

La vieillesse en 2050 : défis et révolutions

Jean-Marc LEMAITRE

**Depuis sa création, l'Institut Diderot s'est imposé comme
un espace de réflexion indépendant, libre et exigeant,
ouvert aux grands défis contemporains.**

Il réunit des penseurs, des scientifiques, des économistes,
des philosophes et des experts de la société civile pour décrypter,
avec exigence intellectuelle et ouverture d'esprit,
les grandes mutations de notre époque.

L'Institut Diderot se voulant à la fois un espace de dialogue
et un diffuseur d'idées, accessible à tous, nous avons le plaisir
de vous offrir ce carnet, prolongement naturel des idées échangées
lors de cette conférence.

Vous en souhaitant bonne lecture,

Hélène Béjui-Hugues,
Président de l'Institut Diderot

**INSTITUT DIDEROT,
LABORATOIRE D'IDÉES POUR UN AVENIR ECLAIRÉ**

LES CARNETS DE L'INSTITUT DIDEROT

La vieillesse en 2050 : défis et révolutions

Jean-Marc LEMAITRE

RETRANSCRIPTION DES DÉBATS DE MAI 2024

Sommaire

Avant-propos André Comte-Sponville	p. 9
1. Introduction	p. 15
2. Vieillir en bonne santé : un objectif universel	p. 16
• Une révolution démographique sans précédent	
• Le défi de l'espérance de vie en bonne santé	
3. Comprendre les mécanismes du vieillissement	p. 20
• Processus multifactoriel et théories scientifiques	
• Études sur les modèles animaux	
• Les marqueurs biologiques et cellulaires	
• Les horloges pour mesurer l'âge biologique	
4. Solutions pour prolonger la vie en bonne santé	p. 31
• Mode de vie et prévention : les enseignements des zones bleues	
• Thérapies innovantes issues des laboratoires de recherche	
5. Conclusion : Vers une médecine de la longévité, préventive et personnalisée	p. 46
Questions de la salle	p. 51
Les publications de l'Institut Diderot	p. 69

Avant-propos

Nous avons une chance formidable, qui est de vivre beaucoup plus longtemps, en moyenne, que cela n'était jamais arrivé depuis l'apparition de l'espèce humaine, il y a quelque 300 000 ans. En France, notre espérance de vie a fait plus que tripler depuis le début du XVIII^e siècle (elle était alors de 25 ans, la moitié des enfants mourant avant l'âge de 10 ans) ; elle a presque doublé depuis 1900 (elle était alors de 45 ans), et a augmenté d'une vingtaine d'années depuis 1946. Il est banal, de nos jours, d'atteindre les 80 ans, et même, surtout chez les femmes, de les dépasser largement. C'est une révolution démographique sans précédent, qu'on doit d'abord à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène (donc à la Révolution industrielle et aux mesures de protection sociale), mais aussi, et de plus en plus, aux progrès de la médecine. C'est évidemment une très bonne nouvelle. Dans ce domaine-là au moins, personne ne prétendra que c'était mieux avant !

Mais vivre, c'est vieillir, et l'on ne préférerait pas... Ou plutôt tout le monde préfère vivre vieux plutôt que

mourir jeune, mais on préférerait rester jeune le plus longtemps possible. Comment faire ? Tel est précisément l'objet du livre de Jean-Marc Lemaître, *Guérir la vieillesse* (Humensis, 2022), qui nous a donné envie de l'inviter. Luc Ferry, qui le préface, y voit un livre à la fois « fondamental » et « exceptionnel », qui « annonce une révolution, celle la longévité » : ce qui est en jeu, résume-t-il, c'est « l'allongement, non de la vieillesse mais de la jeunesse et de la vie en bonne santé ».

Biologiste et directeur de recherche à l'INSERM, Jean-Marc Lemaître dirige l'Institut de médecine régénératrice et de biothérapies de Montpellier, au sein duquel son équipe travaille sur les mécanismes du vieillissement, sur les moyens de le ralentir ou même de l'inverser – autrement dit de nous faire rajeunir. Merci à lui d'avoir bien voulu nous présenter les résultats de leurs recherches, les problèmes éthiques qu'elles soulèvent et les perspectives qu'elles ouvrent !

« *Guérir la vieillesse* » : le titre de son livre semble paradoxal, voire provocateur. On ne peut guérir qu'une maladie – or la vieillesse, semble-t-il, n'en est pas une. Le contraire du pathologique, c'est le normal. Et quoi de plus normal que de vieillir ? C'est cette fausse évidence que notre invité remet en cause par ce qu'il appelle, dans l'exposé qui suit, « une hypothèse audacieuse » et un « changement de paradigme » : « considérer le vieillissement comme une maladie à part entière, nécessitant une prise en charge spécifique ».

Qu'est-ce que le vieillissement ? Un processus biologique complexe et multifactoriel, « caractérisé par un déclin progressif des fonctions physiologiques de l'organisme, une vulnérabilité accrue aux maladies, et une diminution de la régénération tissulaire ». Ce processus n'est ni uniforme (certains vieillissent plus vite que d'autres) ni régulier (il y a « des périodes de la vie où le vieillissement semble s'accélérer, comme autour de 34, 60 et 78 ans »). Mais si l'on arrive à le ralentir, voire à l'inverser (puisque on sait aujourd'hui que « le vieillissement cellulaire est réversible »), on peut prolonger « non seulement la durée de vie, mais surtout la qualité de vie ». Qui ne voit que cela fait partie, légitimement, des buts de la médecine ? « La vieillesse est un naufrage », disait le général de Gaulle. C'est ce naufrage qu'il s'agit de nous épargner, donc de prévenir, tant que c'est possible, et de soigner, s'il le faut.

On lira ci-après quels sont les mécanismes du vieillissement, ses marqueurs biologiques et cellulaires, et surtout les moyens de le ralentir ou, parfois, de l'inverser. Cela ouvre la voie à une médecine préventive et individualisée, qui inclurait à la fois l'évaluation de l'âge biologique (par différence avec l'âge chronologique), les moyens de prévention du vieillissement (comme le régime alimentaire, l'exercice physique ou la méditation), et les traitements déjà disponibles ou qui le seront bientôt. Nous savons désormais qu'il est possible de « faire revenir en arrière notre âge biologique », donc de rajeunir, physiologiquement, et qu'il suffit parfois pour cela de changer notre mode de vie. Ne comptons pas sur nos médecins pour nous dispenser de faire des efforts ! Sachons

plutôt profiter de leurs conseils, lorsqu'ils suffisent, et de leurs remèdes, lorsqu'ils sont nécessaires. L'enjeu est de taille, aussi bien pour chacun d'entre nous que pour la société. Cette « nouvelle médecine » ouvre la voie à une « révolution médicale, sociétale et économique », dont les conséquences, il faut y insister, « seront d'ajouter des années de jeunesse et non de vieillesse ».

