

**BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT : PEUT-ON AGIR SUR LE
PROCESSUS ? INTERVENTIONS ANTI-AGE : DES ELIXIRS
« MAGIQUES » AUX REGIMES RESTRICTIFS ET
TRANSFUSIONS**

PAR M. Max LAFONTAN*

Le vieillissement est un processus universel et la plupart des organismes vieillissent. Bien que la longévité des diverses espèces soit très différente, l'évolution de la courbe de longévité est très similaire. Nous aborderons dans ce mémoire divers aspects biologiques du vieillissement de l'homme en n'ayant pas l'ambition d'être exhaustif. Toutes les espèces vivantes vieillissent-elles ? Qu'apprenons-nous sur la longévité et le vieillissement par l'observation et le décryptage du monde vivant ? Les espèces animales à longévité réduite sont-elles utiles pour comprendre le vieillissement de l'espèce humaine ? De nombreux modèles animaux allant des bactéries aux levures, aux verts plats (*Caenorhabditis elegans*), à la mouche du vinaigre (drosophile), aux rongeurs (souris et rats) jusqu'aux primates ont permis de découvrir des cascades de signaux biologiques originaux conservés au cours de l'évolution et impliquées dans les régulations des processus du vieillissement et de la longévité de l'homme. Retenons que de nombreuses zones d'ombre entachent encore notre compréhension du vivant au cours de son cycle de vie et que des mystères persistent sur la longévité et les processus de vieillissement. Les pathologies communes les plus courantes liées au vieillissement sont récapitulées dans le Tableau 1. Avant de débiter une plus ample réflexion sur le vieillissement, rappelons quelques définitions.

La longévité maximale d'une espèce se définit comme étant la durée de vie maximale observée pour cette espèce. Parlant plus spécifiquement de l'homme il faut y ajouter la notion importante d'espérance de vie sans incapacité (*i.e.*, vieillissement en bonne santé) que l'on définit comme étant le nombre moyen d'années que peuvent espérer vivre sans incapacité les personnes d'une classe d'âge donnée.

* Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles Lettres de Toulouse, le 24 mars 2016.

Dans nos sociétés développées, affichant un niveau de richesse sans cesse croissant, mais tout en restant largement inégalitaires, la durée moyenne de vie de chacun ne cesse de s'accroître. En France, l'espérance de vie à la naissance dépasse 84 ans pour les femmes et 77 ans pour les hommes. Le taux de fécondité restant relativement stable, il en résulte un "vieillissement de la population" qui va s'amplifier au cours des années futures. Point à remarquer, 80 % des soins de santé sont sérieusement augmentés au-delà de l'âge de 45 ans et les prescriptions médicamenteuses croissent avec l'âge. Il est clair que la société va se trouver confrontée à des problèmes économiques importants liés à de mauvaises conditions de vieillissement dans les décades à venir. Trouver des moyens permettant d'assurer un vieillissement en bonne santé revêt de plus en plus d'importance dans nos sociétés. Selon les projections avancées, il faut se rendre aussi à l'évidence, les gens vivent et vivront plus vieux sur l'ensemble de la planète. En 2005, il était estimé qu'au moins 500 millions des gens étaient âgés de 65 ans et plus (soit 8 % de la population mondiale). En 2030 la population âgée du globe sera de plus d'un milliard soit 13 % de la population totale alors que plus de 20 % d'individus auront plus de 65 ans en 2 100.

Au sein des diverses populations de la planète, il est aisé de constater que des individus du même âge chronologique peuvent apparaître très différents en âge biologique apparent. Ces différences d'aspect sont-elles un phénomène biologique réel ou simplement superficiel ? L'objectif de tout un chacun est d'avoir un vieillissement réussi avec pour objectif raisonnable de supprimer ou compresser au mieux la « phase de déclin » qui se caractérise par l'apparition de pathologies chroniques dégénératives graves. Plusieurs théories que nous évoquerons succinctement ont été proposées pour tenter d'expliquer le vieillissement en insistant sur l'implication de divers organites cellulaires tels que les mitochondries ou le noyau hébergeant l'ADN des gènes [7, 14, 19, 37].

