sujet âgé



Pathologies fréquentes



*For a biologist the
alternative to thinking
in evolutionary terms is
not to think at all.*

Théories de la sénescence

La vie, le sexe et la mort

*Pour un biologiste, l'alternative à la
réflexion en termes d'évolution est de
ne pas réfléchir du tout.*

Peter Medawar (1915 – 1987)



C'est quoi la sénescence ?

La sénescence est un processus transformatif 'normal' même s'il favorise l'émergence de pathologies conduisant à la mort de l'individu...

... mais à la survie de l'espèce

J'utiliserai le mot 'sénescence' pour désigner un vieillissement accompagné du déclin des facultés corporelles, des sensibilités et des énergies que le vieillissement implique familièrement.

Peter Medawar *'An unsolved problem of biology'* (1951)

Gérontologie

- Mort naturelle (ou intrinsèque) et longévité - Pourquoi ?
- Théories du rythme de vie
 - › Mais pas d'impossibilité biologique
- Théories évolutionnistes
 - › Une caractéristique d'espèce résulte d'un compromis
 - › Théorie du soma jetable et stratégie de reproduction
- Longévité humaine 'anomale'
- Quand commence la sénescence, quand ressent-on les premiers effets ?

vs

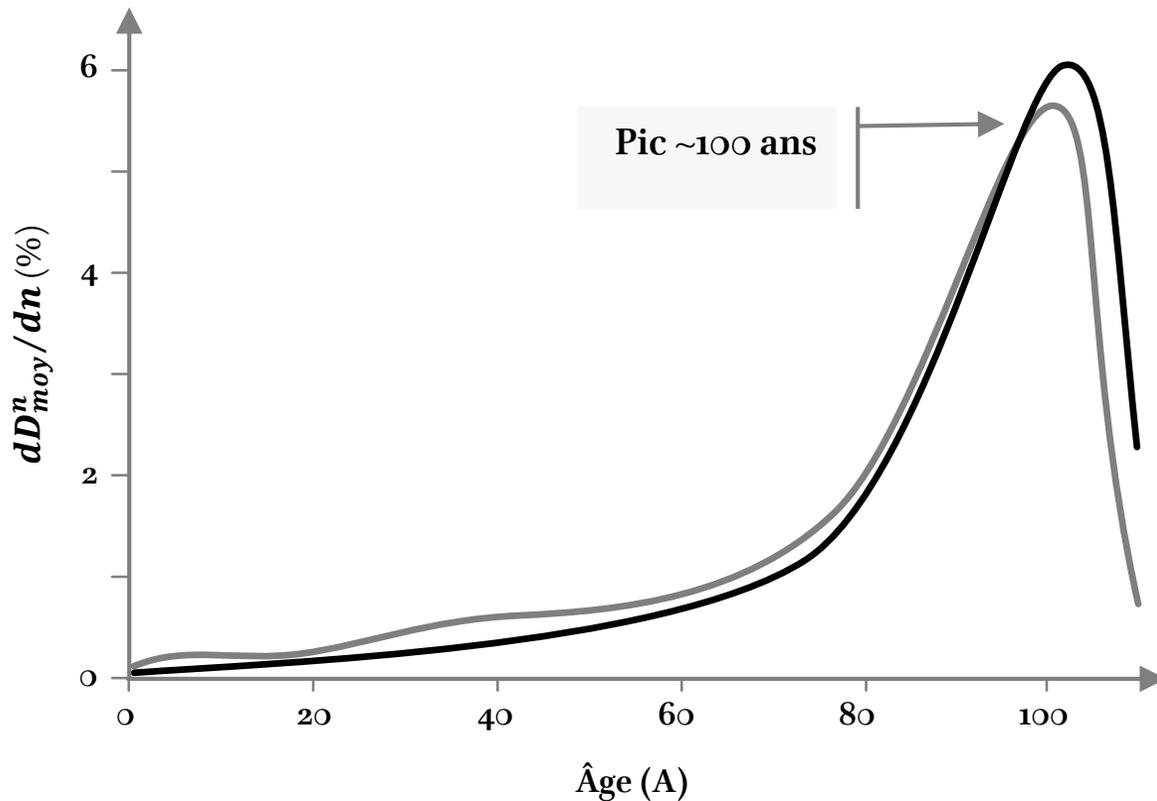
Gériatrie

- Sénescence pathologique ?
- Sénescence accélérée
- Sénescence inhomogène (mono-organe)



Mort intrinsèque et longévité

Gains de survie en fonction de l'âge au tournant du siècle



Mort naturelle \neq précoce (accident, maladie, prédation)
Sénescence = mort naturelle (ou intrinsèque)

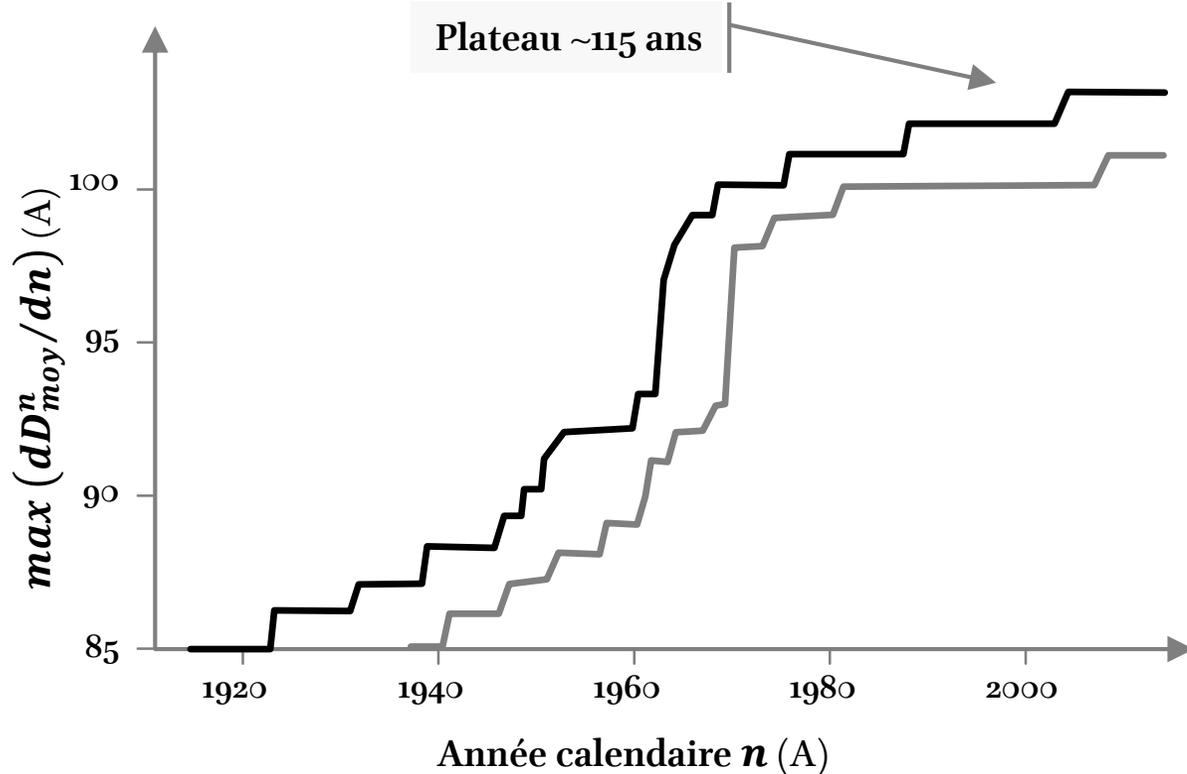
- Espérance de vie ('*life expectancy*') : D_{moy}
 D_{moy} ou durée de vie moyenne de la population
= mort intrinsèque + extrinsèque
- Longévité – L = durée de vie maximale ('*life span*')
 $\lim_{n \rightarrow \infty} D_{moy}^n = L$, i.e. mort intrinsèque
(n = année calendaire ; suppose réduction // mort extrinsèque –
amélioration condition vie + traitement maladies)

Comment la mesurer ?



Longévité caractéristique de l'espèce ♀♂

Evolution des gains d'espérance de vie



L caractéristique d'espèce – qu'en est-il pour l'♀♂

- Gain d'espérance de vie par tranche d'âge
 $L \rightarrow 115-120$ ans
- Perte de résilience \approx durée de récupération post stress (maladie) : 2 S à 40 A, 6 S à 80 A, $\rightarrow \infty$ à 120-150 A
 $L \rightarrow 120-150$ ans

