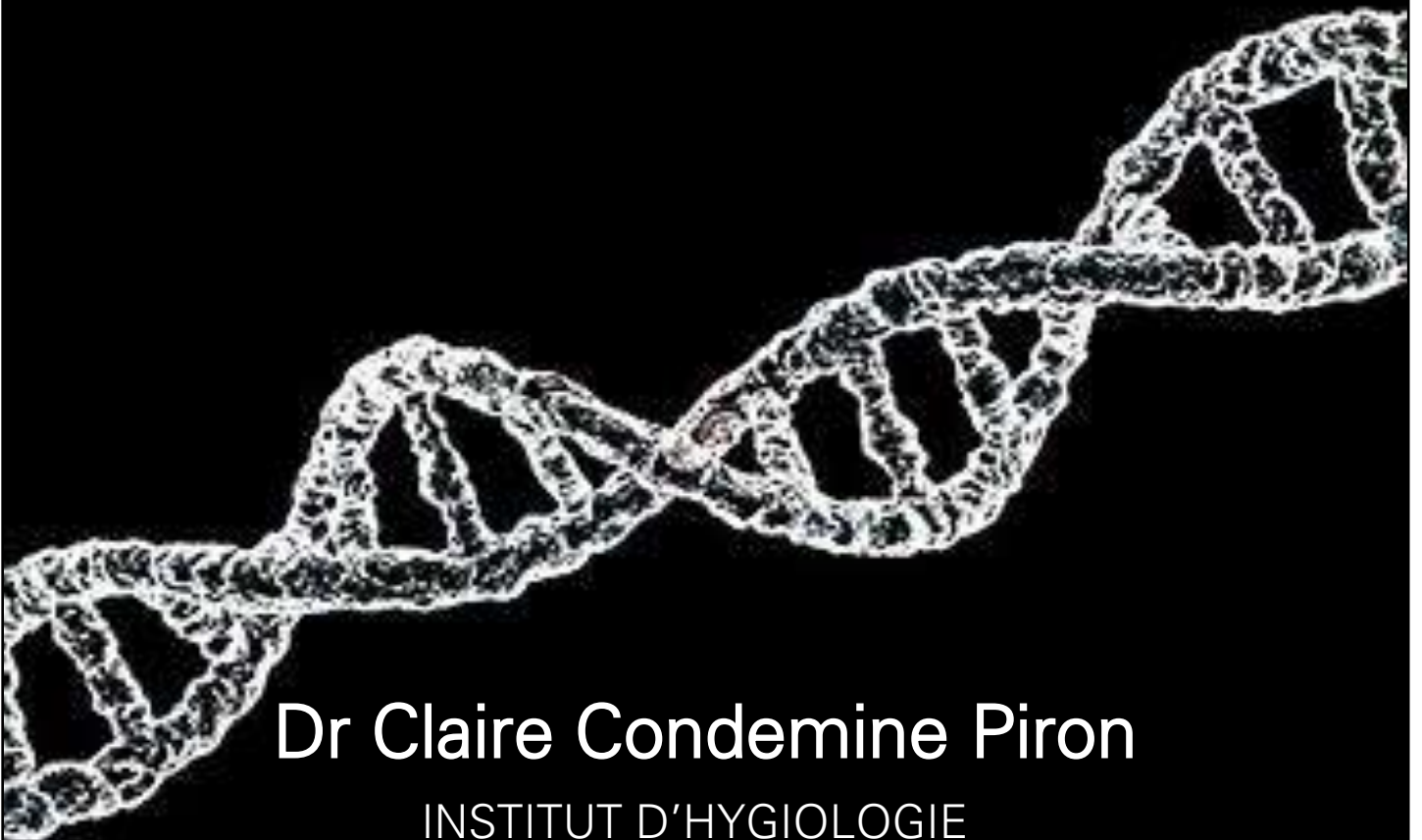


# VIEILLIR, UN DESTIN REMEDIABLE



**Dr Claire Condemine Piron**

INSTITUT D'HYGIOLOGIE



**VIEILLIR, UN  
DESTIN  
REMEDIABLE**



Dr CLAIRE CONDEMINE PIRON

# VIEILLIR, UN DESTIN REMEDIABLE

INSTITUT D'HYGIOLOGIE

ISBN 978-2-490942-03-9  
Dépôt légal – 1ère édition: Mai 2021  
© 2021 Editions Institut d'Hygiologie  
3, rue Pérignon 75015 Paris  
[www.hygiologie.org](http://www.hygiologie.org)

*A ma mère, puisse-t-elle vieillir longtemps*





“La santé au centre”

*Institut d'Hygiologie*



## D'OÙ VIENT QUE L'ON VIEILLIT?

On peut définir le vieillissement comme l'augmentation de la probabilité de mourir ou de dépérir avec le temps<sup>1</sup>, ce qui assimile le corps à une machine qui "s'use". Le vieillissement est considéré par la théorie dominante comme le déclin progressif des fonctions, sous l'effet accumulé de dommages cellulaires et moléculaires causés par les radicaux libres, les agents pathogènes, les toxines, les agents carcinogènes, les erreurs de réplication et de traduction de l'ADN, les dysfonctions protéiques et les forces mécaniques. Cette théorie considère que le coût de la maintenance de l'organisme devient progressivement insoutenable pour celui-ci, qui se trouve peu à peu submergé par ses défaillances.

## Le vieillissement est-il programmé ou contingent?

Une des interrogations décisives sur le vieillissement concerne la nature des mécanismes qui le provoquent. Correspond-il au déroulement d'un programme codé dans le génôme qui décide de notre longévité, ou résulte-t-il des aléas de nature physico-chimique qui endommagent le fonctionnement cellulaire au cours de l'existence?

Selon Hayflick, il faut d'abord différencier quatre notions communément confondues: le vieillissement, la détermination de la longévité, les pathologies associées à l'âge, et la mort<sup>1</sup>. En fait, la formulation de la question du vieillissement à partir de ces données préfigure les réponses possibles. Suivant que l'on distingue ou pas vieillissement et longévité, vieillissement et pathologies liées à l'âge, on présuppose différents processus à l'origine de ces phénomènes.

A priori, selon Hayflick, le vieillissement ne peut provenir que soit d'un programme défini par des gènes, soit par hasard, du fait d'événements accidentels. Le vieillissement serait ou bien le prolongement du programme génétique qui dirige tous les processus biologiques depuis la naissance jusqu'à la maturation reproductive, ou bien le résultat d'une accumulation de pertes aléatoires et irréparables<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *Hayflick L PLoS Genet. 2007 Dec; 3(12):e220.*

Si l'on parle ici de programme plutôt que de but, ou d'intention, c'est que rien ne permet de supposer que la nature suive des plans tracés en vue d'un objectif prédéfini. La théorie darwinienne en vigueur soumet plutôt les variations biologiques produites par les mutations aléatoires à la pression de la sélection naturelle, qui s'exprime par la capacité d'un organisme à se reproduire, en fait à survivre assez longtemps pour se reproduire. Ainsi, le terme "programme" de vieillissement ne signifie pas que la nature ait "décidé" qu'il fallait vieillir, mais plutôt qu'un organisme qui en serait doté disposerait d'un avantage adaptatif – ce qui au demeurant paraît assez douteux.

Une théorie du vieillissement doit pouvoir notamment rendre compte de la variabilité de la longévité entre les espèces. Selon Barja<sup>2</sup>, il y aurait une multiplicité d'effecteurs du vieillissement car aucun ne pourrait rendre compte à lui seul de cette variabilité en longévité entre les différentes espèces. A partir de là il serait vain d'attendre un gain de longévité à partir d'un effecteur isolé, comme un antioxydant<sup>3</sup>.

Barja et d'autres auteurs soutiennent la thèse d'un programme génétiquement déterminé qui fixerait la longévité. Il s'appuie sur des travaux réalisés sur le matériel génétique. La première mutation génétique qui s'est accompagnée d'une augmentation de la longévité de la souris a été découverte en 1996<sup>4</sup>. La suppression des gènes impliqués dans la longévité a généralement pour effet de la prolonger, ce qui laisse supposer que leur action vise à la restreindre<sup>5</sup>. Ces gènes sont été conservés par l'évolution depuis les levures jusqu'aux mammifères et à l'homme<sup>6</sup>, et constituent un trait ancien de la cellule eucaryote<sup>7</sup>. La moitié de ces gènes semblent n'avoir aucune autre fonction que d'induire le

---

<sup>2</sup> Barja G. Towards a unified mechanistic theory of aging. *Exp Gerontol.* 2019 Sep;124:110627. doi: 10.1016/j.exger.2019.05.016. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31173843.

<sup>3</sup> Pérez, V.I., Bokov, A., Van Remmen, H., et al., 2009. Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1005–1014.

<sup>4</sup> Brown-Borg, H.M., Borg, K.E., Meliska, C.J., Bartke, A., 1996. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 384 (6604), 33.

<sup>5</sup> Bishop, N.A., Guarente, L., 2007. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet* 8, 835–844. B

<sup>6</sup> Clark, W.R., 2004. Reflections on an unsolved problem of biology: the evolution of senescence and death. *Adv. Gerontol.* 14, 7–20

<sup>7</sup> Bishop, N.A., Guarente, L., 2007. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet* 8, 835–844.

vieillissement. Ils proviennent pour la plupart du noyau. Le mieux connu est celui qui code les protéines de la voie de signalisation “GH-insuline/IGF1-like”. Celle-ci est identifiée aujourd’hui pour son rôle dans la régulation du taux de glucose dans le sang. Mais ce gène est déjà présent chez des unicellulaires comme les levures, et sa fonction primordiale pourrait être de contrôler le vieillissement plutôt que le taux de glucose. Cette dernière fonction n’est devenue nécessaire que cinq cents millions d’années après son apparition, quand les multicellulaires ont eu besoin de réguler leur taux de glucose et que l’insuline est apparue<sup>7</sup>. On sait aujourd’hui que la majorité des gènes impliqués dans la longévité dirigent des actions pro-âge, tandis que le seul mécanisme biologique anti-âge reconnu correspond à l’autophagie.

Le vieillissement concerne tous les multicellulaires qui atteignent une taille fixe à l’âge de la maturité reproductive. Il concerne toutes les espèces, et tous les membres d’une espèce qui ont dépassé ce même âge de maturité reproductive; il concerne même les espèces domestiques protégées de la vie sauvage, y compris lorsqu’elles n’ont jamais fait l’expérience concrète du vieillissement sur des millions d’années, par décès anticipé; le vieillissement apparaît dans la matière animée comme inanimée, et provient selon Hayflick d’une cause universelle, qui est l’instabilité thermodynamique (voir annexe 1 la deuxième loi de la thermodynamique).

Hayflick défend la thèse du vieillissement contingent, ou plutôt d’un déterminisme physico chimique décorrélé de toute programmation qui exercerait son influence inéluctable sur le vivant. Quant aux mécanismes d’adaptation des espèces vis à vis de ce déterminisme physico-chimique, ils n’auraient pas eu l’opportunité de se développer au sein du vivant faute de pression sélective. En effet, la tendance spontanée à la dispersion énergétique ne rencontrerait simplement pas la sélection naturelle, car ses effets se manifesteraient après la maturité reproductive.

C’est bien le hasard, sous la forme de l’entropie (cf annexe 1), selon Hayflick, qui semble être à l’origine du vieillissement, et qui produit par accumulation de défaillances, une submersion progressive du système de

maintenance cellulaire<sup>8</sup>. Le monde non vivant est lui aussi soumis à des changements permanents, non programmés, mais déterminés par les propriétés fondamentales de la matière. Le monde vivant comme le non vivant sont soumis à l'entropie, à la seconde loi de la thermodynamique, qui prévaut dans un système ouvert comme dans un système fermé.

Par ailleurs il est peu probable que le vieillissement soit programmé, compte tenu de la sélection naturelle, et de la diversité des espérances de vie entre individus d'une même espèce, dans un environnement comparable, ce qui est peu compatible avec un programme déterministe<sup>9</sup>. La sélection naturelle n'agit qu'au niveau du succès reproductif d'un individu. Un faible nombre d'individus atteint un âge qui succède à la maturité sexuelle dans la nature, et la pression sélective qui s'adresse aux individus avant la période reproductive a peu de chance d'influer sur les mutations aléatoires d'un programme de vieillissement<sup>10</sup>. Les mutations qui s'expriment tardivement dans la vie ne sont pas sujettes à sélection, selon Medawar<sup>11</sup>. Or la plupart des mutations sont défavorables à l'organisme, et tendent à le déstabiliser, à faciliter son vieillissement<sup>12</sup>.

Williams va au-delà de la théorie selon laquelle l'accumulation des mutations altère progressivement le bon fonctionnement de l'organisme. Il postule l'hypothèse d'une pléiotropie antagoniste de la fonction génétique, à savoir que certains gènes qui produisent un phénotype avantageux pour la reproduction deviennent inadaptés avec l'âge, et échappent à la pression sélective car ils s'expriment après la période reproductive<sup>13</sup>. Il introduit cette notion qu'un même gène peut être utile à un stade de l'existence, puis nuisible, à un stade ultérieur.

Le vieillissement serait alors plutôt lié aux défaillances progressives des mécanismes de protection, qu'à une auto-destruction anticipée, ces

---

<sup>8</sup> Finch CE, Kirkwood TBL. *Chance, development and aging*. New York: Oxford University Press; 2000.

<sup>9</sup> Zimniak P. Detoxification reactions: relevance to aging. *Ageing Res Rev*. 2008;7(4):281-300. doi:10.1016/j.arr.2008.04.001

<sup>10</sup> Medawar PB. *An unsolved problem of biology*. London: H. K. Lewis; 1952.

<sup>11</sup> Understanding ageing from an evolutionary perspective. *Kirkwood TB J Intern Med*. 2008 Feb; 263(2):117-27.

<sup>12</sup> Predrag Ljubuncic et Abraham Z. Reznick, « The Evolutionary Theories of Aging Revisited – A Mini-Review », *Gerontology*, vol. 55, n° 2, 2009, p. 205–216

<sup>13</sup> Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11:398–411.

carences entraînant une perte de la fonction cellulaire, puis de l'équilibre homéostatique de l'organisme et enfin la mort.

La théorie entropique considère l'organisme comme une machine chimique, qui dépense beaucoup d'énergie pour maintenir son état loin de l'équilibre. C'est par la force des liens biochimiques, que la cellule fait obstacle à l'entropie, -cette tendance spontanée de l'énergie à la dispersion-, au moins jusqu'à l'âge de la maturité reproductive (cf annexe 1). Des mécanismes de réparation et de remplacement intrinsèques à la cellule maintiennent l'équilibre du fonctionnement cellulaire. Par la suite, la baisse du niveau d'énergie des molécules, sous l'effet de la dispersion entropique, produit des dysfonctionnements voire une inactivation des biomolécules. Celles-ci ne sont plus réparées ni remplacées, car le dispositif de réparation et de remplacement intra-cellulaire subit les mêmes altérations que les biomolécules dont il a la maintenance. Il n'y a pas d'immortalité cellulaire, et la seule propriété biologique relativement durable est le message codé dans les molécules contenant de l'information, qui sont soumises à mutations. Selon Kirkwood, le principe de parcimonie expose que le coût métabolique d'une meilleure lutte contre le vieillissement s'effectuerait au détriment de l'efficacité<sup>14</sup> physiologique. On retrouve ce mécanisme dans la gestion des erreurs de réplication de l'ADN<sup>15</sup> et de la synthèse protéique: il existe un optimum sélectif qui minimise le coût énergétique tout en maintenant le taux d'erreur à un niveau acceptable<sup>16</sup>.

Au sein d'un organisme multicellulaire, la répartition des fonctions entre soma et lignée germinale permet de maintenir le coût de sélection à un niveau économiquement supportable. L'investissement de ressources abondantes dans la lignée germinale est suffisant pour éviter une détérioration de la qualité informationnelle du code transmis au fil des générations qui se succèdent, détérioration qui entraînerait l'extinction de l'espèce. En revanche, les cellules somatiques sont moins protégées, et la théorie somatique postule que les tissus somatiques sont maintenus assez

---

<sup>14</sup> Evolution of ageing. Kirkwood *TB Nature*. 1977 Nov 24; 270(5635):301-4.

<sup>15</sup> ADN : acide desoxyribonucléique

<sup>16</sup> Translational accuracy and the fitness of bacteria. Kurland *CG Annu Rev Genet*. 1992; 26():29-50.

longtemps seulement pour leur permettre de survivre pendant la période reproductive.

On distingue plusieurs cas de mutations, auxquelles sont exposées les cellules au cours du temps. Celles qui affectent la lignée germinale sont hérissables et d'action soit tardive, soit précoce, mais celles qui agissent précocement sont soumises à la pression de la sélection naturelle. Celles qui affectent la lignée somatique ne sont pas transmissibles d'une génération à l'autre, et celles qui affectent l'ADN mitochondrial ne sont pas davantage transmissibles. Ces mutations peuvent faciliter la formation de métabolites déstabilisants, comme les espèces réactives de l'oxygène (ERO), et entraîner la perte de la fonction protectrice de certaines enzymes, ou de leur régulation. Mais seules les mutations germinales précoces sont affectées par la pression sélective et susceptibles d'être renforcées au cours de l'évolution.

La théorie dominante actuelle en matière de vieillissement prone que celui-ci est causé par une accumulation aléatoire de dommages, liés à un défaut du système de maintenance, qui devient trop coûteux<sup>17</sup>. En pratique, la théorie entropique s'appuie sur la théorie de l'oxydation<sup>18</sup> proposée par Harman. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des produits du métabolisme qui altèrent les biomolécules. Ce sont les seules molécules capables de briser la liaison covalente<sup>19</sup> au sein des biomolécules constitutives de la cellule. Produites en excès, elles peuvent raccourcir la durée de vie de l'organisme. Pour autant, aucune étude n'a montré une augmentation de la durée de vie à ce jour grâce aux antioxydants<sup>20</sup>. La théorie du stress oxydatif est remise en cause

---

<sup>17</sup> Understanding the odd science of aging. *Kirkwood TB Cell. 2005 Feb 25; 120(4):437-47.*

<sup>18</sup> "I thought, thought, thought for four months in vain and suddenly the idea came"--an interview with Denham and Helen Harman. Interview by K. Kitani and G.O. Ivy. *Harman D, Harman H Biogerontology. 2003; 4(6):401-12.*

<sup>19</sup> La liaison covalente est une liaison chimique forte entre deux atomes établie par la mise en commun d'un doublet électronique.

<sup>20</sup> Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ, and Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ. 2013; 346:f10. 10.1136/bmj.f10*



actuellement car la longévité ne semble pas corrélée au statut antioxydant<sup>21</sup>.

La théorie de l'accumulation des dommages causés sur l'ADN a été un temps dominante dans le champ de la gérontologie. Il y a bien une accumulation des lésions moléculaires avec le temps<sup>22</sup>. La signalisation des altérations de l'ADN peut d'ailleurs être activée sans qu'il y ait réellement un défaut sur l'ADN<sup>23</sup>. Cependant, il n'y a pas de relation linéaire entre le métabolisme mitochondrial et le dommage oxydatif<sup>24</sup>. Cette théorie est très controversée.

La théorie de l'accumulation des dommages sous l'effet des espèces réactives de l'oxygène (ERO) a permis aux tenants de la thèse du hasard de remporter une bataille théorique contre la théorie de la programmation de la longévité. Mais la thèse du vieillissement sous l'effet des radicaux libres qui vient en appui de la théorie de l'entropie n'est pas confirmée à ce jour<sup>25</sup>. Certes, des niveaux modérés d'espèces réactives de l'oxygène contribuent à l'adaptation (hormésis) de la régulation d'enzymes protectrices qui participent au dispositif de longévité. Mais la théorie de l'oxydation a fléchi à son tour devant certains faits: d'une part, aucun antioxydant n'a pu augmenter la durée de vie d'organismes de n'importe quelle espèce. Au contraire, certaines études ont montré que les antioxydants pouvaient être toxiques. D'un autre côté, la longévité est associée à une moindre production d'espèces réactives de l'oxygène. Toutefois, des contre-exemples affichent une décorrélation entre la durée de vie et le niveau de dommage oxydatif<sup>26</sup>. Des taupes ont une longévité élevée, malgré un statut oxydatif également élevé. Les mutations de l'ADN

---

<sup>21</sup> Antioxidant defense and aging in *C. elegans*: is the oxidative damage theory of aging wrong? *Gems D, Doonan R Cell Cycle*. 2009 Jun 1; 8(11):1681-7.

<sup>22</sup> Molecular damage in cancer: an argument for mTOR-driven aging. *Blagosklonny MV Aging (Albany NY)*. 2011 Dec; 3(12):1130-41.

<sup>23</sup> Pseudo-DNA damage response in senescent cells. *Pospelova TV, Demidenko ZN, Bukreeva EI, Pospelov VA, Gudkov AV, Blagosklonny MV Cell Cycle*. 2009 Dec 15; 8(24):4112-8.