Rappels sommaires sur les organites cellulaires affectés majoritairement par le vieillissement.

En préambule, nous ferons quelques rappels essentiels sur la constitution de notre organisme en insistant sur les organites de la cellule affectés par le vieillissement. L'organisme est constitué de deux cents types de cellules différenciées différentes. La plupart d'entre elles sont dites spécialisées, car elles sont adaptées à la fonction qu'elles remplissent au sein d'un tissu donné (leur total est évalué à 10^{14}). Une minorité de ces cellules

est composée de cellules-souches (qui sont des cellules indifférenciées aux potentialités multiples, on dit qu'elles sont totipotentes). Les cellules de référence sont les cellules-souches de l'embryon. Ces cellules peuvent se renouveler et évoluer vers divers types de cellules spécialisées. Des travaux récents ont montré qu'il était possible d'obtenir à partir de manipulations génétiques des cellules-souches à partir de cellules différenciées humaines comme les fibroblastes. On parlera alors de cellules-souches induites à partir d'une cellule différenciée : iPSC (*induced pluripotent stem cells*) [34, 38]. Les cellules-souches adultes, aux capacités plus restreintes par rapport aux précédentes, sont présentes dans certains organes et assurent le remplacement de cellules spécialisées et le renouvellement du pool cellulaire d'un tissu (*i.e.*, cellules-souches des diverses production de la moelle osseuse, cellules de la muqueuse intestinale, cellules musculaires...etc). Ce renouvellement est assez constant au sein d'un organe donné chez l'individu jeune mais est affecté au cours du vieillissement.

Divers organites cellulaires essentiels vont être affectés par le vieillissement. Nous nous attacherons plus spécifiquement aux deux organites essentiels que sont le noyau et la mitochondrie. Le noyau héberge le patrimoine génétique de chaque cellule sous la forme d'une molécule complexe, l'ADN, regroupée dans 46 chromosomes (soit 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels, appelés X et Y). Les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y alors que les femmes possèdent 2 chromosomes X. L'intégrité du génome est préservé par de nombreux processus enzymatiques de protection/réparation. L'étude de diverses pathologies humaines se soldant par une accélération du vieillissement a révélé qu'elles sont souvent associées à des mutations de gènes impliqués dans la préservation de l'intégrité du génome. Une telle observation supporte l'idée que l'accumulation de dommages à l'ADN pourrait jouer un rôle déterminant dans les processus de vieillissement.

Les télomères sont des éléments structuraux majeurs d'un chromosome. Ce sont des structures qui définissent les extrémités des chromosomes linéaires. Ils sont composés de séquences d'ADN répétitives non codantes associées à des protéines spécialisées. Ils empêchent la dégradation ou la fusion des chromosomes. Ils sont essentiels à l'intégrité du génome. Les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. La durée de vie maximale des cellules en culture (*limite de Hayflick*) est corrélée à la perte progressive de séquences télomériques. Des études ont montré que des télomères courts sont associés à un risque plus élevé d'apparition de maladies liées à l'âge. Les télomères sont les moteurs principaux du contrôle de la viabilité cellulaire, ils agissent comme une horloge biologique qui régit la durée de vie des cellules. Une polymérase

spécialisée est capable de synthétiser de nouvelles séquences d'ADN télomérique : il s'agit de la télomérase (ou reverse transcriptase). En conclusion il existe un couple fonctionnel parfait pour protéger l'intégrité du génome : les télomères protègent les chromosomes et la télomérase protège les télomères. Toute dysfonction du couple conduira à des altérations fonctionnelles et à des pathologies liées à l'âge.