Pour simplifier disons

110 – 120 ans

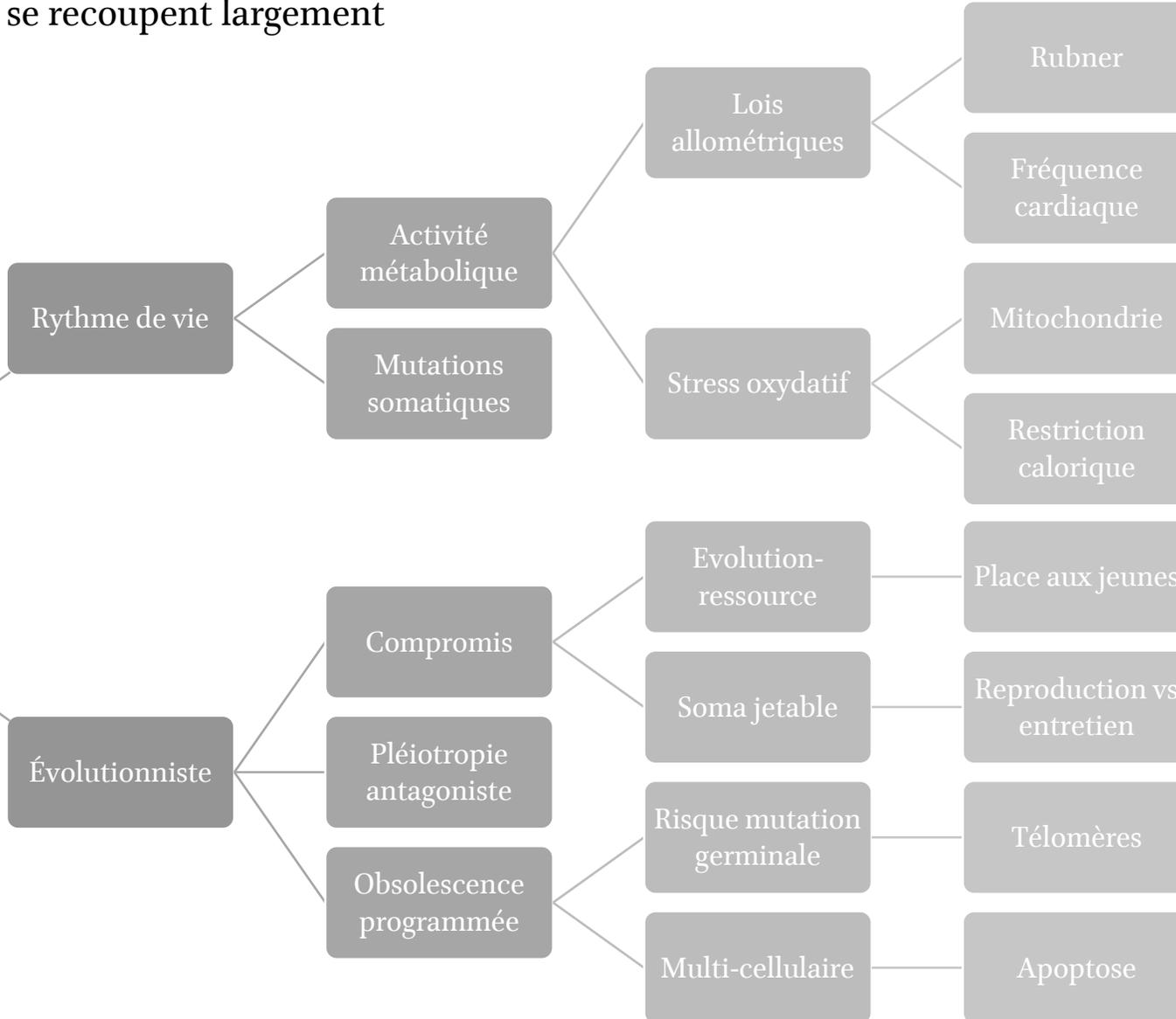
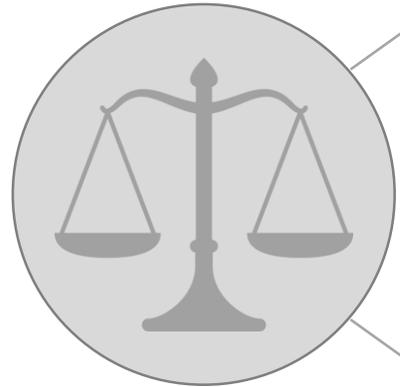
Mais pourquoi meurt-on ?

Les CAS ne sont pas si optimisés que cela 😊



Deux familles de théories de la sénescence

Mais qui se recoupent largement



Possibilité / coût de l'entretien, réparation de l'usure et de l'accumulation des déchets

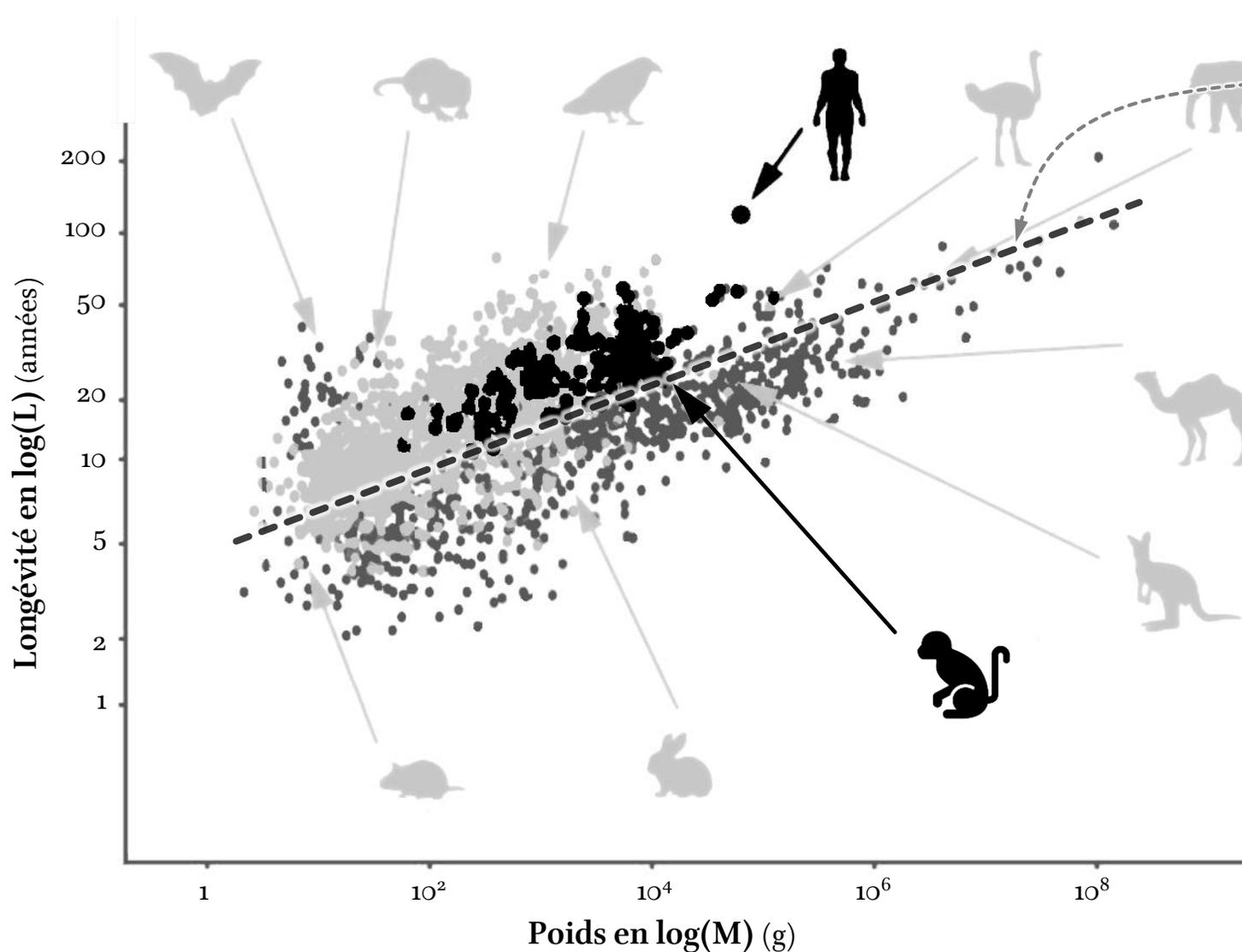
Allocation des ressources sous pression de sélection

Compromis énergétiques et fonctionnels entre le développement, la croissance, la reproduction, la réparation, le transfert et la survie

Sélection sur ... la reproduction
→ **Soma jetable**



Théories du 'rythme de vie' / 'quantité de vie'



Relations allométriques

$$L \propto M^{1/4}$$

Loi de Kleiber (1930)

$$\dot{Q} \propto M^{3/4}$$

Métabolisme \dot{Q} est proportionnel à M

$$\Rightarrow L \propto \dot{Q}^{1/3}$$

Longévité (L) est proportionnelle à \dot{Q}
 \propto Loi de Rubner (1908)

'Qq soit espèce (endotherme), 1g de tissu dépense en moyenne à peu près la même quantité d'énergie avant de mourir' (Speakman, 2005)

Théorie du 'rythme de vie' (*Rate-of-living theory* – Pearl 1928) : 'vivre vite et mourir jeune'

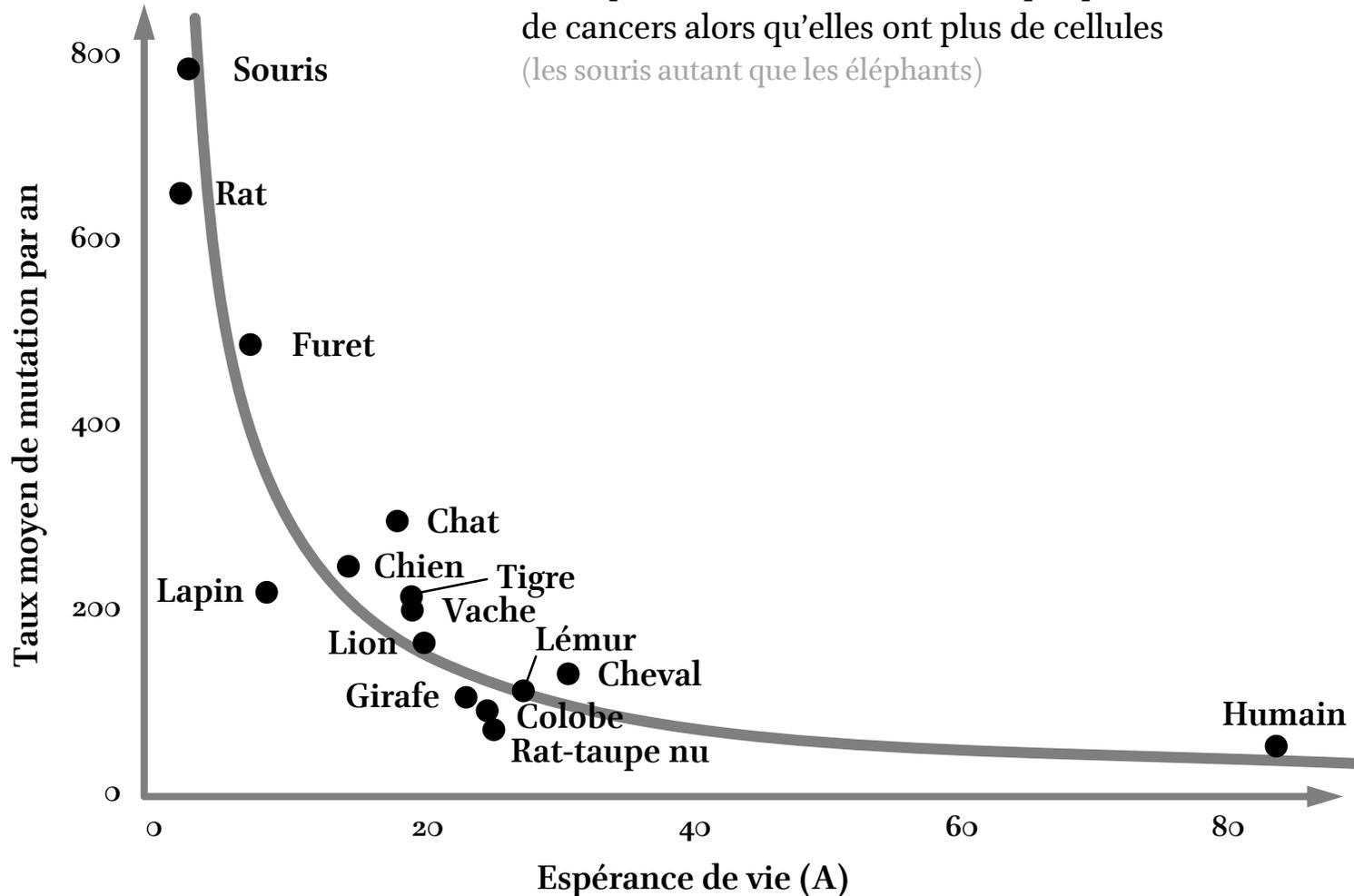
- **Stress oxydatif** (mitochondrie, réduction calorique théorie radicalaire)
- Accumulation de **mutations somatiques**
- Evacuation des **déchets** (toxiques)



