
GRAND ANGLE

VIEILLISSEMENT

Et si on pouvait l'inverser ?

Dossier réalisé par
Kheira Bettayeb

Alors que l'espérance de vie et le nombre de centenaires ont augmenté, la vieillesse reste inéluctable. Dans l'espoir de changer la donne, de nombreuses équipes de chercheurs dans le monde, et notamment en France, à l'Inserm, tentent de relever un pari fou : ralentir le vieillissement, voire l'inverser. Qu'est-ce qu'au juste ce processus ? Peut-on d'ores et déjà le juguler ? Quelles pistes pour l'inverser ? Allons-nous devenir immortels ? Et à quel prix ? Éléments de réponse.

En mai 2023, une nouvelle a fait couler beaucoup d'encre dans la presse : le millionnaire américain Bryan Johnson, 45 ans, a annoncé se faire transfuser le sang de son fils de 17 ans, dans l'espoir... de ne pas vieillir ! En 2022, avait circulé une information similaire, selon laquelle plusieurs autres milliardaires, dont le fondateur d'Amazon, Jeff Bezos, avaient investi des millions de dollars dans la start-up de biotechnologie américaine Altos Labs, laquelle vise à reprogrammer les cellules pour les « rajeunir »... Longtemps resté cantonné au domaine de la science-fiction, le rêve de ralentir le vieillissement, de l'arrêter, voire d'inverser son cours s'approche petit à petit de la réalité. Et pas seulement du côté de milliardaires en quête d'immortalité ! Ce projet fou fait aussi son chemin dans le milieu de la recherche. Ainsi, en août 2023, un groupe d'experts franco-américain dirigé par **Yves Rolland**, gériatre et chercheur au Centre d'épidémiologie et de recherche en santé des populations de Toulouse, a publié un article qui invite la communauté scientifique à repenser les mécanismes du vieillissement « pour développer de nouvelles approches thérapeutiques et préventives qui ciblent les processus fondamentaux du vieillissement ». Et désormais, la science qui a pour ligne de mire le vieillissement possède même un nom : la « gérosience ». Celle-ci a un but clair : prolonger le nombre d'années vécues en bonne santé. « Une perspective enthousiasmante ! », se réjouit Yves Rolland.

De fait, on l'oublie souvent, mais depuis plus d'un siècle, l'amélioration continue des conditions de vie et les progrès de la médecine ont conduit à une hausse sans précédent de l'espérance de vie de notre espèce. Ainsi, en France, même si ce paramètre a cessé d'augmenter depuis quelques années (notamment à cause de la pandémie de Covid-19 qui l'a fait baisser), il est passé de 69,2 ans pour les femmes et 63,4 ans pour les hommes en 1950 à, respectivement, 85,2 et 79,3 ans en 2022, soit un gain d'environ 15 ans en sept décennies, selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Problème, le vieillissement favorise plusieurs maux parmi lesquels les cancers, les maladies cardiovasculaires (infarctus,

accident vasculaire cérébral...), neurodégénératives (maladie de Parkinson et d'Alzheimer...) et métaboliques (obésité, diabète de type 2...) ou encore l'arthrose. Selon une étude américaine, pas moins de 62 % des personnes âgées de 65 à 74 ans présentent une ou plusieurs de ces pathologies. Ce taux grimpe à 81 % pour les plus de 85 ans. Or avec le vieillissement des populations des pays industriels, ces maladies vont devenir encore plus courantes et, par conséquent, peser plus lourd en matière de qualité de vie. D'où la nécessité de mieux prévenir leur apparition ou de limiter leur progression.

Vieillir, une maladie comme une autre

C'est là que la gérosience entre en jeu : « Au lieu de tenter de combattre les maladies liées au vieillissement une à une, comme cela se fait aujourd'hui, le but de la recherche dans ce domaine est de tenter de les contrecarrer toutes en même temps et avant leur survenue ou à leur tout début. Cela, en ciblant la mère de toutes ces maladies : le vieillissement. Un peu comme si celui-ci était lui-même une maladie et les pathologies liées, ses conséquences », explique **Jean-Marc Lemaître**, directeur de recherche Inserm, co-directeur de l'Institut de médecine régénérative et biothérapies (IRBM) à Montpellier et auteur d'un livre grand public sur ce sujet.

Mais qu'est-ce qu'au juste le vieillissement ? « Un processus biologique complexe d'altération progressive du bon fonctionnement des tissus et des organes et de leur capacité à se régénérer. Cette dégradation progressive impacte les capacités physiques et mentales et augmente le risque de maladies chroniques et, au final, de décès », répond le chercheur.

À ce jour, la raison de l'existence du vieillissement est encore débattue. Selon la théorie du vieillissement programmé, il serait planifié génétiquement (notamment pour éviter le surpeuplement de la planète). D'après une autre, la théorie de l'usure de l'organisme, il découlerait simplement de la dégradation du corps humain au fil du temps. Mais un point semble désormais faire consensus : « La plupart des biologistes pensent que ce processus serait non pas la conséquence d'un seul facteur ou mécanisme moléculaire, mais de plusieurs », indique **Éric Gilson**, directeur de l'Institut de recherche sur le cancer et le

Yves Rolland : unité 1295 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier ; IHU HealthAge, CHU de Toulouse

Jean-Marc Lemaître : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier

Éric Gilson : unité 1081 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur, Ircan, équipe Télomère, sénescence et cancer