Les mitochondries, en nombre très variable selon le type cellulaire, sont les organites indispensables au bon fonctionnement de toutes les cellules de l'organisme. La mitochondrie est limitée par une enveloppe formée de deux membranes qui sont très différentes dans leur composition et leurs fonctions : une membrane externe perméable à de nombreux métabolites et une membrane interne qui forme de nombreuses crêtes qui augmentent la surface totale. La membrane interne délimite l'espace matriciel. Les mitochondries régulent différentes voies métaboliques et de signalisation et jouent un rôle important dans la mort cellulaire programmée (apoptose) et l'homéostasie cellulaire du calcium. Chaque cellule contient de quelques centaines à quelques milliers de mitochondries dispersées dans le fluide qui entoure le noyau (le cytoplasme). Ces organelles sont hautement dynamiques et ont des activités complexes de fusion, transport, fission et dégradation [25]. Les mitochondries contiennent leur propre information génétique sous la forme d'un ADN mitochondrial (ADNmt). Il s'agit d'un ADN circulaire à doubles brins composé de 16,5 kilobases et qui code pour 13 protéines, 22 ARN de transfert et 2 ARN ribosomiaux. Les 13 protéines codées par l'ADNmt sont des composants de la chaîne respiratoire ainsi que la synthase de l'ATP. En l'absence d'expression de l'ADNmt la phosphorylation oxydative est effondrée et se solde par la mort rapide des embryons [22].

Les mitochondries sont des structures de la cellule qui possèdent les dispositifs pour convertir, en présence d'oxygène, l'énergie issue des nutriments (glucose, acides gras...etc) en une forme chimique unique essentielle, utilisable par toutes les cellules : l'adénosine triphosphate (ATP). Les métabolites vont être convertis en NADH et FADH₂ (plus CO₂) dans des processus, comme la glycolyse, la β -oxydation et le cycle de l'acide citrique, pour finalement alimenter la chaîne respiratoire qui aboutit à la production de l'ATP. Ce processus dit de phosphorylation oxydative est assuré par quatre complexes protéiques (CI-CIV) et une enzyme, la synthase de l'ATP (complexe V). Ces protéines sont localisées sur la membrane mitochondriale interne de la mitochondrie. La chaîne respiratoire est également un site de production, d'éléments très réactifs, les radicaux libres (RL). L'un de ces sous-produits de la phosphorylation oxydative est l'ion superoxyde (O₂⁻), généré par CI et CII. Il s'agit d'une des espèces réactives

de l'oxygène (*reactive oxygen species*), qui peuvent exercer des effets oxydatifs délétères sur divers éléments mitochondriaux mais aussi cellulaires (*i.e.*, protéines, lipides, ADNmt et cellulaire), comme nous le verrons par la suite. Dans des conditions normales, les cellules sont équipées pour lutter contre les dommages oxydatifs en exprimant une variété d'enzymes au pouvoir antioxydant qui vont convertir les RL en sous-produits moins toxiques pour les cellules. Les plus connus étant la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase. Les RL peuvent être également piégés par des molécules anti-oxydantes.

Les facteurs biologiques intervenant dans le processus de vieillissement

Un ensemble de facteurs biologiques complexes et multifactoriels ont été proposés pour tenter de rendre compte du vieillissement. Nous évoquerons quelques points essentiels dans ce mémoire. Il faut distinguer diverses dysfonctions qui peuvent avoir des effets cumulatifs. Nous développerons quelques points spécifiques tels que :