Une nécessité biologique ?

Paradoxe de Peto :

Les espèces volumineuses ne font pas plus de cancers alors qu'elles ont plus de cellules
(les souris autant que les éléphants)



Parce que les espèces vivant plus longtemps accumulent des mutations moins rapidement

Même corrélation quelque soit le types de mutations
(indel, substitutions de désamination ou d'oxydation, insertions-délétions, mutations mitochondrial...)

→ Pas 1 seule voie de réparation de l'ADN

Fin de vie avec le même nombre de mutations somatiques

(+ compensation avec mutation germinale pour préserver l'évolutivité)

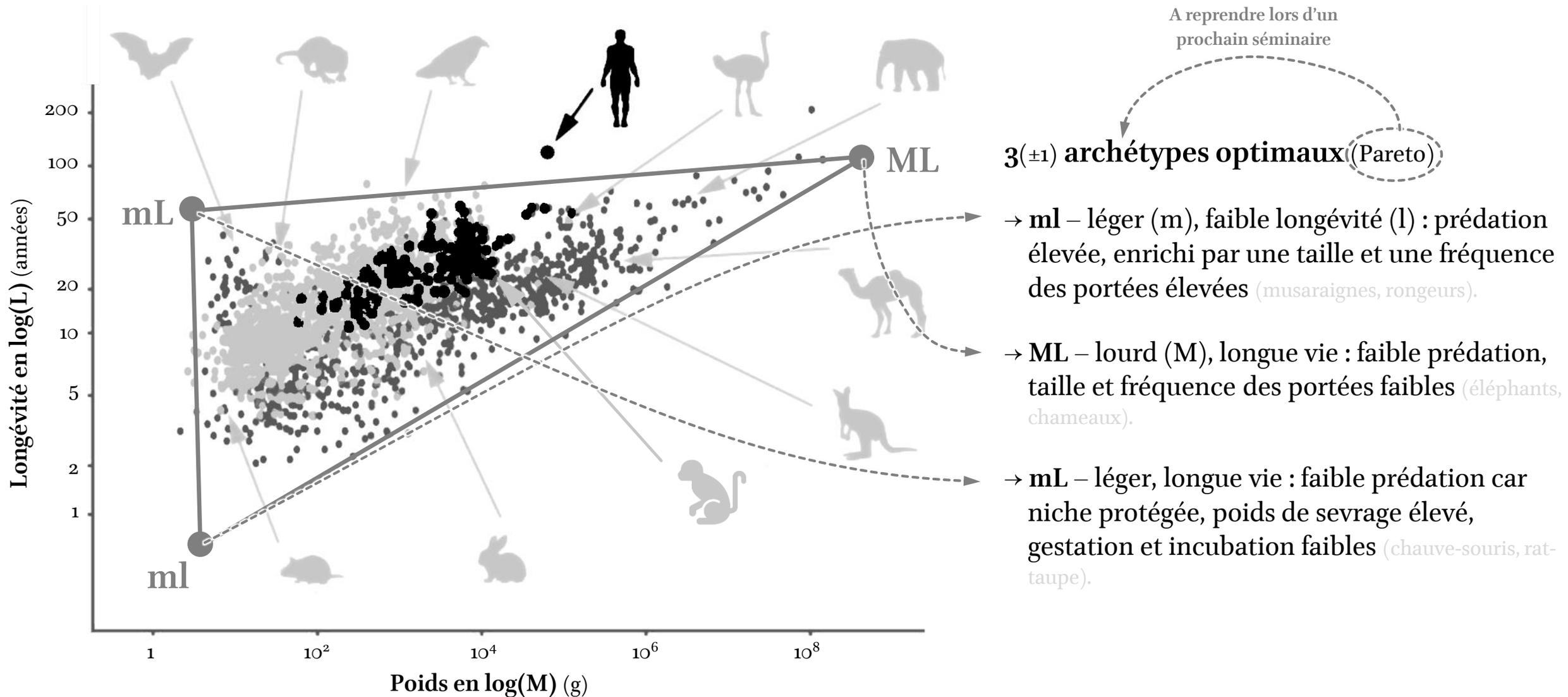


Pas une impossibilité biologique

Un compromis évolutif ?

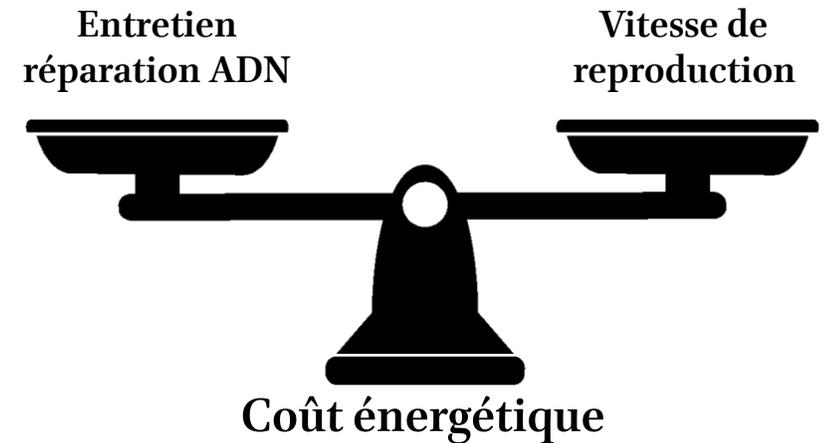
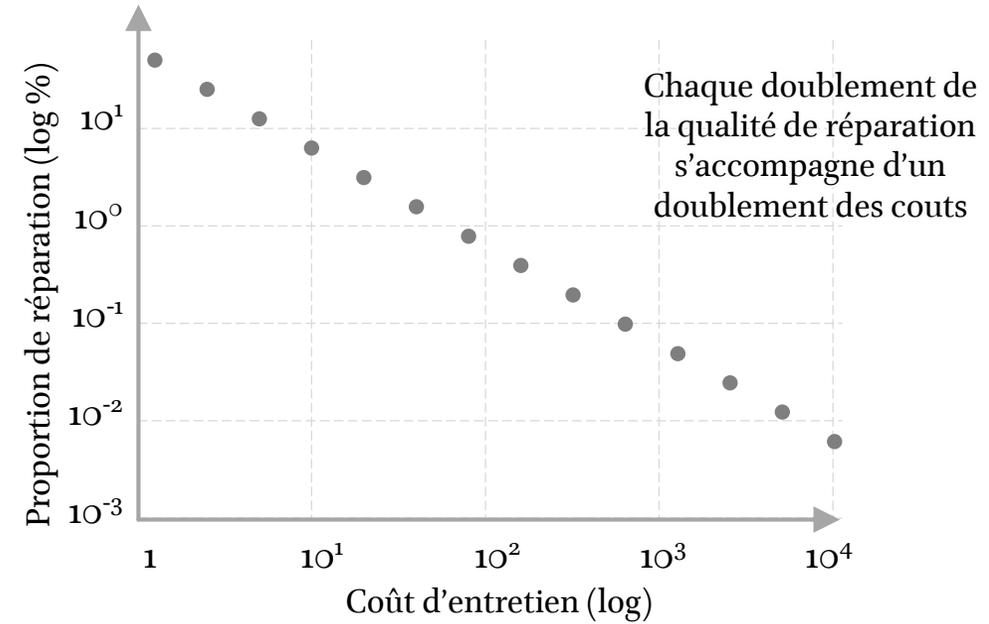
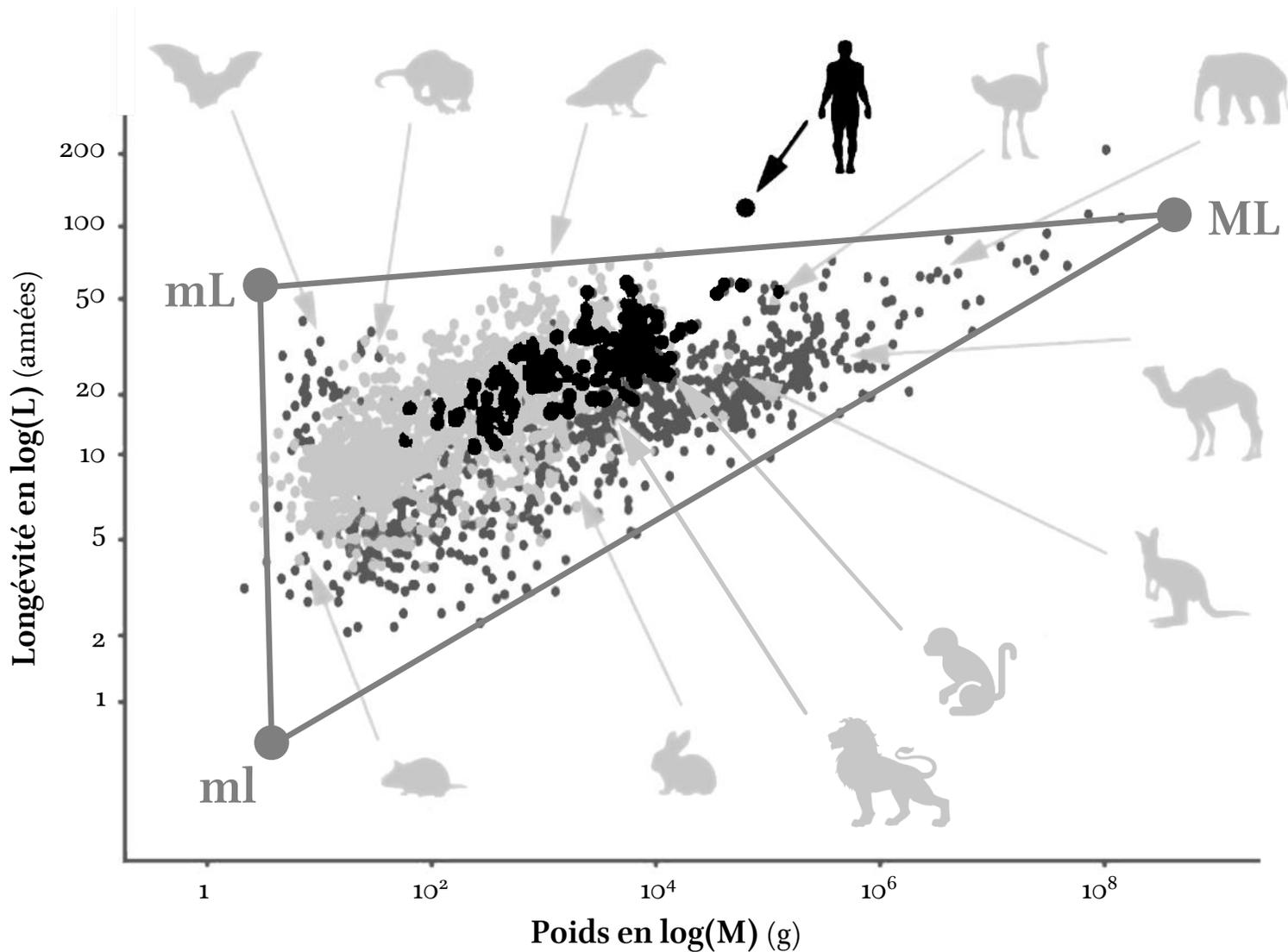