<sup>24</sup> Food consumption and individual lifespan of adults of the blowfly, *Calliphora stygia*: a test of the 'rate of living' theory of aging. *Hulbert AJ, Usher MJ, Wallman JF Exp Gerontol*. 2004 Oct; 39(10):1485-90.

<sup>25</sup> Aging: ROS or TOR. *Blagosklonny MV Cell Cycle*. 2008 Nov 1; 7(21):3344-54.

<sup>26</sup> High oxidative damage levels in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Andziak B, O'Connor TP, Qi W, DeWaal EM, Pierce A, Chaudhuri AR, Van Remmen H, Buffenstein R Aging Cell*. 2006 Dec; 5(6):463-71.

mitochondrial (mtADN) sont plutôt liées à des erreurs de réplication qu'aux altérations induites par les radicaux libres; et les mutations de l'ADN mitochondrial présentent peu d'effets au regard de leurs nombreuses copies au sein de la cellule<sup>27</sup>. Chez l'homme, l'effet des antioxydants sur les pathologies chroniques s'est avéré imprévisible, et parfois nocif<sup>28</sup>. Enfin, le mécanisme protecteur qui devait rendre compte du mode d'action des antioxydants, l'hormésis, a fait long feu.

## L'hormésis ou la thèse du vaccin contre la vieillesse

L'hormésis correspond à l'induction d'une enzyme de détoxification en présence d'une substance toxique (endogène ou exogène), qui offre en retour une protection à l'organisme contre une dose supérieure, potentiellement létale de la substance<sup>29,30,31</sup>.

L'hormésis, pour expliquer l'augmentation de la longévité en présence de stress modérés et répétés, a été alléguée comme une stimulation de la réponse du système de maintenance et de réparation cellulaire, et comme une cause d'adaptation cellulaire caractérisée par la capacité à endurer des stress plus importants. Mais la compréhension des processus biologiques requiert la connaissance des réactions biochimiques sous-jacentes, en plus des informations sur les circuits de régulation génétique qui affectent ces réactions.

La première étude qui a montré la possibilité d'allonger l'espérance de vie date de 1988<sup>32</sup>. On observe alors que des stress modérés, comme la restriction calorique, ou le stress oxydatif, augmentent l'espérance de vie

---

<sup>27</sup> Buffenstein, R., Edrey, Y.H., Yang, T., Mele, J., 2008. The oxidative stress theory of aging: embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms. *Age* 30, 99–109. B

<sup>28</sup> Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C JAMA. 2007 Feb 28; 297(8):842-57.*

<sup>29</sup> Hormesis: the dose-response revolution. *Calabrese EJ, Baldwin LA Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003; 43():175-97.*

<sup>30</sup> Stress-response hormesis and aging: "that which does not kill us makes us stronger". *Gems D, Partridge L Cell Metab. 2008 Mar; 7(3):200-3.*

<sup>31</sup> The ecological stress theory of aging and hormesis: an energetic evolutionary model. *Parsons PA Biogerontology. 2007 Jun; 8(3):233-42.*

<sup>32</sup> A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Friedman DB, Johnson TE Genetics. 1988 Jan; 118(1):75-86.*

dans différentes espèces<sup>33</sup>. L'exposition répétée à des chocs thermiques augmente la durée de vie chez la drosophile<sup>34</sup>. La restriction calorique a été décrite comme un stresseur modéré. Les espèces réactives de l'oxygène seraient également des stresseurs qui stimuleraient les mécanismes de résistance aux espèces réactives de l'oxygène<sup>35</sup>, pour les rendre efficaces en cas d'une exposition massive aux ERO.

Cependant, cette adaptation supposée en vue d'un stress majeur ne répond pas au problème posé par le vieillissement. Celui-ci n'est pas le fruit d'un stress majeur, mais d'un stress mineur répété quotidiennement sur une longue durée. L'hormésis serait alors inutile, car elle n'offrirait pas de protection vis à vis des stresseurs de bas niveau qui induisent le vieillissement. Finalement, si l'hormésis provoque des dommages et néanmoins ralentit le vieillissement, alors c'est que celui-ci ne dépend pas de ces dommages<sup>36</sup>. Ce qui invalide la théorie du vieillissement fondée sur l'accumulation des dommages moléculaires<sup>37</sup>. La théorie du vieillissement par oxydation<sup>38</sup> est finalement démentie par son argument principal, l'hormésis. Il apparaît que la restriction calorique ne réduit pas les mutations spontanées mais néanmoins augmente la durée de vie, et agit donc sur la longévité plutôt que sur le vieillissement<sup>39</sup>. La restriction calorique cible une réponse adaptative ancienne du vivant au cours de l'évolution face aux changements de l'environnement, permettant une allocation des ressources vers la maintenance somatique plutôt que vers

---

<sup>33</sup> Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*. 2005; 6:71-75.

<sup>34</sup> Hercus MJ, Loeschcke V, Rattan SI. Lifespan extension of *Drosophila melanogaster* through hormesis by repeated mild heat stress. *Biogerontology*. 2003; 4:149-156.

<sup>35</sup> Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab*. 2007; 6:280-293.

<sup>36</sup> Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging Mikhail V. Blagosklonny

<sup>37</sup> Blagosklonny MV. mTOR-driven aging: speeding car without brakes. *Cell Cycle*. 2009; 8:4055-4059.

<sup>38</sup> Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51:327-336.

<sup>39</sup> Edman U, Garcia AM, Busuttill RA, Sorensen D, Lundell M, Kapahi P, Vijg J. Lifespan extension by dietary restriction is not linked to protection against somatic DNA damage in *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell*. 2009; 8:331-338.

l'anabolisme ou la reproduction, cette réponse adaptative c'est l'autophagie.

En conclusion, l'entropie via l'oxydation des biomolécules pourrait être la cause du vieillissement cellulaire si les organismes vivaient assez longtemps pour en subir les effets. Mais force est de constater que ce ne sont pas les dommages oxydatifs qui font vieillir les organismes, ils ne vivent pas assez longtemps pour cela<sup>40</sup>. Ce qui nous renvoie à la théorie alternative, celle de la programmation de la longévité. Si les êtres humains meurent de pathologies liées à l'âge, causées par des processus cellulaires actifs, sommes nous pour autant en face d'un programme, comme le suppose Barja, qui fixerait la longévité, indépendamment des aléas du vieillissement entropique?

## La vieillesse est-elle programmée dans le génome?

“L'entropie explique le vieillissement, le déterminisme génétique explique la longévité, et une terminologie approximative explique l'incompréhension des deux” avançait Hayflick par boutade<sup>41</sup>. Autrement dit, il y aurait d'un côté des dommages de nature essentiellement chimique et physique, et d'un point de vue biologique peu ou pas régulés, qui entraîneraient une perte progressive de fonction, et une capacité diminuée à supporter les contraintes endogènes et environnementales. D'un autre côté se trouveraient des processus régulés censés prévenir, réparer, ou limiter le dommage. L'équilibre entre ces deux forces déterminerait l'espérance de vie de l'individu et la trajectoire de mortalité d'une population.

La longévité, à la différence du vieillissement est gouvernée par le génome. Elle correspond à l'espérance de la durée de l'état de fonctionnement optimal des molécules, lié à l'efficacité des dispositifs de maintenance, gouvernés par le génome. Celui-ci dirige le destin biologique jusqu'à la maturité reproductive, selon les modalités retenues sous la

---

<sup>40</sup> Blagosklonny MV. Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. *Aging* (Albany NY). 2011 Nov;3(11):1051-62. doi: 10.18632/aging.100411. PMID: 22166724; PMCID: PMC3249451.

<sup>41</sup> Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *Hayflick L PLoS Genet.* 2007 Dec; 3(12):e220.

pression de la sélection naturelle. Indirectement, le génome prémédite donc la longévité.

Pour reprendre la formule imagée de Hayflick, disons que la détermination de la longévité est un processus anabolique gouverné par le génome, qui correspond à une tendance à durer dans le temps, tandis que le vieillissement est un processus aléatoire de type catabolique qui correspond à une tendance au changement, selon la deuxième loi de la thermodynamique.

La différence d'espérance de vie entre espèces, après correction des masses corporelles et des sources externes de mortalité, indique que la durée de vie est sous contrôle génétique, et sujette à évolution<sup>42</sup>. Encore y-a-t-il deux modalités explicatives possibles pour rendre compte de cette détermination génétique. Soit il y a un programme génétique qui définit le format de durée de vie de l'espèce, soit le vieillissement correspond au débordement des dispositifs de protection contre le vieillissement génétiquement programmés.

Des facteurs génétiques, épigénétiques et cellulaires interviennent dans la longévité. La signalisation depuis les gènes contrôle la longévité via de multiples familles de facteurs de transcription, et implique la régulation du métabolisme du glucose et des lipides. Si les gènes jouent un rôle majeur dans la détermination de la longévité, pour autant déterminent-ils les changements liés à l'âge?

Barja avance plusieurs arguments en faveur de la programmation de la longévité par une action directe sur le vieillissement<sup>43</sup>. Il affirme que le programme de vieillissement prolonge le programme de développement et de maturation de l'organisme, et observe que les animaux à longévité prolongée bénéficient d'une moindre activité des facteurs de vieillissement plutôt que d'une meilleure défense anti-âge.

---

<sup>42</sup> Ageing studies on bats: a review. *Brunet-Rossinni AK, Austad SN Biogerontology. 2004; 5(4):211-22.*

<sup>43</sup> Barja, G. Towards a unified mechanistic theory of aging. *Experimental Gerontology, 124, 110627. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2019.05.016>*

## Régulation de la longévité par atténuation des facteurs du vieillissement

La longévité d'une espèce dépend in fine de l'activité des mécanismes qui produisent le vieillissement, qui sont eux-mêmes définis génétiquement pour chaque espèce. Ces mécanismes sont cependant sensibles à des influences environnementales, qui modulent les agencements intrinsèques du vieillissement et la durée de vie des individus. Les mécanismes en question concernent la mitose et l'inclusion de fragments d'ADN mitochondrial dans l'ADN nucléaire. La réduction de la longueur des télomères, l'apoptose et l'arrêt de division cellulaire sont des mécanismes de vieillissement accessoires de la mitose. Ils ne concernent que les cellules qui se divisent fréquemment, comme les cellules de la peau et du colon. En revanche, ces mécanismes ne concernent que marginalement le cerveau, le muscle squelettique, le coeur, qui se divisent peu ou pas. Ces cellules sont exposées aux radicaux libres produits par les mitochondries, à la peroxydation lipidique liée au taux d'acides gras insaturés dans la membrane cellulaire, et à l'autophagie, comme dans les cellules mitotiques. Certains auteurs posent que ces mécanismes relèvent d'un programme génétique, et que la longévité humaine est fixée à cent vingt deux ans. Des premiers primates aux hommes, la longévité a ainsi été multipliée par dix<sup>44</sup> au cours de l'évolution.

Chez les unicellulaires, le vieillissement a été défini comme le nombre de cellules filles produites à partir d'une cellule mère avant l'apparition de la sénescence<sup>45</sup>, c'est à dire l'arrêt des divisions cellulaires. Chez les multicellulaires ce sont les déterminants de la longévité qui sont étudiés plutôt que ceux du vieillissement. Celle-ci paraît gouvernée par un programme génétique qui définit les processus de développement et de maturation des organismes.

Ces facteurs de vieillissement sont exprimés sous la dépendance des gènes qui les programment et correspondent à différents mécanismes: la

---

<sup>44</sup> Barja, G., Cadenas, S., Rojas, C., Pérez-Campo, R., López-Torres, M., 1994. Low mitochondrial free radical production per unit O<sub>2</sub> consumption can explain the simultaneous presence of high longevity and high metabolic rates in birds. *Free Rad Res* 21, 317–328.

<sup>45</sup> Recent developments in yeast aging. *Kaeberlein M, Burtner CR, Kennedy BK PLoS Genet.* 2007 May 25; 3(5):e84.

production de radicaux libres par la mitochondrie, l'oxydation lipidique membranaire, l'apoptose, la réduction de la longueur des télomères, l'inclusion de fragments d'ADN mitochondrial dans l'ADN nucléaire, l'inflammation et les facteurs épigénétiques. Barja distingue deux mécanismes effecteurs du vieillissement, sur lesquels l'environnement peut influencer et qui sont susceptibles d'augmenter la longévité: la production des radicaux libres mitochondriaux peut être diminuée et la concentration en acides gras polyinsaturés dans la membrane cellulaire peut être réduite en faveur d'acide gras saturés. Par ailleurs, il désigne un système intégré de nettoyage des déchets cellulaires, l'autophagie, qui peut être stimulée. En effet, en ce qui concerne l'organisation de la défense de l'organisme face aux facteurs de vieillissement, il n'existe qu'un seul mécanisme anti-âge caractéristique des espèces à longévité élevée, il s'agit de l'autophagie.

## L'AUTOPHAGIE, L'ARME DE LONGÉVITÉ

L'autophagie est un ancien mécanisme d'adaptation à la privation de nourriture, chez les cellules eucaryotes, par consommation des protéines du lysosome. L'autophagie permet de fournir en énergie une cellule privée de ressources, en recyclant des protéines et des mitochondries au fonctionnement altéré. Par là, l'autophagie est un mécanisme essentiel de l'équilibre cellulaire<sup>46</sup>. Le déclin de l'autophagie avec l'âge conduit à la production de davantage d'espèces réactives de l'oxygène, et au vieillissement de l'organisme avec son cortège de maladies.

L'autophagie est une réponse aux stress cellulaires d'origines diverses, qui permet à la fois de réguler la production d'énergie et d'effectuer le contrôle qualité des organites intra-cellulaires. L'autophagie est un processus cellulaire catabolique non spécifique conservé au cours de l'évolution, qui facilite le recyclage des protéines et des organites intra-cellulaires altérés<sup>47</sup>. Elle peut s'appliquer également à la destruction des bactéries et des virus (xénophagie), aux mitochondries (mitophagie), aux

---

<sup>46</sup> Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Cuervo AM Trends Genet.* 2008 Dec; 24(12):604-12.

<sup>47</sup> Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature.* 2011;469(7330):323–335.

agrégats protéiques (aggrephagie) et au métabolisme lipidique (lipophagie).

La restriction calorique augmente l'activité autophagique, qui correspond à une activité autolytique, où l'organisme puise dans ses propres réserves pour se fournir en énergie. Elle est fortement stimulée en situation de jeûne. L'autophagie remplit alors sa double fonction de fourniture d'énergie en situation de privation calorique et de maintenance cellulaire, en éliminant les composants défectueux. C'est ainsi que l'autophagie, qui répond à une nécessité métabolique urgente et vitale, participe également à la réjuvenation de la cellule en la débarrassant de ses déchets et de ses éléments dysfonctionnels.

L'autophagie, qui intervient dans la régulation de la fourniture énergétique en fonction des besoins de l'organisme dépend des hormones qui régulent le taux de glucose dans les cellules: l'insuline est sécrétée quand un repas riche en glucose (sucre) permet à l'organisme de reconstituer ses réserves intra-cellulaires. Elle fait entrer le glucose dans les cellules et inhibe l'autophagie qui n'est plus nécessaire, tandis que le glucagon qui prend le dessus en situation de dépense énergétique élevée ou de privation calorique, favorise la circulation plasmatique du glucose de réserve, et stimule l'autophagie afin d'apporter un complément de ressource énergétique à l'organisme.

Le développement d'une résistance progressive à l'insuline, typique des cellules vieillissantes<sup>48</sup>, provoque une activation constante des récepteurs à insuline. L'excès d'insuline circulante entraîne une inhibition chronique de l'autophagie, qui conduit à un ralentissement de la cadence dans l'élimination des vacuoles autophagiques. Ces altérations cellulaires aboutissent inévitablement au déclin progressif de la fonction, particulièrement des cellules à durée de vie longue, comme les neurones, les cellules cardiaques et les fibres musculaires squelettiques. Le déclin de l'adaptabilité de l'organisme âgé, qui se caractérise par sa fragilité, sa difficulté à se réparer, provient notamment de cette inhibition de

---

<sup>48</sup> Donati A, et al. Age-related changes in the regulation of autophagic proteolysis in rat isolated hepatocytes. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001;56:B288–B293.



l'autophagie qui prive l'organisme de ressources et submerge la cellule de composants défectueux<sup>49</sup>.

L'autophagie s'interface également avec les dispositifs de régulation de l'immunité et de l'inflammation sur un mode réciproque. Les protéines de l'autophagie interviennent sur l'activation et la suppression des réponses immunitaires et inflammatoires, tandis que les signaux inflammatoires et immunitaires peuvent déclencher ou stopper l'autophagie<sup>50</sup>. L'autophagie joue un rôle important dans la résistance aux infections bactériennes chez les plantes et les animaux, y compris chez l'homme<sup>51</sup>. Son altération au fil du temps est intimement liée au déclin de la réponse immunitaire et de la résistance aux infections au cours du vieillissement.

De nombreuses études ont montré que la stimulation de la capacité autophagique pouvait augmenter l'espérance de vie et réduire les pathologies liées au vieillissement<sup>52</sup>. A l'inverse, la diminution de l'autophagie conduit à l'accumulation de lipides et de protéines peroxydés, à la diminution de l'élimination des mitochondries altérées par les espèces réactives de l'oxygène, et à l'accumulation de déchets cellulaires, sous forme de lipofuscine.

La diminution de l'autophagie au cours de la vie conduit à l'agrégation des protéines, et à l'accumulation de mitochondries déficientes. Or, le rôle des mitochondries est critique dans la dégradation de cette maintenance cellulaire, par la production d'espèces réactives de l'oxygène et le stress oxydatif<sup>53</sup>. Barja considère que la production d'espèces réactives de

---

<sup>49</sup> Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(4):503-535. doi:10.1089/ars.2009.2598

<sup>50</sup> Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132:27-42.

<sup>51</sup> Kumar D, et al. Genome-wide analysis of the host intracellular network that regulates survival of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell*. 2010;140:731-743.

<sup>52</sup> Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392-395.

<sup>53</sup> Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)*. 2012 Mar;4(3):166-75. doi: 10.18632/aging.100444. PMID: 22411934; PMCID: PMC3348477.

l'oxygène peut être modulée, avec des conséquences favorables pour le fonctionnement mitochondrial, l'autophagie, et la longévité.

## L'altération de l'autophagie dans les mitochondries, facteur du vieillissement

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont impliquées dans tous les mécanismes du vieillissement. Il y a une corrélation forte entre l'âge biologique, le niveau de production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et l'atteinte des tissus par l'oxydation. Les mitochondries sont de grands producteurs d'ERO. Celles-ci altèrent les protéines de l'ADN, et conduisent à la sénescence cellulaire, aux altérations fonctionnelles et aux pathologies qui en découlent<sup>54</sup>. Les mitochondries sont la source principale des espèces réactives de l'oxygène requises pour l'activation des inflammasomes<sup>5556</sup>.

Les mitochondries sont les centrales énergétiques cellulaires, qui se reproduisent à partir d'autres mitochondries, par la fusion de plusieurs mitochondries qui deviennent géantes suivie d'une division en mitochondries filles, selon les besoins de la cellule qui les abrite. Une cellule active peut produire dix fois plus de mitochondries qu'une cellule quiescente. Le recyclage des mitochondries est une tâche majeure du dispositif de maintenance cellulaire, particulièrement chez les cellules à durée de vie longue, comme les neurones, les cellules myocardiques, les cellules des muscles squelettiques.

Au niveau mitochondrial, l'anion superoxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup>, produit par les mitochondries est converti en peroxyde d'hydrogène par la super oxyde dismutase<sup>57</sup> 1 (SOD1) dans le cytosol et la SOD2 dans la mitochondrie. Celui-ci est transformé en eau et oxygène par la catalase et les glutathion

---

<sup>54</sup> Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, Tanaka M Lancet. 1989 Mar 25; 1(8639):642-5.*

<sup>55</sup> Inflammasome : Complexe protéique intracellulaire impliqué dans l'immunité innée

<sup>56</sup> Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol. 2011;12:222–230.*

<sup>57</sup> SOD : la superoxyde dismutase est une enzyme qui intervient dans l'élimination des radicaux libres.

peroxydases<sup>58</sup>. Malheureusement, tandis que la production d'ERO augmente avec l'âge, celle de glutathion peroxydase décroît<sup>59</sup>.

Dès son plus jeune âge, un organisme produit des mitochondries qui arrivent en fin de vie, d'abord en nombre limité, puis en augmentation avec l'âge. La difficulté croissante pour l'organisme d'éliminer et de recycler les mitochondries dysfonctionnelles ancre la cellule dans un cercle vicieux, où l'accumulation d'organites défectueux altère progressivement le dispositif en charge de sa maintenance et de son recyclage: l'autophagie, -ici la mitophagie plus précisément.

D'un point de vue fonctionnel, la mitophagie correspond à la formation dans la mitochondrie de vacuoles autophagiques qui enrobent les éléments à recycler, et les relarguent dans le lysosome. Celui-ci correspond à une bulle faite de vacuoles qui fusionnent et se divisent constamment, reçoivent des enzymes et des substrats issus de la cellule ou provenant de l'extérieur. Après la dégradation des substrats dans le lysosome, les produits diffusent ou sont transportés activement au cytosol pour y être recyclés<sup>60</sup>.