Y. Rolland et al. *Nat Commun.*, 19 août 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-39786-7

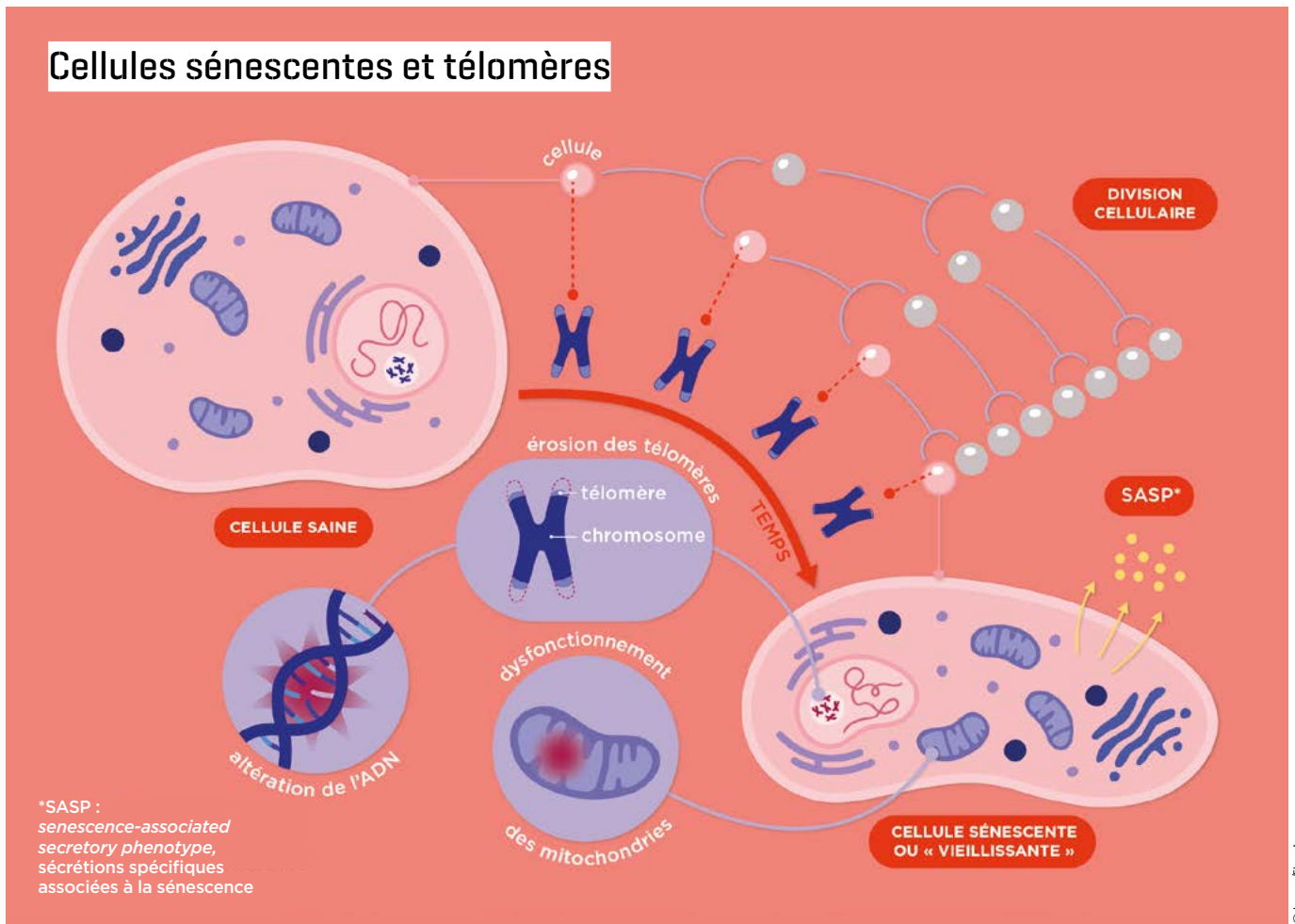
M. E. Salive. *Epidemiol. Rev.*, 31 janvier 2013 ; doi : 10.1093/epirev/mxs009

J.-M. Lemaître, *Guérir la vieillesse*, éditions Humensciences, 2022

⬇ L'activité physique reste le « meilleur traitement anti-âge »



Cellules sénescentes et télomères



© Inserm/Flore Avram

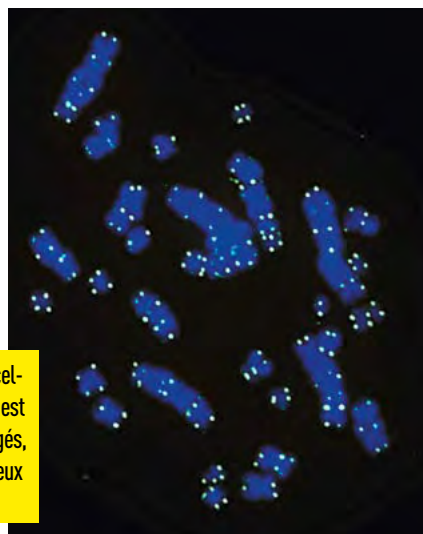
vieillessement à Nice (Ircan), et coordinateur scientifique de deux ambitieux programmes sur le vieillissement soutenus par l’Inserm, l’un national (AgeMed), l’autre international (InterAging).

L’un des mécanismes majeurs impliqués est la « sénescence cellulaire » ou vieillissement cellulaire, « un processus physiologique qui entraîne une modification des fonctions de la cellule et un arrêt irréversible de ses divisions », continue Éric Gilson (voir infographie ci-dessus). Pendant longtemps, ce phénomène a été ignoré des chercheurs, qui pensaient les cellules immortelles, capables de toujours

se diviser si on leur fournissait des nutriments. Puis, au début des années 1960, le biologiste américain Leonard Hayflick

a observé qu’après une cinquantaine de division, des cellules humaines en culture changeaient d’aspect et arrêtaient de se séparer. La sénescence cellulaire venait d’être découverte. Aujourd’hui, il est établi qu’« au fil du temps, les cellules sénescentes s’accumulent dans l’organisme et sécrètent des facteurs qui altèrent les tissus. Ce qui contribue au vieillissement ».

La cause de cette sénescence cellulaire ? Elle peut être favorisée prématurément par certains facteurs externes qui induisent des dommages cellulaires (stress, pollution...). Mais elle surviendrait aussi naturellement au fil du temps, à cause de divers mécanismes internes. Parmi eux notamment : le raccourcissement des télomères, des séquences d’ADN répétées au bout des chromosomes. « À chaque division de la cellule, les télomères raccourcissent jusqu’à une taille critique à laquelle ils ne sont plus fonctionnels, ce qui entraîne la sénescence des cellules et ainsi le vieillisse-



© Delphine Benaroch-Popillier

➔ Chromosomes humains (batônnets bleus) issus d’une cellule où le fonctionnement de la protéine télomérique TRF2 est anormal. Les télomères (points jaunes) sont alors déprotégés, ce qui entraîne la fusion de plusieurs chromosomes entre eux (points dans les batônnets) et donc de l’ADN endommagé.

ment », développe Éric Gilson. Mais il n'y aurait pas que la sénescence cellulaire et le raccourcissement des télomères... Dans un article de 2013 mis à jour début 2023, intitulé *The Hallmarks of Aging* (« Les caractéristiques du vieillissement »), une équipe de chercheurs internationale a répertorié pas moins de sept autres causes principales du vieillissement : la production de radicaux libres (des molécules délétères pour les cellules), l'accumulation de dommages génétiques, l'apparition d'altérations épigénétiques (autour de la molécule d'ADN et non dans sa séquence), la diminution de la capacité à produire des protéines correctement repliées, la dérégulation de la capacité des cellules à détecter les molécules nutritionnelles dans le sang, l'épuisement des cellules souches (qui permettent de renouveler ou de réparer des organes lésés) et l'altération de la communication chimique entre les cellules.

Ce sont tous ces mécanismes conjugués qui mèneraient aux maladies chroniques et aux cancers liés au vieillissement... voire à d'autres : « Ces dernières années, plusieurs études ont montré que l'accumulation de cellules sénescents favoriserait également les formes sévères de plusieurs infections virales respiratoires, dont la Covid-19 et la grippe », souligne **Serge Adnot**, physiologiste à l'Institut Mondor de recherche biomédicale et co-auteur d'une publication portant sur cet aspect,

« La résistance exceptionnelle des centenaires s'explique en partie par la génétique »

parue en juillet 2023. Pourtant, certaines personnes déjouent plusieurs des pathologies du vieillissement et peuvent rester en bonne santé jusqu'à la fin de leur vie : les centenaires, qui vivent 100 ans et plus. Selon une étude de l'Insee, en avril 2023, la France comptait 30 000 centenaires.

Quels sont leurs secrets ? Est-ce lié à leurs gènes ? « Oui, la résistance exceptionnelle des centenaires s'explique en partie par la génétique », répond **Jean-Marie Robine**, directeur de recherche émérite Inserm au laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives à Montpellier, et auteur d'une étude qui a confirmé que la Française Jeanne Calment, décédée à 122 ans en 1997, détenait bien le record mondial de longévité. Notamment, un gène est connu pour

être surreprésenté chez les centenaires : *ApoE*, qui code pour l'apolipoprotéine E, une molécule qui améliore le transport du cholestérol. Une étude française de 2011 a montré que si dans la population le risque d'avoir développé une maladie d'Alzheimer à 85 ans est de 12,5 %, il augmente à 26,5 % pour les porteurs d'une copie de la forme ApoE4, un variant d'*ApoE*, et à 55,5 % pour ceux portant deux copies de ce variant...