Théorie du compromis évolutif



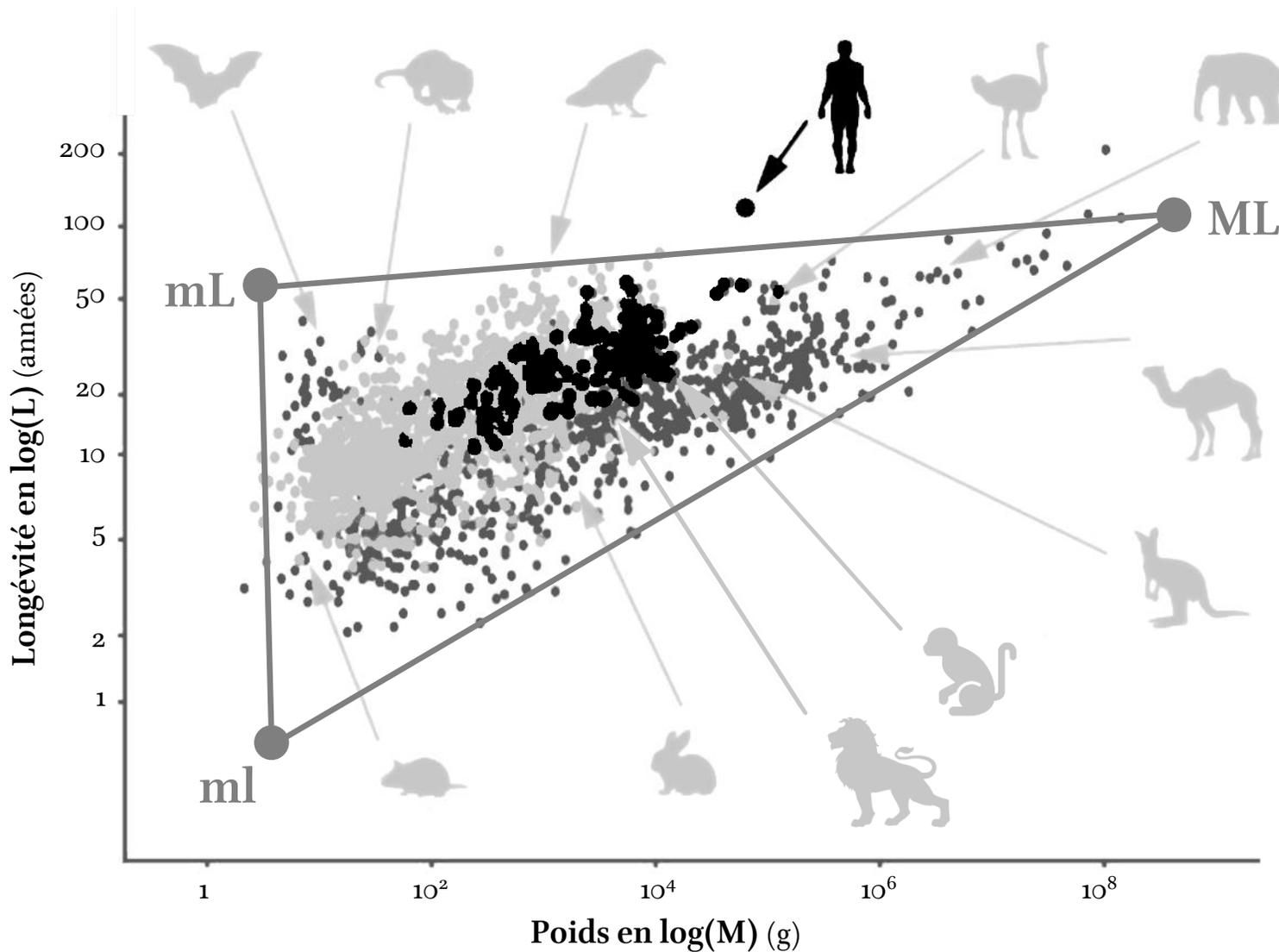


Compromis reproduction/entretien

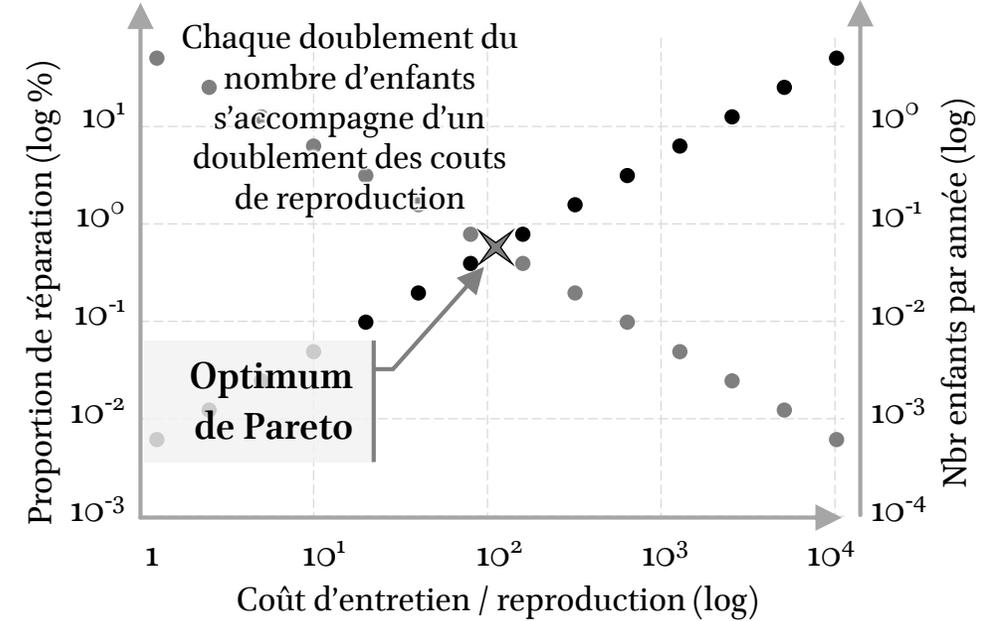




Compromis reproduction/entretien



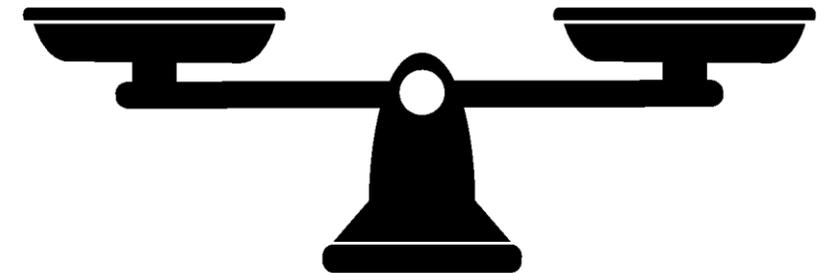
Théorie du soma jetable



Entretien
réparation ADN

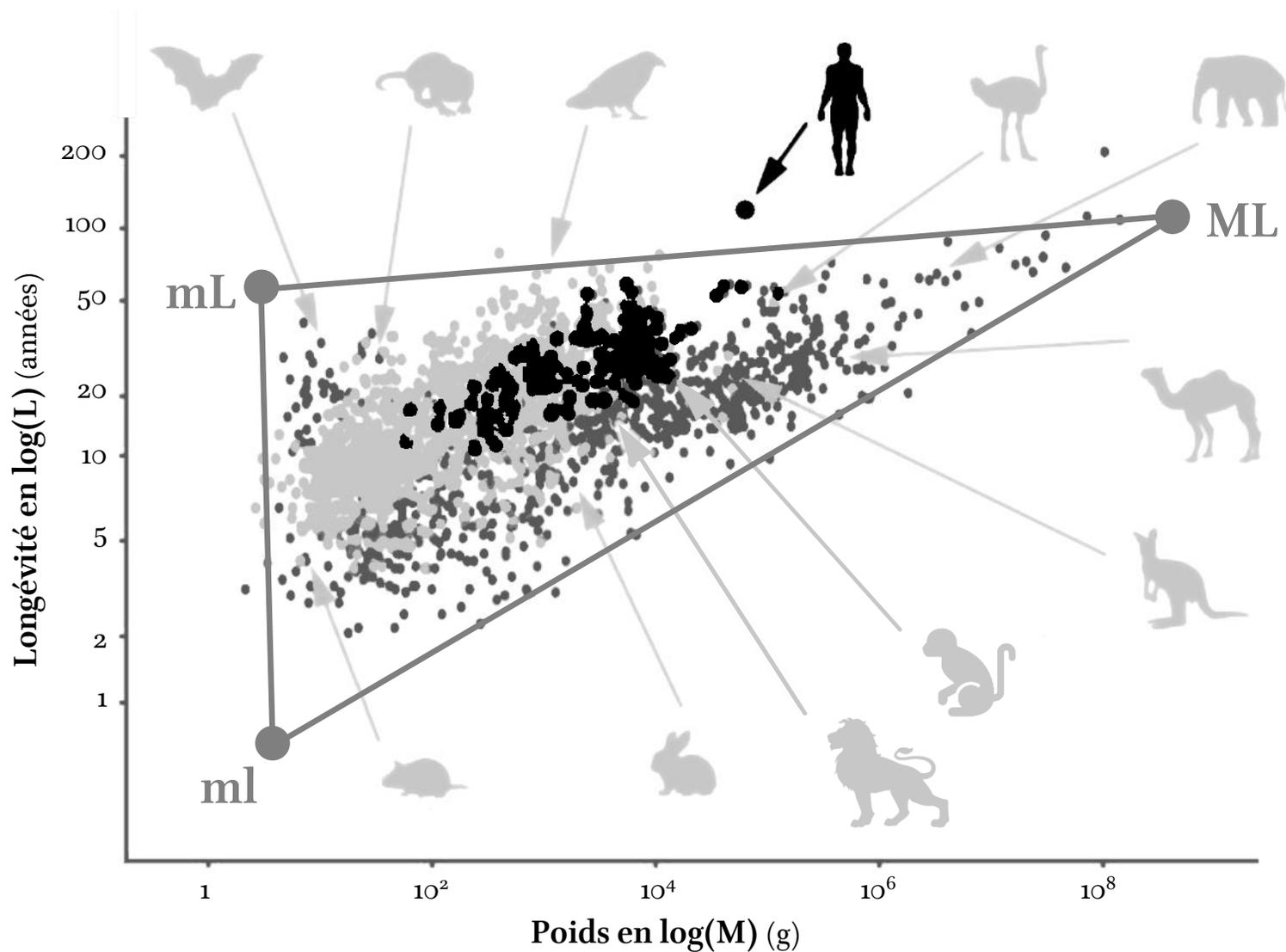
Vitesse de
reproduction

Coût énergétique





Les humains mettent en défaut la théorie



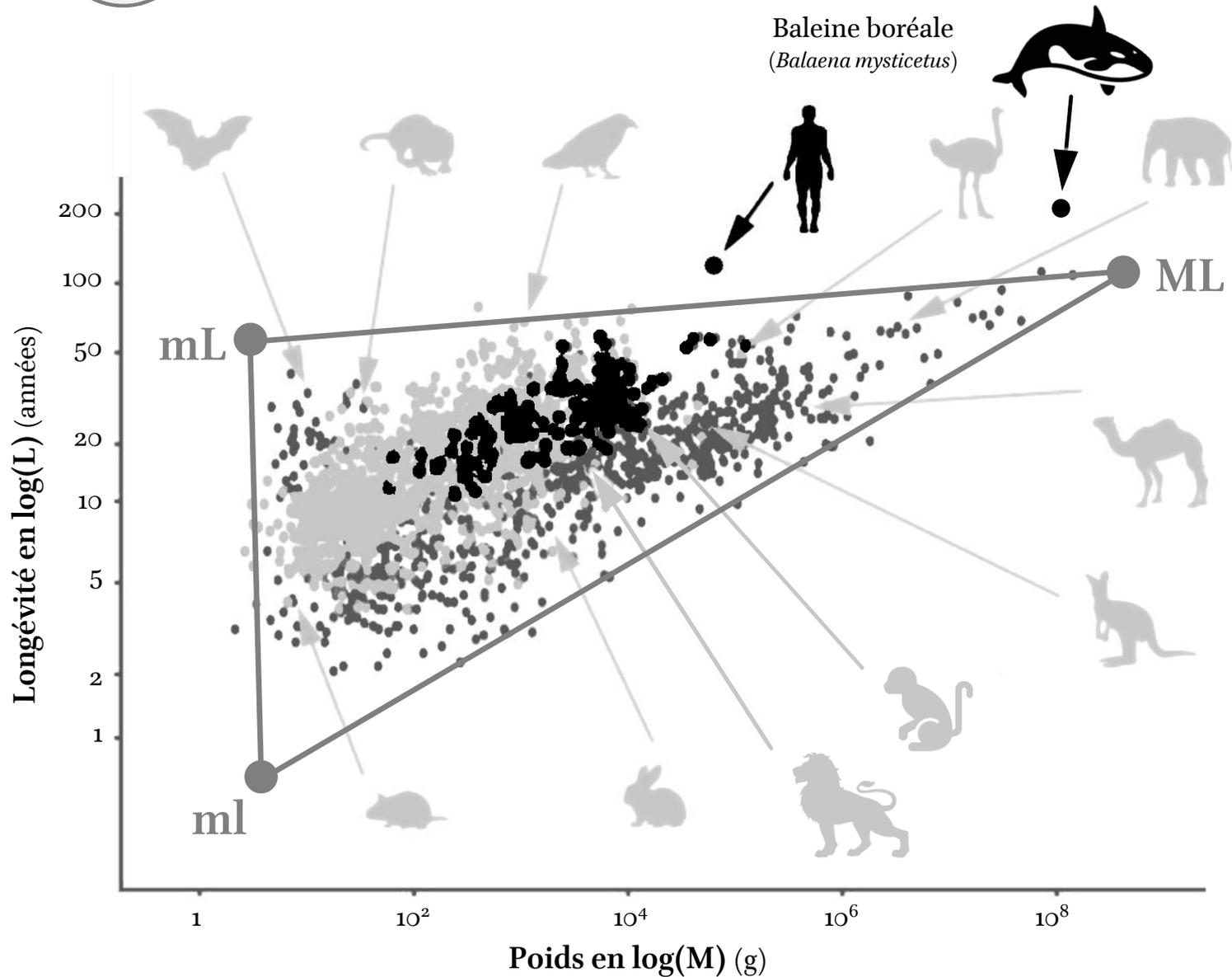
L'espèce humaine est-elle une anomalie ?

(hors optimum de Pareto)

(Mais elle n'est pas la seule)



Compromis coût interne/contraintes externes



Stratégie reproductive

Ménopause – produit d'un compromis

- Que humain et certaines baleines
- Risque accouchement (taille tête - néoténie)
- Soins parentaux vis à vis enfants déjà nés

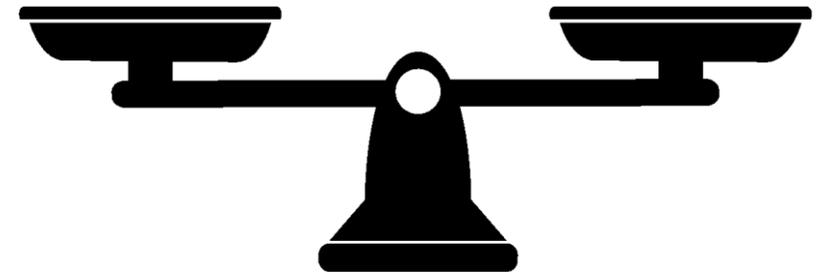
⇒ Ménopause (51 ± 4 ans) n'est pas un marqueur de sénescence, au contraire !