- Les altérations du fonctionnement d'organites cellulaires dans divers tissus. Nous évoquerons les altérations fonctionnelles de la mitochondrie avec des dommages oxydatifs consécutifs à la production d'espèces réactives de l'oxygène (*i.e.*, RL) à fort pouvoir oxydant. Les modifications des chromosomes avec le raccourcissement des télomères situés à leurs extrémités ainsi que des altérations structurales et physico-chimiques des chromosomes et de l'ADN seront également évoquées afin d'expliquer l'impact des processus de sénescence cellulaire sur les dysfonctions liées à l'âge.
- La diminution de l'efficacité des systèmes de protection cellulaires contre les processus d'oxydation affectant de multiples éléments cellulaires (protéines, lipides...).
- L'apparition d'un état inflammatoire chronique (non microbien) qui va se développer dans de nombreux tissus parallèlement à un accroissement de la sénescence cellulaire.
- Les altérations multiples des systèmes de défense de l'organisme (qui concernent en particulier une réduction de l'efficacité du système immunitaire). La personne âgée ne répond pas aussi énergiquement que le sujet jeune à des stimuli immunogènes. Succinctement, la moelle osseuse et le thymus produisent moins de cellules B et T et on constate une réduction des capacités fonctionnelles des lymphocytes matures dans les tissus lymphoïdes secondaires [27].
- Les modifications diverses du métabolisme (avec des altérations des

fonctions de nombreuses protéines et enzymes, la glycation des protéines et les effets d'agents chimiques alkylants... etc.); un ensemble de processus complexes qui peuvent conduire à de nombreuses dysfonctions cellulaires allant jusqu'à l'autophagie.

- Les facteurs génétiques et épigénétiques (accroissement de mutations du génome du noyau et de la mitochondrie, altérations des systèmes de réparation de l'ADN) ainsi que nombreuses modifications épigénétiques de l'ADN ou des histones selon des mécanismes bien identifiés.

- La diminution des capacités d'auto-renouvellement des cellules-souches (impliquées dans le renouvellement normal des divers tissus).

Face à la diversité et à la complexité des processus susceptibles d'affecter le vieillissement répertoriés ci-dessus, nous insisterons sur quelques points tout en renvoyant le lecteur à des synthèses utiles. Face à la diversité et à la complexité des phénomènes, les chercheurs ont pensé que pour aborder une meilleure connaissance de tels mécanismes du vieillissement, il pourrait être judicieux d'étudier des modèles animaux à longévité beaucoup plus limitée. Tous les organismes vieillissent et il est très probable que les modèles animaux peuvent être très utiles pour aborder les mécanismes du vieillissement. Une synthèse récente regroupe les études essentielles ainsi que l'intérêt et les limites des modèles animaux les plus courants [26].

Mitochondries et vieillissement

Pendant des décades, la théorie proposée par D. Harman, basée sur la nocivité des RL mitochondriaux, a été au centre des débats [14]. De nombreuses études récentes ont permis de mieux comprendre les modifications de la fonction des mitochondries et de mieux décrypter les liens qui peuvent exister entre la fonction mitochondriale et les voies de signalisation qui affectent la longévité et les processus du vieillissement [6]. Une évolution cumulative des dommages mitochondriaux a été proposée comme étant une des causes importante du vieillissement. La théorie des RL est utilisée pour rendre compte de nombreux aspects du vieillissement. Elle repose sur l'idée que la production mitochondriale de radicaux pro oxydants (RL) va altérer tous les organites cellulaires, dont l'ADNmt en particulier. En effet, de nombreuses études montrent que des mutations de l'ADNmt et des dysfonctions de la chaîne respiratoire précèdent ou accompagnent le vieillissement normal.

Les mitochondries subissent des altérations morphologiques (elles s'arrondissent avec une réduction de la taille des crêtes) au cours du vieillissement et leur nombre est décroissant chez les rongeurs et chez

l'homme. Les mutations somatiques de l'ADNmt augmentent avec l'âge chez l'homme. Des délétions de l'ADNmt ont été observées dans les cellules du système nerveux, du muscle squelettique et du foie chez des patients âgés. Ce processus est associé à une réduction du nombre de copies de l'ADNmt et des taux de protéines essentielles à une bonne fonction mitochondriale. Les capacités de la chaîne respiratoire sont diminuées avec l'âge dans les mitochondries de divers tissus tels que le foie, le cœur et le muscle (en ce qui concerne les plus étudiés) chez l'homme [28]. Pour certains auteurs les mutations de l'ADNmt sont dues à des déficits de réparation d'un ADN dus à des dommages oxydatifs induits par un excès de radicaux libres. L'importance relative des dommages oxydatifs reste débattue par les experts [22]. Des erreurs de réplication durant la synthèse de l'ADN ne sont pas à exclure. Une confirmation du rôle des mutations de l'ADNmt dans l'induction d'un vieillissement prématuré a été bien confirmée chez la souris (*mtDNA mutator mice*). L'accumulation de mutations de l'ADNmt induit la mort cellulaire par apoptose et pourrait être un mécanisme majeur du vieillissement des mammifères [20].