Cela ne nous dispensera pas de mourir, quoi qu'en pensent certains transhumanistes, mais devrait nous permettre de vivre mieux et plus longtemps. Qui s'en plaindra ?

Reste à faire en sorte que ces progrès considérables ne viennent pas aggraver les inégalités sociales, autrement dit que cette « médecine de la longévité » ne soit pas réservée aux plus riches. Problème politique, plutôt que médical, et qui n'en est que plus important. On verra, dans le débat qui suivit son exposé, que Jean-Marc Lemaitre, interrogé sur la compatibilité entre ces progrès médicaux et la justice sociale, se montre résolument optimiste, du moins tant que nous préserverons « notre système de santé ». À nous, en tant que citoyens, d'y veiller, donc de lui donner raison !

André Comte-Sponville
Directeur général de l'Institut Diderot

La vieillesse en 2050 : défis et révolutions

1. INTRODUCTION

Viellir est une expérience universelle, mais les progrès de la médecine et de la santé publique au cours du XX^e siècle l'ont radicalement transformée. Aujourd'hui, vivre jusqu'à un âge avancé est devenu une norme dans de nombreux pays développés, et l'espérance de vie continue d'augmenter à l'échelle mondiale.

Cependant, cette révolution démographique s'accompagne de nouveaux défis : comment garantir que ces années supplémentaires s'effectuent en bonne santé et avec une bonne qualité de vie ? Les pathologies chroniques, la perte d'autonomie et les pressions sur les systèmes de santé sont autant de problématiques qu'il faut prendre en compte et résoudre.

Il faut pour cela intégrer la compréhension des mécanismes biologiques du vieillissement qui s'est accélérée ces 20 dernières années, et tenir compte des stratégies innovantes en développement dans les laboratoires de recherche. Un changement de paradigme sur le

vieillesse et les maladies pourraient révolutionner la médecine et la gériatrie avec un impact considérable sur la manière dont nous vivons et vieillissons à l'horizon 2050.

2. VIEILLIR EN BONNE SANTÉ : UN OBJECTIF UNIVERSEL

2.1 Une révolution démographique sans précédent

Elle concerne l'espérance de vie à la naissance, mais aussi la longévité.

Depuis 1900, l'espérance de vie à la naissance en France a presque doublé. En 2023, une femme peut espérer vivre jusqu'à 85,7 ans et un homme jusqu'à 79,8 ans. Une grande disparité qu'il va falloir comprendre et envisager de corriger.

Ces gains sont essentiellement le fruit de progrès majeurs dans la lutte contre la mortalité, notamment :

- **La réduction de la mortalité infantile**, grâce à des campagnes de vaccination généralisées contre des maladies mortelles. Aujourd'hui, près de 99,5 % des femmes et 99,3 % des hommes atteignent l'âge de 20 ans ;
- **La maîtrise des maladies infectieuses**, rendue possible par l'introduction des antibiotiques dans les années 1920 et leur usage massif après la Seconde Guerre mondiale ;

-
- **La prévention des maladies cardiovasculaires**, grâce au traitement de l'hypertension et la réduction du tabagisme grâce à des campagnes de santé publique efficaces.

Le 20^e siècle a aussi marqué une 2^e révolution, celle de la longévité. À 65 ans, 92 % des femmes et 85 % des hommes sont encore en vie. L'âge auquel on meurt le plus fréquemment a augmenté de manière linéaire depuis les années 1950, atteignant 91 ans pour les femmes et 88 ans pour les hommes en 2023.

En conséquence, le nombre de centenaires a explosé. En France, il est passé de moins de 1 000 en 1970 à 31 000 en 2023 avec une majorité de femmes de nouveau. Les projections prévoient entre 100 000 et 230 000 centenaires d'ici 2050 et plus de 500 000 en 2070. À l'échelle mondiale, environ 600 000 centenaires sont recensés, vingt fois plus qu'il y a cinquante ans, un chiffre qui pourrait être multiplié par plusieurs dizaines dans les décennies à venir.

Parallèlement à cette évolution, une nouvelle population est apparue. Les « semi-supercentenaires », au-delà de 105 ans et les « supercentenaires » au-delà de 110 ans. Ils commencent à apparaître en France dans les statistiques à partir des années 1980 et concernent de nouveau, essentiellement des femmes.

En 1997, Mme Jeanne Calment la supercentenaire la plus célèbre, doyenne de l'humanité, est décédée à l'âge

de 122 ans, établissant un record de longévité de l'espèce humaine. Est-ce qu'il existe une limite biologique à la longévité, question très débattue par les démographes, avec bien sûr deux écoles : les partisans du OUI, avec des équations mathématiques à la clef, et les partisans du NON, indiquant que le nombre de centenaires et supercentenaires n'est pas assez nombreux pour l'instant pour avoir des projections statistiquement satisfaisantes. Ce qui est clair, c'est qu'il existe un certain nombre de prétendants qui ont 114, 115 et même, 118 ans. L'avenir nous le dira.

Ces deux révolutions, de l'espérance de vie et de la longévité, ne concernent pas que la France. La population mondiale au-delà de 65 ans était, en 2019, de 700 millions de personnes. En 2050, elle devrait avoir augmenté de 120 % sur l'ensemble de la planète, et passer à plus d'1,6 milliard d'individus.

2.2 Le défi de l'espérance de vie en bonne santé

Malgré des gains impressionnants en matière d'espérance de vie, l'espérance de vie en bonne santé progresse plus lentement. Selon l'OMS, en Europe, elle est estimée à 63,1 ans pour les hommes et 64 ans pour les femmes. Cela signifie que les 15 dernières années de vie sont souvent marquées par des maladies chroniques ou des incapacités.

Si l'on regarde l'évolution de l'ensemble des pathologies en fonction de l'âge, elles augmentent de façon drama-

tique, quasi exponentielle avec l'âge. Les principales maladies dites « liées au vieillissement » incluent :

- **Les maladies cardiovasculaires**, première cause de décès dans le monde, responsables de millions de cas chaque année ;
- **Le diabète de type 2**, qui entraîne des complications graves telles que des amputations ou des pertes de vision ;
- **Les démences**, notamment la maladie d'Alzheimer, qui touche environ 1 million de personnes en France et 50 millions dans le monde, un chiffre qui pourrait tripler d'ici 2050.