Coût

- Croissance
- Reproduction
- Soins parentaux
- Entretien réparation ADN

Contraintes du macro-système

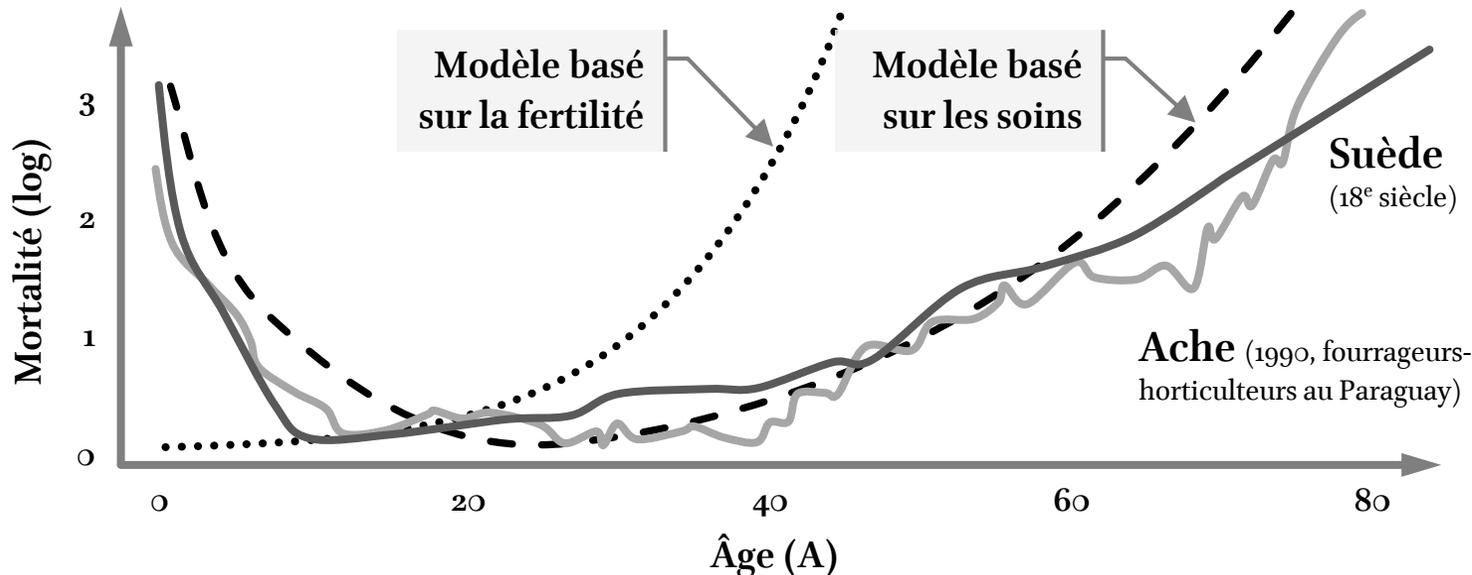
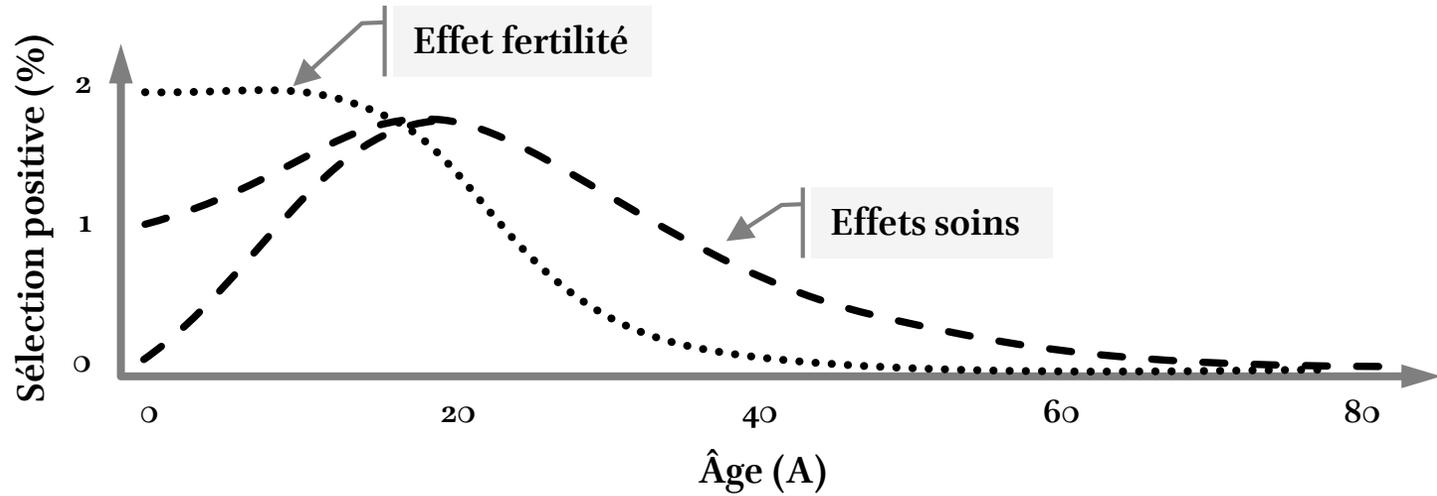
- Prédation
- Accès aux ressources



Stratégie reproductive



Ménopause et sénescence retardée... jusque où ?



Optimiser progéniture sexuellement mature

- Parents flux de ressources transférées à la progéniture = soins
- Moins coûteux de perdre enfant bas âge que proche de procréation
- Libère des moyens pour les enfants les plus adaptés

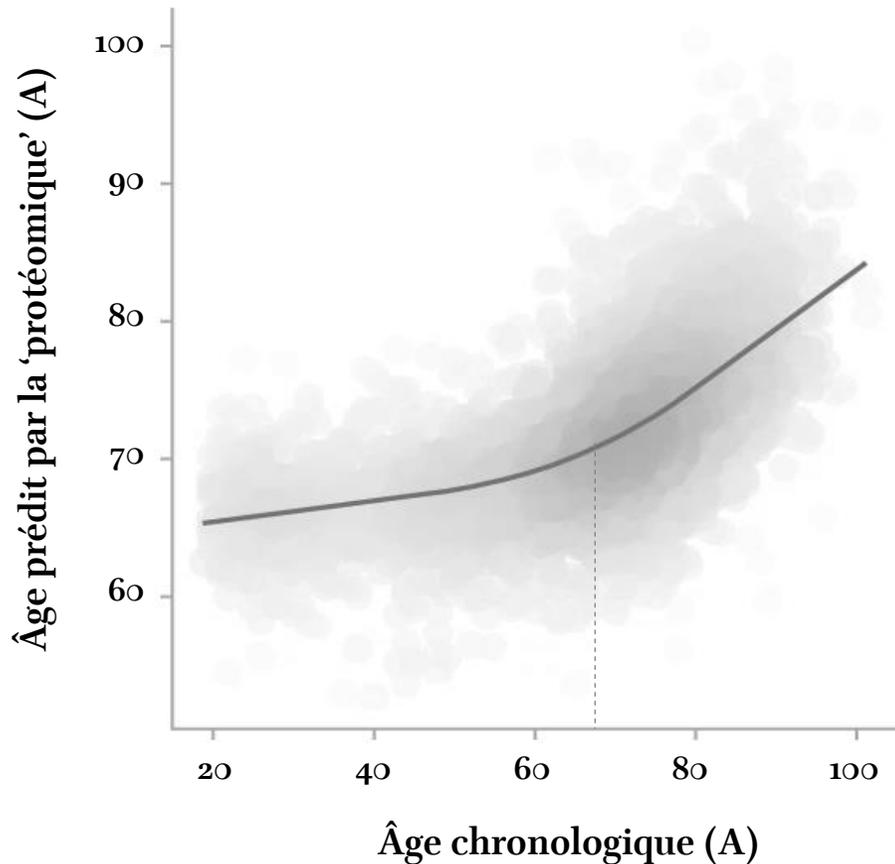
C'est la période de soins parentaux et non la période reproductive qui façonne la sénescence chez les espèces sociales

Humains \approx 55 – 60 ans (plus si effet 'grand-mère')

- Ménopause ne marque pas la fin de la période optimisée pour la sélection naturelle
- Survie femme > homme (favorise le sexe le plus impliqué ?)



Début de la sénescence chez l'♂ ?



Age chronologique – âge protéomique

→ Changement de pente entre 60 et 75 ans

Espérance de vie sans incapacité

Mort naturelle ≠ précoce (accident, maladie, prédation)

Sénescence = mort naturelle (ou intrinsèque)

→ France, l'espérance de vie sans incapacité à la naissance était de 63 ans en 2016

→ l'espérance de vie sans incapacité pour les sujets en bonne santé à 65 ans : dix ans de plus (75 A)