La longévité, héréditaire ?

Ceci dit, poursuit Jean-Marie Robine, « il n'existe pas un gène de la longévité : ce serait l'effet conjugué d'un vaste ensemble



© © Unif/People Images/Adobe Stock

La kinésithérapie permet de stimuler, de préserver voire de renforcer les aptitudes fonctionnelles et motrices de la personne âgée.

de gènes qui rendrait plus résistant aux maladies ». C'est ce que suggèrent plusieurs études qui ont mis en lumière de multiples autres gènes impliqués dans la longévité. Par exemple des travaux américains de 2017 ont relié la longévité des Amish, une communauté américaine connue pour mener une vie simple à l'écart de la société et pour vivre plus longtemps que la moyenne, à une mutation sur le gène *Serpine1*, responsable d'une forte réduction de la production de la protéine PAI-1, un inhibiteur du mécanisme physiologique de dissolution des caillots sanguins. Mais surtout, « la contribution de la génétique au vieillissement est limitée ». Selon plusieurs études qui ont porté sur de vrais et faux jumeaux, elle ne représenterait que 30 % de la variabilité de la durée de vie. Les 70 % restants ? Ils



© Greg Keltom/Adobe Stock

Plusieurs membres de la communauté Amish possèdent un gène *Serpine1* muté qui serait responsable de l'allongement de leur espérance de vie et de leur bonne santé.

Serge Adnot : unité 955 Inserm/Université Paris Est Créteil Val de Marne

Jean-Marie Robine : unité 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE

C. López-Otin *et al. Cell.*, 3 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.cell.2022.11.001

C. López-Otin *et al. Cell.*, 6 juin 2013 ; doi : 10.1016/j.cell.2013.05.039

Lou Delval *et al. Nat Aging.*, 6 juillet 2023 ; doi : 10.1038/s43587-023-00442-w

N. Blainpain, *Insee première*, n° 1943, 5 avril 2023 ; www.insee.fr/fr/statistiques/7234483#onglet-1

J.-M. Robine *et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 13 novembre 2019 ; doi : 10.1093/geronol/gz1198

E. Genin *et al. Mol Psychiatry.*, 10 mai 2011 ; doi : 10.1038/mp.2011.52

S. S. Khan *et al. Sci Adv.*, 15 novembre 2017 ; doi : 10.1126/sciadv.aao1617



© Photo 12/Alamy/philipbig

↑ Les femmes japonaises âgées d'Okinawa jouent au gateball, une version japonaise du croquet. Leur île fait partie de la « zone bleue », où les gens vivent une vie plus longue que dans le reste du monde.

dépendraient d'autres facteurs, de nature environnementale cette fois... Pèseraient notamment ici certains facteurs socio-économiques, comme notamment « *le fait de vivre dans un pays développé depuis longtemps (ceux d'Amérique du Nord, de l'Union européenne, la Russie, le Japon, l'Australie et la Nouvelle-Zélande) ou d'avoir un accès gratuit aux soins* », détaille Jean-Marie Robine. Ensuite, « *influerait aussi l'éducation* » : selon l'étude de l'Insee citée plus haut, il y a près de deux fois plus de centenaires parmi les diplômés du supérieur que parmi les non-diplômés. L'explication ? « *Plus on est instruit, mieux on sait gérer sa santé et effectuer les démarches nécessaires en cas de problème* », argue l'épidémiologiste. De plus, l'éducation est aussi connue pour stimuler la création de neurones. Or cette « réserve cognitive » permettrait de suppléer les neurones perdus lors du vieillissement.

Le rôle clé du mode de vie

Outre la génétique et les facteurs socio-économiques, « *la longévité dépendrait aussi beaucoup d'un autre facteur, qui peut, lui, être modifié au niveau de chacun : le mode de vie* », souligne **Bernard Sablonnière**, médecin et biologiste au laboratoire Lille neuroscience et cognition et auteur d'un

livre sur ce sujet. C'est ce que suggère notamment l'étude des « zones bleues », des régions du monde qui abritent un nombre exceptionnel de centenaires : l'île japonaise d'Okinawa, la péninsule de Nicoya, au Costa Rica, et la petite ville de Loma Linda, en Californie. Ainsi, selon un article co-publié par le démographe belge Michel Poulain, spécialiste des zones bleues, au début des années 2000, Okinawa abritait 40 centenaires pour 100 000 habitants, contre 15 pour le Japon en général, soit 2,6 fois plus. « *L'analyse des habitants de ces zones a montré que, outre leur environnement peu pollué, ils présentaient également une alimentation saine, avec peu de viande, d'acides gras saturés (mauvaises graisses) et d'aliments transformés (plats préparés, pizzas, biscuits...), un peu de poisson et d'huile d'olive, et beaucoup de fruits et légumes. De plus, ils ont une activité physique régulière, notamment du fait qu'ils utilisent peu les moyens de transport* », résume Bernard Sablonnière. En parallèle, plusieurs études menées cette fois auprès de populations « normales » de différents pays ont confirmé le lien entre mode de vie et réduction du risque de maladies liées à l'âge et de mort prématurée. Ainsi, une large étude internationale de fin août 2023 a conclu que pas moins de 55 % des cas de maladies cardiovasculaires et 20 % des décès prématurés pouvaient être attribués au mode de vie, dont notamment l'alimentation et l'activité physique ! Bouger régulièrement (au moins 30 mi-

nutes de marche tous les jours, selon l'Organisation mondiale de la santé) et manger sainement contribueraient en effet à protéger de différents facteurs de risque qui favorisent les maladies liées à l'âge. Aux premiers rangs desquels notamment le surpoids, le « mauvais cholestérol » et l'hypertension. Mais ce n'est pas tout, « *activité physique et alimentation saine peuvent aussi aider à éviter l'affaiblissement de l'immunité et à ralentir, via des mécanismes encore mal compris, l'immunosénescence, à savoir le vieillissement de l'immunité, qui s'accompagne d'une diminution du nombre de cellules immunitaires et d'un*

Bernard Sablonnière : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille

↳ B. Sablonnière. *L'espoir d'une vie longue et bonne*, éditions Odile Jacob, 2018

↳ M. Poulain et K. Naito. *Cahiers québécois de démographie*, 26 mai 2005 ; doi : 10.7202/010851

↳ C. Magnussen *et al.* *N Engl J Med.*, 26 août 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa220691

Une IA pour connaître son âge biologique

Les individus du même âge chronologique (défini par la carte d'identité) peuvent présenter un âge biologique (lié au degré d'usure réel des organes internes) différent. Évaluer celui-ci est crucial pour une prise en charge individualisée, médicale ou fondée sur une modification du mode de vie. Problème : « *À ce jour, il n'existe pas d'outils pertinents (tests sanguins ou autres) destinés à déterminer l'âge biologique* », explique **Louis Castella**, chercheur à l'Institut de recherche en géroscience et réjuvenation de Toulouse. Son équipe a développé et testé – avec succès – auprès de 60 322 Américains une intelligence artificielle (IA) capable d'évaluer l'âge biologique à partir de 26 paramètres sanguins (taux de sucre sanguin, de cholestérol...) et physiologiques (poids, taille...). Reste maintenant à s'assurer de sa fiabilité chez d'autres populations.