Cependant, le vieillissement ne se manifeste pas de manière uniforme. Les chercheurs distinguent désormais :

- **L'âge chronologique**, qui mesure le nombre d'années vécues ;
- **L'âge biologique**, qui reflète l'état réel de vieillissement des tissus et des organes et en conséquence de notre physiologie.

Certaines personnes conservent une robustesse remarquable jusqu'à un âge avancé, tandis que d'autres développent des fragilités précocement. Cette variabilité met en lumière l'importance de développer des approches personnalisées pour retarder l'apparition des maladies et prolonger la vie en bonne santé.

3. COMPRENDRE LES MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT

Très tôt dans ma carrière, je me suis demandé comment arrêter le vieillissement.

Ambitieux projet, qui m'a valu quelques sourires narquois de mes collègues et d'autant plus lorsque l'on se donne l'objectif de l'inverser. Mais lorsque l'on est chercheur il faut être un brin provocateur. On nous demande de faire des découvertes, c'est-à-dire de se poser des questions qui dépassent les limites de la connaissance, d'aborder sous un autre angle le vieillissement, afin de mieux le comprendre et cela a toujours été ainsi que j'ai considéré ma mission tout au long de ma carrière. L'objectif final étant de trouver des stratégies innovantes pour gagner des années de vie en bonne santé.

3.1 Un processus multifactoriel en recherche de définition

Le vieillissement est un processus biologique complexe, multifactoriel, pour lequel il est difficile de donner une définition claire et universelle. Cependant, il est caractérisé par un déclin progressif des fonctions physiologiques de l'organisme, une vulnérabilité accrue aux maladies et une diminution de la régénération tissulaire.

On compte plus de 300 théories du vieillissement au cours de l'histoire des sciences.

Mais ces théories scientifiques se répartissent en deux grandes catégories :

Les théories biologiques :

Ces hypothèses attribuent le vieillissement à des mécanismes comme les radicaux libres et les endommagements génétiques auxquels ils conduisent ou le taux de vie en lien avec le métabolisme.

Les théories évolutionnistes :

Elles suggèrent que la « sélection naturelle » tend à favoriser, au fil de l'évolution au travers des générations successives, un certain nombre de gènes qui avant tout privilégient la survie de l'espèce. Des gènes qui favorisent la croissance, la reproduction et la fertilité correspondent parfaitement à ces critères, mais pour certains, on sait que lorsqu'ils sont toujours exprimés après cette période, ils nous font vieillir.

3.2 Études sur les modèles animaux

Dans le laboratoire, il est évidemment compliqué de faire des études directement sur l'homme, puisque suivre une cohorte sur qui nous aurions agi, demande 5 à 10 ans, ce qui limite grandement le nombre d'études que peut mener un chercheur dans sa carrière.

En plus de l'utilisation de cellules, les chercheurs, pour mieux comprendre les mécanismes du vieillissement, utilisent différents modèles animaux, chacun offrant des avantages spécifiques pour des études ciblées :

C. elegans : Ce petit ver, avec une durée de vie de 20 à 30 jours, permet d'étudier rapidement les effets de certains gènes ou stratégies anti-âge. En 1992, Cynthia

Kenyon a démontré que l'inactivation du gène DAF-2 double l'espérance de vie de cet organisme tout en préservant sa santé et a donc identifié le 1^{er} gérontogène (gène impliqué dans le vieillissement).

La drosophile (mouche) : Ce modèle est largement utilisé pour explorer les bases génétiques de la longévité. Les découvertes sur les voies insulín/IGF-1 chez la drosophile ont permis de mieux comprendre les interactions entre métabolisme et vieillissement.

Le rat-taupe nu : Cet animal vit jusqu'à 30 ans, soit dix fois plus longtemps que le rat commun, son cousin. Il résiste non seulement au cancer, mais également aux pathologies liées à l'âge, et meurt en ayant conservé toutes ces facultés ce qui en fait un modèle unique pour l'étude des mécanismes de protection contre le vieillissement.

Les abeilles : La reine des abeilles, qui est fertile toute sa vie, est nourrie exclusivement de gelée royale, vit cinq ans, contre quelques mois pour les ouvrières issues du même patrimoine génétique. Ce phénomène illustre le rôle déterminant de l'alimentation sur la longévité.

La souris : Elle vit 3 ans mais elle reste très utilisée du fait de son statut de mammifère.

Ces modèles permettent d'étudier des mécanismes biologiques spécifiques et fournissent des données souvent transposables à l'être humain, permettant d'accélérer la connaissance.

3.3 Les marqueurs biologiques et cellulaires

Même si tous les chercheurs s'accordent sur le fait qu'il n'y a pas « un gène de la longévité », ces derniers ont essayé de trouver des gènes et des variants de gènes, impliqués dans le vieillissement. On sait qu'il existe des familles de centenaires qui ont l'air pourtant de nous dire le contraire. En effet, mais quand les parents ont été centenaires, la descendance a une probabilité plus importante d'être centenaire. Différents variants de gènes ont été identifiés, retrouvés de façon plus importante dans ces familles à forte longévité. Les variants des gènes APOE4 (impliqués dans le métabolisme du cholestérol) et FOXO3A (dans une cascade d'activation de réponse au stress) ont été identifiés, associés de façon très significative à cette forte longévité, mais correspondent à une partie seulement des centenaires, qui sont aussi une faible proportion de la population. En d'autres termes, on peut devenir centenaire sans ces variants. Toutefois des études ont montré qu'un certain nombre de variants de gènes, lorsqu'ils se trouvent regroupés chez des individus confèrent une probabilité équivalente de devenir centenaire, mais de nouveau cela ne concerne qu'une très faible proportion de la population. C'est donc ailleurs qu'il faut rechercher les déterminants du vieillissement et de la longévité. On estime d'ailleurs d'après plusieurs études sur de large cohortes que la part des gènes dans la longévité n'est que de l'ordre de 10 %, les 90 % restant concerneraient le mode de vie et l'environnement.

Récemment, les chercheurs ont synthétisé les données obtenues sur le vieillissement cellulaire et ont listé un ensemble de marqueurs de ce vieillissement, qui fait désormais consensus dans la communauté scientifique.