Pour simplifier disons

60 – 65 ans pour le début

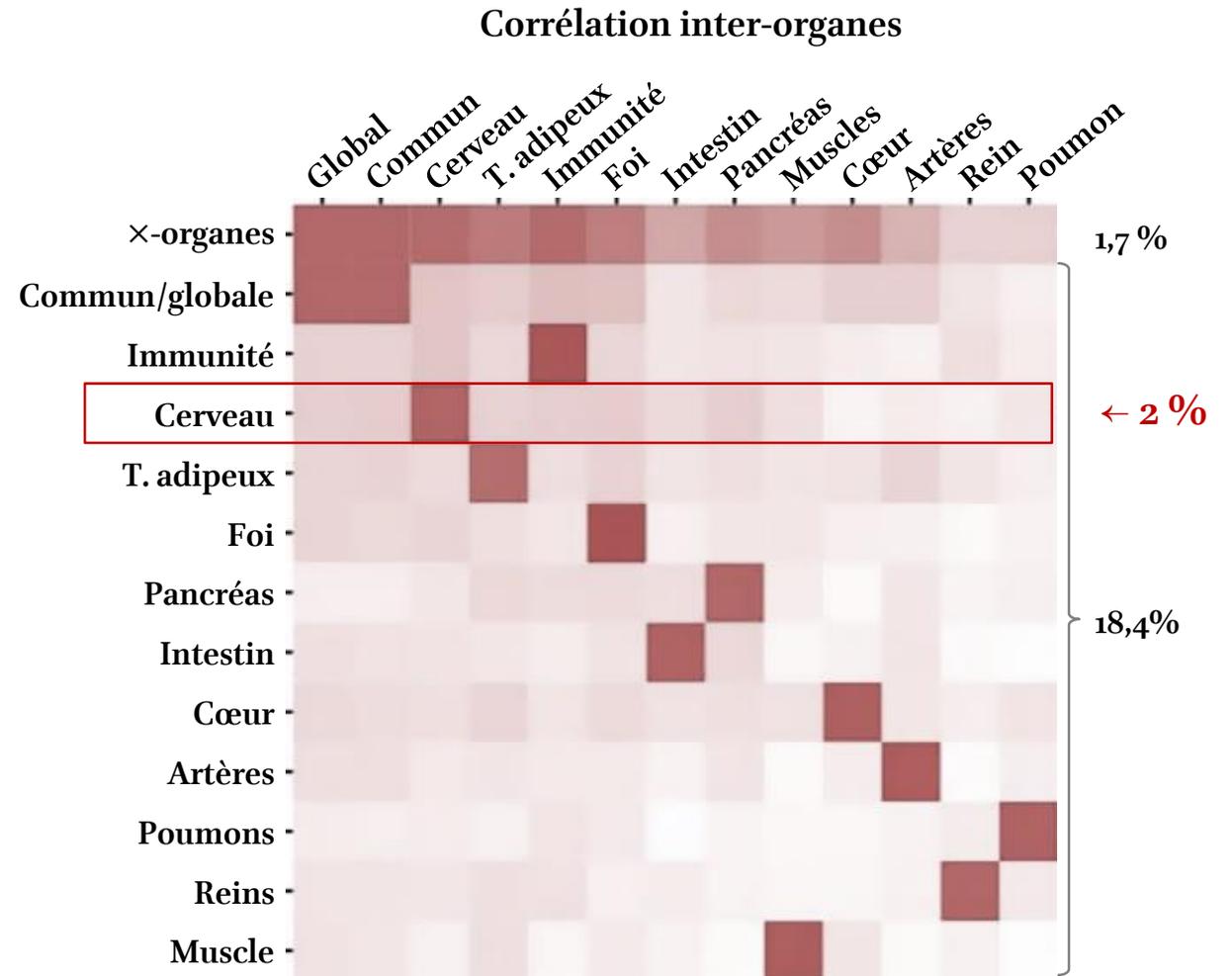
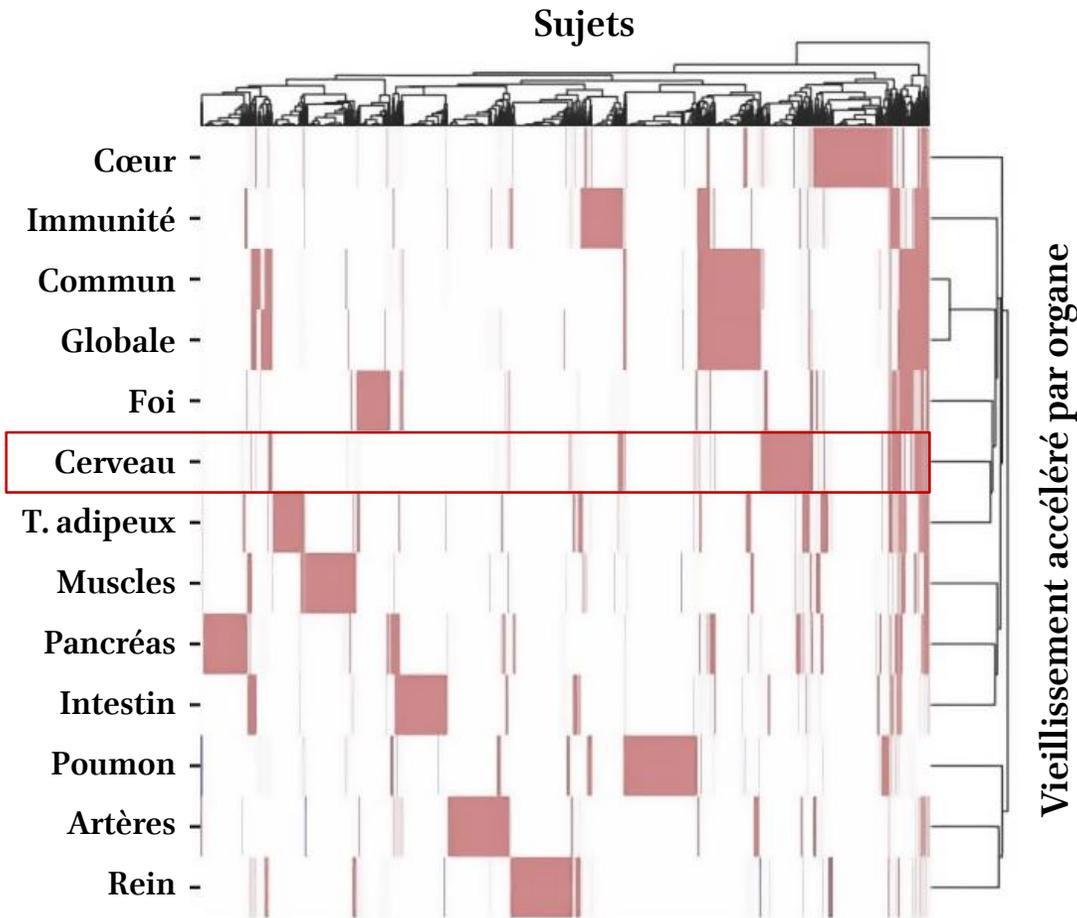
75 ans pour les premières conséquences





Sénescence inhomogène

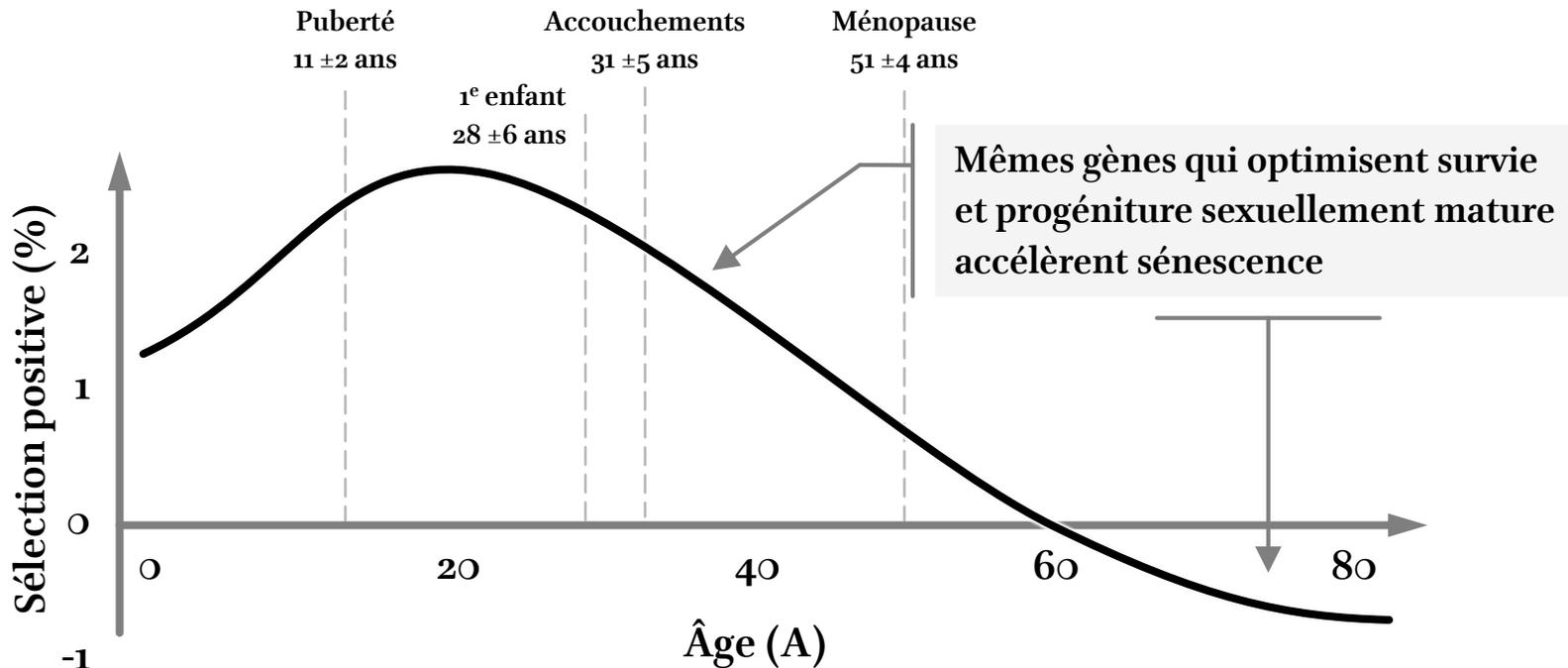
- 80% sénescence homogène
- Sélective d'organe (18%)
- Sénescence accélérée multi-organe (2%)





Sénescence accélérée : pléiotropie antagoniste

Effets gérontogènes (accélération de la sénescence) pas éliminés par l'évolution si se manifestent après la période de fertilité + soins (> 60 ans)



Pire : effets inverse = pléiotropie antagoniste

→ Pléiotropie : 1 même gène/allèle (σ) influence plusieurs traits phénotypiques ($\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n$)

→ Les mêmes allèles qui favorisent l'obtention d'une progéniture sexuellement mature accélèrent la sénescence

⇒ Effet de sélection positive !



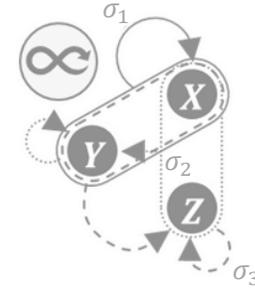
Modélisation

Exemple d'optimisation épistatique de la durée de vie avec la reproduction des modèles de Lorenz 😊



Continuum et adaptation (CAS)