L'autophagie ralentit progressivement avec l'âge; le nombre de mitochondries dysfonctionnelles augmente en corrélation avec ce ralentissement. Par voie de conséquence, la maintenance de l'équilibre protéique se dégrade. La durée de vie prolongée de mitochondries défectueuses, due au ralentissement de l'autophagie, augmente la perméabilité des membranes mitochondriales sous l'effet des espèces réactives de l'oxygène produites en plus grand nombre.

Les radicaux libres mitochondriaux peuvent augmenter l'insertion de fragments d'ADN mitochondrial dans l'ADN nucléaire (nADN), ce qui produit des aneuploïdies, c'est à dire un nombre anormal de

---

<sup>58</sup> Mitochondria, oxidants, and aging. *Balaban RS, Nemoto S, Finkel T Cell. 2005 Feb 25; 120(4):483-95.*

<sup>59</sup> Ratio of reduced to oxidized glutathione as indicator of oxidative stress status and DNA damage. *Asensi M, Sastre J, Pallardo FV, Lloret A, Lehner M, Garcia-de-la Asuncion J, Viña J Methods Enzymol. 1999; 299():267-76.*

<sup>60</sup> Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal. 2010;12(4):503-535. doi:10.1089/ars.2009.2598*

chromosomes pendant la mitose, corrompt les gènes, arrête la division cellulaire et promeut une instabilité génomique<sup>61</sup>. L'instabilité de la membrane cellulaire riche en acides gras insaturés la rend perméable aux espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent dès lors atteindre le noyau. La présence de radicaux libres mitochondriaux entraîne une peroxydation lipidique des membranes cellulaires, notamment des membranes mitochondriales. Cette réaction en chaîne génère des produits toxiques et mutagènes, qui peuvent traverser le noyau par diffusion et réagir avec les groupes aminés de l'ADN et des protéines, entraînant des dommages dans l'ADN nucléaire et mitochondrial<sup>62</sup>. C'est pourquoi l'enrichissement de la membrane cellulaire en acides gras saturés, est proposée par Barja comme un moyen de renforcer la résistance cellulaire contre les espèces réactives de l'oxygène.

Il y a bien une corrélation inverse entre le taux de radicaux libres mitochondriaux, le niveau d'insaturation de la membrane cellulaire et la longévité des espèces. Mais pour l'instant rien ne permet d'affirmer qu'il existe un lien entre l'autophagie, l'apoptose, la protéostasie<sup>63</sup>, la longueur des télomères<sup>64</sup>, l'inflammation, la concentration de fragments d'ADN mitochondrial dans l'ADN nucléaire, ou des marqueurs épigénétiques et la longévité.

Les mitochondries jouent également un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire innée. Elles sont impliquées dans l'activation de l'inflammasome NLRP3<sup>65</sup> en présence des espèces réactives de l'oxygène, lorsqu'elles sont déficientes en protéines de l'autophagie<sup>66</sup>. Or

---

<sup>61</sup> Macedo, J.C., Vaz, S., Bakker, B., et al., 2018. FoxM1 repression during human aging leads to mitotic decline and aneuploidy-driven full senescence. *Nat. Commun.* 9, 2834. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05258-6>.

<sup>62</sup> Chaudhary, A.K., Nokubo, M., Reddy, G.R., et al., 1994. Detection of endogenous malondialdehyde-deoxyguanosine adducts in human liver. *Science* 265, 1580–1582.

<sup>63</sup> Pickering, A.M., Lehr, M., Miller, R.A., 2015. Lifespan of mice and primates correlates with immunoproteasome expression. *J. Clin. Invest.* 125, 2059–2068. <https://doi.org/10.1172/JCI80514>.

<sup>64</sup> Vera, E., Bernardes de Jesus, B., Foronda, M., Flores, J.M., Blasco, M.A., 2012. The rate of increase of short telomeres predicts longevity in mammals. *Cell Rep.* 2, 732–737. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.023>.

<sup>65</sup> NLRP3 est une protéine activatrice de l'inflammasome, un complexe protéique impliqué dans l'immunité innée.

<sup>66</sup> Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, Englert JA, Rabinovitch M, Cernadas M, Kim HP, Fitzgerald KA, Ryter SW, Choi AMK.

les mitochondries sont affectées par la production élevée d'espèces réactives de l'oxygène, à la fois directement et indirectement, du fait des mutations induites par celles-ci sur l'ADN mitochondrial<sup>67</sup>.

L'autophagie des mitochondries enrichit les lysosomes<sup>68</sup> en fer, ce qui les rend sensibles au stress oxydatif. C'est l'évolution de la mitophagie caractéristique du vieillissement. Les mitochondries géantes ne sont plus accessibles au recyclage par l'autophagie, et n'échangent plus leur contenu avec les mitochondries normales, selon le mécanisme de fusion habituel<sup>69</sup>. Les résidus mitochondriaux riches en fer<sup>70</sup> produisent la lipofuscine, qui fragilise la membrane lysosomiale, et la rend plus sensible à l'oxydation. L'accumulation de composants cellulaires défectueux comme la lipofuscine résulte de la maintenance insuffisante de la protéostasie par l'inhibition de la mitophagie<sup>71</sup>.

## La lipofuscine

La lipofuscine est un pigment non dégradable qui s'accumule dans les cellules âgées, à faible taux de renouvellement, comme les neurones et les cellules cardiaques. C'est un polymère proche du plastique. Sa formation est le reflet de l'atteinte radicalaire au niveau du lysosome. La genèse de la lipofuscine est très proche de la formation des produits finaux de la glycation<sup>72</sup> qui produisent rides, cataracte et rigidité des vaisseaux sanguins. Les sucres ne sont pas impliqués dans la formation de lipofuscine, constituée de résidus protéiques oxydés associés au fer. Dans

---

Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat. Immunol.* 2011;**8**:222–230.

<sup>67</sup> Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. *Physiol Rev.* 1997;**77**:425–464.

<sup>68</sup> Le lysosome est un organite chargé de la digestion intra-cellulaire grâce à de nombreuses enzymes.

<sup>69</sup> Khrapko K. Bodyak N. Thilly WG. van Orsouw NJ. Zhang X. Coller HA. Perls TT. Upton M. Vijg J. Wei JY. Cell-by-cell scanning of whole mitochondrial genomes in aged human heart reveals a significant fraction of myocytes with clonally expanded deletions. *Nucleic Acids Res.* 1999;**27**:2434–2441.

<sup>70</sup> Eskelinen EL. Saftig P. Autophagy: a lysosomal degradation pathway with a central role in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009;**1793**:664–673.

<sup>71</sup> Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet.* 2008;**24**:604–612.

<sup>72</sup> La glycation ou réaction de Maillard est une réaction chimique entre glucose et protéines aboutissant à la désorganisation de celles-ci.

les lysosomes riches en lipofuscine se produisent des réactions de Fenton<sup>73</sup>.

Les radicaux hydroxyles produits par les mitochondries géantes conduisent à la formation de lipofuscine et à la perméabilisation de la membrane lysosomale. Les mitochondries défectueuses s'accumulent encore davantage lorsque les lysosomes chargés en lipofuscine consomment leurs hydrolases, des enzymes rendues inutilisables pour l'autophagie, et notamment la mitophagie. L'agglomération de lipofuscine dans le lysosome compromet la capacité de dégradation par autophagie, ce qui prolonge la durée de vie de protéines et d'organites dysfonctionnels, comme des mitochondries produisant toujours plus d'espèces réactives de l'oxygène qui à leur tour contribuent à la genèse de la lipofuscine et à l'apoptose cellulaire. Le cercle vicieux du vieillissement cellulaire se met en place. Les mitochondries sénescents et les lysosomes chargés en lipofuscine remplacent progressivement les organites normaux.

L'accumulation de composants cellulaires défectueux comme la lipofuscine résulte de la maintenance insuffisante de la protéostasie<sup>74</sup>, tandis que l'autophagie diminue et que le nombre de mitochondries dysfonctionnelles augmente. La lipofuscine altère la fonction du lysosome, qui n'élimine plus les mitochondries déficientes, ce qui conduit à l'augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène et à la stimulation de l'inflammasome<sup>75</sup>. En parallèle, la genèse de nouvelles mitochondries diminue corrélativement à l'affaiblissement de l'activité de

---

<sup>73</sup> Jolly RD, Douglas BV, Davey PM, Roiri JE. Lipofuscin in bovine muscle and brain: a model for studying age pigment. *Gerontology*. 1995;**41**:283–295.

<sup>74</sup> Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet*. 2008;**24**:604–612.

<sup>75</sup> Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT. Mitochondrial Turnover and aging of long-lived postmitotic cells: The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2010;**12**(4):503–535.

l'AMPK<sup>76</sup> <sup>77</sup>, une protéine kinase qui augmente la production d'énergie cellulaire.

L'altération du protéasome<sup>78</sup> du cytosol et le déclin des enzymes du lysosome empêchent la dégradation complète des protéines et des lipides oxydés et dysfonctionnels. La diminution de la production d'adénosine triphosphate (ATP), l'augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène, la formation accrue de lipofuscine aboutissent à l'affaiblissement du lysosome et finalement à l'apoptose, le suicide cellulaire.

Ces dysfonctionnements cellulaires conduisent inévitablement la fonction cellulaire vers son déclin, particulièrement celle des cellules à durée de vie longue, comme les neurones, les cellules cardiaques et les fibres musculaires squelettiques. La détérioration de l'adaptabilité de l'organisme âgé, qui se caractérise par sa fragilité, sa difficulté à se réparer, provient d'un accroissement de l'activité des facteurs effectifs du vieillissement consécutif à l'affaiblissement du mécanisme de régulation et de réparation métabolique, l'autophagie<sup>79</sup>.

Au décours de l'enchaînement des causes et des conséquences dans la dégradation du processus de maintenance cellulaire, il apparaît que le dysfonctionnement des mécanismes de renouvellement mitochondrial - dû au ralentissement de l'autophagie- est le processus même du vieillissement, par ses effets en cascade sur l'ensemble des processus métaboliques de maintenance<sup>80</sup>. Ce mécanisme retentit à son tour sur le système immunitaire et la réaction inflammatoire.

---

<sup>76</sup> Reznick RM. Zong H. Li J. Morino K. Moore IK. Yu HJ. Liu ZX. Dong J. Mustard KJ. Hawley SA. Befroy D. Pypaert M. Hardie DG. Young LH. Shulman GI. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab.* 2007;**5**:151–156.

<sup>77</sup> Rohrbach S. Niemann B. Abushouk AM. Holtz J. Caloric restriction and mitochondrial function in the ageing myocardium. *Exp Gerontol.* 2006;**41**:525–531.

<sup>78</sup> Le protéasome est un complexe enzymatique multiprotéique impliqué dans la régulation des protéines et l'élimination des protéines déficientes.

<sup>79</sup> Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2010;**12**(4):503-535. doi:10.1089/ars.2009.2598

<sup>80</sup> Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2010;**12**(4):503-535. doi:10.1089/ars.2009.2598

## Déclin de l'autophagie et essor de l'inflammation chronique

Comment le ralentissement de l'autophagie influence-t-il le système immunitaire pour aboutir à cette inflammation froide, à bas bruit, responsable des multiples pathologies associées au vieillissement que les anglo-saxons nomment "inflammaging"?

Les espèces réactives de l'oxygène produites par les mitochondries stimulent les inflammasomes, des plateformes intra-cellulaires protéiques réactives à la perception d'un signal de danger, comme le stress oxydatif. Ces inflammasomes activent des cytokines<sup>81</sup> qui provoquent une réponse inflammatoire. Celle-ci accélère le vieillissement en inhibant à son tour l'autophagie<sup>82</sup>.

L'inflammasome est un groupe de récepteurs du cytosol<sup>83</sup> qui contrôlent la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL- $\beta$  et IL-18, une cytokine cruciale dans la défense immunitaire et l'inflammation. C'est un complexe multiprotéique qui régule diverses fonctions physiologiques comme la pyroptose<sup>84</sup> et la réparation tissulaire. La pyroptose correspond à la destruction cellulaire par rupture de la membrane, qui libère des contenus inflammatoires dans le milieu extracellulaire, et étend aux cellules adjacentes l'agression inflammatoire<sup>85</sup>. Le complexe NLRP3 notamment, est un récepteur stimulé par le potassium extra-cellulaire, les espèces réactives de l'oxygène issues des mitochondries, et les protéases lysosomales.<sup>86</sup>

Le récepteur NLRP3 conduit à la formation de l'inflammasome NLRP3, le plus étudié à ce jour. Le récepteur réagit à la présence de microbes (virus, bactéries, champignons), de toxines, d'agents irritants (silice, aluminium,

---

<sup>81</sup> Les cytokines sont des protéines sécrétées par les lymphocytes et macrophages, messagères auprès d'autres cellules, impliquées dans la réaction inflammatoire.

<sup>82</sup> Chen G, Shaw MH, Kim YG, Nunez G. NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2009;4:365–398.

<sup>83</sup> Le cytosol est la phase liquide du cytoplasme dans laquelle baignent les organites intra-cellulaires.

<sup>84</sup> [Pyroptose — acadpharm](#)

<sup>85</sup> [Pyroptosis - Wikipedia](#)

<sup>86</sup> Rathinam VAK, Vanaja SK, Fitzgerald KA. Regulation of inflammasome signaling. *Nature Immunology.* 2012;13(4):333–342.



UV), de cristaux d'urate de Na, de B-amyloid, d'agrégats protéiques<sup>87</sup>, ou d'ATP extra-cellulaire provenant de cellules tumorales.

L'induction des inflammasomes s'accompagne de la formation d'autophagosomes<sup>88</sup> qui limitent la portée de la réaction inflammatoire et permettent aux cellules de se débarrasser des pyroptosomes<sup>89</sup>, ces composants inflammatoires qui conduisent à la destruction de la membrane cellulaire et à la libération intensive de cytokines<sup>90</sup> qui propagent l'inflammation vers les autres cellules.

L'inflammation en retour réprime la capacité autophagique, et stimule l'inflammasome via les glucocorticoïdes qui provoquent l'expression de NLRP3 dans les macrophages. Un taux de cortisol élevé pourrait ainsi paradoxalement augmenter la réponse inflammatoire de l'organisme<sup>91</sup>.

Le dérèglement de l'autophagie altère progressivement le fonctionnement cellulaire et expose les cellules à l'activation croissante de l'inflammasome. L'expression de plus en plus marquée au fil du temps des marqueurs de l'inflammation produit une stimulation prolongée du système immunitaire.

L'inflammation chronique de bas niveau découle notamment de la baisse de fonction de l'autophagie. Elle aggrave le processus du vieillissement et les pathologies qui y sont associées.

---

<sup>87</sup> De Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends Immunol.* 2011;**32**:373–379.

<sup>88</sup> L'autophagosome est une vacuole autophagique qui séquestre les substrats à dégrader et les livre au lysosome en vue de leur élimination.

<sup>89</sup> [\(PDF\) The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation \(researchgate.net\)](#)

<sup>90</sup> Suzuki T, et al. Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis, and autophagy via Ipaf and ASC in Shigella-infected macrophages. *PLoS Pathog.* 2007;**3**:e111

<sup>91</sup> Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *J. Biol. Chem.* 2011;**286**:38703–38713.

## Comment l'inflammation chronique altère le système immunitaire

Le système immunitaire inné identifie les dangers de toutes sortes grâce à des récepteurs innés qui différencient le soi du non soi<sup>92</sup>. Les macrophages sont au centre de l' "inflammaging"<sup>93,94</sup>, au sein de multiples tissus et organes, tels que les microbiotes<sup>95</sup>. Lors du vieillissement, l'activité des macrophages se marque par le dépérissement de la phagocytose<sup>96</sup> comme activité dominante au profit d'une activité pro-inflammatoire, à l'origine de la production accrue d'interleukine 6 (IL-6), d'IL-1 $\beta$  et de Tumor Necrosis Factor (TNF<sup>97</sup>), des agents actifs de l'inflammation. Par ailleurs, tant les précurseurs que les macrophages eux-mêmes voient leur nombre diminuer dans la moëlle osseuse.

D'un point de vue fonctionnel, plusieurs types d'agents, les germes microbiens, les débris cellulaires, les nutriments et les microbiotes, interagissent avec des récepteurs intra-cellulaires qui déclenchent la réponse immunitaire innée. Les molécules endogènes sont la source principale de cette inflammation. Altérées, déplacées, issues de débris cellulaires ou de cellules dysfonctionnelles, elles sont reconnues par les récepteurs du système immunitaire inné et déclenchent une réaction inflammatoire. Parmi eux, les récepteurs du cytosol des macrophages jouent un rôle important dans la formation de complexes protéiques, les inflammasomes.

L'inflammation globale de l'organisme stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et augmente la sécrétion de cortisol, qui en retour, produit un hypercatabolisme des protéines, notamment dans les muscles

---

<sup>92</sup> Akira S. Innate immunity and adjuvants. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;**366**:2748–2755.

<sup>93</sup> Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab.* 2017 Mar;**28**(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27789101.

<sup>94</sup> Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2000;**908**:244–254.

<sup>95</sup> Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement nommé microbiome, par exemple le microbiote intestinal.

<sup>96</sup> La phagocytose est un processus d'internalisation cellulaire de composants étrangers, au sein du phagocyte.

<sup>97</sup> Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Current Opinion in Immunology.* 2010;**22**(4):507–513.

et les os<sup>98</sup>, aboutissant à la sarcopénie<sup>99</sup>. Elle provoque le développement d'une résistance à l'insuline et des troubles dans la régulation de l'énergie cellulaire.

La dysrégulation de l'inflammasome se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections et est associée à diverses pathologies liées à une inflammation chronique, comme les pathologies auto-immunes, le lupus érythémateux, la maladie de Crohn<sup>100</sup>, l'obésité, le diabète de type 2, l'athérosclérose<sup>101</sup>, et les cancers<sup>102</sup>. La capacité autophagique est également compromise dans certaines pathologies neuro-dégénératives, comme Alzheimer<sup>103</sup>, et Parkinson<sup>104</sup>.

La "metaflammation" est ainsi une inflammation chronique d'origine métabolique, médiée par les inflammasomes. Ce processus auto-immun accélère le vieillissement et provoque l'aggravation des maladies chroniques qui accélèrent à leur tour le processus de sénescence<sup>105</sup>.

Les pathologies associées au vieillissement correspondent à cet état avancé de dysrégulation de l'autophagie, ayant conduit à une accumulation de déchets et à une réaction inflammatoire chronique d'origine métabolique, processus auto-entretenu qui aboutit au déclin de l'organisme.

---

<sup>98</sup> Giunta G. Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflamm-aging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm. Res.* 2008;**57**:558–563.

<sup>99</sup> Sarcopénie : perte de masse de force et de fonction musculaire liée à l'âge

<sup>100</sup> Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS ONE.* 2008;**3**:e3391.

<sup>101</sup> Csiszar A, Ungvari Z, Koller A, Edwards JG, Kaley G. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in rat coronary arteries. *FASEB J.* 2003. **17**:1183–1185.

<sup>102</sup> Yang C-S, Shin D-M, Jo E-K. The role of NLR-related protein 3 inflammasome in host defense and inflammatory diseases. *International Neurology Journal.* 2012;**16**(1):2–12.

<sup>103</sup> Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease - locating the primary defect. *Neurobiol. Dis.* 2011;**43**:38–45.

<sup>104</sup> Martinez-Vicente M, Cuervo AM. Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. *Lancet Neurol.* 2007;**6**:352–361.

<sup>105</sup> Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;**14**(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4. PMID: 30046148.

## LES MALADIES ASSOCIÉES À L'ÂGE

Le troisième aspect de la finitude du vivant selon Hayflick correspond aux pathologies associées à l'âge. Celles-ci n'ont pas les caractéristiques du vieillissement décrites plus haut. Hayflick rend compte des pathologies liées à l'âge comme d'une conséquence des mécanismes du vieillissement, secondaires à l'entropie, à l'accumulation des défaillances métaboliques. La vulnérabilité et les pathologies associées à l'âge apparaissent quand les défaillances moléculaires excèdent la capacité de réparation<sup>106</sup>. Selon la théorie de l'entropie, le vieillissement n'est pas une maladie mais accroît la vulnérabilité aux maladies. L'étude des mécanismes moléculaires qui expliquent le développement de la fragilité constitutionnelle de l'organisme diffère radicalement de celle des maladies. Celles-ci ne permettent pas de comprendre le mécanisme du vieillissement en tant que tel. Elles n'ont qu'un rapport de cause à conséquence. Ainsi aucun progrès en médecine gériatrique n'apporterait de connaissance sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement<sup>107</sup> selon Hayflick. On a vu avec Barja que l'accroissement de la longévité reposait davantage sur un affaiblissement des facteurs du vieillissement que sur un renforcement des mécanismes de défense de l'organisme.