De façon plus précise, trois groupes de marqueurs ont été dégagés.

En premier lieu, **des marques primaires**, au nombre de 4, avec par exemple :

Le raccourcissement des télomères : Ces structures situées aux extrémités des chromosomes protègent l'ADN pendant les divisions cellulaires. À chaque division, leur longueur diminue. Lorsqu'ils deviennent trop courts, les cellules entrent en sénescence.

Les altérations épigénétiques : Des modifications de l'expression des gènes, sans modification de la séquence ADN, perturbent les fonctions cellulaires au fil du temps constituant l'épigénome en lien direct avec le mode de vie au sens large.

Les dommages au génome : Les cassures de l'ADN déclenchent des mécanismes de préservation que sont la réparation de l'ADN, mais aussi l'apoptose (autodestruction de la cellule) ou sénescence (arrêt permanent des divisions) qui peuvent altérer les fonctions normales des cellules, et contribuer au vieillissement.

L'altération de la macro-autophagie : Elle désigne la diminution progressive de l'efficacité du processus par lequel les cellules dégradent et recyclent leurs composants endommagés. Cette défaillance conduit à l'accumulation

de déchets cellulaires, aggravant le stress cellulaire et contribuant aux maladies liées à l'âge, comme les pathologies neurodégénératives, le diabète et certains cancers. En réponse à ces marques primaires, on observe l'apparition de **marques secondaires** ou **antagonistes**, au nombre de 3, qui se mettent en place pour contrecarrer les marques primaires, mais qui deviennent elles aussi pro-vieillissantes. Par exemple, la sénescence cellulaire qui vient d'être mentionnée. Les cellules sénescentes cessent de se diviser et sécrètent un ensemble de molécules dont certaines inflammatoires (SASP : senescence-associated secretory phenotype), qui dégradent les tissus environnants alors qu'au départ, elles arrêtent de se diviser car elles sont endommagées et risqueraient de s'engager dans une voie inappropriée. Le dysfonctionnement mitochondrial, l'altération de la gestion des nutriments.

Enfin, les marques primaires et antagonistes déclenchent un dernier groupe de marqueurs, **les marques intégratives**, comme par l'exemple l'épuisement des cellules souches, l'altération de la communication cellulaire, l'inflammation chronique et la dysbiose au niveau du microbiote.

Ces marqueurs fournissent des outils essentiels pour évaluer le vieillissement et ses impacts sur les différents systèmes biologiques, mais aussi des cibles moléculaires et cellulaires pour développer des stratégies permettant de freiner le vieillissement.

J'en ai étudié deux en particulier dans mon laboratoire.

En partant du principe qu'une cellule subit de multiples stress tout au long de sa vie, et que la cellule endommagée en conséquence de ces stress, doit se réparer. Soit elle a les outils moléculaires pour le faire, soit elle se trouve dans l'incapacité de l'effectuer, et doit faire des choix. Si elle le peut, on s'est rendu compte qu'avec le temps, en réparant, elle laissait un certain nombre de marques de type « épigénétiques » qui vont modifier l'expression de nos gènes avec pour conséquence que le programme initialement prévu pour notre cellule va s'altérer et que la cellule va finalement perdre sa capacité à régénérer. Elle se déprogramme, elle vieillit. Si la cellule ne peut pas se réparer, elle a deux choix. Soit elle s'autodétruit, grâce à un mécanisme intime de la cellule, ce qu'on appelle l'apoptose. Ceci a l'avantage d'éviter qu'elle s'engage dans une voie inappropriée de cancérisation; soit elle emprunte une voie très particulière, qui est maintenant considérée comme une des clefs du vieillissement : la sénescence cellulaire.

Cette sénescence cellulaire, identifiée dans les années 1960, se caractérise par une capacité de prolifération épuisée, un arrêt du cycle cellulaire. On sait aujourd'hui, d'une part, que de nombreux stress déclenchent la sénescence et d'autre part qu'une cellule sénescente secrète de nombreux facteurs dans le tissu environnant, ce qui nous fait vieillir.

De nombreux stress amènent la cellule en sénescence : les télomères qui se raccourcissent, les stress oxydants, les endommagements du génome, l'activation de certains

oncogènes peuvent conduire à la sénescence. Même chose pour la réplication de notre génome, à chaque cycle, et pour les épimutations. Le problème est qu'une fois que la cellule a arrêté de se diviser, elle ne peut plus déclencher la mort cellulaire. Il y a ainsi accumulation de ces cellules sénescents, qui ne s'autodétruisent pas et ne se reproduisent pas. En 1995, une équipe, avec notamment Judith Campisi, réussit à identifier pour la première fois des cellules sénescents qui s'accumulent avec l'âge. C'est aussi Judith Campisi qui en 2010 montre que la sénescence secrète tout un ensemble de facteurs à la fonction, au départ, plutôt positive, avant d'être dommageable. Par exemple, la sénescence est impliquée dans des mécanismes de réparation, de cicatrisation, de régénération, mais, ce faisant, elle désorganise aussi le tissu. Cela aboutit à de l'inflammation, engendrée par notre système immunitaire, pour détruire nos cellules sénescents. Celles-ci s'accumulent avec l'âge, notre système immunitaire fonctionne beaucoup moins bien, et donc ces cellules s'accumulent, entretenant une inflammation moins efficace. De plus, la sénescence est contagieuse : ces facteurs engendrés par la cellule sénescence circulent et impactent d'autres cellules, d'autres tissus, d'autres organes.

L'autre grand facteur du vieillissement sur lequel je me suis focalisé est la déprogrammation épigénétique. Les cellules de notre organisme, tout en ayant le même génome, sont programmées à être des cellules de tel ou tel organe ou tissu. Ceci s'opère grâce à des régulateurs, pour prendre une image, tels de petits interrupteurs,

activant ou réprimant tel gène. En conséquence, une combinaison de gènes, activés ou réprimés, donne aux cellules leur identité au cours du développement embryonnaire, ainsi que l'expression de gènes qui vont régler la physiologie de nos cellules. Avec le temps et les endommagements successifs que la cellule est en mesure de réparer plus ou moins efficacement, des traces s'accumulent qui font que ces interrupteurs se grippent, restant allumés ou éteints plus qu'il ne faudrait. Il y a une sorte de bruit qui fait que la physiologie de nos cellules est altérée. La cellule se déprogramme, elle vieillit. Un exemple de cela sur des cellules souches que l'on peut prélever dans la moelle osseuse : « les cellules souches mésenchymateuses ». Celles-ci sont normalement capables de fabriquer de l'os, du tissu adipeux et du cartilage. Or, assez tôt dans la vie, elles ne font plus de cartilage ; Avec le temps, elle fabrique du gras plutôt que de l'os – ce qui fait que la moelle osseuse d'un individu âgé devient jaune, alors qu'elle était rouge auparavant, quand le sang prédominait – et l'os fait de l'ostéoporose.