Modèle génératif de
Lorenz $\Gamma_{\sigma_1, \sigma_2}$



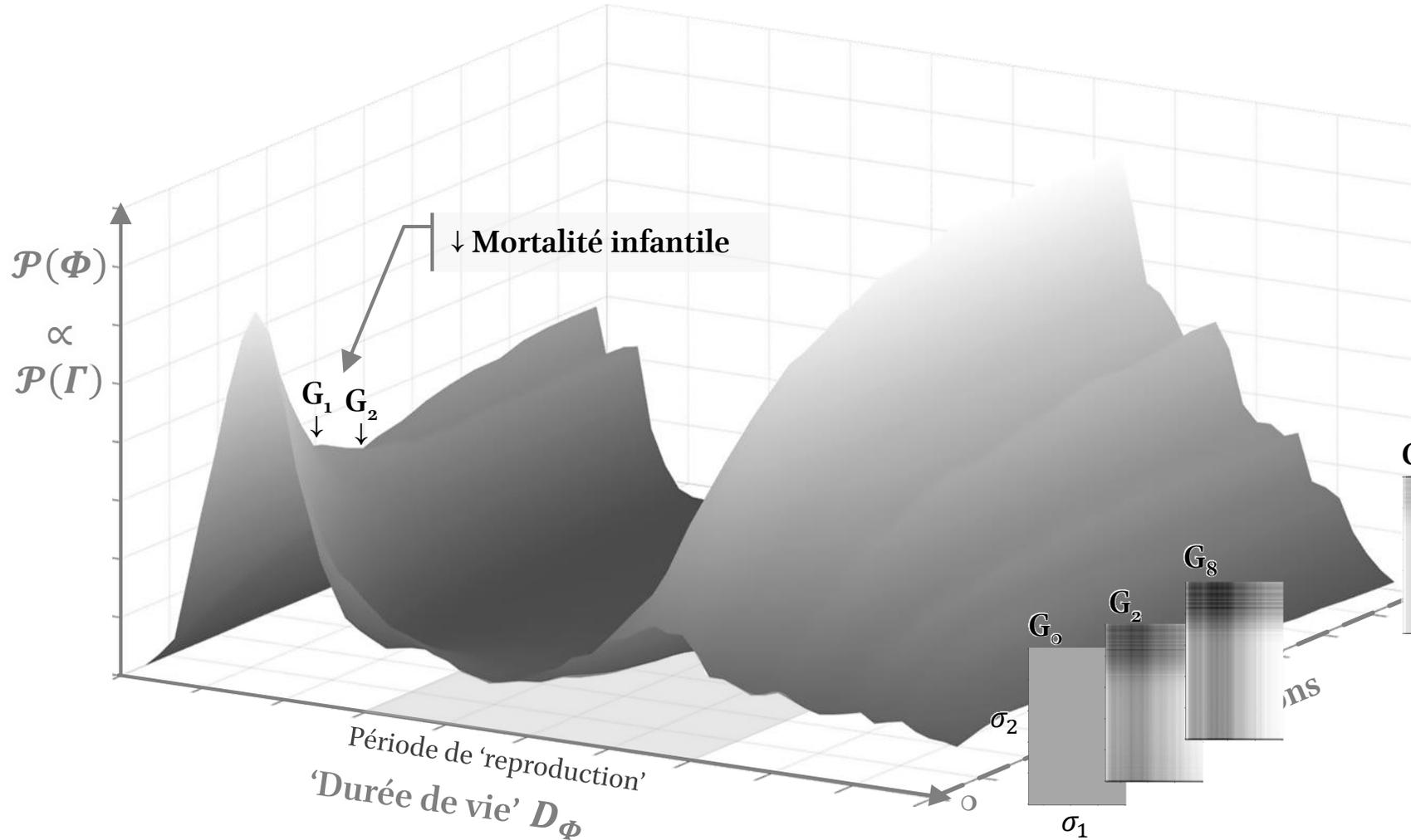
$$\begin{aligned} \text{---} \quad & dx/dt = \sigma_1 \cdot (y - x) \\ \text{.....} \quad & dy/dt = x \cdot (\sigma_2 - z) - y \\ \text{---} \quad & dz/dt = x \cdot y - \sigma_3 \cdot z \end{aligned}$$

$(\sigma_3 = cst)$

Adaptation rapide aux conditions initiales (2 générations)

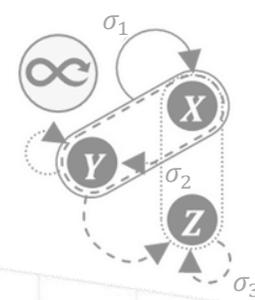
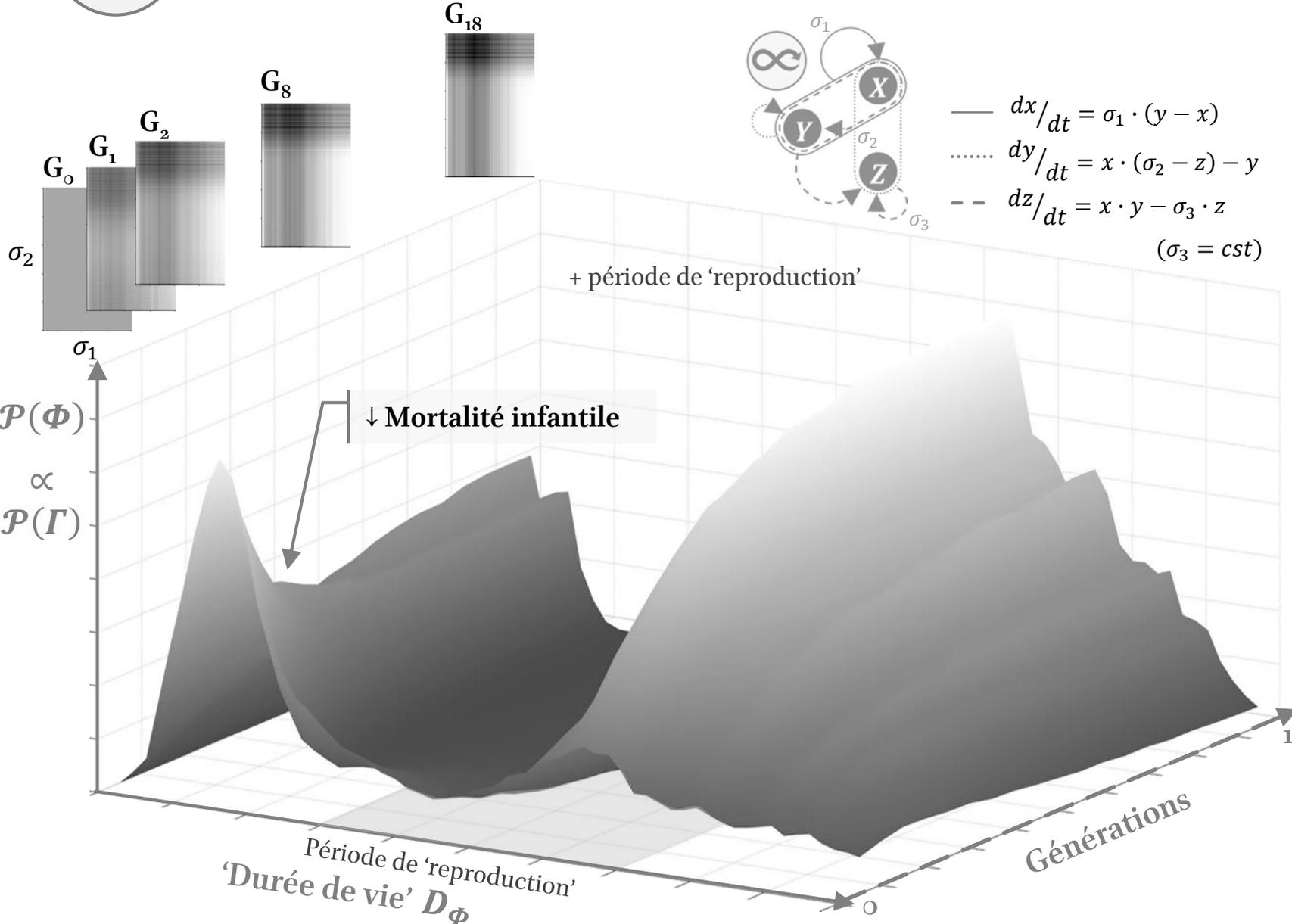
Adaptation épistasique (interaction σ_1, σ_2)

Δ probabilité des paramètres σ
 $\mathcal{P}(\Phi) \propto \mathcal{P}(\Gamma_{\sigma_1, \sigma_2})$





Croissance plus rapide



— $dx/dt = \sigma_1 \cdot (y - x)$

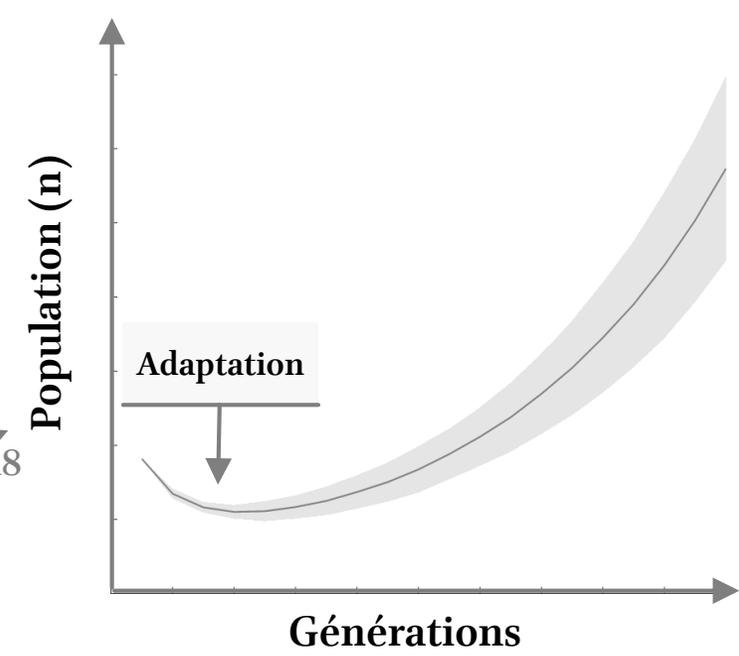
..... $dy/dt = x \cdot (\sigma_2 - z) - y$

- - $dz/dt = x \cdot y - \sigma_3 \cdot z$

($\sigma_3 = cst$)

CAS = survie de l'espèce : stratégie de minimisation des risques (*bet-hedging*)

→ $\delta\sigma_1, \delta\sigma_2, (\delta\sigma_3) = \Delta$ paramètres permet l'adaptation aux conditions initiales (↓ mortalité infantile, ↑ population)





Si on devait se résumer

La sénescence est un processus transformatif 'normal'



Au-delà des heuristiques de rareté

L'évolution n'optimise pas l'individu (ou sa santé), mais l'espèce (soma jetable)

La normalité se définit donc au regard des capacités reproductives (stratégie, descendance mature)

La sénescence est un processus transformatif normal, c.à.d. adapté à la survie de l'espèce

- Pas d'impossibilité biologique (solutions pour contrer les radicaux libres et limiter le taux de mutations somatiques)
- Survie d'une descendance sexuellement mature
- Retard de sénescence chez l'homme (animaux sociaux)

Sénescence optimisée par l'évolution

- 80% de la population présente une sénescence homogène
- 75 ans en bonne santé (au-delà plus variable la multi-morbidité est la règle)



Au-delà des heuristiques de rareté

L'évolution n'optimise pas l'individu (ou sa santé), mais l'espèce (soma jetable)

La normalité se définit donc au regard des capacités reproductives (stratégie, descendance mature)

Pathologie gériatrique

Sénescence précoce et inhomogène (65-75 A)

Usure prématuré d'un systèmes par rapport aux autres

→ Facteurs de risque (surutilisation / sous utilisation)

→ Pléiotropie antagoniste

Pathologie gérontologique ?

Sénescence homogène

Pas un projet médical, mais mélioratif (transhumanisme)



Quelle(s) distribution(s) ?

→ Fréquence (?)

→ Défaillance en cascade (effets domino – distribution à traine épaisse, forme et exposants renseignent sur le type de rupture)

Merci de votre attention