Le vieillissement<sup>108</sup> de l'organisme comme affaiblissement des capacités de maintenance et l'apparition des pathologies sont en fait intimement corrélés. L'immunité innée d'abord, puis l'acquise se détériorent pendant le vieillissement par perte de la capacité de reconnaissance des agents pathogènes. La perte de la protéostasie<sup>109</sup>, produisant une accumulation de protéines et d'organites dans la cellule est une caractéristique principale du vieillissement. Les voies de réponse au stress, les mécanismes d'autophagie, et le système ubiquitine-protéasome sont

<sup>106</sup> Hayflick L. The future of ageing. *Nature*. 2000;408:37–39.

<sup>107</sup> Biological aging is no longer an unsolved problem. *Hayflick L Ann N Y Acad Sci*. 2007 Apr; 1100():1-13.

<sup>108</sup> Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet*. 2007 Dec;3(12):e220. doi: 10.1371/journal.pgen.0030220. PMID: 18085826; PMCID: PMC2134939.

<sup>109</sup> Protéostasie: équilibre des protéines

dégradés<sup>110</sup>. L'altération du génome est également impliquée dans le vieillissement. Des agressions d'origine physique, chimique et biologique, ainsi que des mécanismes endogènes y participent. La diminution de la longueur des télomères à l'extrémité des chromosomes contribue à l'arrêt de la croissance des cellules sénescents. Les souris dotées de plus longs télomères ont une durée de vie supérieure à celles dont les télomères sont plus courts. Le vieillissement se manifeste in fine par des pathologies, cancers, infarctus du myocarde, accidents vasculaires, cécité, qui traduisent sous une forme critique, et létale, les dysfonctionnements sous-jacents. Comment rendre compte de la pathogenèse de l'athérosclérose, du diabète, des cancers, des maladies neurodégénératives, sans impliquer les mécanismes moléculaires du vieillissement qui altèrent l'équilibre de l'organisme jusqu'à l'expression pathologique et la mort?

Voie mTOR



**Figure 2. TOR-centric model of aging.** Nutrients (food), growth factors, cytokines, insulin and hormones activate the nutrient-sensing TOR (Target of Rapamycin) pathway, which promotes growth and then aging, causing age-related diseases. In turn, diseases cause non-random organ damage and death. Hormesis type A inhibits TOR thus slowing down aging. Hormesis type B increases aging-tolerance and tolerance to complications of age-related diseases.

Figure 1 Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging  
Mikhail V. Blagosklonny

## Du vieillissement à la maladie, la cellule hyperfonctionnelle

La caractéristique principale du fonctionnement cellulaire d'une cellule âgée, quand on observe les cellules des différents tissus altérés par l'âge,

<sup>110</sup>CELLULAR AND MOLECULAR LONGEVITY PATHWAYS: THE OLD AND THE NEW. NIKOLETOPOULOU V, KYRIAKAKIS E, TAVERNARAKIS N. TRENDS ENDOCRINOL METAB, 25(4):212-223, 31 DEC 2013

est l'hypertrophie, l'hyperfonction, comme le phénotype pro-inflammatoire, et la résistance au signal régulateur, comme la résistance à l'insuline. Selon Blagosklonny, c'est cette transformation cellulaire qui entraîne une rupture de l'homéostasie, les maladies et la mort<sup>111</sup>. L'hyperfonction est spécifique à chaque tissu: la résorption osseuse est le fait des ostéoclastes, le tonus artériel est produit par les cellules musculaires lisses, qui conduisent respectivement à l'ostéoporose et à l'hypertension.

A partir de ces observations, des chercheurs ont mis en cause le programme de croissance de l'organisme, dont la persistance au-delà de la maturité sexuelle pourrait devenir toxique pour l'organisme exposé aux effets de l'entropie. Reprenant la théorie de la pléiotropie antagoniste de Williams, ces scientifiques considèrent la possibilité que le programme de développement de l'organisme, utile pendant la première phase de la vie, devienne toxique après obsolescence. La théorie de l'hyperfonction n'est ainsi ni une théorie du vieillissement programmé par le génome, ni une théorie du vieillissement fortuit, produit par l'entropie. Elle dépasse la question en pointant le programme de développement génétiquement programmé pour la maturation de l'organisme, et l'absence de régulation de ce programme, comme cause déterministe du vieillissement, et effet collatéral du développement. Elle pose que les mécanismes du vieillissement sont ceux-là même de la croissance, de la différenciation et du développement.

## De la croissance cellulaire au vieillissement sous la direction de mTOR

La théorie de l'hyperfonction part de l'observation de cultures cellulaires. Le vieillissement n'est pas produit par les dommages moléculaires liés au hasard, mais par l'hyperfonction et l'hypertrophie cellulaire secondaires à une persistance inappropriée à l'âge adulte des programmes de développement, notamment la voie de signalisation mTOR<sup>112</sup>. Les cellules finiraient bien par être mises en défaut par l'entropie sous l'effet d'un

---

<sup>111</sup> Blagosklonny MV. Molecular damage in cancer: an argument for mTOR-driven aging. *Aging (Albany NY)* 2011; 3:1130 - 41; PMID: 22246147

<sup>112</sup> mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin est une enzyme de la famille des kinases, impliquée dans la croissance cellulaire.

temps suffisamment long, mais l'action nocive de la voie mTOR devance les effets toxiques des espèces réactives de l'oxygène<sup>113</sup>.

Les aliments, les facteurs de croissance, les hormones et les cytokines activent une voie de signalisation cellulaire stimulant la croissance, appelée mTOR pour (mechanistic Target Of Rapamycin). mTOR stimule la croissance et l'anabolisme cellulaire, inhibe l'autophagie et accroît les fonctions cellulaires. Les cellules croissent en taille, évoluent dans leur cycle cellulaire et se divisent. En l'absence de ces facteurs de croissance, les cellules deviennent quiescentes. Mais sous l'influence des facteurs de croissance, lorsque leur cycle est bloqué, la voie de mTOR cause la sénescence cellulaire<sup>114</sup>. Celle-ci serait donc une continuation de la différenciation cellulaire<sup>115</sup>. Certaines fonctions sont alors amplifiées, comme la production d'hormones, d'enzymes, de métabolites, suivant le type cellulaire, ou l'agrégation plaquettaire, ou la résorption osseuse par les ostéoclastes, ou l'hypersécrétion des fibroblastes, ou la contraction des muscles de la paroi artérielle, la lipogenèse par les adipocytes, l'inflammation par les neutrophiles, la phagocytose par les macrophages, ce qui entraîne l'hypertrophie des organes et leur fibrose, l'athérosclérose et l'hypertension. Il n'y a pas de pathologie liée à l'âge qui ne soit causée par l'hyperfonction, médiée par mTOR. La perte de fonction est la phase terminale d'un processus qui s'engage avec l'hyperfonction sénescence<sup>116</sup>.

---

<sup>113</sup> Blagosklonny MV. Damage-induced aging and perpetual motion. *Cell Cycle*. 2013;12(17):2709-2710. doi:10.4161/cc.26015MLABlagosklonny, Mikhail V. "Damage-induced aging and perpetual motion." *Cell cycle (Georgetown, Tex.)* vol. 12,17 (2013): 2709-10. doi:10.4161/cc.26015APABlagosklonny M. V. (2013). Damage-induced aging and perpetual motion. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 12(17), 2709–2710. <https://doi.org/10.4161/cc.26015NLMBlagosklonny> MV. Damage-induced aging and perpetual motion. *Cell Cycle*. 2013 Sep 1;12(17):2709-10. doi: 10.4161/cc.26015. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23966155; PMCID: PMC3899178.

<sup>114</sup> Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 2013; 493:338 - 45; <http://dx.doi.org/10.1038/nature11861>; PMID: 23325216

<sup>115</sup> Mikhail V Blagosklonny (2013) Aging is not programmed, *Cell Cycle*, 12:24, 3736-3742, DOI: [10.4161/cc.27188](https://doi.org/10.4161/cc.27188)

<sup>116</sup> Alternative Perspectives on Aging in *Caenorhabditis elegans*: Reactive Oxygen Species or Hyperfunction? *Gems D, de la Guardia Y Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 20; 19(3):321-9.

Les gènes de la croissance<sup>117</sup> encodent les voies de signalisation de type insuline/PI3K/TOR<sup>118</sup>. Ces voies sont essentielles à la croissance et à la survie de l'organisme pendant la période de croissance, puis consubstantielles du vieillissement et des maladies; elles participent à la puberté et à la ménopause. Le programme génétique de la croissance vise l'accomplissement du développement et la reproduction. Mais la nature n'a pas intégré la mise en sommeil de ce dispositif après l'atteinte des objectifs qui ont été sanctionnés de succès par la sélection naturelle. Le vieillissement est selon la théorie de l'hyperfonction le prix de la croissance. Elle rend compte d'une continuité entre un régime physiologique obsolète d'hypercroissance et l'installation des pathologies caractéristiques du vieillissement.

La voie de signalisation nutritionnelle mTOR est activée par l'insuline, les facteurs de croissance et les aliments. Elle accroît la synthèse protéique, stimule la biogenèse des ribosomes et la croissance cellulaire, inhibe l'autophagie, induit l'accumulation de protéines agrégées, accroît la sécrétion de facteurs de croissance, et conduit à la résistance à l'insuline et au facteur de croissance<sup>119</sup>.

mTOR intègre les signaux émis par l'insuline, les cytokines, les mitogènes, l'oxygène et les nutriments. Le glucose active la voie mTOR, qui accroît la production d'insuline, qui stimule en retour la production de mTOR, produisant une résistance à l'insuline et à l'IGF1. Cette résistance accroît le niveau de glucose, ce qui conduit au diabète de type 2, puis à l'insuffisance rénale.

Qu'advient-il de ce programme de croissance qui gouverne la maturation des organismes jusqu'à l'âge de la maturité reproductive, après que celui-ci a été atteint? Les pathologies qui apparaissent avec l'âge sont-elles secondaires à sa disparition, ou à son expression prolongée? Comment s'articulent les pathologies liées à l'âge et le programme de longévité?

---

<sup>117</sup> Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature* 2010; 464:504 - 12; <http://dx.doi.org/10.1038/nature08980>; PMID: 20336132

<sup>118</sup> Bartke A. Insulin and aging. *Cell Cycle* 2008; 7:3338 - 43; <http://dx.doi.org/10.4161/cc.7.21.7012>; PMID: 18948730

<sup>119</sup> Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katwa SD, Li PW, Thomas EL, Kockel L. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab.* 2010; 11:453-465.



## Comment s'installe la cellule hyperfonctionnelle

La voie mTOR guide la croissance cellulaire. Celle-ci est normalement contrebalancée par la division cellulaire tant que l'organisme est en phase de maturation. Quand la division est bloquée la croissance produit un phénotype sénescence, hypertrophique, hyperactif, hyper-fonctionnel, hyper sécrétoire, auquel répond une résistance compensatrice des récepteurs (insuline), et une activation lysosomale compensatrice<sup>120</sup>.

Les facteurs de croissance stimulent à la fois la croissance cellulaire et sa division, activent la progression du cycle cellulaire. Lorsque le cycle cellulaire est bloqué par atteinte du nombre maximal de divisions, - qui est un seuil de longévité indirect-, les facteurs de croissance qui activent toujours la voie mTOR continuent de stimuler la croissance cellulaire, alors que celle-ci ne peut plus se diviser. Dans le même temps, mTOR/S6K bloquent les récepteurs à insuline, et rendent les cellules résistantes à l'insuline. La cellule devient hypertrophique et hyperfonctionnelle, sénescence.

Ainsi, un ADN endommagé ou une radiation peut arrêter le cycle cellulaire sans inhiber la voie signalétique de croissance<sup>121</sup>, et l'active plutôt. La présence de mTOR est nécessaire pour la conversion cellulaire vers la sénescence. En l'absence de cette stimulation la cellule passerait en mode de repos.

La géroconversion correspond au prolongement du programme de croissance alors que la phase de maturation de l'organisme est terminée. mTOR provoque l'expression du phénotype sécrétoire sénescence, qui conduit aux pathologies liées à l'âge. Le vieillissement est un "quasi programme" qui prolonge le programme de croissance cellulaire, dirigé notamment par mTOR<sup>122</sup>. La sénescence cellulaire est définie comme un

---

<sup>120</sup> Growth stimulation leads to cellular senescence when the cell cycle is blocked. *Demidenko ZN, Blagosklonny MV Cell Cycle. 2008 Nov 1; 7(21):3355-61.*

<sup>121</sup> Zoya N. Demidenko & Mikhail V Blagosklonny (2008) Growth stimulation leads to cellular senescence when the cell cycle is blocked, *Cell Cycle*, 7:21, 3355-3361, DOI: 10.4161/cc.7.21.6919

<sup>122</sup> Alternative Perspectives on Aging in *Caenorhabditis elegans*: Reactive Oxygen Species or Hyperfunction? *Gems D, de la Guardia Y Antioxid Redox Signal. 2013 Jul 20; 19(3):321-9.*

arrêt du cycle cellulaire irréversible, causé par une altération de l'ADN ou un autre stress. Mais le vieillissement n'est pas causé par l'épuisement de la prolifération cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire. C'est l'évitement de l'arrêt du cycle qui conduit à l'hyperplasie cellulaire et au cancer<sup>123</sup>.

Le vieillissement est compris comme une forme de croissance découplée du cycle de division cellulaire. Lorsque la voie de signalisation mTOR ne peut plus conduire à une croissance normale, elle conduit au vieillissement. Ce mécanisme est commun aux levures, aux vers comme aux mammifères.

La connaissance des mécanismes de croissance permet d'interpoler ceux du vieillissement. La protéine P53 et l'hypoxie inhibent mTOR, ce qui supprime la géroconversion des cellules. On peut établir une cartographie des gènes suivant leur influence sur le vieillissement. Les gènes qui activent la voie mTOR sont des gérogènes, comme le récepteur à l'insuline, PI-3K, Akt, tandis que ceux qui l'inhibent sont des gérosuppresseurs (AMPK, PTEN, TSC)<sup>124</sup>.

En effet la voie mTOR est impliquée dans de nombreuses pathologies du vieillissement: hypertension, hypertrophie cardiaque, ostéoporose, obésité, ostéoarthrite, perte d'audition, tumeurs bénignes et malignes, cancers, diabète de type 2 et ses complications (rétinopathie et hypertrophie rénale), dégénérescence maculaire liée à l'âge, athérosclérose, hypertrophie cardiaque, fibrose organique, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson<sup>125</sup>. mTOR limite la longévité en accélérant les pathologies liées à l'âge. Ces maladies sont les manifestations du vieillissement qui réduisent la longévité.

En conclusion

En l'état actuel des connaissances dans le champ de la gérontologie, les rôles respectifs des effets physico-chimiques de l'entropie sur l'homéostasie cellulaire, et du génome sur la programmation des

---

<sup>123</sup> Patil CK, Mian IS, Campisi J. The thorny path linking cellular senescence to organismal aging. *Mech Ageing Dev* 2005; 126:1040-5.

<sup>124</sup> Blagosklonny MV. Rapamycin and quasi-programmed aging: four years later. *Cell Cycle* 2010; 9:1859 - 62; <http://dx.doi.org/10.4161/cc.9.10.11872>; PMID:

<sup>125</sup> . Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011; 12:21-35.

fonctions cellulaires s'articulent sur la théorie évolutionniste darwinienne. Les organismes exposés aux mutations aléatoires sont soumis à une pression sélective qui retient les variants les plus efficaces pour la survie jusqu'à l'âge de la reproduction. Les programmes génétiques de développement et de maturation sont soumis à cette pression seulement sous ce critère. Ainsi, aucune sélection n'a opéré au cours de l'évolution sur les organismes dont les mutations favorisaient un ralentissement du programme de croissance cellulaire après la maturité sexuelle. Celui-ci agit in fine en facteur limitant de la longévité, à travers les dysfonctionnements qu'il induit dans l'organisme au-delà de l'âge de la maturité. La cellule, exposée aux aléas qui altèrent l'ADN et déclenchent un arrêt du cycle cellulaire pour obtenir la quiescence, subit une croissance forcée sous l'effet du programme de développement, qui la conduit à un fonctionnement pléthorique, découplé de la régulation homéostatique. Cette hyperfonction produit des effets délétères sur le fonctionnement des tissus et des organes, jusqu'à la défaillance critique de l'organisme, et à la mort. Bloquer la voie mTOR de croissance cellulaire apparaît après l'atteinte de la maturité comme un moyen de ralentir la géroconversion cellulaire et le vieillissement.

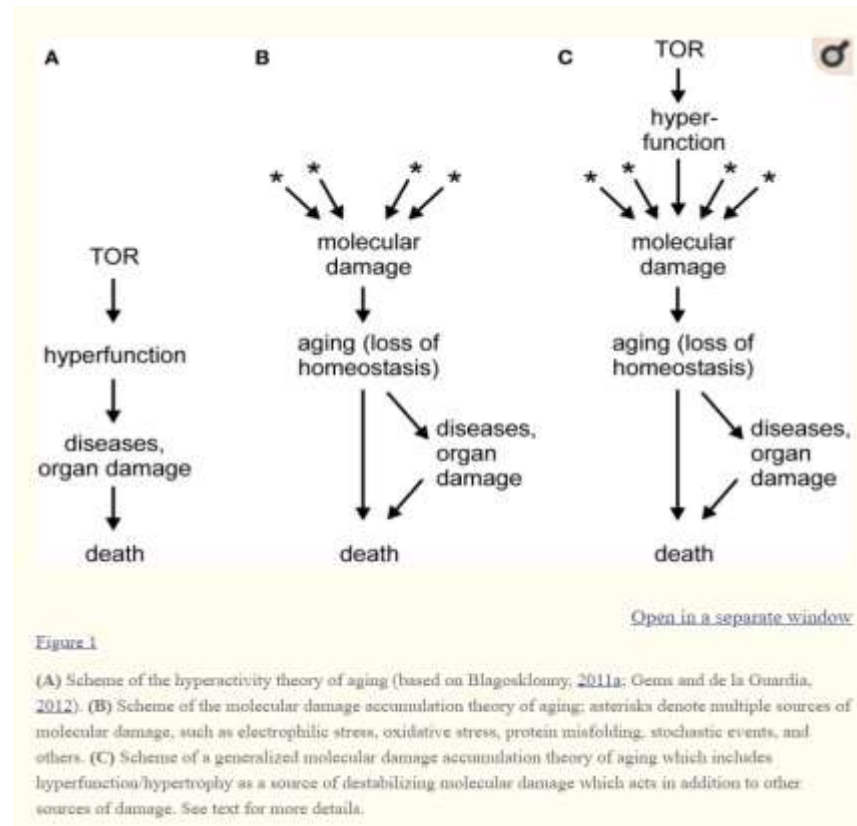


Figure 2 ZIMNIAK P. WHAT IS THE PROXIMAL CAUSE OF AGING?<sup>126</sup>.

## PEUT-ON RALENTIR LE PROCESSUS DU VIEILLISSEMENT OU AUGMENTER LA LONGÉVITÉ?

Il existe des solutions comportementales, nutritionnelles, pharmacologiques, qui permettent de ralentir les mécanismes d'altération physiologique liés à la dégradation de l'autophagie et à la submersion par les facteurs de vieillissement, pour "âger" en bonne santé.

Il s'agit alors pour des facteurs anti-âge de réduire la production de radicaux libres au niveau mitochondrial, et d'obtenir des membranes cellulaires plus résistantes aux espèces réactives de l'oxygène. On connaît déjà plusieurs dispositifs de manipulation nutritionnelle et

<sup>126</sup>126126 Zimniak P. What is the Proximal Cause of Aging?. *Front Genet.*

2012;3:189. Published 2012 Sep 25. doi:10.3389/fgene.2012.00189

pharmacologique qui augmentent la longévité des mammifères: la restriction calorique, la restriction en méthionine, la restriction protéique, et la rapamycine<sup>127</sup>. Des substances phytochimiques jouent par ailleurs un rôle significatif dans l'équilibre entre espèces réactives de l'oxygène et antioxydants, par le biais de plusieurs mécanismes, sans pour autant obtenir un résultat significatif sur la longévité à ce jour.

Ces facteurs anti-âge, la rapamycine, la restriction calorique et la suppression de la méthionine procèdent en partie en agissant sur les mécanismes exécutifs du vieillissement, étiquetés comme pro-âge, mais essentiellement en modifiant l'expression de gènes nucléaires<sup>128</sup> impliqués dans la longévité, ce qui modifie l'activité des effecteurs en aval et renforce l'action protectrice des facteurs anti-âge. Cette action dominante sur les gènes vient en appui d'une théorie programmatique de la longévité.

Comment les sénolytiques remédient-ils aux processus biologiques qui contribuent au vieillissement et conduisent progressivement l'organisme vers des pathologies chroniques: diabète, maladies neuro-dégénératives, et cardio-vasculaires? L'inflammation de bas niveau, les changements moléculaires des protéines, des lipides, des mitochondries et de l'ADN, les dysfonctions des cellules souches et la sénescence cellulaire sont des phénomènes liés entre eux qui participent du vieillissement de l'organisme. Cette interdépendance est manifestée par le fait qu'une intervention qui cible un de ces processus atténue les autres<sup>129</sup>. Le dysfonctionnement qui s'établit progressivement dans les cellules peut être corrigé, pour une vie plus longue, en meilleure santé.