La plasticité cellulaire est en conséquence impactée par le vieillissement et les cellules perdent leur capacité d'autorenouveau et de différenciation pour régénérer le tissu quand cela est nécessaire.

3.4 Les horloges pour mesurer l'âge biologique

La sénescence et la déprogrammation, ou dérive épigénétique, s'inscrivent dans un ensemble de marques du vieillissement que l'on peut aussi utiliser pour déterminer

finement l'âge biologique réel de nos tissus ou organes, souvent différent de l'âge chronologique. Cela peut nous réserver de bonnes comme de mauvaises surprises : il peut arriver qu'une personne soit quinze ans en avance (elle vieillit trop vite) ou en retard sur son âge chronologique (elle est plus jeune physiologiquement).

Les horloges protéiques : En analysant les taux de milliers de protéines circulant dans le sang, il est possible de construire, grâce à un algorithme qui sélectionne celles qui mises ensemble permettent d'établir une équation mathématique qui est corrélée avec l'âge biologique, en intégrant tout un ensemble de paramètres physiologiques qui impacte le vieillissement (par exemple, quel est mon indice de masse corporelle ? Quelle VO_2Max ? Je suis atteint d'une maladie du vieillissement type diabète de type 2, etc.). Cet outil a aussi permis d'identifier des périodes de la vie où le vieillissement semble s'accélérer, comme autour de 34, 60 et 78 ans par exemple, comme si, à cet âge, l'expression de certains marqueurs avait tendance à s'accélérer : ce que nous appellerions « un petit coup de vieux ». Ces observations devraient permettre de prédire les trajectoires de santé et prescrire un certain nombre d'intervention possible pour ralentir ou stabiliser le vieillissement. Ces mêmes marqueurs nous permettent aussi de calculer l'état de fragilité : la susceptibilité d'apparition de pathologies, voire la capacité à récupérer après une intervention chirurgicale. Tout ceci peut être fait avec une simple prise de sang, puisqu'aujourd'hui, sur trois gouttes de sang, on peut identifier le taux circulant de plus de 10 000 protéines.

Il est même possible d'être plus précis et de vérifier si un organe vieillit plus que le reste. Il n'est pas rare que cela soit le cas. Une étude a démontré qu'au-delà de 50 ans, 20 % des adultes ont au moins un organe qui vieillit prématurément. 2 % au-dessus de 50 ans ont un vieillissement prématuré multi-organes alors qu'ils ne présentent pas de maladies déclarées. Bien entendu, cela augmente de façon dramatique le risque d'apparition de maladies et de mortalité.

Les horloges épigénétiques : En plus de ces horloges protéiques, il existe des horloges épigénétiques, qui en mesurant les modifications chimiques apportées à l'ADN (comme la méthylation), permettent d'évaluer l'âge biologique d'un individu, en scrutant notre génome et en recherchant celles qui sont associées au vieillissement biologique. Grâce à l'IA et ses algorithmes, on peut aboutir à des équations mathématiques combinant un certain nombre de ces sites de presque une centaine (comme l'horloge PhenoAge) à un millier de sites (l'horloge GrimAge, dans ce dernier cas). On peut évaluer un âge biologique de façon précise voire, avec GrimAge, l'âge probable de décès - à supposer qu'aucune intervention n'ait lieu.

Ces outils ouvrent la voie à une médecine préventive, où les traitements peuvent être ajustés en fonction de l'état biologique réel, plutôt que de l'âge chronologique, et même prédire l'apparition de pathologies.

Ce qui nous amène aux stratégies dont nous disposons pour freiner, voire inverser, le vieillissement.

4. SOLUTIONS POUR PROLONGER LA VIE EN BONNE SANTÉ

4.1 Mode de vie et prévention : les enseignements des zones bleues

Les « zones bleues » regroupent des régions ou îlots de populations où les habitants vivent plus longtemps et en meilleure santé que dans le pays, voire dans les régions avoisinantes et où le nombre de centenaires en bonne santé est particulièrement élevé. Ces régions incluent : **Okinawa** (Japon), **Icaria** (Grèce), **La Sardaigne** (Italie), **Loma Linda** (Californie), **Nicoya** (Costa Rica), **La Martinique** (France), reconnue comme zone bleue en 2023.

Bien que leurs contextes culturels et géographiques diffèrent, ces populations partagent des pratiques communes favorisant une vie longue et en bonne santé dont on peut s'inspirer :

- **Une alimentation saine** : Consommation d'aliments locaux, non transformés, avec une prédominance de fruits, légumes, légumineuses et huiles végétales, fruits secs et une consommation modérée de viande rouge ;
- **Une activité physique régulière** : Intégrée dans les activités quotidiennes comme la marche, le jardinage ou les travaux manuels ;
- **Des interactions sociales fortes** : Satisfaisantes et de qualité, aussi bien au niveau familial que communautaire, favorisant plénitude et réduction du stress.

Ces habitudes simples démontrent qu'un mode de vie équilibré, s'il est adopté dès le plus jeune âge, pourrait

ralentir les processus de vieillissement et éventuellement freiner l'apparition des maladies chroniques. C'est déjà un bon point de départ.

Il n'est d'ailleurs pas rare que dans ces régions, le nombre de calories soit plus faible. C'est le cas dans l'île d'Okinawa, par exemple, où les habitants s'arrêtent de manger avant satiété par tradition. Le nombre de calories ingérées par jour est en moyenne 25 à 30 % inférieur. C'est d'ailleurs souvent le cas avec une alimentation saine, type méditerranéen.

La restriction calorique, sans malnutrition, a d'ailleurs montré des effets spectaculaires sur la longévité dans de nombreux modèles animaux. Des études indiquent qu'un apport calorique réduit de 30 % peut prolonger la durée de vie en bonne santé de plus de 25-30 %. En effet, le manque de nutriments pousse la cellule à activer des mécanismes de réponse au stress comme l'autophagie, qui dégrade les protéines oxydées, malformées, agrégées pour les recycler et refaire des protéines toutes neuves et fonctionnelles, ce qui tend à rajeunir la physiologie de nos cellules et probablement éviter un certain nombre de maladies dégénératives où les protéines s'agrègent et détruisent les cellules comme la maladie d'Alzheimer.