Louis Castella : unité 1301 Inserm/CNRS/Université de Toulouse III - Paul-Sabatier/EFES

↳ D. Bernard *et al.* *Aging Cell.*, 10 juin 2023 ; doi : 10.1111/ace1.13872



➡ Les stimulations cognitives et les jeux tels que les mots croisés ou les anagrammes peuvent contribuer à améliorer ou de conserver certaines capacités cérébrales.

© Daisy/Adobe Stock

déclin de leurs fonctions, et qui contribue – entre autres – à une vulnérabilité accrue face aux infections et aux cancers », souligne **Victor Appay**, directeur de recherche Inserm au laboratoire ImmunoConcept, à Bordeaux.

Mais il n'y a pas que l'alimentation et l'activité physique ! Plusieurs autres facteurs du mode de vie se sont avérés protecteurs contre les maladies liées à l'âge : dormir suffisamment, faire travailler régulièrement ses neurones via des activités cognitives (lecture, jeux, écriture...), avoir une vie sociale riche... Par exemple, une recherche de 2022 menée auprès de 7 864 personnes par l'équipe de **Séverine Sabia**, directrice de recherche Inserm au sein du Centre de recherche en épidémiologie et statistiques de Paris, a révélé que comparés à ceux qui faisaient des nuits de 7 ou 8 heures, ceux

qui dormaient 5 heures ou moins à 50 ans présentaient 30 % de risque en plus de développer plusieurs maladies chroniques d'ici l'âge de 70 ans.

Bonne nouvelle, les bénéfices des différents facteurs du mode de vie se cumuleraient ! C'est ce qu'a confirmé en 2018 une étude de **Cécilia Samieri**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche en santé publique de Bordeaux, et de ses collègues pour évaluer les effets, sur le risque de démence, de sept paramètres du mode de vie (ne pas fumer, avoir une activité physique et une alimentation en adéquation avec les recommandations de santé publique...). Finalement, il est apparu que pour chaque paramètre supplémentaire à niveau optimal, le risque était diminué de 10 %. Et si tous les indicateurs étaient à un niveau optimal, cette réduction était de 70 %.

« Alors que pendant longtemps les maladies chroniques ont été considérées comme des conséquences inévitables et non modifiables du vieillissement, nous avons désormais des preuves très conséquentes qui montrent qu'agir sur le mode de vie permet d'éviter un certain nombre

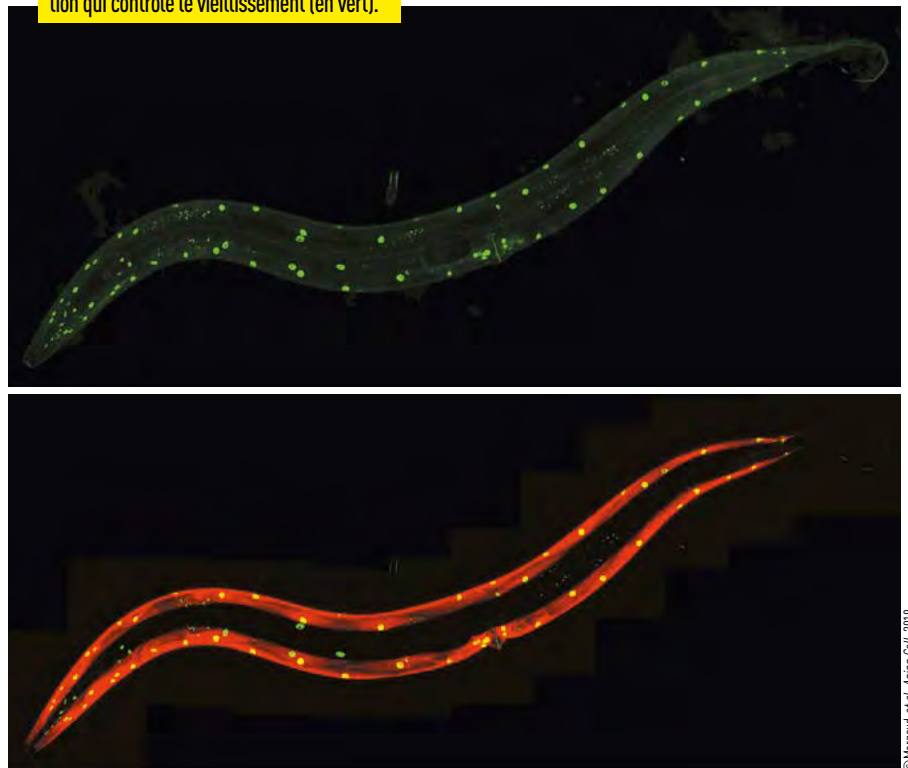
de ces pathologies », relève Yves Rolland. « Agir sur le mode de vie est à ce jour un remède efficace accessible à tous pour lutter contre le vieillissement », enchérit Jean-Marc Lemaître.

Problème : adopter un mode de vie protecteur contre le vieillissement n'est pas à la portée de tous. Par exemple, « très peu de personnes âgées réussissent à accéder au niveau d'activité physique requis. Cela, à cause de nombreux freins comme le manque de temps ou la peur de se blesser », illustre Yves Rolland. Aussi ces dernières décennies, à travers le monde, plusieurs laboratoires se sont lancés dans une course effrénée pour tenter de développer des thérapies capables de reproduire les bénéfices des facteurs du mode de vie... voire, mieux, de les surpasser ! Car l'ambition de la gérosceince ne s'arrête pas au seul but de mettre « sur pause » le vieillissement : certaines recherches ambitionnent carrément de « rembobiner » ce processus pour gommer ses méfaits biologiques...

Renverser le vieillissement

Pour relever ce défi, la recherche se déploie tous azimuts et suit simultanément plusieurs pistes prometteuses. La plus avancée vise à développer des pilules susceptibles de mimer, au niveau cellulaire, les poten-

➡ Marquage de cellules musculaires de vers (en rouge) et d'un facteur de transcription qui contrôle le vieillissement (en vert).



© Merquand et al., Aging Cell, 2018

Victor Appay : unité 1303 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux

Séverine Sabia : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Paris Cité/ Université Sorbonne Paris Nord, CRESS, équipe Epidémiologie du vieillissement et des maladies neurodégénératives

Cécilia Samieri : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux

↳ S. Sabia et al. *PLoS Med.*, 18 octobre 2022 ; doi : 10.1371/journal.pmed.1004109

↳ C. Samieri et al. *JAMA.*, 21 août 2018 ; doi : 10.1001/jama.2018.11499

tiels bénéfiques anti-âge d'un régime alimentaire fondé sur la restriction calorique, qui consiste à limiter les apports caloriques alimentaires au minimum nécessaire, tout en évitant les carences grâce à des compléments alimentaires. « *Aujourd'hui plusieurs potentiels "mimétiques de la restriction calorique" sont testés dans le monde, notamment aux États-Unis* », souligne Yves Rolland.