## Pour augmenter la longévité, il faut développer la robustesse

Dans une perspective évolutionnaire, le vieillissement n'est pas un problème auquel sont généralement confrontés les organismes vivants,

---

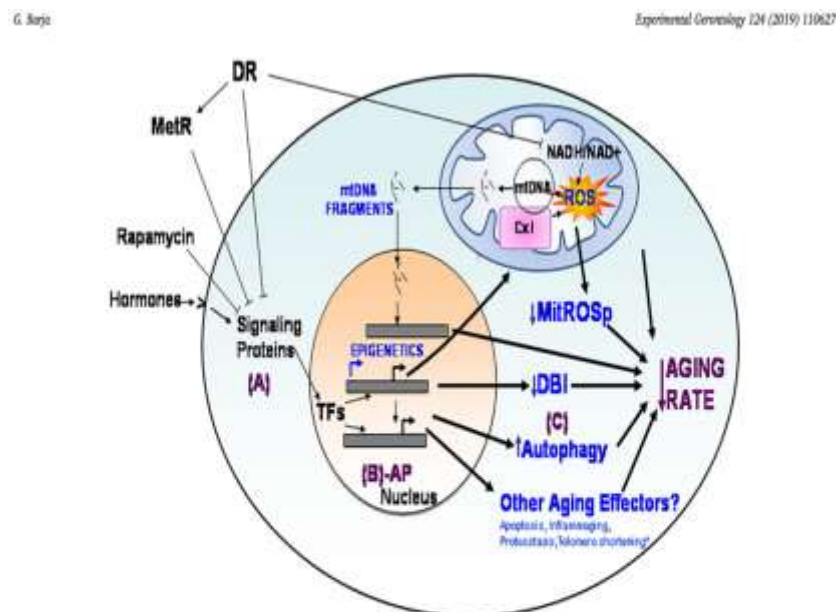
<sup>127</sup> Hulbert, A.J., Pamplona, R., Buffenstein, R., Buttemer, W.A., 2007. Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol. Rev.* 87, 1175–1213.

<sup>128</sup> Pan, H., Finkel, T., 2017. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J. Biol. Chem.* 292, 6452–6460. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.771915>.

<sup>129</sup> Kirkland J.L. Translating the science of aging into therapeutic interventions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3)

qui décèdent plus tôt au cours de leur existence; la sélection naturelle ne s'effectue pas sur la tolérance au vieillissement. Par exemple, l'ischémie myocardique secondaire à l'occlusion de l'artère coronaire est une des causes de mortalité les plus fréquentes. Si la reproduction humaine s'effectuait au-delà de 70 ans, la sélection naturelle pourrait s'exercer en faveur des mutations qui favoriseraient une circulation collatérale dense. La médecine s'emploie à pallier à cette carence de la nature.

Dans la théorie "CARS", les signaux afférents, les gènes pro-âge et les effecteurs du vieillissement collaborent au cadrage d'une longévité pour une espèce donnée<sup>130</sup>.



**Fig. 2. Cell Aging Regulation System (CARS).** The CARS model broadly integrates known mechanisms of cellular longevity control. Different kinds of dietary restrictions (DR, MetR and protein restriction) and rapamycin, signals coming from the environment, alter humoral, endocrine, and finally cytosolic signaling proteins like mTOR, AMPK, PCSK, AKT, and many others (part A, left of figure) whose effects are mediated in many cases through TFs like FOXOs, TEFB and others that regulate expression of nuclear AP genes (part B center). The AP output (solid arrows leaving the nucleus on the right of the figure), in turn, modifies the activity of the multiple Aging Effectors (Part C, right) including: (a) ROSp in mitochondria, (b) fatty acid double bonds (measured as double bond index, DBI) that stimulate lipid peroxidation, (c) Autophagy, and (d) likely others like apoptosis, inflammation, proteostasis or telomere attrition. There is emerging evidence that that epigenetics is also involved in CARS action. The integrated response of the CARS to environmental signals modulates the intra-specific aging rate. An overlapping AP with additional components and wider output activity, composed only of parts B + C in the scheme, could also determine inter-species longevity. In some cases environmental signals can also directly reach aging effectors bypassing the nucleus, as shown for DR and mitochondrial NADH/NAD<sup>+</sup>. TFs = Transcription factors. \* = telomere shortening will mainly occur in mitotic tissues.

### Figure 3 Théorie CARS in *Experimental Gerontology* 124 (2019)

La durée de vie peut être allongée soit en ralentissant le vieillissement, soit en augmentant la tolérance à celui-ci, comprise comme la capacité à survivre aux catastrophes induites par l'âge. Dans les deux cas, la

<sup>130</sup> Barja, G., 2013. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects and confounding concepts. *Antiox Redox Signaling* 19, 1420–1445. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5148>.

robustesse de l'organisme est obtenue grâce au mécanisme de l'hormésis. L'hormésis correspond à l'induction d'une enzyme de détoxification en présence d'une substance toxique (endogène ou exogène), qui offre en retour une protection à l'organisme contre une dose supérieure, potentiellement létale de la substance<sup>131</sup>. On peut distinguer l'hormésis qui inhibe la voie mTOR et ralentit le vieillissement, comme la restriction calorique, l'hormésis chimique (rapamycine, resvératrol, metformine), l'exercice physique, le choc thermique, l'hypoxie, et l'hormésis qui améliore la tolérance à l'âge: le choc thermique, l'exercice physique, l'hypoxie. Cette hormésis protège l'organisme des catastrophes malheureuses, qui sont les complications mortelles dont décèdent les personnes atteintes de pathologies liées à l'âge<sup>132</sup>.

## La restriction calorique

La restriction calorique ralentit le vieillissement, retarde le cancer et l'athérosclérose. La restriction calorique et le jeûne intermittent prolongent l'espérance de vie et la durée de la vie en bonne santé dans différentes espèces. Le jeûne désactive la voie mTOR et bloque à la fois le cycle cellulaire et la croissance cellulaire, conduisant à une cellule quiescente, réversible. Mais les effets bénéfiques du jeûne s'atténuent avec l'âge<sup>133</sup>. Le jeûne inhibe la voie mTOR chez la jeune souris, mais pas la souris âgée.

L'augmentation de la longévité sous l'effet de la restriction calorique traduit davantage des changements dans le dispositif génomique de la longévité plutôt que dans les mécanismes du vieillissement<sup>134</sup>. La restriction calorique est la méthode environnementale d'augmentation de la longévité la plus efficace à ce jour<sup>135</sup>. Elle permet également de retarder

---

<sup>131</sup> [Vieillessement: entre hasard et nécessité - Institut d'Hygiologie](#)

<sup>132</sup> Blagosklonny MV. Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. *Aging* (Albany NY). 2011 Nov;3(11):1051-62. doi: 10.18632/aging.100411. PMID: 22166724; PMCID: PMC3249451.

<sup>133</sup> Rapamycin Versus Intermittent Feeding: Dissociable Effects on Physiological and Behavioral Outcomes When Initiated Early and Late in Life. *Carter CS, Khamiss D, Matheny M, Toklu HZ, Kirichenko N, Strehler KY, Tümer N, Scarpace PJ, Morgan DJ Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Jul; 71(7):866-75.

<sup>134</sup> Recent developments in yeast aging. *Kaeberlein M, Burtner CR, Kennedy BK PLoS Genet.* 2007 May 25; 3(5):e84.

<sup>135</sup> Anderson, R.M., Weindruch, R., 2012. The caloric restriction paradigm: implications for healthy human aging. *Am. J. Hum. Biol.* 24, 101–106. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22243>

l'apparition de maladies dégénératives chez les mammifères<sup>136</sup>. Chez l'homme, la restriction calorique améliore les facteurs métaboliques et hormonaux impliqués dans la pathogenèse du diabète de type 2, des maladies cardio-vasculaires et du cancer, elle réduit aussi le stress oxydatif<sup>137</sup>. Une étude a montré que la restriction calorique réduit le taux de fuite de radicaux libres, en sept semaines et aussi longtemps que dure la cure<sup>138</sup>. Elle permet d'en déduire que l'émission de radicaux libres dans la mitochondrie à l'occasion de la production d'énergie dans le cycle de Krebs est un phénomène régulé, par voie génétique, ou épigénétique - grâce à la restriction calorique et l'exercice aérobie-, et non un effet collatéral contingent de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Il existe une détermination génétique du taux d'émission des radicaux libres dans les mitochondries, qui affecte la longévité des espèces, indépendamment de leur taille et de leur masse. Celle-ci explique la longévité exceptionnelle de certains pigeons (trente ans) par rapport aux rats de même poids (quatre ans)<sup>139</sup>. Le taux d'émission de radicaux libres peut être amélioré par l'exercice aérobie sur les tissus concernés (muscles et coeur) et augmenter l'espérance de vie moyenne des individus qui le pratiquent<sup>140</sup>. Cet effet est partiellement contrebalancé par la production cytosolique de radicaux libres dont les effets sont systémiques<sup>141</sup>. Le pourcentage d'électrons convertis à la production d'espèces réactives de

---

<sup>136</sup> Colman, J.R., Anderson, R.M., Johnson, S.C., et al., 2009. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325, 201–204. C

<sup>137</sup> Fontana, L., Nehme, J., Demaria, M., 2018. Caloric restriction and cellular senescence. *Mech. Ageing Dev.* 176, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.10.005>.

<sup>138</sup> Sanz, A., Caro, P., Ayala, V., Portero-Otín, M., Pamplona, R., Barja, G., 2006. Methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical generation and leak as well as oxidative damage to mitochondrial DNA and proteins. *FASEB J.* 20, 1064–1073. S

<sup>139</sup> Lambert, A.J., Buckingham, J.A., Boysen, H.M., Brand, M.D., 2010. Low complex I content explains the low hydrogen peroxide production rate of heart mitochondria from the long-lived pigeon, *Columba livia*. *Aging Cell* 9, 78–91. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00538.x>. (Epub 2009Nov 25.).

<sup>140</sup> Barja, G., 2007. Mitochondrial oxygen consumption and ROS production are independently modulated. Implications for aging studies. *Rejuven Res* 10, 215–223.

<sup>141</sup> Radak, Z., Torma, F., Berkes, I., et al., 2019. Exercise effects on physiological function during aging. *Free Radic. Biol. Med.* 132, 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.444>.



l'oxygène dans la mitochondrie n'est donc pas fixe et dépend à la fois d'un programme génétique, et de facteurs épigénétiques.

Par ailleurs, les modifications dans l'expression des gènes sous l'effet de la restriction calorique sont spécifiques aux espèces et aux tissus. La longévité varie sous l'effet de facteurs qui modifient l'expression des gènes, comme la restriction calorique, ce qui expliquerait la variabilité entre les individus d'une même espèce, et entre les espèces. Les gènes de l'âge peuvent également être modifiés par d'autres facteurs épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN, l'acétylation de l'histone; certains auteurs présument même l'existence d'une horloge épigénétique<sup>142</sup>.

La restriction calorique semble augmenter la durée de vie des organismes en stimulant les sirtuines<sup>143</sup>, des enzymes conservées par l'évolution depuis les bactéries.

## Médicaments et vieillissement

Les médicaments utilisés dans le traitement des pathologies du vieillissement, comme l'hypertension, le diabète, le cancer, la croissance de la prostate, s'apparentent à des substances anti-vieillessement par leur action inhibitrice sur l'hyperfonction cellulaire<sup>144</sup> déclenchée par la voie mTOR<sup>145</sup>. La metformine notamment, prolonge la durée de vie de souris et de vers<sup>146</sup>. Elle traite le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique, le cancer, et le syndrome des ovaires polykystiques<sup>147</sup>. L'aspirine réduit le risque de thrombose, et de cancers digestifs<sup>148</sup>. La vie humaine peut être

---

<sup>142</sup> Jones, M.J., Goodman, S.J., Kobor, M.S., 2015. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell* 14, 924–932. <https://doi.org/10.1111/accel.12349>.

<sup>143</sup> Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, de Cabo R, Sinclair DA Science*. 2004 Jul 16; 305(5682):390-2.

<sup>144</sup> [Vieillessement: entre hasard et nécessité - Institut d'Hygiologie](#)

<sup>145</sup> From rapalogs to anti-aging formula. *Blagosklonny MV Oncotarget*. 2017 May 30; 8(22):35492-35507.

<sup>146</sup> Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *Chen J, Ou Y, Li Y, Hu S, Shao LW, Liu Y Elife*. 2017 Oct 13; 6(1):.

<sup>147</sup> Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. *Blagosklonny MV Aging (Albany NY)*. 2009 Mar 28; 1(3):281-8.

<sup>148</sup> Progress in preventive therapy for cancer: a reminiscence and personal viewpoint. *Cuzick J Br J Cancer*. 2018 May; 118(9):1155-1161.

prolongée en traitant les pathologies liées à l'âge, ainsi que les états pré-pathologiques, qui se développent sous l'effet des cellules sénescents, hyperfonctionnelles, hypersécrétoires<sup>149</sup>. La solution de continuité supposée par la théorie de l'hyperfonction entre la dégradation physiologique induite par les cellules sénescents et le développement des pathologies, autorise une intervention médicale en amont de la dysfonction avérée. Chaque type cellulaire et tissulaire subit des altérations spécifiques en relation avec le maintien du programme de croissance, et les substances anti-vieillessement peuvent agir en synergie pour protéger l'organisme dans son ensemble et prévenir leurs effets secondaires<sup>150</sup>.

En revanche, certaines substances ont été utilisées comme remèdes contre le vieillissement sur la base d'une mauvaise compréhension de leurs effets. L'hormone de croissance par exemple a été utilisée comme substance anti-vieillessement, alors qu'elle accélère le vieillissement et raccourcit la durée de vie<sup>151</sup>. En fait elle active la voie mTOR indirectement<sup>152</sup>.

## La Rapamycine, plus puissant inhibiteur de mTOR connu

Les rapalogues (rapamycine, everolimus) sont des antibiotiques antifongiques découverts sur l'île de Pâques (Rapa Nui). La rapamycine est employée sous le nom de sirolimus comme immunosuppresseur chez les transplantés. A doses plus modérées, la rapamycine stimule l'immunité des cancéreux et des personnes âgées<sup>153</sup>, et inhibe la réplication virale,

---

<sup>149</sup> [Les sénolytiques, remèdes du vieillissement - Institut d'Hygiologie](#)

<sup>150</sup> Metformin reduces glucose intolerance caused by rapamycin treatment in genetically heterogeneous female mice. *Weiss R, Fernandez E, Liu Y, Strong R, Salmon AB* *Aging (Albany NY)*. 2018 Mar 22; 10(3):386-401.

<sup>151</sup> Early life growth hormone treatment shortens longevity and decreases cellular stress resistance in long-lived mutant mice. *Panici JA, Harper JM, Miller RA, Bartke A, Spong A, Masternak MM* *FASEB J*. 2010 Dec; 24(12):5073-9.

<sup>152</sup> Impact of Growth Hormone-Related Mutations on Mammalian Aging. *Bartke A, Quainoo N* *Front Genet*. 2018; 9():586.

<sup>153</sup> mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, Valiante NM, Praestgaard J, Huang B, Lonetto MA, Maecker HT, Kovarik J, Carson S, Glass DJ, Klickstein LB* *Sci Transl Med*. 2014 Dec 24; 6(268):268ra179.

notamment celle du virus de la grippe espagnole<sup>154</sup>. La rapamycine est utilisée aujourd'hui contre le cancer et les lymphomes à des doses très élevées, qui produisent des effets principaux et secondaires toxiques liés à l'effet dose.

La rapamycine prolonge la durée de vie de souris jusqu'à 60%<sup>155</sup>, de levures, de vers, de mouches, et même de primates; elle pourrait prolonger celle des hommes, à des doses très inférieures à celles employées dans les indications actuelles<sup>156</sup>. La rapamycine est active sur le cancer, l'athérosclérose, l'obésité, les pathologies neurodégénératives<sup>157</sup>, à des doses très différentes suivant l'indication. Elle agit en ralentissant le vieillissement et l'apparition des maladies qui le caractérisent<sup>158</sup>. La rapamycine agit en inhibant la voie mTOR<sup>159</sup> à tout âge, et prolonge la durée de vie de tous les organismes exposés, à n'importe quel âge, même utilisée transitoirement<sup>160</sup>. La rapamycine ralentit le vieillissement en bloquant le dispositif de croissance.

La rapamycine est plus efficace sur le ralentissement du vieillissement que sur son inversion. Elle est donc plus efficace sur les états pré-pathologiques que sur les maladies elles-mêmes<sup>161</sup>: au stade précoce d'Alzheimer, sur l'ostéoporose, l'athérosclérose.

---

<sup>154</sup> Comprehending a Killer: The Akt/mTOR Signaling Pathways Are Temporally High-Jacked by the Highly Pathogenic 1918 Influenza Virus. *Ranadheera C, Coombs KM, Kobasa DEBioMedicine*. 2018 Jun; 32():142-163.

<sup>155</sup> Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA Nature*. 2009 Jul 16; 460(7253):392-5.

<sup>156</sup> Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Blagosklonny MV Cell Cycle*. 2006 Sep; 5(18):2087-102.

<sup>157</sup> Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. *Blagosklonny MV Aging (Albany NY)*. 2009 Mar 28; 1(3):281-8.

<sup>158</sup> Prospective treatment of age-related diseases by slowing down aging. *Blagosklonny MV Am J Pathol*. 2012 Oct; 181(4):1142-6.

<sup>159</sup> [Vieillesse: entre hasard et nécessité - Institut d'Hygiologie](#)

<sup>160</sup> Late-life rapamycin treatment reverses age-related heart dysfunction. *Flynn JM, O'Leary MN, Zambataro CA, Academia EC, Presley MP, Garrett BJ, Zykovich A, Mooney SD, Strong R, Rosen CJ, Kapahi P, Nelson MD, Kennedy BK, Melov S Aging Cell*. 2013 Oct; 12(5):851-62.

<sup>161</sup> Rapamycin and Alzheimer disease: a double-edged sword? *Carosi JM, Sargeant TJ Autophagy*. 2019 Aug; 15(8):1460-1462.

## LA RAPAMYCINE PRÉSENTE DES EFFETS COLLATÉRAUX

### *Pseudo diabète*

On a vu que les nutriments et l'insuline stimulaient l'enzyme mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)<sup>162</sup>. Celle-ci inhibe en retour la puissance du signal insulinique par l'intermédiaire de la voie S6K1<sup>163</sup>, et produit à terme une insulino-résistance<sup>164</sup>. La rapamycine supprime cette insulino-résistance chez l'animal comme chez l'homme<sup>165</sup>. Utilisée au long cours, elle peut même la prévenir. Néanmoins, dans certaines études sur les rongeurs, la rapamycine peut générer elle-même une intolérance au glucose et une insulino-résistance<sup>166</sup>. Ces changements métaboliques sont en fait caractéristiques du pseudo-diabète du jeûne (benevolent starvation pseudo-diabetes ou SPD)<sup>167</sup>. Pendant un jeûne prolongé, les tissus non cérébraux cessent d'utiliser le glucose, afin de privilégier son utilisation par les neurones. De ce fait, la consommation de glucose en rupture d'un jeûne s'accompagne d'une élévation transitoire de la glycémie (taux de glucose dans le sang) et de la glycosurie (présence de glucose dans les urines), ce qui normalement est un signe de diabète. Mais dans le cas de la rupture du jeûne, elle est liée à la chute de la sécrétion d'insuline, et à la résistance à l'insuline, développée pendant le jeûne pour privilégier l'accès du cerveau au glucose circulant. Ce pseudo-diabète est également produit par une alimentation très faible en hydrates de carbone ou en restriction calorique sévère<sup>168</sup>. Ainsi les patients obèses soumis à des régimes sévères présentent-ils des pseudo-diabètes

---

<sup>162</sup> [Vieillessement: entre hasard et nécessité - Institut d'Hygiologie](#)

<sup>163</sup> S6K1 est une protéine de type kinase qui contribue à la prolifération des adipocytes, au développement de la résistance à l'insuline et au diabète de type 2.

<sup>164</sup> mTOR in aging, metabolism, and cancer. Cornu M, Albert V, Hall MN *Curr Opin Genet Dev.* 2013 Feb; 23(1):53-62.

<sup>165</sup> The Mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. Krebs M, Brunmair B, Brehm A, Artwohl M, Szendroedi J, Nowotny P, Roth E, Fürnsinn C, Promintzer M, Anderwald C, Bischof M, Roden M *Diabetes.* 2007 Jun; 56(6):1600-7.

<sup>166</sup> Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. Yang SB, Lee HY, Young DM, Tien AC, Rowson-Baldwin A, Shu YY, Jan YN, Jan L J *J Mol Med (Berl).* 2012 May; 90(5):575-85.

<sup>167</sup> Starvation Diabetes, The Reason for the Use of Glucose in the Treatment of Diabetic Acidosis. Peters JP *Yale J Biol Med.* 1945 Jul; 17(6):705-26.