Prenant en compte ces différents paramètres, « une étude pilote », dont les résultats ont été publiés en 2021, a ainsi montré qu'on pouvait même faire revenir en arrière notre âge biologique, uniquement en changeant le mode de vie. Pendant huit semaines, un groupe de personnes plutôt sédentaire, avec une alimentation déséquilibrée, a com-

plètement changé de mode de vie : exercice physique, alimentation de type méditerranéen, diminution du stress, quelques phytonutriments. À la fin de la période de huit semaines seulement, ces personnes avaient gagné plus de trois ans d'âge biologique.

Ces résultats confirment que des ajustements modestes de notre mode de vie peuvent avoir un impact profond sur le vieillissement. Qu'il est non seulement possible d'agir sur le vieillissement en un laps de temps relativement court, mais également d'inverser ce processus. Cela illustre une découverte fondamentale dont je reparlerai plus tard et qui a été menée par mon laboratoire : le vieillissement de nos cellules semble être réversible.

Le microbiote : Un domaine d'étude fascinant et prometteur. Le microbiote, est cet ensemble de milliards de micro-organismes qui peuplent nos intestins et sont modifiés par notre alimentation. Il influence profondément notre métabolisme. Il peut, par exemple, contribuer à une prise de poids excessive ou, à l'inverse, favoriser la perte de poids. Un transfert de microbiote pouvant inverser la tendance. Mais son rôle ne s'arrête pas là : notre intestin est connecté à notre cerveau et des études récentes suggèrent qu'en cas de déséquilibre de notre microbiote, « la dysbiose », l'inflammation générée pourrait être impliquée dans des maladies neurodégénératives telles qu'Alzheimer ou Parkinson.

Chez les centenaires et les supercentenaires, il en va tout autrement, car on observe des caractéristiques spécifiques de ce microbiote, au niveau de sa diversité. Certaines

bactéries particulières, semblent être surreprésentées chez les centenaires et supercentenaires et quasi absentes chez les individus plus jeunes. Ceci suscite des interrogations passionnantes : ces bactéries pourraient-elles expliquer leur exceptionnelle longévité ? Ou bien sont-elles une conséquence de leur mode de vie et de leur âge avancé ? Ces questions font actuellement l'objet de recherches qui, si elles s'avéraient positives, pourraient déboucher sur des probiotiques pour augmenter la longévité en bonne santé.

Ces pistes s'inscrivent dans une approche globale visant à mieux comprendre et maîtriser les mécanismes du vieillissement. Elles ouvrent un champ d'application immense, avec l'espoir de prolonger non seulement la durée de vie, mais surtout la qualité de vie.

4.2 Des thérapies innovantes sorties des laboratoires de recherche

À côté des recherches en cours concernant l'impact du mode de vie sur notre vieillissement, deux grandes voies d'intervention ont émergé pour contrer les effets du vieillissement.

- **Contrôler la sénescence cellulaire** : il s'agit de ralentir, voire de stopper, l'accumulation de cellules sénescents, ces cellules « zombies » qui cessent de se diviser et libèrent des molécules inflammatoires nuisibles, mais qui ne peuvent plus s'auto-détruire.

-
- **Restaurer la fonctionnalité des cellules et des tissus** : cela correspond à un ensemble de stratégies qui cible les cellules déprogrammées, vieillissantes, et vise à revitaliser nos cellules en activant des mécanismes permettant la régénération.

En effet, ces deux grandes clefs du vieillissement sont des dénominateurs communs à l'ensemble des pathologies liées à l'âge, comme le diabète de type 2, l'ostéoporose, l'arthrose, la fibrose pulmonaire, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives. Et chaque fois, ces marques du vieillissement sont retrouvées au niveau des tissus sièges de ces pathologies.

Contrôle de la sénescence cellulaire : Les sénotherapies.

Repositionnement de médicaments.

En matière de contrôle de la sénescence, un premier moyen est de repositionner des médicaments prescrits pour d'autres maladies, mais qui semblent aussi retarder la sénescence. C'est le cas de la metformine, utilisée pour le diabète de type 2, depuis les années 1970, et pour laquelle les épidémiologistes ont pu montrer que les personnes qui en prenaient avaient moins de cancers, moins de maladies cardiovasculaires, moins d'Alzheimer, et vivaient plus longtemps que les non diabétiques qui n'en prenaient pas. Des essais cliniques tentent d'établir si donner de la metformine à des patients âgés, non malades, permet de traiter les personnes qui commencent à être fragiles, pour éviter qu'elles aient des pathologies liées au vieillissement.

D'autres molécules sont prometteuses : les statines, qui contrôlent le taux de cholestérol, la rapamycine, qui est au départ un immunosuppresseur, mais dont on sait aujourd'hui qu'elle a une activité anti-âge en activant l'autophagie notamment et que ses dérivés sans effets secondaires ont déjà fait l'objet d'essais pilotes. Le point commun à ces molécules est qu'elles miment la restriction calorique : elles activent un certain nombre de voies qui sont déclenchées par la restriction calorique, quel que soit l'âge auquel on les donne.

Quid de la télomérase ?

Autre molécule, la télomérase, qui permet de lutter contre la réduction des télomères, inéluctable au fil des divisions, et qui peut être trop rapide chez certains individus. Cette enzyme qui est censée garder nos télomères à la bonne taille, en les réparant ou en les rallongeant, disparaît progressivement au cours du développement. Nous en conservons une très faible quantité dans nos cellules souches adultes, mais celle-ci est insuffisante pour empêcher le raccourcissement des télomères avec le temps.

Si l'on injecte de la télomérase dans des modèles de souris, les résultats sont clairs : selon le moment de la vie où l'enzyme est administrée, on peut observer jusqu'à 25 % de gain en durée de vie en bonne santé. Contrairement à ce que l'on pensait auparavant, cet apport supplémentaire de télomérase n'augmente pas l'incidence des cancers. C'est précisément pour cette raison que Liz Parish, CEO de la société BioViva, s'est injecté un adénovirus porteur de la télomérase comme stratégie marketing pour

sa société de thérapie génique anti-âge. Elle a mesuré la longueur des télomères de ses cellules sanguines avant et 6 mois après cette intervention par un laboratoire indépendant et calcule qu'elle a gagné l'équivalent de 20 ans d'âge télomérique. Ces recherches et applications marquent une étape clé dans la quête de prolongation de la durée de vie en bonne santé, tout en posant des questions éthiques et scientifiques sur l'utilisation de telles technologies.