De fait, jusqu'ici, « *plusieurs travaux ont démontré que la restriction calorique peut allonger l'espérance de vie de divers organismes, allant de la levure jusqu'aux primates* », précise **Florence Solari**, chercheuse Inserm de l'unité Mécanismes en sciences intégratives du vivant à Lyon. En 2011, son équipe a identifié certains des mécanismes moléculaires via lesquels ce type d'alimentation peut allonger de 40 % la durée de vie du vers *Caenorhabditis elegans*. Problème : chez l'humain, « *à supposer que cette approche fonctionne – ce qui n'est pas encore démontré [voir encadré p.35, ndlr.] –, il faudrait, pour qu'elle soit efficace, la suivre toute la vie, car ses effets cessent dès qu'on l'arrête. Or cela est difficile, tant ce régime est draconien* », analyse **Hugo Aguilaniu**, ancien directeur de recherche à l'Institut de génomique fonctionnelle de Lyon et désormais directeur de l'Institut Serrapilheira, au Brésil. D'où l'idée d'identifier des molécules qui mimant les possibles effets positifs de cette approche, sans s'affamer.

Or, heureux hasard, plusieurs molécules déjà utilisées pour d'autres indications semblent avoir ce pouvoir ! Parmi elles : la metformine, un médicament prescrit depuis 60 ans pour traiter le diabète de type 2. « *Cette molécule est la plus prometteuse dans ce domaine* », commente Jean-Marc Lemaître. Après avoir montré son efficacité chez la souris, désormais, la metformine est sur le point d'être testée chez l'humain dans le cadre d'un grand essai américain : l'étude TAME (pour *Targeting Aging with Metformin*, « cibler le vieillissement avec la metformine »), prévue sur 3 000 personnes âgées de 65 à 80 ans, suivies dans 14 instituts de recherche. La moitié recevra un médicament factice, ou « placebo » (groupe contrôle) ; et l'autre, 1 500 mg de metformine chaque jour. Le but : étudier l'effet de cette molécule sur la survenue ou l'aggravation de cinq maladies majeures liées à l'âge (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cancer, insuffisance cardiaque, déficience cognitive ou démence). Une fois lancée, l'étude devrait durer 6 ans.

Mais un autre potentiel mimétique de la restriction calorique intéresse de près les chercheurs : le nicotinamide mononucléotide (NMN), un dérivé de la vitamine B3 (connue pour contribuer au bon fonctionnement du métabolisme énergétique et du système nerveux) déjà vendu en tant que complément alimentaire dans certains pays, comme le Japon, la Chine ou, jusqu'en novembre 2022, les États-Unis (où il a été retiré du marché à cause de son actuelle évaluation en tant que médicament).

Lors d'un essai publié en 2021 mené auprès de 25 femmes ménopausées, l'équipe américaine de Shin-Ichiro Imai, à l'univer-

sité Washington de Saint Louis, a montré que la prise de ce composé pendant 10 semaines peut diminuer de 25 % le niveau d'un trouble associé à l'obésité et au vieillissement : la résistance à l'insuline, qui correspond à une diminution de la sensibilité des cellules à cette hormone

régulatrice du taux de glucose dans le sang. « *Notre essai est le premier au monde à avoir démontré l'efficacité du NMN chez l'humain* », se réjouit Shin-Ichiro Imai.

Reste maintenant à « *mener plusieurs autres études cliniques soigneusement conçues et portant sur*

différents aspects du déclin fonctionnel associé à l'âge ou sur différentes maladies liées à celui-ci, pour prouver rigoureusement les effets "anti-âge" du NMN », termine le chercheur américain.

Si ce composé, la metformine ou les autres potentiels mimétiques de la restriction calorique testés à ce jour (la rapamycine, un anti-rejet de greffe ; le nicotinamide ribose, un autre dérivé de la vitamine B3...) tiennent leurs promesses, ils pourraient devenir les tous premiers médicaments « anti-âge » utilisables chez l'humain !

« La restriction calorique peut allonger l'espérance de vie de divers organismes, allant de la levure jusqu'aux primates »

Plusieurs études ont vérifié les effets de la NMN, qui induirait une « cure de jeunesse » des organes et des muscles. La molécule naturelle est déjà sur le marché et sa vente en ligne explose.

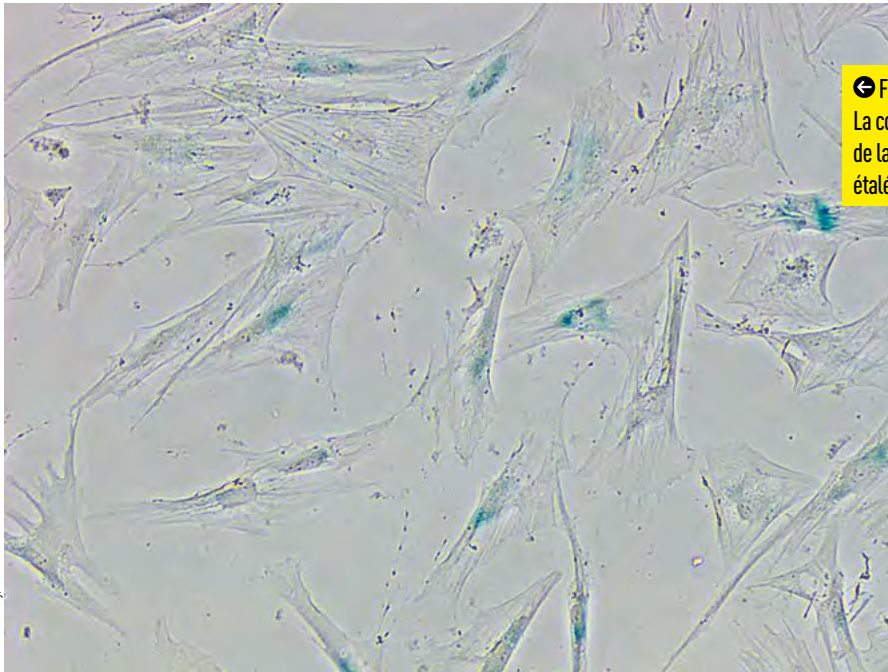


Florence Solari : unité 1314 Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1

Hugo Aguilaniu : UMR 5242 CNRS/ENS Lyon/Université Claude-Bernard Lyon 1/INRAE ; Institut Serrapilheira (Brésil)

↳ L. Mouchiroud *et al.* *Aging Cell.*, février 2011 ; doi : 10.1111/j.1474-9726.2010.00640.x ; vulgarisé par Florence Solari dans *L'homme qui vivra 200 ans est-il déjà né ?*, éditions Le Pommier, 2017

↳ M. Yoshino *et al.* *Science*, 22 avril 2021 ; doi : 10.1126/science.abe9985



← Fibroblastes sénescents qui ont été irradiés. La coloration bleue est un marqueur d'identification de la sénescence, tout comme la morphologie étalée et l'arrêt des divisions.

Et pour cause : « *Le repositionnement de produits de santé* [leur utilisation pour une nouvelle indication, ndlr.] *est un processus plus rapide que l'autorisation de nouveaux médicaments, car leur sûreté est déjà établie* », explique Yves Rolland.

En parallèle, la recherche en gérosceince planche également sur des thérapies anti-âge totalement inédites, développées, elles, spécifiquement pour contrer le vieillissement. Ici, la piste la plus avancée vise à concevoir des traitements qui ciblent une des causes majeures du vieillissement : les cellules sénescences et les molécules délétères qu'elles secrètent. C'est la voie des « sénotherapies » [les SASP qui figurent sur l'infographie p.27, ndlr.]. « *Constituant un pan majeur de la recherche "anti-âge", ce champ de recherche explose littéralement depuis une dizaine d'années* », relève Jean-Marc Lemaître, qui a co-publié en mars 2023 un article qui fait un point actualisé sur ce domaine.