Il ne faut pas ignorer que la théorie attribuant le vieillissement à la production de RL par la mitochondrie, à l'origine des dommages cellulaires, fait encore débat [6]. Les cellules se protègent des dommages oxydatifs en mettant en jeu des mécanismes enzymatiques et non-enzymatiques qui convertissent les RL en sous-produits moins nocifs. L'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants est essentiel au maintien d'un état normal et d'une bonne longévité. Cependant, des études ont montré qu'il n'existe pas de corrélation bien convaincante entre la longévité et le niveau de production de RL ou le niveau d'efficacité des défenses antioxydantes. La théorie radicalaire est probablement insuffisante pour expliquer les altérations mitochondriales observées avec l'âge ? Il reste encore à comprendre les facteurs déterminant l'accumulation des mutations de l'ADNmt et de préciser, en utilisant des modèles animaux adaptés, si leur réduction peut affecter les processus du vieillissement. Il reste aussi à mieux préciser la part prise par les RL et de mieux préciser s'ils sont des facteurs causaux de tous les phénomènes observés au cours du vieillissement cellulaire.

Face à l'apparition de dysfonctions mitochondriales, les cellules ont développé un mécanisme de défense contre l'apparition de mitochondries aberrantes, c'est le processus de mitophagie qui permet à la cellule de séquestrer dans des compartiments spécifiques et de dégrader les mitochondries altérées.

Parallèlement aux altérations mitochondriales et aux dommages oxydatifs, des altérations des voies impliquées dans la perception de l'état

nutritionnel sont également impliquées dans les processus de vieillissement. Les plus notables sont la voie de signalisation de l'insuline/IGF-1 (*insulin growth factor-1*) et la voie mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) [21]. L'abondance de nutriments couplée à l'existence d'une activité anabolique accrue induit une activation de ces voies que l'on trouve associées à une accélération du vieillissement sans que l'on puisse proposer des explications très précises. Les relations entre la voie mTOR et la longévité sont conservées de la levure aux mammifères. Une inhibition génétique ou pharmacologique (par la rapamycine) de l'activité de la voie mTOR accroît la longévité chez les rongeurs [15]. Ce point sera discuté lorsque nous considérerons la restriction calorique.

Sénescence cellulaire, raccourcissement des télomères et inflammation chronique

Une autre des théories du vieillissement repose sur le concept de la sénescence cellulaire. Au cours du vieillissement, des altérations de l'ADN s'accumulent sous la forme de diverses altérations allant de mutations à des défauts de réparation ou à l'apparition de lésions irréparables comme la rupture de la double hélice de l'ADN qui vont induire des dysfonctions cellulaires plus ou moins graves. La sénescence cellulaire qui s'ensuit peut être envisagée, d'une part, de façon positive puisqu'elle supprime les risques de cancérisation en stoppant la prolifération de cellules endommagées. Paradoxalement, d'autre part, elle entraîne la production de sécrétions qui peuvent endommager les tissus environnants [32]. Les cellules sénescents sont caractérisées par l'expression d'une protéine marqueur spécifique $p16^{Ink4a}$ codée par le locus *Ink4a/Arg*, connu également sous l'appellation *Cdkn2a*. Le taux de $p16^{Ink4a}$ est plus élevé dans les cellules souches issues d'animaux âgés et est également impliqué dans la sénescence des cellules différenciées. On peut dire que $p16^{Ink4a}$ est néfaste au bon renouvellement des tissus.