Agir sur la télomérase n'implique pas nécessairement d'en passer par des injections ou expression à l'aide d'adénovirus. On sait par exemple que la méditation augmente l'activité de la télomérase, une étude le montre. À l'inverse, le stress chronique est une cause de raccourcissement des télomères. Par exemple, les étudiants en médecine, pendant leurs cinq années d'internat, ont leurs télomères qui diminuent six fois plus vite que la normale, comme l'indique une étude. C'est une voie intéressante pour lutter contre le vieillissement, une cible qui est une des douze marques de vieillissement présentées précédemment.

Les molécules sénolytiques

Lorsque l'on suit les cellules sénescents dans un organisme comme la souris, grâce à un marqueur fluorescent, on observe qu'avec le temps, leur présence augmente progressivement avec l'âge. Les chercheurs, face à cette observation, ont réalisé une avancée majeure dans le domaine du vieillissement en développant un modèle de souris génétiquement modifié. Ces souris étaient conçues de manière à ce que, lorsqu'une cellule entre en sénescence, une petite molécule déclenche l'apoptose,

un processus naturel de mort cellulaire qui ne fonctionne plus correctement dans ces cellules. Grâce à cette approche, ces cellules sénescents sont éliminées, ce qui entraîne un ralentissement significatif du développement des pathologies liées à l'âge et, de manière remarquable, une augmentation d'environ 30 % de la durée de vie en bonne santé chez ces souris. Ce qui est encore plus frappant, c'est que cet effet est obtenu sans apparition des maladies du vieillissement.

Bien entendu, modifier génétiquement des humains pour reproduire cette méthode n'est pas envisageable. Les chercheurs ont donc cherché à développer des alternatives, notamment des molécules capables de cibler et de détruire spécifiquement les cellules sénescents. Ces molécules, appelées sénolytiques, représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. En effet, l'idée d'augmenter de 30 % la durée de vie en bonne santé sans maladies liées à l'âge suscite un intérêt immense. Les premières molécules de ce type étaient souvent issues de combinaisons avec des traitements anticancéreux. Bien que fonctionnels, il n'est pas raisonnable de donner des traitements anticancéreux à des individus en bonne santé, même si ces traitements ciblent efficacement les cellules sénescents. C'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers des alternatives, notamment des molécules naturelles, par exemple la quercétine, la piperlongumine et, la plus prometteuse, la fisétine. La fisétine est en essai clinique aux États-Unis sur la fragilité (état des personnes âgées, qui n'ont pas déclaré de pathologies, et qui est supposé réversible).

En complément des molécules sénolytiques, il existe également :

Des molécules à activité sénomorphique

Ces molécules n'éliminent pas les cellules sénescentes mais réduisent l'impact négatif de leur phénotype sécrétoire (SASP), notamment en diminuant la production de cytokines inflammatoires. Elles atténuent notamment l'inflammation systémique, favorisant la régénération tissulaire et préservant les fonctions immunitaires, offrant ainsi des bénéfices pour l'organisme.

Des molécules immunostimulantes

Ces molécules renforcent le système immunitaire en stimulant les mécanismes qui permettent l'élimination des cellules sénescentes tout au long de la vie. En maintenant l'efficacité de cette surveillance immunitaire, elles contribuent à réduire l'inflammation chronique et les dysfonctionnements tissulaires liés à l'âge, favorisant ainsi un vieillissement en meilleure santé.

Prenons quelques exemples concrets. En application topique sur la peau sous forme d'une crème pendant six mois, les résultats sont très significatifs. Sans entrer dans les détails techniques, on observe une diminution des cellules sénescentes, une amélioration de la physiologie cutanée, avec un renforcement de la jonction dermo-épidermique celle qui maintient l'intégrité des cellules souches de l'épiderme et ce traitement offre même une protection accrue contre l'élastose solaire. Ce phénomène, causé par une exposition excessive au soleil,

entraîne une dégradation du derme, qui perd de son élasticité et subit une sorte de « coagulation ». L'application de rapamycine contribue donc à restaurer la santé de la peau et à prévenir ces dommages.

Un autre exemple concerne l'insuffisance rénale liée à un diabète non contrôlé. Dans ce cas, une combinaison de molécules, notamment de dasatinib et de quercétine, a été administrée au patient comme traitement, et une petite biopsie cutanée a été effectuée 14 jours après le début du traitement. On constate également une réduction des cellules sénescents dans la peau. Ces résultats sont mis en évidence dans des études cliniques qui montrent clairement l'impact positif de cette approche. Ces observations renforcent l'idée qu'en contrôlant la sénescence cellulaire, on peut avoir un effet très bénéfique sur le vieillissement en général.

Actuellement, de nombreux essais cliniques sont en cours pour explorer ces différentes approches et notamment sur de nombreuses pathologies liées à l'âge, jusqu'à la maladie d'Alzheimer. Ces recherches laissent espérer de nouvelles solutions thérapeutiques qui pourraient transformer notre compréhension et notre gestion du vieillissement. Même si je suis convaincu que traiter avant que les dommages générés par la pathologie ne soient installés permettrait une meilleure efficacité et, surtout, d'éviter leur apparition.

Prise en charge des cellules vieillissantes.

Les cellules souches

L'autre grand moyen d'action médicale contre le vieillissement est de restaurer la fonctionnalité des tissus qui perdent progressivement avec l'âge la capacité à se régénérer, et s'accompagne en conséquence d'une fonte tissulaire. Comment ? En agissant sur les cellules souches, qui permettent de régénérer les tissus. Celles-ci, malheureusement, diminuent en nombre avec l'âge. Elles perdent aussi de leur efficacité. De totipotentes au début du développement embryonnaire juste après la fécondation, elles deviennent pluripotentes à quelques jours de développement, puis multipotentes (comme les cellules mésenchymateuses dont nous avons parlé plus haut) et enfin pour certaines unipotentes, ne pouvant conduire qu'à un seul type cellulaire. Si nous avions des cellules souches pluripotentes à l'âge adulte, nous serions capables de nous régénérer totalement comme la planaire qui coupée en de multiples morceaux reconstruit autant d'individus que de morceaux. Ou encore l'hydre qui régénère ses cellules souches en permanence et garde intact leurs capacités au fil du temps, allant elle aussi jusqu'à produire de nouveau individus ou clones par bourgeonnement. Ces animaux ne vieillissent pas ou en tout cas nous n'en trouvons pas trace. D'autres animaux peuvent régénérer certains de leurs organes grâce aux cellules souches qu'ils peuvent mobiliser ou à des cellules qu'ils peuvent différencier pour ensuite leur faire changer d'identité et reconstruire un tissu ou organe complexe. C'est ainsi que la salamandre peut faire repousser un membre sectionné, ou