<sup>168</sup> Fasting and rapamycin: diabetes versus benevolent glucose intolerance. Blagosklonny MV *Cell Death Dis.* 2019 Aug 13; 10(8):607.

réversibles en quelques jours<sup>169</sup>. La diète cétogénique provoque elle aussi un pseudo-diabète, car les cétones remplacent le glucose dans le cerveau<sup>170</sup>.

La rapamycine reproduit partiellement les effets du jeûne<sup>171</sup>, et sous certaines conditions, son utilisation prolongée peut entraîner un pseudo-diabète<sup>172</sup>. Celui-ci a été observé dans certaines études sur la souris, mais pas toutes<sup>173</sup>. Ce pseudo-diabète est réversible et ne produit pas de complication. On ne l'a pas observé chez l'homme sain âgé traité par rapamycine; dans certaines études le risque d'hyperglycémie était même plus bas que dans le groupe témoin<sup>174</sup>. Les effets du jeûne et de la rapamycine s'additionnent sur l'adaptation métabolique.

Chez certains patients cancéreux, de hautes doses de rapamycine peuvent conduire à une hyperglycémie modérée, en réponse à la diminution de la sécrétion d'insuline<sup>175</sup>. Celle-ci est réversible à l'arrêt du traitement. Dans le cadre d'un traitement anti-vieillessement, à des doses plus basses, et sous forme intermittente, un pseudo-diabète peut être évité selon Blagosklonny<sup>176</sup>. Des cas de diabète se sont déclarés chez des patients transplantés, qui utilisaient en parallèle des inhibiteurs de calcineurine, agonistes l'un de l'autre. Mais il semble que la plupart des patients

---

<sup>169</sup> Starvation diet and very-low-calorie diets may induce insulin resistance and overt diabetes mellitus. *Koffler M, Kisch ES J Diabetes Complications. 1996 Mar-Apr; 10(2):109-12.*

<sup>170</sup> The mystery of the ketogenic diet: benevolent pseudo-diabetes. *Blagosklonny MV Cell Cycle. 2019 Sep; 18(18):2157-2163.*

<sup>171</sup> Manipulation of health span and function by dietary caloric restriction mimetics. *Roth GS, Ingram DK Ann N Y Acad Sci. 2016 Jan; 1363():5-10.*

<sup>172</sup> Rapamycin-induced glucose intolerance: hunger or starvation diabetes. *Blagosklonny MV Cell Cycle. 2011 Dec 15; 10(24):4217-24.*

<sup>173</sup> Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, Davis JG, Salmon AB, Richardson A, Ahima RS, Guertin DA, Sabatini DM, Baur JA Science. 2012 Mar 30; 335(6076):1638-43.*

<sup>174</sup> A randomized control trial to establish the feasibility and safety of rapamycin treatment in an older human cohort: Immunological, physical performance, and cognitive effects. *Kraig E, Linehan LA, Liang H, Romo TQ, Liu Q, Wu Y, Benavides AD, Curiel TJ, Javors MA, Musi N, Chiodo L, Koek W, Gelfond JAL, Kellogg DL Jr Exp Gerontol. 2018 May; 105():53-69.*

<sup>175</sup> Risk of hyperglycemia attributable to everolimus in cancer patients: A meta-analysis. *Xu KY, Shameem R, Wu S Acta Oncol. 2016 Sep - Oct; 55(9-10):1196-1203.*

<sup>176</sup> Rapamycin-induced glucose intolerance: hunger or starvation diabetes. *Blagosklonny MV Cell Cycle. 2011 Dec 15; 10(24):4217-24.*

transplantés développent un diabète de type 2 spontanément par ailleurs<sup>177</sup>.

A doses modérées, ou en dose élevée unique, aucun effet secondaire n'a été détecté à ce jour dans l'utilisation préventive de la rapamycine à visée anti vieillissement <sup>178</sup>. A hautes doses, la rapamycine ralentit la prolifération cellulaire, en inhibant le complexe mTORC1, formé de l'association de la protéine mTOR à d'autres protéines, comme la protéine Raptor; cette inhibition provoque la diminution du nombre de cellules sanguines. Une diminution des plaquettes, des globules rouges et des globules blancs correspond à l'effet collatéral le plus fréquent. En fait ces effets disparaissent dans les études qui comportent un groupe témoin, chez qui ils sont présents dans les mêmes proportions<sup>179</sup>.

Utilisée à hautes doses ou sur de longues périodes, la rapamycine peut causer une stomatite et une mycose de la bouche, une pneumonie intersticielle, ou aggraver la sévérité d'infections bactériennes<sup>180</sup>. Ces effets secondaires posent la question du rapport bénéfice/risque dans l'utilisation de ce médicament, dans une indication de prévention du vieillissement.

Dans une visée anti-vieillessement, la rapamycine peut être utilisée par intermittence, ou à doses très basses selon Blagosklonny. Un traitement de courte durée peut avoir un effet prolongé, augmenter la durée de vie

---

<sup>177</sup> Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Crutchlow MF, Bloom RD Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Mar; 2(2):343-55.*

<sup>178</sup> A randomized control trial to establish the feasibility and safety of rapamycin treatment in an older human cohort: Immunological, physical performance, and cognitive effects. *Kraig E, Linehan LA, Liang H, Romo TQ, Liu Q, Wu Y, Benavides AD, Curiel TJ, Javors MA, Musi N, Chiodo L, Koek W, Gelfond JAL, Kellogg DL Jr Exp Gerontol. 2018 May; 105():53-69.*

<sup>179</sup> TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Mannick JB, Morris M, Hockey HP, Roma G, Beibel M, Kulmatycki K, Watkins M, Shavlakadze T, Zhou W, Quinn D, Glass DJ, Klickstein LB Sci Transl Med. 2018 Jul 11; 10(449):.*

<sup>180</sup> Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome--a single-centre experience and review of the literature. *Weiner SM, Sellin L, Vonend O, Schenker P, Buchner NJ, Flecken M, Viebahn R, Rump LC Nephrol Dial Transplant. 2007 Dec; 22(12):3631-7.*

et réduire le risque d'obésité en favorisant la lipolyse<sup>181</sup>. L'exercice physique est indiqué en complément pour consommer les calories rendues immédiatement disponibles grâce à la lipolyse déclenchée par la rapamycine<sup>182</sup>.

Il n'existe pas de dose létale de rapamycine<sup>183</sup>. Les médecins qui prônent son usage dans une indication de prévention du vieillissement proposent des protocoles thérapeutiques visant à réduire le risque d'effets collatéraux. Pour éviter les effets indésirables et maximiser l'effet anti-vieillessement, cette approche consiste à augmenter les intervalles entre deux administrations de rapamycine, en maintenant la dose totale constante. Par exemple, une dose hebdomadaire remplace une dose quotidienne sur une semaine. Un traitement sur trois mois, avec une interruption d'un mois serait une alternative<sup>184</sup>. La dose maximale devrait être adaptée à chaque personne, comme la dose la plus élevée sans effet secondaire, celle qui maximise l'effet anti-vieillessement<sup>185</sup>.

---

<sup>181</sup> Single rapamycin administration induces prolonged downward shift in defended body weight in rats. *Hebert M, Licursi M, Jensen B, Baker A, Milway S, Malsbury C, Grant VL, Adamec R, Hirasawa M, Blundell J PLoS One. 2014; 9(5):e93691.*

<sup>182</sup> Rapamycin doses sufficient to extend lifespan do not compromise muscle mitochondrial content or endurance. *Ye L, Widlund AL, Sims CA, Lamming DW, Guan Y, Davis JG, Sabatini DM, Harrison DE, Vang O, Baur JA Aging (Albany NY). 2013 Jul; 5(7):539-50.*

<sup>183</sup> Acute sirolimus overdose: a multicenter case series. *Ceschi A, Heistermann E, Gros S, Reichert C, Kupferschmidt H, Banner NR, Krähenbühl S, Taegtmeyer AB PLoS One. 2015; 10(5):e0128033.*

<sup>184</sup> Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging (Albany NY). 2019;11(19):8048-8067. doi:10.18632/aging.102355*

<sup>185</sup> Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging (Albany NY). 2019;11(19):8048-8067. doi:10.18632/aging.102355*

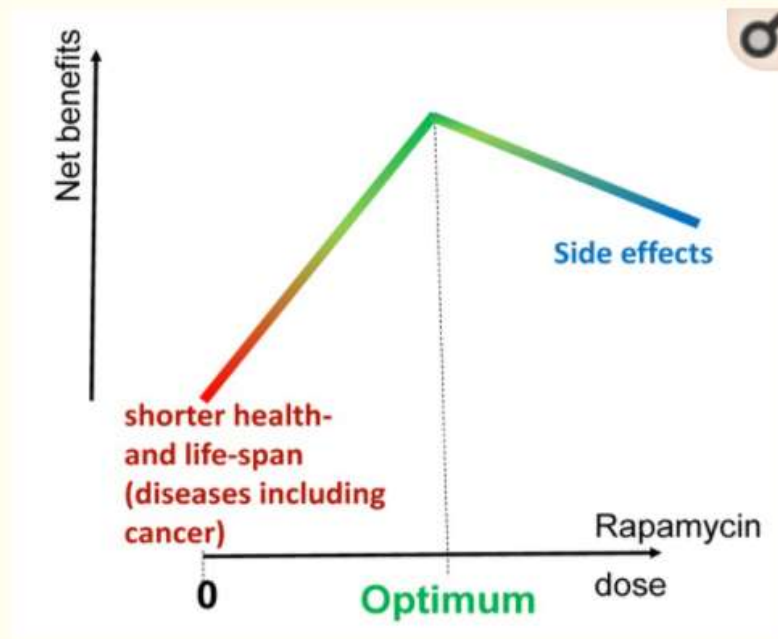


Figure 2

**Optimal dose of rapamycin for maximal net benefits.** Life extension by rapamycin is dose-dependent in rodents. The higher the dose, the higher the anti-aging benefits, including cancer prevention and life extension. In humans, side effects are dose-dependent and net benefits could potentially decrease at very high doses. This point of the highest net benefit is the optimal dose. The optimal dose varies in different individuals due to the variability of potential side effects. Thus, the optimal dose in a particular individual is determined by the emergence of side effects. The treatment can be viewed as life-long phase I/II clinical trial.

Figure 4 Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(19):8048-8067. doi:10.18632/aging.102355

En conclusion, la rapamycine est la substance qui a le plus puissant effet d'inhibition sur la voie mTOR connue à ce jour, avec des conséquences spectaculaires sur le gain de longévité de nombreuses espèces. Cependant, elle présente des effets collatéraux potentiellement graves, qui la rendent difficile à manier en pratique médicale. Comme toutes les substances dont le brevet a expiré, elle inspire peu l'industrie



pharmaceutique, et les études cliniques manquent<sup>186</sup> pour affiner les conditions d'un usage médical sécurisé<sup>187</sup>. Tous les auteurs recommandent l'abstention actuellement, même pour les médecins, en auto-prescription de l'usage des rapalogues à visée anti vieillissement. Il existe cependant aux Etats-Unis des centres médicaux qui utilisent la rapamycine dans cette indication préventive, dans le cadre d'un suivi très étroit des patients.

## Médicaments contre l'inflammation chronique

Les inhibiteurs de l'angiotensine II, également appelés sartans, la metformine, les omega-3, les probiotiques, le resvératrol et la vitamine D ont été testés dans une méta-analyse concernant leur impact sur l'inflammation chronique<sup>188</sup>. Cette revue de littérature de 2018 a porté sur les études contrôlées et randomisées (RCTs) afin d'évaluer les effets de ces substances sur l'inflammation chronique, à travers les marqueurs que sont CRP et IL-6. La CRP ou protéine C réactive, est une protéine synthétisée par le foie et le tissu adipeux, lors d'une réaction inflammatoire. Elle constitue un marqueur précoce de l'inflammation<sup>189</sup>. L'interleukine 6 ou IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire de l'immunité innée, produite en réponse à des lésions tissulaires et des infections<sup>190</sup>.

---

<sup>186</sup> Blagosklonny MV. Rapamycin for the aging skin. *Aging* (Albany NY). 2019 Dec 27;11(24):12822-12826. doi: 10.18632/aging.102664. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31895693; PMCID: PMC6949048.

<sup>187</sup> Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*. 2019 Oct;19(10):913-925. doi: 10.1080/14737175.2019.1635457. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31335226.

<sup>188</sup> Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018;46:42-59. doi:10.1016/j.arr.2018.05.004

<sup>189</sup> Volanakis JE, [Human C-reactive protein: expression, structure and function](#) *Mol Immunol*, 2001;38:189–197

<sup>190</sup> T. Tanaka, M. Narazaki et T. Kishimoto, « IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease », *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 6, n° 10, 1<sup>er</sup> octobre 2014

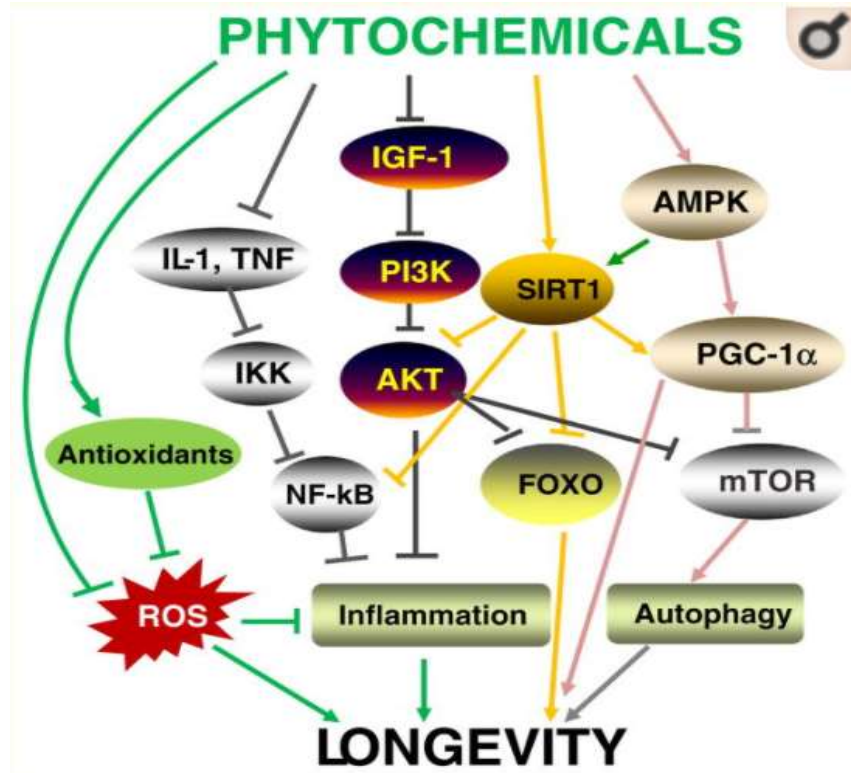


Figure 5 Voies biochimiques du vieillissement<sup>12</sup>

Deux biomarqueurs de l'inflammation, l'interleukine-6 (IL-6) et la protéine C-reactive (CRP) permettent d'évaluer l'inflammation chronique de bas niveau (LGI)<sup>191</sup>. Leur élévation est associée à celle de facteurs de transcription pro-inflammatoires, comme le facteur nucléaire Kappa B (NF-kB)<sup>192</sup>. Les inhibiteurs de NF-kB diminuent les taux d'IL-6 et CRP, et pourraient ralentir le déclin fonctionnel lié à l'âge. Les marqueurs IL-6, CRP et TNF- $\alpha$  augmentent avec l'âge en l'absence de toute cause aiguë<sup>193</sup>, du fait de taux élevés espèces réactives de l'oxygène. La restriction calorique atténue ce phénomène.

<sup>191</sup> Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F J Am Med Dir Assoc. 2013 Dec; 14(12):877-82.

<sup>192</sup> Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Jun; 61(6):575-84

<sup>193</sup> The origins of age-related proinflammatory state. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, Guralnik JM, Longo DL Blood. 2005 Mar 15; 105(6):2294-9.

En comparaison avec un placebo, les inhibiteurs d'angiotensine II, les oméga-3 et les probiotiques réduisent significativement le niveau de CRP et d'IL-6 (incluant la metformine pour IL-6). En revanche, ni le resvératrol ni la vitamine D n'ont montré d'effet sur CRP et IL-6.

Les sartans sont des médicaments anti-hypertenseurs dont le mécanisme est l'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II. Ils provoquent peu d'effets indésirables chez les patients normotendus. Ils procurent une réduction faible à modérée des taux d'IL-6 et CRP<sup>194</sup>. Cet effet est obtenu en bloquant le récepteur de l'angiotensine II, qui inhibe à son tour le NF-κB. Or, NF-κB est un des multiples régulateurs de plusieurs gènes codant des protéines de l'inflammation. Les sartans s'opposent ainsi au développement de l'inflammation chronique.

La metformine est l'hypoglycémiant le plus prescrit depuis 60 ans. En parallèle de cet effet hypoglycémiant, elle augmente la longévité grâce à ses effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, obtenus également par l'inhibition de la transcription du facteur NF-κB. Elle obtient une réduction modeste mais significative du niveau sanguin de CRP.

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras essentiels – car non produits par l'organisme, dont l'apport alimentaire provient de poissons gras des mers froides ainsi que de certains végétaux<sup>195</sup>. Ils obtiennent une réduction faible mais significative de CRP et d'IL-6, proportionnelle à la durée du traitement.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui agissent en symbiose avec le microbiote local pour favoriser le développement de la flore non pathogène<sup>196</sup>. Ils rééquilibrent le microbiote du sujet âgé, qui

---

<sup>194</sup> Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H, Goto SN, Umemoto T, All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. Hypertens Res. 2013 Apr; 36(4):368-73.*

<sup>195</sup> Serhan CN, Yang R, Martinod K et al. *Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions*, *J Exp Med*, 2009;206:15-23.

<sup>196</sup> Mary Ellen Sanders, « Probiotics: Definition, Sources, Selection, and Uses », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 48, février 2008, p. 58–61.

favorise une flore de putréfaction au détriment de la flore de fermentation. Ils modulent la réponse immunitaire en inhibant la voie du NF-kB. L'effet est modéré voire élevé, notamment en relation avec la durée du traitement.

## ACTION DE LA QUERCÉTINE ET DASATINIB SUR L'APOPTOSE

Les cellules sénescents résistent à l'apoptose du fait de la surexpression des voies anti-apoptotiques des cellules senescentes (SCAPs)<sup>197</sup>. La quercétine (un flavonoïde du raisin et autres végétaux)<sup>198</sup> et le dasatinib (médicament anti-cancéreux) permettent d'obtenir l'apoptose de certaines cellules sénescents, mais pas toutes<sup>199</sup>, après un traitement de seulement trois jours. Ce traitement permet d'améliorer la réactivité vasculaire, la fraction d'éjection cardiaque, la fonction pulmonaire, la stéatose hépatique, l'ostéoporose, chez des cellules âgées<sup>200</sup>. Il réduit la perte de glucosaminoglycanes du disque intervertébral. Ces composés sénolytiques ont un effet significatif sur les pathologies dégénératives liées à l'âge. Mais les cellules sénescents expriment différents types de marqueurs de sénescence et utilisent différentes voies de résistance à l'apoptose.

## Les phytochimiques sénolytiques

Certaines molécules que l'on trouve dans l'alimentation ont des propriétés anti-âge (resvératrol, extrait de thé vert, épicatechine (flavonoïde du cacao et du thé), quercétine et curcumine (polyphénol du curcuma)). Leur consommation quotidienne peut améliorer la santé et prolonger l'espérance de vie dans de nombreux modèles animaux, par différents mécanismes (réduction du stress oxydatif, suppression de

---

<sup>197</sup> Kirkland J.L., Tchkonja T., Zhu Y., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. The clinical potential of senolytic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 2017;**65**(10):2297–2301.

<sup>198</sup> Andreas Kampkötter, Claudia Timpel, Ruben Felix Zurawski, Sven Ruhl, Yvonne Chovolou, Peter Proksch et Wim Wätjen, « Increase of stress resistance and lifespan of *Caenorhabditis elegans* by quercetin », *Comparative Biochemistry and Physiology*, vol. 149, 2008, p. 314-323.

<sup>199</sup> Chang J., Wang Y., Shao L., Laberge R.M., Demaria M., Campisi J. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med.* 2016;**22**(1):78–83.

<sup>200</sup> Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine.* 2018;**36**:18-28. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.015

l'inflammation de bas grade, induction de l'autophagie, amélioration de la fonction mitochondriale). Cet effet sur l'a longévité n'a pas encore été objectivé chez l'homme.

Ces substances phytochimiques sont des métabolites issus des plantes, que l'on trouve dans les végétaux, les fruits, les céréales, les noix, et dans des boissons comme le vin, le thé et le café. Nous ingérons environ 1 gramme par jour d'agents phytochimiques par l'alimentation<sup>201</sup>. Les principales catégories d'agents phytochimiques sont des dérivés phénoliques, des terpènes, des betalaines, des organosulfites, des dérivés indoles, des glucosinolates, des inhibiteurs protéiques et d'autres acides organiques<sup>202</sup>.