Parlons brièvement des mécanismes conduisant à la sénescence cellulaire. Depuis les travaux de Hayflick et la découverte qu'une cellule, le fibroblaste en l'occurrence, a des capacités répliquatives finies qui ont débouché sur le concept de sénescence répliquative [16]. Il est maintenant reconnu que les cellules capables de se multiplier peuvent atteindre un état "d'épuisement" répliquatif, appelé sénescence cellulaire, qui se solde par une entrée des cellules dans un état permanent caractérisé par un arrêt de croissance (on parle de limite de Hayflick). L'état de sénescence cellulaire peut être engendré par diverses agressions cellulaires allant du stress oxydant induit par les RL, au raccourcissement des télomères ainsi qu'à divers

dommages à l'ADN ou à l'architecture de la chromatine. Un tel déclin réplicatif induira des modifications fonctionnelles importantes surtout dans les organes fortement dépendants des processus réplicatifs (tels que la moelle osseuse, le thymus, l'intestin ou le pancréas). L'accumulation de cellules sénescents avec l'âge est également associée à la production de facteurs pro-inflammatoires. En effet, il est bien établi que les cellules sénescents produisent une profusion de cytokines que l'on regroupe sous le terme de SASP (*senescent-associated secretory phenotype*) [35]. On parle "d'inflammation stérile" pour désigner cet état particulier qui alimente ou accompagne pas mal de pathologies du vieillissement. L'abondance de cellules sénescents augmente dans de multiples tissus avec l'âge chronologique ou dans les modèles animaux de vieillissement prématuré. Les régulateurs complexes de la sénescence ont été identifiés et il ne fait plus de doute que les cellules sénescents contribuent à diverses dysfonctions liées à l'âge [29]. Une étude récente entreprise sur la souris a démontré que la sénescence cellulaire est bien la cause d'apparition de phénotypes de vieillissement et que l'élimination des cellules sénescents (cellules positives pour le marqueur $p16^{Ink4a}$) limite l'apparition de dysfonctions cellulaires et accroît de 30% la longévité des souris [3, 4].

Parmi les nombreux stress qui peuvent l'affecter, la sénescence cellulaire est aussi affectée par des dysfonctions des télomères. Depuis les années 1990, il est connu que la longueur des télomères est prédictive de l'apparition d'une sénescence réplicative [1, 13]. Succinctement, la taille des télomères se réduit à chaque division cellulaire. À partir d'un certain stade de raccourcissement apparaissent des dysfonctions télomériques qui sont associées à des dommages à l'ADN et à une induction de la sénescence réplicative. La longueur des télomères est un biomarqueur du vieillissement des cellules somatiques [2].

Les interventions antiviellissement

Les interventions visant à différer ou améliorer les ravages du temps font l'objet de nombreux travaux que nous ne comptons pas développer ici. La quête de solutions est polluée par de nombreuses allégations et propositions de recettes erronées. Face à la profusion d'interventions anti-âge proposées dans la littérature ou les médias, il est nécessaire de considérer les données publiées avec une rigueur extrême en essayant de les soumettre à, au moins, trois cribles de sélection sévères: 1) démontrer la promotion d'une longévité réelle et en bonne santé; 2) valider des données sur au moins trois modèles expérimentaux; 3) Exiger la confirmation des résultats dans au moins trois laboratoires. Il y a un nombre limité d'interventions qui

remplissent ces trois critères. Elles sont résumées dans le tableau 1 ainsi que dans une synthèse récente [11]. Plusieurs de ces interventions sont supposées mettre en jeu des mécanismes épigénétiques (acétylation des histones ou méthylation, implication des voies insuline/IGF-1/mTOR ainsi que des voies de signalisation impliquant les protéines Ras) ou des modifications de fonction des mitochondries, de l'autophagie ou des systèmes impliqués dans la résistance aux divers stress qui peuvent aggraver l'organisme. Pour le moment, quels que soient les résultats prometteurs, il reste à clarifier les limites pour des applications chez l'homme. Nous évoquerons plus spécifiquement les travaux portant sur la restriction calorique et sur certains facteurs circulants découverts chez les jeunes.