Éliminer les cellules vieillissantes

L'idée de freiner le vieillissement en éliminant les cellules sénescences ou leurs sécrétions n'est pas récente : elle traîne dans l'esprit des chercheurs depuis la découverte de l'existence de ces cellules, dans les années 1960. Et dès le début des années 2000, plusieurs études ont permis d'iden-

tifier des voies moléculaires majeures impliquées dans l'induction du processus de sénescence cellulaire. Lesquelles sont apparues rapidement comme autant de potentielles cibles thérapeutiques contre le vieillissement.

Mais il a fallu attendre 2016 pour qu'une équipe américaine menée par Jan Van Deursen, du Collège de médecine de la clinique Mayo, dans le Minnesota, apporte enfin la preuve de concept (de faisabilité) de cette stratégie. Alors, les chercheurs réussissent à prolonger de 30 % l'espérance de vie moyenne de souris, tout en les maintenant en bonne santé. Cela, en déclenchant l'apoptose dans les cellules sénescences, soit leur autodestruction, grâce à une ingénierie génétique sophistiquée.

Depuis, des études chez la souris ont permis d'identifier plusieurs petites molécules prometteuses en tant que sénotherapies. Certaines, appelées « sénolytiques », permettent d'éliminer de façon sélective les cellules sénescences. D'autres bloquent les molécules « sénomorphes » nocives secrétées par les cellules sénescences ou les voies de signalisation qui contrôlent la production de ces facteurs.

À ce jour, plusieurs de ces molécules sont évaluées chez des humains. Dans leur article de mars 2023, Jean-Marc Lemaître et ses collègues rapportent qu'en juin 2022, pas moins de 15 essais cliniques (listés dans sa

revue de littérature de mars 2023) étaient déjà « *en cours ou planifiés* » pour tester des « candidats sénolytiques ». Et ce, pour lutter contre plusieurs conditions ou maladies liées au vieillissement (fragilité, diabète, maladie d'Alzheimer, cancer...).

Beaucoup de ces études correspondent à des essais cliniques de phase 1 ou 2 (sur les trois nécessaires à la commercialisation d'un produit de santé) et se concentrent sur une association de deux molécules : l'anticancéreux dasatinib et le pigment jaune quercétine (présent dans les fraises et les mûres), qui inhibent tous deux des réactions biochimiques impliquées dans l'induction de la sénescence cellulaire. Mais sont également évaluées plusieurs autres molécules prometteuses, naturelles (par exemple, la fisétine, présente aussi notamment dans les fraises) ou chimiques. Parmi les travaux les plus avancés : l'essai clinique américain Affirm, qui vise à évaluer la sûreté de la fisétine et sa capacité contre plusieurs troubles liés à l'âge : résistance à l'insuline, résorption osseuse et dysfonctionnement physique. Prévus chez 40 femmes de 70 ans et plus, cette étude lancée en 2018 devrait se terminer en juin 2024.

Outre les sénotherapies, une autre piste de recherche anti-âge, moins avancée car plus complexe, mobilise aussi beaucoup d'efforts et de financements : la reprogrammation cellulaire... laquelle se trouve être – pour rappel – l'approche étudiée par la société américaine Altos Lab dans laquelle Jeff Bezos et d'autres milliardaires auraient investi ! Ce dont il s'agit concrètement ? « *D'une méthode qui vise à transformer les cellules vieillissantes pour les rendre biologiquement plus jeunes. Cela, grâce à l'administration de molécules capables d'activer des gènes particuliers* », éclaire Jean-Marc Lemaître, qui travaille sur cette approche à l'Inserm. De quoi littéralement remonter le temps et redonner une deuxième jeunesse aux organes ! Tout a

R. Khalil et al. *Cells*, 16 mars 2023 ; doi : 10.3390/cells12060915

D. J. Baker et al. *Nature*, 3 février 2016 ; doi : 10.1038/nature16932

commencé en 2007, quand le chercheur japonais Shinya Yamanaka et ses collègues, ont réussi à ramener des cellules humaines adultes normales (non âgées) au stade de « cellules souches pluripotentes », ces entités capables de se multiplier à l'infini et de se différencier en tous les types de cellules de l'organisme adulte, comme les cellules souches embryonnaires. Cette prouesse – qui valut à Shinya Yamanaka le prix Nobel de physiologie et médecine de 2012 – a été possible grâce à l'activation de quatre gènes associés à la pluripotence, présents dans les cellules adultes mais éteints : *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* et *c-Myc*. Appelés désormais « facteurs Yamanaka », « ceux-ci permettent de réverser les modifications épigénétiques [autour de la molécule d'ADN et non dans celle-ci, ndlr.] qui s'accumulent dans les cellules au fil de leurs divisions et qui modifient l'activité de leurs gènes. En corrigeant cette cause majeure du vieillissement, ils permettent de restaurer la "jeunesse" des cellules », explique Jean-Marc Lemaître.

Rajeunir cellules et organismes

Lors de travaux publiés en 2011, le chercheur montpelliérain et son équipe sont parvenus à optimiser la « recette » de Shinya Yamanaka en y ajoutant deux autres facteurs : *Nanog* et *Lin28*. En effet,

« les facteurs de Yamanaka ne suffisent pas à reprogrammer des cellules âgées et sénescées, car contrairement à des cellules adultes normales, elles présentent une altération de l'expression de leurs gènes, qui freinent ou bloquent la reprogrammation », précise-t-il. Et, avancée majeure, le nouveau cocktail a permis de rajeunir des cellules de peau sénescées et des cellules de centaines jusqu'à l'état pluripotent puis de les redifférencier en cellules de peau complètement rajeunies ! « Ces travaux ont prouvé pour la première fois que le vieillissement cellulaire était réversible », se réjouit le chercheur. Plus récemment, son équipe a franchi un autre cap important : elle a réussi à reprogrammer l'ensemble des cellules d'un organisme entier, la souris. Dans le détail, les chercheurs ont administré aux animaux, via leur eau de boisson, une substance qui active les facteurs de reprogrammation, la doxycycline. Finalement, « nos résultats montrent que si la reprogrammation est réalisée une seule fois de façon transitoire (pendant 16 jours ici) et tôt dans la vie (début de l'âge adulte chez l'humain), elle permet d'augmenter de 15 % l'espérance de vie en bonne santé

des souris avec une amélioration de la fonctionnalité des tissus. Une reprogrammation répétée tout au long de la vie peut accroître de 30 % la vie en bonne santé », détaille-t-il.