Les substances phytochimiques peuvent directement éliminer les espèces réactives de l'oxygène<sup>203</sup>

De nombreux phytochimiques sont des antioxydants qui permettent d'éliminer les espèces réactives de l'oxygène, grâce à leurs groupes hydroxyles phénoliques<sup>204</sup>. Plus ces fonctions hydroxyles sont nombreuses, plus puissante est leur capacité antioxydante.

Les phytochimiques stimulent la production d'antioxydants

Le glutathion est un peptide crucial pour la détoxification cellulaire. La synthèse de glutathion diminue avec l'âge<sup>205</sup>. La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme essentielle pour l'élimination des radicaux libres. Sa synthèse diminue également avec l'âge, et la baisse de SOD est associée à

---

<sup>201</sup> Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *Ovaskainen ML, Törrönen R, Koponen JM, Sinkko H, Hellström J, Reinivuo H, Mattila P J Nutr.* 2008 Mar; 138(3):562-6.

<sup>202</sup> Jane Higdon, Drake VJ. An evidence-based approach to phytochemicals and other dietary factors. 2. Chapter 8–19 New York: Thieme; 2013.

<sup>203</sup> Si H, Liu D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival. *J Nutr Biochem.* 2014;25(6):581-591. doi:10.1016/j.jnutbio.2014.02.001

<sup>204</sup> Estimation of scavenging activity of phenolic compounds using the ABTS(\*+) assay. *Nenadis N, Wang LF, Tsimidou M, Zhang HY J Agric Food Chem.* 2004 Jul 28; 52(15):4669-74.

<sup>205</sup> Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, Liu H, Jaiswal AK, Liu RM, Hagen TM Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 9; 101(10):3381-6.

une réduction de l'espérance de vie chez l'animal. A l'inverse, l'épicatéchine augmente l'espérance de vie en augmentant l'activité de la SOD <sup>206</sup>. D'autres phytochimiques, comme la curcumine <sup>207</sup>, le resvératrol<sup>208</sup>, et la quercétine<sup>209</sup>, augmentent l'activité de la SOD chez la drosophile. Le maintien d'une bonne capacité antioxydante par les phytochimiques est un mécanisme essentiel de leur action anti-âge.

Le Nrf2 est un facteur de transcription, c'est à dire un régulateur de l'expression d'un gène par la synthèse des protéines qu'il exprime dans la cellule. Les phytochimiques régulent la voie du Nrf2, un facteur transcriptionnel qui joue un rôle important dans la détoxification cellulaire. Ce facteur induit l'expression d'enzymes de détoxification, comme la SOD <sup>210</sup>. Là encore, curcumine, resvératrol, sulphorafane, lutéoline, épicatéchine, augmentent l'expression de la protéine Nrf2<sup>211</sup>.

L'AMPK<sup>212</sup> est une enzyme, un facteur majeur de la régulation de l'énergie dans l'organisme. Elle coordonne les réponses au stress, le contrôle hormonal de la prise de nourriture, et de la dépense énergétique. Elle

---

<sup>206</sup> Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and *Drosophila melanogaster*. Si H, Fu Z, Babu PV, Zhen W, Leroith T, Meaney MP, Voelker KA, Jia Z, Grange RW, Liu D *J Nutr*. 2011 Jun; 141(6):1095-100.

<sup>207</sup> Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila*. Shen LR, Xiao F, Yuan P, Chen Y, Gao QK, Parnell LD, Meydani M, Ordovas JM, Li D, Lai CQ *Age (Dordr)*. 2013 Aug; 35(4):1133-42.

<sup>208</sup> Resveratrol protects spinal cord dorsal column from hypoxic injury by activating Nrf-2. Kesharwani V, Atif F, Yousuf S, Agrawal SK *Neuroscience*. 2013 Jun 25; 241():80-8.

<sup>209</sup> Effects of quercetin and fish n-3 fatty acids on testicular injury induced by ethanol in rats. Uygur R, Yagmurca M, Alkoc OA, Genc A, Songur A, Ucok K, Ozen OA *Andrologia*. 2014 May; 46(4):356-69.

<sup>210</sup> Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. Kobayashi M, Yamamoto M *Antioxid Redox Signal*. 2005 Mar-Apr; 7(3-4):385-94.

<sup>211</sup> Si H, Liu D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival. *J Nutr Biochem*. 2014;25(6):581-591. doi:10.1016/j.jnutbio.2014.02.001

<sup>212</sup> AMPK: protéine kinase activée par l'adénosine-monophosphate, est une enzyme régulatrice du métabolisme énergétique stimulée par un niveau énergétique bas.

inhibe la néoglucogenèse hépatique<sup>213</sup>, promeut l'oxydation des acides gras, améliore la sensibilité à l'insuline et régule la synthèse des mitochondries<sup>214</sup>. L'activation de l'AMPK augmente la durée de vie et retarde le vieillissement dans plusieurs espèces<sup>215</sup>. A l'inverse, une diminution de l'activité de l'AMPK s'accompagne d'un dysfonctionnement musculaire, vasculaire et hépatique<sup>216</sup>. Son activation inhibe la voie mTOR, c'est un censeur énergétique. De nombreux phytochimiques activent l'AMPK, comme le resvératrol, la quercétine, la curcumine, l'épicatéchine.

Le resvératrol, la curcumine, la quercétine et l'épicatéchine réduisent les marqueurs de l'inflammation, et diminuent l'adhésion des monocytes (globules blancs impliqués dans la réponse au stress) aux autres cellules en inhibant le facteur nucléaire NF-kappaB, le régulateur principal de la transcription de plusieurs molécules pro-inflammatoires. Par ailleurs, la quercétine, la curcumine, l'épicatéchine et le resvératrol stimulent l'autophagie en bloquant l'activité de mTOR.

L'axe GH/IGF-1 contribue comme mTOR au vieillissement de l'organisme. Il interagit avec SIRT1, AMPK et mTOR. La curcumine, le resvératrol et l'épigallocatechine ralentissent le vieillissement notamment en inhibant l'axe IGF-1.

## RESVÉRATROL

Le resvératrol est un polyphénol qu'on trouve dans le raisin, le vin, les cacahuètes, le cacao et diverses baies. Un intérêt pour cette molécule s'est développé à partir de l'observation du paradoxe français, à savoir la constatation que les consommateurs français de nourriture riche en

---

<sup>213</sup> AMPK in Health and Disease. *Steinberg GR, Kemp BE Physiol Rev. 2009 Jul; 89(3):1025-78.*

<sup>214</sup> Effects of alpha-AMPK knockout on exercise-induced gene activation in mouse skeletal muscle. *Jørgensen SB, Wojtaszewski JF, Viollet B, Andreelli F, Birk JB, Hellsten Y, Schjerling P, Vaulont S, Neuffer PD, Richter EA, Pilegaard H FASEB J. 2005 Jul; 19(9):1146-8.*

<sup>215</sup> AMP-activated protein kinase and FoxO transcription factors in dietary restriction-induced longevity. *Greer EL, Banko MR, Brunet A Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul; 1170():688-92.*

<sup>216</sup> Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo. *Dong Y, Zhang M, Liang B, Xie Z, Zhao Z, Asfa S, Choi HC, Zou MH Circulation. 2010 Feb 16; 121(6):792-803.*

acides gras saturés et buveurs de vin présentaient une espérance de vie plus élevée que la moyenne européenne malgré une exposition soutenue aux acides gras saturés, connue pour être corrélée à un risque accru de maladie cardio-vasculaire. Depuis lors, le resvératrol s'est montré utile dans la prévention du diabète, du cancer et de la maladie d'Alzheimer<sup>217</sup>. Le resvératrol prévient le développement des marqueurs d'Alzheimer et augmente l'espérance de vie des souris en activant la voie de l'AMPK et de la sirtuine 1, une enzyme qui protège la cellule contre le stress oxydatif<sup>218</sup>.

Des études ont confirmé que le resvératrol reproduisait les effets de la restriction calorique et pouvait augmenter l'espérance de vie de levures et d'animaux<sup>219</sup>. La consommation de resvératrol diminue la résistance à l'insuline, le stress oxydatif, l'inflammation, la dysfonction vasculaire, l'ostéoporose, la cataracte, et le déclin de la coordination motrice chez la souris âgée au régime riche en acides gras saturés<sup>220</sup>.

Le resvératrol active la sirtuine 1, ce qui augmente la synthèse mitochondriale, le métabolisme énergétique, la sensibilité à l'insuline et la

---

<sup>217</sup> Resveratrol and health--a comprehensive review of human clinical trials. *Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA Mol Nutr Food Res. 2011 Aug; 55(8):1129-41.*

<sup>218</sup> Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Porquet D, Casadesús G, Bayod S, Vicente A, Canudas AM, Vilaplana J, Pelegrí C, Sanfeliu C, Camins A, Pallàs M, del Valle J Age (Dordr). 2013 Oct; 35(5):1851-65.*

<sup>219</sup> Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellarino A Curr Biol. 2006 Feb 7; 16(3):296-300.*

<sup>220</sup> Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, Jamieson HA, Zhang Y, Dunn SR, Sharma K, Pleshko N, Woollett LA, Csiszar A, Ikeno Y, Le Couteur D, Elliott PJ, Becker KG, Navas P, Ingram DK, Wolf NS, Ungvari Z, Sinclair DA, de Cabo R Cell Metab. 2008 Aug; 8(2):157-68.*



survie de souris à la diète grasse<sup>221</sup>. La médiation de l'AMPK et de la sirtuine 1 sont impliquées dans ces phénomènes.

## EPICATÉCHINE

L'épicatéchine est un flavanol que l'on trouve dans les pommes, les poires, le thé, le raisin et le cacao, principalement. La consommation quotidienne de cacao ou de chocolat améliore la fonction vasculaire, la sensibilité à l'insuline, la pression artérielle, et l'inflammation<sup>222</sup>. L'épicatéchine pourrait contribuer à cette action en augmentant le taux plasmatique d'oxyde nitrique, un puissant vasodilatateur<sup>223</sup>. Par ailleurs, l'épicatéchine améliore l'espérance de vie chez l'animal, et réduit les marqueurs de l'inflammation, augmente le taux hépatique de glutathion, et de l'AMPK $\alpha$ <sup>224</sup>; ces biomarqueurs sont associés à une espérance de vie en bonne santé améliorée.

L'extrait de thé vert et l'épigallocatechine (EGCG) améliorent l'espérance de vie chez l'animal<sup>225</sup>, et peut-être la femme<sup>226</sup>.

---

<sup>221</sup> SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, Agarwal B, Ye L, Ramadori G, Teodoro JS, Hubbard BP, Varela AT, Davis JG, Varamini B, Hafner A, Moaddel R, Rolo AP, Coppari R, Palmeira CM, de Cabo R, Baur JA, Sinclair DA *Cell Metab.* 2012 May 2; 15(5):675-90.

<sup>222</sup> Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S *Nutr Metab (Lond)*. 2006 Jan 3; 3():2.

<sup>223</sup> Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M *JAMA*. 2003 Aug 27; 290(8):1030-1.

<sup>224</sup> Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and *Drosophila melanogaster*. Si H, Fu Z, Babu PV, Zhen W, Leroith T, Meaney MP, Voelker KA, Jia Z, Grange RW, Liu DJ *Nutr*. 2011 Jun; 141(6):1095-100.

<sup>225</sup> Significant longevity-extending effects of EGCG on *Caenorhabditis elegans* under stress. Zhang L, Jie G, Zhang J, Zhao B *Free Radic Biol Med*. 2009 Feb 1; 46(3):414-21.

<sup>226</sup> Mortality among female practitioners of Chanoyu (Japanese "tea-ceremony"). Sadakata S, Fukao A, Hisamichi S *Tohoku J Exp Med*. 1992 Apr; 166(4):475-7.

## QUERCÉTINE

La quercétine est un flavonoïde que l'on trouve dans le raisin, les baies, les cerises, les oignons, les pommes, le brocoli. La quercétine active le protéasome des fibroblastes et rajeunit les cellules sénescents. C'est l'anti-oxydant le plus puissant de la famille des flavonoïdes<sup>227</sup>. Elle exerce une action anti-inflammatoire puissante en inhibant la production de cytokines IL1 $\alpha$ , et TNF $\alpha$  dans les cellules immunitaires.

## CURCUMINE

La curcumine est un composé phénolique présent dans la racine de curcuma longa, utilisée dans la médecine traditionnelle indienne et chinoise pour des indications digestives, articulaires et infectieuses notamment. Elle augmente l'espérance de vie chez l'animal<sup>228</sup>. Ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes peuvent contribuer à un effet anti-vieillessement<sup>229</sup>.

## FISÉTINE

La fisétine est un flavonoïde présent dans de nombreux fruits et légumes, comme la pomme, le raisin, les oignons, les concombres à très faible dose, les fraises à la dose de 160microg/g<sup>230</sup>. Aucun effet indésirable n'a été reporté à ce jour même à hautes doses après l'ingestion de fisétine<sup>231</sup>. La consommation quotidienne moyenne au Japon est de 0,4mg/j<sup>232</sup>. Elle est très proche chimiquement de la quercétine, et n'en diffère que par un groupe hydroxyle en position 5.

La fisétine a été identifiée avec la quercétine par screening, comme une substance capable de préserver le niveau de glutathion en présence de stress oxydatif dans le neurone. La fisétine est également neurotrophique.

---

<sup>227</sup> Les flavonoïdes forment la classe la plus importante des polyphénols, des pigments végétaux aux nombreuses propriétés protectrices.

<sup>228</sup> Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila*. Shen LR, Xiao F, Yuan P, Chen Y, Gao QK, Parnell LD, Meydani M, Ordovas JM, Li D, Lai CQ *Age (Dordr)*. 2013 Aug; 35(4):1133-42.

<sup>229</sup> Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA *PLoS One*. 2011; 6(10):e26012.

<sup>230</sup> Hendler SS. PDR for Nutritional Supplements. 2nd. Thomson Reuters; 2008.

<sup>231</sup> Maher P. How fisetin reduces the impact of age and disease on CNS function. *Front Biosci (Schol Ed)* 2015;7:58–82.

<sup>232</sup> Kimura M., Arai Y., Shimoi K., Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J Epidemiol*. 1998;8(3):168–175.

la fisétine est plus efficace que la quercétine, la curcumine et la lutéoline dans la réduction des marqueurs cellulaires de sénescence *in vitro*<sup>233</sup>. La fisétine réduit le stress oxydatif hépatique et augmente le taux intracellulaire de glutathion *in vivo*.

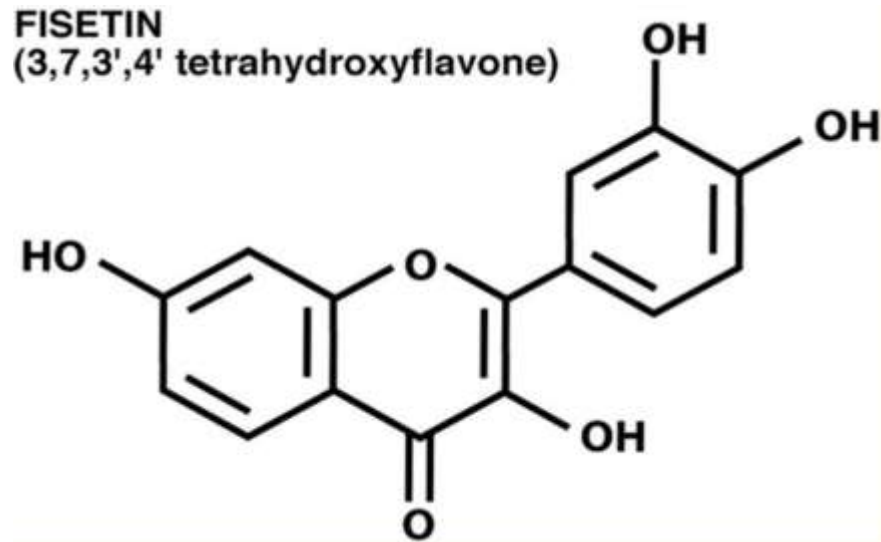


Figure 6 Structure de la fisétine

Des souris supplémentées en fisétine à un âge équivalent à 75 ans chez l'homme ont montré une augmentation de leur durée de vie moyenne et maximale.

La fisétine cible de multiples, mais pas tous les types de cellules sénescents. Elle réduit également l'expression des marqueurs de sénescence dans de nombreux organes. La fisétine réduit le nombre de lymphocytes T et NK (natural killers), ce qui amplifie son effet sur l'immunité. Elle réduit les marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif, en supprimant les cellules sénescents plutôt qu'en agissant de manière durable sur des récepteurs ou des enzymes<sup>234</sup>.

<sup>233</sup> Zhu Y., Doornebal E.J., Pirtskhalava T., Giorgadze N., Wentworth M., Fuhrmann-Stroissnigg H. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(3):955–963.

<sup>234</sup> Gurau F., Baldoni S., Prattichizzo F., Espinosa E., Amenta F., Procopio A.D. Anti-senescence compounds: a potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev*. 2018;46:14–31.

La fisétine augmente l'activité de la sirtuine 1 in vitro. Elle inhibe in vitro l'activité de cytokines pro-inflammatoires, TNFalpha, IL-6, NF-kappaB<sup>235</sup>.

La fisétine améliore les performances cognitives de souris atteintes d'Alzheimer, réduit l'infarctus cérébral et ses conséquences cognitives, améliore la résistance au découragement chez la souris, qui est le modèle d'étude de la dépression chez l'animal. La fisétine semble réguler le métabolisme de la sérotonine par inhibition de la monoamine oxydase A, ainsi que celui de la noradrénaline.

La fisétine réduit les symptômes anxieux chez la souris diabétique, et améliore la vitesse de conduction nerveuse.

### *Mécanismes d'action de la fisétine*

#### Action antioxydante

La fisétine est un chélateur du fer dont l'accumulation dans le cerveau âgé est proportionnelle à la perte des performances mnésiques.

Le glutathion diminue de 30% chez les sujets âgés<sup>236</sup>, sous l'effet de la diminution des facteurs de transcription Nrf2 et ATF4, facteurs limitants de sa synthèse. Ceux-ci diminuent avec le temps, mais la fisétine augmente leur taux, de manière dose dépendante, en doublant la durée de leur demi-vie<sup>237</sup>.

#### Facteur neurotrophique

La fisétine active une voie métabolique neuroprotective qui diminue avec l'âge et dans les maladies neurologiques.

---

<sup>235</sup> Gupta S.C., Tyagi A.K., Deshmukh-Taskar P., Hinojosa M., Prasad S., Aggarwal B.B. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch Biochem Biophys.* 2014;**559**:91–99.

<sup>236</sup> Noninvasive quantification of ascorbate and glutathione concentration in the elderly human brain. *Emir UE, Raatz S, McPherson S, Hodges JS, Torkelson C, Tawfik P, White T, Terpstra M NMR Biomed.* 2011 Aug; **24**(7):888-94.

<sup>237</sup> Concurrent regulation of the transcription factors Nrf2 and ATF4 mediates the enhancement of glutathione levels by the flavonoid fisetin. *Ehren JL, Maher P Biochem Pharmacol.* 2013 Jun 15; **85**(12):1816-26.

### Modulation de la réponse immunitaire innée

La microglie<sup>238</sup> est constituée de macrophages cérébraux. Une partie d'entre eux produit des facteurs pro-inflammatoires et cytotoxiques, des cytokines, des radicaux libres, qui conduisent à une neurodégénération. La fisétine réduit l'activité de cette microglie pro-inflammatoire, via différentes voies métaboliques. L'action anti-inflammatoire de la fisétine a été observée in vivo chez des souris atteintes d'Alzheimer. Elle agit sur la microglie et les astrocytes, dans différentes situations impliquant une dysrégulation du système immunitaire dans le cerveau.

### Modulation de l'agrégation protéique

La fisétine augmente l'activité du protéasome, ce qui pourrait contribuer à ses effets neuroprotecteurs<sup>239</sup>.

## Conclusion

L'organisme suit un programme de développement programmé dans le génome humain, qui le conduit à la maturité sexuelle. Ce programme est exposé aux mutations aléatoires, puis à la pression sélective qui sanctionne le succès adaptatif de ces mutations. Mais ce qui vaut pour cette première partie de l'existence, n'est pas nécessairement optimal pour la pérennité de l'équilibre physiologique. La nature n'exerce pas de régulation sur les dispositions des organismes au vieillissement en bonne santé. La puissance reproductive et la dispersion des gènes qui lui est corrélée borne à la postérité génétique la seule forme de réussite selon les lois naturelles. Les hommes voient donc leurs performances et leurs capacités s'altérer au cours de la vie, avec une rapidité plus ou moins marquée par l'aléa de la distribution génomique, et les conditions de l'existence. La santé tend à se dégrader au cours du temps, sous l'effet d'une altération progressive du fonctionnement cellulaire. Pourtant la valeur de la vie humaine ne se limite pas, aux yeux des hommes, à la capacité reproductive. Des enjeux sociaux, et personnels motivent le désir de jouir d'une longue vie, en pleine possession de ses moyens. Il revient

---

<sup>238</sup> La microglie est le nom donné à la population des macrophages dans le système nerveux central et constitue sa première ligne de défense immunitaire.