Restriction calorique, longévité et lutte contre le vieillissement

La restriction calorique (RC) a été identifiée comme étant l'intervention nutritionnelle la plus efficace et la plus reproductible pour réguler le vieillissement et permettre une longévité augmentée (en bonne santé). La RC prolongée a un impact sur la longévité et la qualité de vie. Cette constatation va des organismes unicellulaires (tels que les bactéries ou les levures) aux vers plats, aux mouches, aux rongeurs et aux primates. Les procédures de RC efficaces sont en général sévères (et portent sur une réduction de 20 à 40 % de la prise alimentaire). Elles ont des effets bénéfiques mais aussi parfois délétères si elles sont mal gérées et produisent des carences. Deux programmes d'étude indépendants sur les effets de la restriction calorique (réduction de 30% par rapport aux contrôles) chez des singes rhésus des deux sexes ont conduit à des résultats convergents sur l'accroissement de la longévité en bonne santé et un retardement de l'apparition des diverses pathologies liées au vieillissement [9, 24].

Des effets bénéfiques de la restriction calorique ont été décrits chez l'homme à la suite de protocoles de restriction de l'ordre de 25 % étalés sur deux ans chez des sujets non-obèses (protocole CALERIE : *Comprehensive Assessment of the Long-term Effects of Reducing Intake of Energy*). Une baisse des marqueurs circulants de l'inflammation et une réduction des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires ont été rapportés [17, 30, 31]. Les chercheurs envisagent l'utilisation de procédures de RC chroniques plus élaborées, intermittentes ou périodiques qui garderaient leur efficacité tout en étant aisément utilisables par une plus large population humaine [23].

Rajeunissement par des facteurs systémiques

Les premières données convaincantes révélant l'influence de

facteurs circulants sur les processus de vieillissement datent de 2005. Le potentiel régénératif du muscle squelettique décline avec l'âge et cette réduction est associée à l'augmentation d'une fibrose tissulaire. Les cellules satellites des souris âgées évoluent d'une activité myogénique chez le jeune vers une activité fibrogénique avec l'âge. Des facteurs sériques responsables du processus ont été identifiés chez la souris âgée [5]. Les données issues de travaux de parabiose chez la souris ont permis de mieux comprendre le rôle de facteurs circulants dans le vieillissement musculaire [10]. La parabiose consiste à appairer deux souris de même âge (appariement iso-chronique) ou d'âge différent (appariement hétéro-chronique). La technique chirurgicale permet d'établir des anastomoses vasculaires qui vont permettre des échanges sanguins entre les deux souris appariées. Ces premiers travaux ont révélé que l'exposition de la souris âgée à un sérum jeune restaure les capacités de prolifération et les capacités régénératives des cellules satellites musculaires (cellules-souches adultes). Les effets observés *in vivo* ont été confirmés par des études *in vitro* sur des cellules satellites isolées. La parabiose hétéro-chronique a également accru les capacités de prolifération des hépatocytes âgés et restauré le niveau de facteurs de transcription (*i.e.*, complexe cEBP alpha) à des valeurs observées sur la jeune souris. La découverte des propriétés génératrices du sang jeune associé à la démonstration que le déclin d'activité des cellules progénitrices lié à l'âge peut être modulé par des facteurs systémiques affectés par les processus de vieillissement a été à l'origine de nombreux travaux et publications sur le muscle squelettique, le foie, le pancréas, le cœur, les os et le cerveau [8]. Le sang jeune, apporté par parabiose, a le pouvoir de reverser les pertes de fonctions cognitives et améliorer la plasticité synaptique de souris âgées [36]. Des auteurs ont montré qu'un facteur circulant appartenant à la famille du TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*), le GDF-11 (*Growth Differentiating Factor-11*), administré de façon systémique corrigeait les dysfonctions musculaires [33] et améliorait les fonctions neurogéniques et vasculaires cérébrales [18]. Rapidement les auteurs ont proposé des perspectives thérapeutiques. Hélas, des résultats contradictoires récents viennent remettre en cause ces premiers travaux [12]. Un large débat animé est en cours afin de comprendre l'origine de telles disparités. Quoiqu'il en soit, ce débat ne remet pas en cause les résultats obtenus dans les études de parabiose et d'autres facteurs sériques sont en cours d'évaluation.