Oui, mais la reprogrammation est-elle efficace si elle est réalisée chez des souris déjà âgées ? Une nouvelle étude menée dans le cadre de la thèse de **Roula Khalil**, doct-

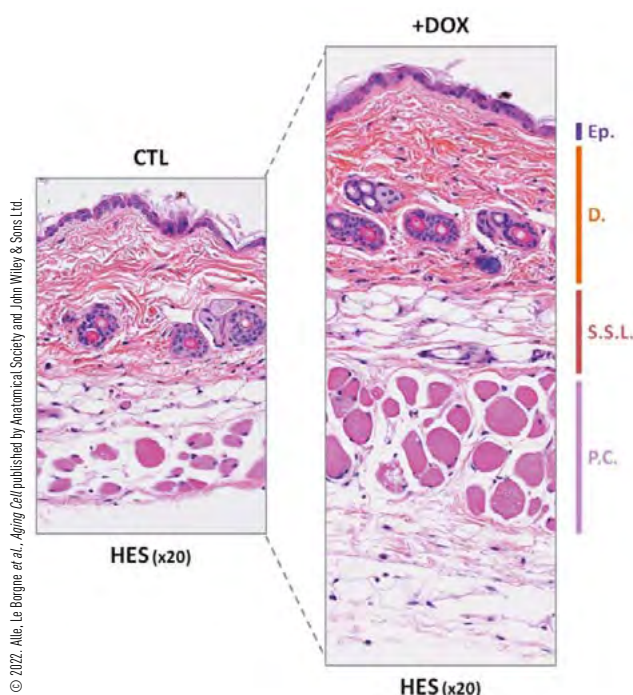
rante dans l'équipe de Jean-Marc Lemaître, a tenté de répondre à cette question. « Nos travaux ont porté sur des souris âgées de 22,5 mois, l'équivalent d'un humain de 80 ans. La reprogrammation de leurs cellules a permis des améliorations au ni-

veau de plusieurs organes (peau, rein...), comme une augmentation de l'épaisseur de la peau – qui diminue avec l'âge », explique la jeune chercheuse. Mais impossible d'en savoir plus avant la publication de l'étude, espérée pour début 2024.

À quand les premiers tests chez l'humain ? Avant, il faut passer plusieurs autres étapes importantes : vérifier l'efficacité de l'approche dans des organes humain entiers (et pas seulement sur des cellules humaines) ; identifier la ou les molécule(s) qui permettront d'induire efficacement une reprogrammation chez l'humain sans effets secondaires ; et, enfin, déterminer la meilleure période de la vie où administrer ces molécules. « De premiers essais devraient voir le jour d'ici à 5 ans pour la peau, et dans les 10 ans pour d'autres organes », estime Jean-Marc Lemaître.

Et si pour plus d'efficacité, on combinait sénotherapies et reprogrammation cellulaire ? C'est l'idée suivie à l'Ircan de Nice par l'équipe de **Dmitry Bulavin**, directeur de recherche Inserm. L'équipe s'est engagée dans cette voie en 2020, après avoir

« Ces travaux ont prouvé pour la première fois que le vieillissement cellulaire était réversible »



➡ Effet d'une reprogrammation transitoire sur la peau d'un modèle murin de vieillissement, réalisée à 2 mois et analysée à 8 mois (section colorée prise au même grossissement). À gauche, souris contrôlée ; à droite, souris reprogrammée à 2 mois avec la doxycycline, montrant un épaissement du derme.

Roula Khalil : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier, Régénération tissulaire, cellules souches, plasticité cellulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires

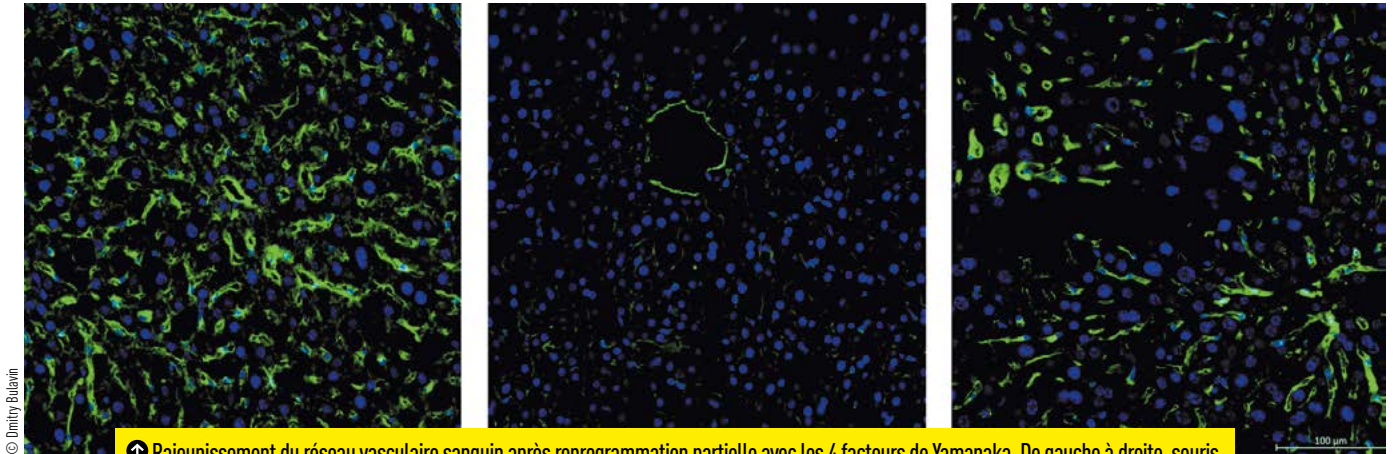
Dmitry Bulavin : unité 1081 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur

📄 K. Takahashi *et al. Cell*, 30 novembre 2007 ; doi : 10.1016/j.cell.2007.11.019

📄 L. Lapasset *et al. Genes Dev.*, 1^{er} novembre 2011 ; doi : 10.1101/gad.173922.111

📄 O. Alle *et al. Aging Cell*, novembre 2022 ; doi : 10.1111/acel.13714

📄 L. Grosse *et al. Cell Metab.*, 1^{er} juin 2020 ; doi : 10.1016/j.cmet.2020.05.002



© Dmitry Bulavin

➡ Rajeunissement du réseau vasculaire sanguin après reprogrammation partielle avec les 4 facteurs de Yamanaka. De gauche à droite, souris âgée de 2 mois, souris contrôle de 18 mois, souris traitée de 18 mois.

observé chez la souris que l'élimination des cellules sénescents au niveau du foie détériorerait plus les fonctions hépatiques que le vieillissement. « *Les cellules hépatiques supprimées ne peuvent pas être remplacées par des cellules voisines non sénescents. Elles laissent place à un tissu fibreux cicatriciel délétère. D'où l'idée de reprogrammer les cellules voisines pour qu'elles produisent de nouvelles cellules capables de remplacer celles supprimées* », explique Dmitry Bulavin. Et bingo ! En septembre 2023, le chercheur et son équipe ont publié une nouvelle étude chez la souris qui indique que cela fonctionne pour le rein ! Cet axe semble si prometteur qu'il intéresse également plusieurs autres équipes. Dont celle de Jean-Marc Lemaître.

Quid de la stratégie adoptée par le millionnaire américain Bryan Johnson, 45 ans, qui se fait perfuser le sang de son fils de 17 ans ? À ce jour, aucune étude n'a prouvé l'efficacité de cette approche. Pire, elle pourrait être risquée : « *Le sang des jeunes individus renferme des facteurs de croissance qui pourraient favoriser les cancers* », relève

Lida Katsimpardi, directrice de recherche Inserm affiliée à l'institut Necker-Enfants malades (Inem). Mais, nuance importante, le sang jeune pourrait bien contenir des facteurs qui, isolés et améliorés, pourraient être intéressants pour combattre certains maux du vieillissement...

En 2014, en transférant des cellules sanguines d'une souris jeune à une autre plus âgée, Lida Katsimpardi et ses collègues ont identifié une telle molécule : le facteur de croissance GDF11, qui a induit un « rajeunissement » des tissus et des fonctions cognitives de la seconde. Plus récemment, la chercheuse et son équipe ont découvert que GDF11 agirait notamment en stimulant, au niveau du cerveau, un processus naturel de nettoyage qui permet à la cellule de digérer ses composés défectueux pour les recycler : l'autophagie. « *Grâce à ce processus, les neurones s'autonettoient et fonctionnent ainsi mieux* », précise la chercheuse.