<sup>239</sup> The flavonoid fisetin promotes nerve cell survival from trophic factor withdrawal by enhancement of proteasome activity. *Maher P Arch Biochem Biophys.* 2008 Aug 15; 476(2):139-44.

donc à la médecine de pallier aux négligences de la nature. Nous comprenons mieux aujourd'hui les interactions complexes entre l'organisme géré par des processus progressivement obsolètes et les propriétés physico-chimiques de la matière. Soutenir et prolonger la santé d'un organisme dans le temps dépend de multiples facteurs sur lesquels on peut agir, notamment nutritionnels et comportementaux. La médecine hygiéniste se redécouvre essentielle dans l'élaboration de modes de vie compatibles avec la préservation de la santé, à travers l'exercice physique, aussi bien que la réduction de l'exposition aux polluants. La découverte concomitante des mécanismes d'altération cellulaire et des solutions biochimiques développées par les plantes pour y remédier ouvre la perspective d'une médecine orientée vers le maintien et l'optimisation des fonctions physiologiques humaines, en amont des pathologies. La compréhension de la solution de continuité entre la physiologie et les maladies humaines, à travers les états pré-pathologiques, permet une intervention précoce sur les fonctions, avant une altération irréversible des structures. La révolution médicale d'une médecine centrée sur la santé et sa protection est déjà rendue possible par le développement des connaissances scientifiques dans le domaine de la gérontologie. Ce sont les modalités sociétales de l'organisation et du financement de la médecine qui font aujourd'hui obstacle à cette progression vers l'homme sain, plutôt que jeune.

## ANNEXE 1 ENTROPIE

*La deuxième loi de la thermodynamique rend la vie possible, et mortelle<sup>240</sup>...*

La deuxième loi de la thermodynamique correspond à cette règle simple: spontanément, l'énergie tend à se disperser, si rien n'y fait obstacle. Le plat chaud refroidit dans l'assiette, les fruits tombent des arbres, un pneu crevé se dégonfle...

L'univers tel que nous le connaissons est dirigé par les lois de la dynamique chimique autant que par celles de la thermodynamique<sup>241</sup>. Dans le monde chimique, la deuxième loi de la thermodynamique est contrée par la force des liens chimiques entre atomes et molécules. La tendance à la dispersion n'est jamais éliminée, mais dans de nombreux composés, elle est bloquée pour la durée de leur existence et même davantage.

Les atomes et les molécules s'attirent intrinsèquement. Les atomes interagissent et forment des liaisons qui résistent à des températures très élevées (voir les métaux). Les molécules formées de plusieurs atomes sont elles aussi précisément organisées selon un ordre géométrique stable dans le temps.

Quand l'hydrogène et l'oxygène réagissent ensemble, la réaction produit une dépense d'énergie élevée sous forme de chaleur et d'eau, qui est d'un niveau énergétique moindre, mais d'une structure plus complexe que les éléments dont elle est formée, et ses atomes sont disposés selon un schéma géométrique fixe.

Il y a des millions de composés qui contiennent moins d'énergie que les éléments dont ils sont formés. Cela signifie que la seconde loi favorise intrinsèquement la formation de molécules complexes, géométriquement ordonnées à partir de simples atomes<sup>242</sup>. La seconde loi favorise des unités ordonnées, précisément arrangées plutôt que les unités simples.

---

<sup>240</sup> [Entropy and the second law of thermodynamics \(oxy.edu\)](#) Lambert FL. *Entropy and the second law of thermodynamics*. 2007.

<sup>241</sup> Keith J. Laidler "To Light Such A Candle" (Oxford, 1998)

<sup>242</sup> [Obstructions to the second law make life possible - - - \(oxy.edu\)](#)

Figure 6. Differences in energy levels of elements, biochemicals, and oxides

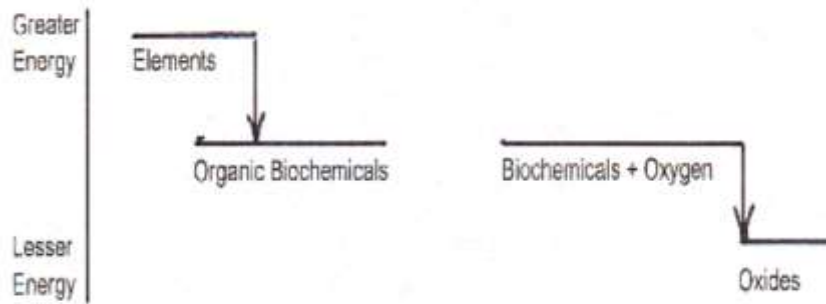


Figure 7 Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu)

Les éléments chimiques qui contiennent une certaine quantité d'énergie tendent à former des substances à plus bas niveau d'énergie, et l'énergie différentielle au cours de la réaction est dispersée dans l'univers sous forme de chaleur, qui correspond à notre mesure de la quantité de mouvement dans les atomes et les molécules.

De même, chacune des 30000 substances qui composent notre corps suit les principes de formation de la deuxième loi en étant élaborées à partir d'éléments plus simples. Ces substances contiennent moins d'énergie que les éléments dont elles sont formées. **La seconde loi ne prédit pas la disparition des structures ordonnées, seulement la dispersion d'énergie dans tout processus.**

Figure 7. Schematic of endothermic reactions (at the right), facilitated by energy from spontaneous reactions (at the left).

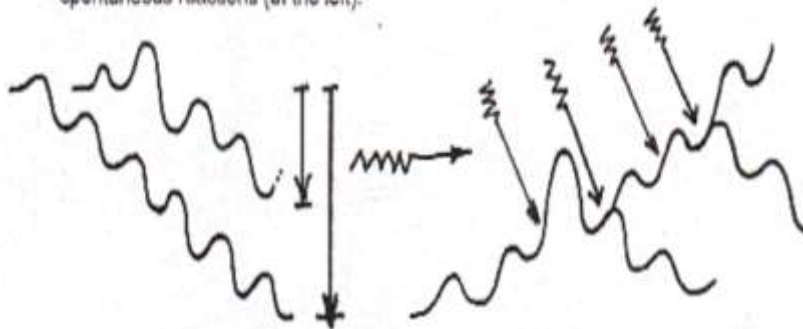


Figure 8 Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu)

La matière vivante évolue énergétiquement, du niveau de plus haute énergie des éléments simples, vers un niveau moins élevé, qui est celui



des composés biochimiques organiques. Quand ceux-ci entrent en réaction avec l'oxygène et produisent de l'eau et du gaz carbonique, les composés oxydés résiduels présentent un niveau d'énergie encore inférieur au précédent. Le vivant produit donc des composés plus stables car de niveau énergétique inférieur, mais l'oxydation a finalement raison de cette méta-stabilité, ce qui aboutit à des composés oxydés dysfonctionnels, causes de la maladie et de la mort.

Notre organisme utilise pour fonctionner le flux d'énergie rendu disponible par l'application de la deuxième loi aux aliments qui subissent l'oxydation lors de la digestion puis de la respiration cellulaire. Ce flux permet la synthèse de tous nos composés complexes, rend possible toute activité, biochimique, musculaire ou mentale et produit la chaleur nécessaire au fonctionnement de tous ces composés chimiques.

Des substances de plus haute énergie peuvent être produites si de l'énergie externe est apportée. Mais toute substance tend vers un niveau de moindre énergie. Toute substance à haut niveau d'énergie persiste dans le temps grâce à l'énergie d'activation qui empêche son évolution vers des composés de moindre énergie.

*L'énergie d'activation protège les molécules de haut niveau énergétique vis à vis de la tendance à la dispersion.*

La deuxième loi de la thermodynamique est entravée par l'énergie d'activation, c'est à dire la quantité d'énergie supplémentaire nécessaire pour initier une réaction dans un produit chimique. La flamme d'une allumette est nécessaire pour faire réagir la feuille de papier avec l'oxygène de l'air, ou incendier la forêt. L'énergie d'activation correspond à la quantité d'énergie qui doit être apportée pour déclencher une réaction d'oxydation dans un matériau quelconque, en brisant les liens chimiques qui préviennent cette réaction. La flèche du temps de la seconde loi de la thermodynamique ne peut être réalisée sans l'apport de cette énergie d'activation. Quand elle est fournie, les réactions se produisent spontanément pour toute matière en présence d'oxygène, avec une importante dispersion d'énergie dans l'univers. Les composés chimiques complexes sont protégés de la dispersion vers des niveaux d'énergie inférieurs par l'énergie d'activation. Aucune vie ne serait

possible sur terre sans l'énergie d'activation<sup>243</sup>, car nos corps prendraient feu spontanément en réagissant avec l'oxygène.

Figure 4. The obstruction of spontaneous reactions by activation energies,  $E_a$ .

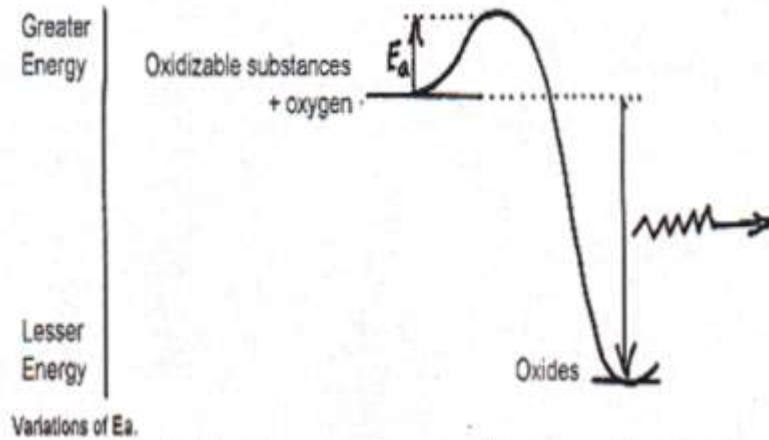


Figure 9 Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu)

La nature mobilise un processus mixte, spontané et non spontané pour produire des substances composées d'une plus grande quantité d'énergie que les éléments dont elles sont issues. L'énergie solaire (processus spontané de la deuxième loi), couplée à des mécanismes chimiques complexes transforme du dioxyde de carbone, de l'eau et des traces de minéraux en composés complexes organisés pour résister à la deuxième loi grâce à leur énergie d'activation. On ne construit des substances de plus haut niveau d'énergie, qu'en utilisant de l'énergie disponible grâce à la deuxième loi de la thermodynamique, indispensable pour la fabrication des substances de plus haute énergie (le minerai de fer transformé en acier, l'énergie des aliments transformée en ATP). Une partie de l'énergie utilisée sera nécessairement dispersée et convertie en chaleur.

<sup>243</sup> [Obstructions to the second law make life possible - - - \(oxy.edu\)](http://oxy.edu)

Figure 5. (Similar to Fig.3) The non-spontaneous synthesis of substances using energy from spontaneous processes.

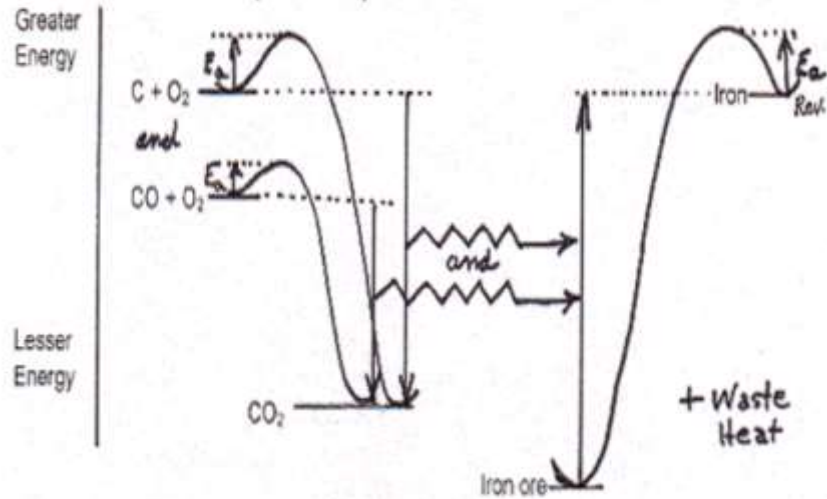


Figure 10 Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu)

C'est l'énergie émise par l'oxydation qui produit de la chaleur à notre corps et permet la synthèse de 30000 composés différents, protéines, hormones, hémoglobine.... Le transfert d'énergie depuis une oxydation spontanée (catabolisme) vers une synthèse non spontanée (anabolisme) est essentiel. C'est **le couplage énergétique, caractéristique du vivant**.

La vie est en même temps menacée par la seconde loi de la thermodynamique: tous les composés organiques chimiques synthétisés à partir de réactions non spontanées sont métastables. C'est l'énergie d'activation qui les protège d'une oxydation instantanée à l'air libre. La vie ne survit que grâce à une multitude de machines moléculaires qui utilisent de l'énergie pour s'opposer à la deuxième loi. Les énergies d'activation et les boucles chimiques rétroactives agissent en protectrices vis à vis de la 2ème loi de la thermodynamique. Les systèmes biochimiques nous protègent généralement contre les attaques bactériennes et les dysfonctionnements de tous ordres. Ces systèmes de régulations rétroactifs sont exposés au risque d'insuffisance en fourniture énergétique, à des dysfonctionnements issus d'erreurs critiques de synthèse, à la présence de toxines, de bactéries ou de virus. Le dysfonctionnement qui en résulte aboutit in fine à la maladie et à la mort.

*L'entropie mesure l'effet que cela fait à un système de perdre son énergie*

L'entropie est une mesure de la dispersion d'énergie: quelle quantité d'énergie est-elle émise lors d'un processus donné, à une température donnée? Par exemple, les molécules d'air chaud en été abandonnent une partie de leur énergie aux glaçons de la boisson rafraîchissante, ce qui brise des liaisons entre molécules d'hydrogène dans les molécules d'eau des glaçons. Celles-ci retrouvent avec l'état liquide une quantité de mouvement supérieure à celle des blocs de glace.

De même, un gaz se déplace dans un espace vide, car toute molécule chargée d'énergie de mouvement (translationnel ou rotatoire) se disperse autant que possible, en l'absence d'entrave. L'extension de la dispersion d'énergie, correspond à l'augmentation de l'entropie. La mesure de cette entropie n'est pas triviale, car il n'y a pas de modification du niveau d'énergie dans le gaz qui se répand. A la différence de l'eau qui peut être recongelée, le processus de dispersion du gaz est irréversible, et la mesure d'entropie porte, non pas sur la dispersion d'énergie, mais sur l'extension du gaz dans un volume d'air supérieur au volume initial (du pneu vers l'atelier de réparation par exemple).

Des gaz ou des liquides déposés successivement dans un bocal tendent à se mélanger simplement du fait de l'énergie de mouvement des molécules qui se déplacent et entrent en collision. L'entropie n'est pas la mesure du chaos, ni du désordre, mais ne concerne que l'énergie, sa dispersion et la température à laquelle advient cette dispersion. En mesurant l'entropie, on mesure la différence dans la distribution d'énergie entre avant et après un événement.

L'entropie change en chimie sous l'effet soit:

- D'un processus réversible de dispersion d'énergie de mouvement moléculaire, rapporté à la température absolue;
- D'un processus d'expansion moléculaire dans un volume (sans changement de température).

L'entropie mesure pour un système donné le niveau de dispersion de l'énergie dans ce système à une température donnée. Le changement d'énergie va toujours du chaud vers le froid, du plus haut niveau d'énergie vers le plus bas. L'augmentation de l'entropie prédit des événements chimiques spontanés, et est nommée pour cela la flèche du temps. L'énergie se disperse continuellement dans tous les événements naturels.

Une augmentation de l'entropie à l'échelle moléculaire correspond à l'augmentation de mouvement de chaque molécule, et à l'augmentation du nombre d'états instantanés différents que peut prendre l'ensemble des molécules à chaque instant. Le changement de disposition des molécules les unes vis à vis des autres est équivalent à la dispersion dans l'espace ou à la dispersion thermique (du plus chaud vers le moins chaud). Plus de choix pour les états instantanés est équivalent à l'énergie plus dispersée et une entropie supérieure.

L'énergie de mouvement des molécules de chaque composant dans une solution est plus élevée que dans un état pur, car c'est la séparation d'une molécule des autres molécules de sa catégorie qui augmente l'entropie de la mixture<sup>244</sup>.

*En conclusion la deuxième loi de la thermodynamique présente des opportunités et des limites*

Les flux d'énergie de toutes sortes sont la force qui conduit les objets du monde vers le désordre, la maladie, la mort<sup>245</sup>. Cette force peut briser les liaisons chimiques et permettre la dispersion des particules résultantes. Mais cette même force favorise aussi la production de substances chimiques plus complexes, de niveau énergétique inférieur, qui interviennent pour limiter la dispersion d'énergie au sein d'un système organique, et prolonger son existence dans le temps. La deuxième loi de la thermodynamique favorise la complexité du vivant qui l'utilise pour se fournir en énergie, et qui s'organise pour retarder lui-même la dispersion énergétique. Celle-ci s'opère in fine sur les composants du vivant à cause de l'énergie d'activation spontanément fournie par les composés pro-oxydants de l'univers.

---

<sup>244</sup> *J. Chem. Educ.* 2007, 84, 9, 1548 Publication Date: September 1, 2007

<https://doi.org/10.1021/ed084p1548>

<sup>245</sup> [The Second Law of Thermodynamics \(7\) \(oxy.edu\)](#)

## TABLE DES MATIERES

D'où vient que l'on vieillit? .....	9
Le vieillissement est-il programmé ou contingent? .....	9
L'hormésis ou la thèse du vaccin contre la vieillesse .....	16
La vieillesse est-elle programmée dans le génome? .....	18
Régulation de la longévité par atténuation des facteurs du vieillissement ...	20
L'autophagie, l'arme de longévité .....	21
L'altération de l'autophagie dans les mitochondries, facteur du vieillissement .....	24
La lipofuscine .....	27
Déclin de l'autophagie et essor de l'inflammation chronique .....	30
Comment l'inflammation chronique altère le système immunitaire.....	32
Les maladies associées à l'âge .....	34
Du vieillissement à la maladie, la cellule hyperfonctionnelle .....	35
De la croissance cellulaire au vieillissement sous la direction de mTOR .....	36
Comment s'installe la cellule hyperfonctionnelle .....	39
Peut-on ralentir le processus du vieillissement ou augmenter la longévité? ....	42
Pour augmenter la longévité, il faut développer la robustesse .....	43
La restriction calorique .....	45
Médicaments et vieillissement .....	47
La Rapamycine, plus puissant inhibiteur de mTOR connu .....	48
La rapamycine présente des effets collatéraux .....	50
Médicaments contre l'inflammation chronique .....	55
Action de la quercétine et dasatinib sur l'apoptose .....	58
Les phytochimiques sénolytiques .....	58
Resvératrol .....	61
Epicatéchine .....	63
Quercétine .....	64
Curcumine .....	64
Fisétine .....	64
ANNEXE 1 Entropie .....	69

Figure 1Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging Mikhail V. Blagosklonny .....	35
Figure 2ZIMNIAK P. WHAT IS THE PROXIMAL CAUSE OF AGING?.....	42
Figure 3Théorie CARS in Experimental Gerontology 124 (2019) .....	44
Figure 4Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. Aging (Albany NY). 2019;11(19):8048-8067. doi:10.18632/aging.102355 .....	54
Figure 5Voies biochimiques du vieillissement12 .....	56
Figure 6Structure de la fisétine.....	65
Figure 7Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu) .....	70
Figure 8Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu) .....	70
Figure 9Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu) .....	72
Figure 10Lambert Obstructions to the second law make life possible - - - (oxy.edu) .....	73

#### TABLE DES ILLUSTRATIONS







Dr Claire Condemine-Piron

## Vieillir, un destin remédiable

Nous comprenons mieux aujourd'hui les interactions complexes entre l'organisme géré par des processus de maintenance progressivement obsolètes et les propriétés physico-chimiques de la matière. Soutenir et prolonger la santé d'un organisme dans le temps dépend de multiples facteurs sur lesquels on peut agir, notamment nutritionnels et comportementaux. La découverte concomitante des mécanismes d'altération cellulaire et des solutions biochimiques développées par les plantes pour y remédier ouvre la perspective d'une médecine orientée vers le maintien et l'optimisation des fonctions physiologiques humaines, en amont des pathologies. La compréhension de la solution de continuité entre la physiologie et les maladies humaines, à travers les états pré-pathologiques, permet une intervention précoce sur les fonctions, avant une altération irréversible des structures. La révolution médicale d'une médecine centrée sur la santé et sa préservation est désormais possible grâce au développement des connaissances scientifiques dans les domaines de la gériatrie, de la génomique et de la phytochimie.

*Claire Condemine Piron est médecin, philosophe, spécialiste de prévention, directrice des publications de l'Institut d'Hygiologie. L'Institut d'Hygiologie a pour mission la protection de la santé des personnes, et milite pour que la santé des populations devienne une préoccupation fondamentale de la vie de la Cité.*