En conclusion, comme nous l'avons largement évoqué ci-dessus, la connaissance des processus impliqués dans le vieillissement a nettement progressé au fil des ans et il existe de nombreuses propositions d'interventions susceptibles de ralentir le phénomène. La plupart des

processus envisagés afin d'assurer un vieillissement en bonne santé visent au maintien de capacités fonctionnelles qui permettent aux personnes âgées de jouir d'un état de bien être. Peut-on agir pour vieillir en bonne santé? Certainement, si l'on sait mettre en œuvre des stratégies préventives. Un des premiers objectifs pour vieillir en bonne santé doit privilégier tous les comportements favorables à la santé tout au long de l'existence afin d'optimiser la prévention et de différer l'apparition de pathologies chroniques. Une fois détectées grâce à un dépistage précoce, une mise en œuvre de soins de qualité est une garantie d'efficacité. Enfin, il est important de créer un environnement matériel et social favorable, afin de préserver la participation des personnes âgées à la vie sociale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10114-10118.
2. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest* 2013; 123: 996-1002.
3. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016; 530: 184-189.
4. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonian T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011; 479: 232-236.
5. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 2007; 317: 807-810.
6. Bratic A, and Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* 2013; 123: 951-957.
7. Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer* 1997; 33: 703-709.
8. Castellano JM, Kirby ED, and Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1191-1194.
9. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 2014; 5: 3557.
10. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of aged

- progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760-764.
11. de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, et al. The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell* 2014; 157: 1515-1526.
 12. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, et al. GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Metab* 2015; 22: 164-174.
 13. Harley CB, Futcher AB, and Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345: 458-460.
 14. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298-300.
 15. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392-395.
 16. Hayflick L, and Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585-621.
 17. Holloszy JO, and Fontana L. Caloric restriction in humans. *Exp Gerontol* 2007; 42: 709-712.
 18. Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* 2014; 344: 630-634.
 19. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Nature* 1977; 270: 301-304.
 20. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309: 481-484.
 21. Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, et al. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest* 2013; 123: 980-989.
 22. Larsson NG. Somatic mitochondrial DNA mutations in mammalian aging. *Annu Rev Biochem* 2010; 79: 683-706.
 23. Lee C, and Longo V. Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging. *F1000Res* 2016; 5.
 24. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012; 489: 318-321.
 25. Mishra P, and Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *J Cell Biol* 2016; 212: 379-387.
 26. Mitchell SJ, Scheibye-Knudsen M, Longo DL, et al. Animal models of aging research: implications for human aging and age-related diseases. *Annu Rev Anim Biosci* 2015; 3: 283-303.
 27. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, and Dorshkind K. Causes,

- consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest* 2013; 123: 958-965.
28. Navarro A, and Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C670-686.
29. Naylor RM, Baker DJ, and van Deursen JM. Senescent cells: a novel therapeutic target for aging and age-related diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 105-116.
30. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70: 1097-1104.
31. Redman LM, Kraus WE, Bhapkar M, et al. Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 71-78.
32. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 973-979.
33. Sinha M, Jang YC, Oh J, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science* 2014; 344: 649-652.
34. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.
35. Tchkonian T, Zhu Y, van Deursen J, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2013; 123: 966-972.
36. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med* 2014; 20: 659-663.
37. Villeponteau B. The heterochromatin loss model of aging. *Exp Gerontol* 1997; 32: 383-394.
38. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920.