De fait, stimuler l'autophagie dans le cerveau constitue une autre piste « anti-âge » intéressante, explorée par plusieurs équipes de chercheurs. Parmi elles : le groupe de **Franck Oury**, directeur de recherche Inserm à l'Inem. « *Essentielle pour le bon fonctionnement cérébral, l'autophagie est réduite dans les neurones avec l'âge. Pour maintenir les fonctions cognitives au*

cours du vieillissement, nous explorons actuellement l'effet de plusieurs molécules qui pourraient corriger le déclin de l'autophagie », explique le biologiste.

À l'Institut méditerranéen des sciences de la vie à Split en Croatie, l'équipe de **Miroslav Radman**, ancien directeur d'une unité Inserm, suit une autre piste anti-âge

« Les mécanismes du vieillissement sont très complexes et encore largement mystérieux, ce qui les rend difficiles à maîtriser en toute sécurité »

intéressante. Après avoir montré que les maladies liées au vieillissement peuvent découler d'un repliement défectueux des protéines qui exposerait davantage celles-ci au processus délétère d'oxydation, le chercheur a ima-

giné « *administrer de petites molécules susceptibles de replier et de protéger les molécules afin d'empêcher leur oxydation : des protéines "chaperonnes", qui normalement assistent les protéines dans leur maturation* ».

Mais impossible de citer toutes les pistes anti-âge suivies à ce jour : le domaine de la gérosience est si prolifique qu'il faudrait bien plus que les dix pages de cet article pour en faire le tour complet !

Quand pourrait-on bénéficier des retombées de ces recherches ? Selon certains chercheurs, si les financements suivent, les premiers traitements anti-âge pourraient être disponibles dans 5 à 10 ans. Mais pour d'autres, le chemin des laboratoires à l'utilisation en routine chez l'humain

Lida Katsimpardi : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, équipe Contrôle de la croissance cellulaire par les nutriments

Franck Oury : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, équipe Régulation hormonale du développement et des fonctions du cerveau

Miroslav Radman : Institut méditerranéen des sciences du vivant, Split, Croatie

↗ B. B. Grigorash *et al. Nat Cell Biol.*, août 2023 ; doi : 10.1038/s41556-023-01214-9

↗ L. Katsimpardi *et al. Science*, 5 mai 2014 ; doi : 10.1126/science.1251141

↗ A. Krisko, M. Radman. *Open Biol.*, 29 mars 2019 ; doi : 10.1098/rsob.180249

Y-a-t-il une limite à l'espérance de vie humaine ?

Oui, répondent Timothy Pyrkov de la société de biotechnologie Gero, installée à Singapour, et ses collègues, dans une étude publiée en 2021. À partir des données de plus de 45 000 personnes âgées de 18 à 85 ans, ils ont simulé informatiquement l'évolution, au cours du vieillissement, de la résilience physique, à savoir la capacité de l'organisme à se remettre d'un événement stressant. Leurs résultats indiquent qu'au-delà de 150 ans, nous ne serions plus assez résistants physiquement pour survivre et qu'« aucune amélioration spectaculaire de la durée de vie maximale n'est possible, même en prévenant ou en guérissant les maladies ». Sauf que pour Jean-Marie Robine, ces travaux « ne prouvent rien ! : à ce jour, nous ne disposons d'aucune méthode scientifique permettant d'affirmer rigoureusement s'il existe ou non une limite à la vie humaine ».

T. V. Pyrkov et al., *Nat Commun.*, 25 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23014-1

⬇️ Vivre plus longtemps ne signifie pas forcément vivre mieux. L'indicateur de l'espérance de vie sans incapacité, aussi appelée « espérance de vie en bonne santé », est tout aussi important.



devrait être plus long, car « les mécanismes du vieillissement sont très complexes et encore largement mystérieux, ce qui les rend difficiles à maîtriser en toute sécurité », estime Hugo Aguilaniu. Avant de se ruer sur la recherche d'une application pour l'humain, « il faut poursuivre la recherche fondamentale sur les causes du vieillissement, pour comprendre les relations entre les différents mécanismes impliqués », plaide Florence Solari.

Reste une question : est-il souhaitable que l'humain augmente sa longévité ? « En fait, le but de la gérosceince n'est pas de supprimer le vieillissement et la mort : ces processus biologiques sont inéluctables. Le but est plutôt de retarder l'apparition de pathologies chroniques liées au vieillissement afin de prolonger l'espérance de vie en bonne santé », recadre Yves Rolland. « L'objectif est de rester jeune plus longtemps et de mourir en bonne santé ! Rien à voir donc avec un quelconque insensé fantasme d'immortalité », ajoute Jean-Marc Lemaître.

Mourir en bonne santé

Certes, mais faire de nous tous des centenaires ne présente-t-il pas des risques pour la société ? Non, répond le philosophe Luc Ferry, auteur d'un livre sur ce sujet : « L'idée n'est pas d'arrêter la mort et de surpeupler le monde de personnes âgées, mais de stopper les méfaits de la vieillesse. Si on est, comme je le suis, dans

une logique de perfectibilité infinie, il est difficile d'accepter de ne rien faire contre cet état, qui constitue un mur sur lequel se fracassent nos capacités cognitives et physiques et qui met ainsi un terme à la possibilité d'apprendre, de progresser et de transmettre. »

Ceci dit, « avant de recourir à des thérapies anti-jeunesse, il faudra s'assurer au préalable qu'il est possible de bloquer ou de reverser ce processus également au niveau du cerveau – et pas seulement dans les organes profonds (cœur, poumon, foie...). Sans quoi, on aboutira à des générations de personnes âgées en bonne santé physique mais avec des fonctions cognitives (mémoire, réflexion, contrôle des mouvements...) dégradées ; ce qui serait pire que tout. Or, influencer sur le vieillissement de l'ensemble du cerveau représente un défi énorme. D'abord parce que c'est l'organe qui nous fait penser et qui assure notre identité. Ensuite parce que, contrairement aux cellules des autres organes, les milliards de neurones ne se multiplient pas et ne vieillissent pas à la même vitesse... », observe Yves Agid, professeur émérite de neurologie et membre de l'Académie des sciences, membre fondateur de l'Institut du cerveau à Paris et auteur d'un livre sur le vieillissement. L'économiste Jacques Pelletan, chercheur à l'Institut Louis-Bachelier, soulève, lui, un autre point intéressant : « Si la recherche anti-jeunesse aboutit, il nous faudra faire collectivement des choix économiques... Car augmenter l'espérance de vie accroîtrait la proportion des retraités par rapport aux actifs, ce qui pourrait appauvrir nos sociétés. Il est donc crucial de réfléchir à cet aspect en amont, pour trouver des solutions adaptées. » Mais il s'agit là d'un autre débat... ■

En savoir plus :

AgeMed

inserm.fr/actualite/agemed-comprendre-mecanismes-jeunesse-pour-mieux-y-attaquer

InterAging

inserm.fr/actualite/interaging-un-nouveau-coup-de-pouce-pour-la-recherche-sur-le-jeunesse

Yves Agid : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

↳ L. Ferry, *La Vie heureuse*, éditions de l'Observatoire, 2022

↳ Y. Agid, *Je m'amuse à vieillir. Le cerveau, maître du temps*, éditions Odile Jacob, 2020