le poisson-zèbre, 1/3 du cœur ou la rétine. Une espèce de méduse utilise un mécanisme différent, passant de polype à méduse pour se reproduire. Mais plutôt que de vieillir, mourir et disparaître en laissant à sa progéniture le soin d'assurer la survie de l'espèce, elle redevient polype en détruisant certaines cellules et en reprogrammant d'autres pour les rajeunir et redevenir un polype juvénile. Finalement en rajeunissant régulièrement, cette espèce est considérée comme immortelle.

De nombreux mécanismes différents ont été sélectionnés dans le monde animal pour assurer la survie de l'espèce, qui ne sont pas celui de la reproduction sexuée et où les biologistes et chercheurs trouvent aussi l'inspiration de nouvelles pistes transposables à l'homme pour combattre les effets du vieillissement.

Le plasma jeune

Depuis un peu plus d'un siècle, on sait que si on connecte une souris jeune à une souris âgée, la souris âgée rajeunit et la souris jeune vieillit, en raison de la circulation du plasma sanguin. La souris âgée qu'elle soit connectée à la jeune, ou qu'on lui injecte le plasma de souris jeune, va développer une meilleure capacité de régénération diminuée par l'âge, musculaire notamment, être capable de récupérer la mémoire olfactive, spatiale, et freiner l'apparition de la maladie d'Alzheimer dans des modèles de souris dédiés. Un facteur circulant dans le plasma des souris jeunes a été identifié, la protéine GDF11, qui présente une activité rajeunissante. Quand on injecte du GDF11 à une souris âgée, qui a le cœur dilaté, celle-ci

restructure son cœur qui récupère sa fonction d'expulsion normale, mais améliore aussi sa mémoire olfactive, y augmentant son nombre de cellule souches, diminuant la sénescence dans le cerveau, avec un effet positif sur la dépression, entre autres. Ces effets passent notamment, même si ce n'est pas exclusif, par une mobilisation et une activation des cellules souches adultes pour les forcer à régénérer/rajeunir le tissu vieillissant. Bien entendu, certains se sont alors demandé, sur la côte ouest des États-Unis, si un être humain pouvait rajeunir avec du sang jeune... Il y a eu un essai clinique autorisé pour la société Ambrosia par la FDA qui a ensuite été retiré pour une raison inconnue, et certaines expérimentations plus aventureuses, comme celle de Bryan Johnson, un milliardaire américain, qui s'injecte le sang de son fils et donne son sang à son propre père. Pour l'instant, il n'y a pas de résultats avérés chez l'être humain, même si cette pratique d'injection est parfois pratiquée depuis longtemps par les sportifs pour accélérer la récupération en cas de blessure notamment.

La reprogrammation cellulaire : la fontaine de jouvence ?
De nombreux chercheurs ont imaginé et commencé à travailler sur les cellules souches beaucoup plus jeunes que celles que l'on trouve sur un organisme adulte que sont les cellules embryonnaires pluripotentes pour leurs capacités exceptionnelles. Celle de pouvoir s'autorenouveler à l'infini et pouvoir se différencier dans n'importe quel type cellulaire sous une forme juvénile. Le problème, avec les cellules souches embryonnaires humaines, est qu'il est éthiquement contestable de fabriquer puis

détruire des embryons afin de prélever des cellules souches et les différencier pour les injecter aux adultes pour une thérapie cellulaire.

C'est ainsi que le Pr Shinya Yamanaka a montré en 2006-2007 que quatre facteurs géniques étaient capables de convertir une cellule adulte en une cellule équivalente à une cellule souche embryonnaire pouvant se redifférencier en nos 220 types cellulaires. Il a reçu le prix Nobel de physiologie et médecine, en 2012, pour cette découverte exceptionnelle. Assez vite, la question qui s'est posée a été de savoir s'il était possible d'utiliser cette reprogrammation pour agir sur les cellules vieillissantes et sénescents, qui peuplent nos tissus lorsque nous vieillissons. Six laboratoires, dont celui du Pr Yamanaka lui-même, ont publié dans de grands journaux en 2009 que la sénescence était une barrière à la reprogrammation. Avec mes collègues, nous avons bataillé pour finalement arriver à montrer qu'ils avaient tort et qu'avec deux facteurs supplémentaires, il était possible de reprogrammer efficacement des cellules de centenaires et même sénescents.

On obtient alors à partir de cellules de peau de centenaires, des cellules de peau mais qui ont effacé les marques du vieillissement. L'âge calculé avec les horloges épigénétiques de ces cellules redifférenciées est de zéro. On est passé de cent ans à zéro. Autrement dit, nous avons pour la première fois montré que le vieillissement cellulaire est réversible. Cette découverte a elle aussi défrayé la chronique et a permis à mon laboratoire d'acquiescer ses

« lettres de noblesse » dans le domaine de la recherche sur le vieillissement.

Plus intéressant encore, on peut rediriger la cellule reprogrammée vers un autre type cellulaire que celui d'origine et donc vers un autre tissu. Avec une cellule de peau reprogrammée, on peut refaire du cœur, reconstruire des organes et même probablement les faire pousser dans d'autres animaux.

Remplacer un organe rendu défaillant par la maladie, l'accident, ou le vieillissement est l'un des grands champs de la recherche contemporaine, celui de la médecine régénérative.

On peut aujourd'hui fabriquer, avec ces cellules reprogrammées rajeunies, des organoïdes, de pseudo-organes de petite taille, susceptibles de récapituler le vieillissement physiologique ou pathologique de façon accélérée, afin de tester ou valider de nouvelles molécules anti-âges. Cependant, reprogrammer une cellule en cellule équivalente à une cellule souche embryonnaire, puis la redifférencier, demande beaucoup d'énergie, de temps et d'argent. J'ai donc décidé avec mon équipe d'expérimenter la chose suivante : lancer la reprogrammation puis l'arrêter, avant que l'identité de la cellule ne soit modifiée. Cette « reprogrammation transitoire » s'est avérée efficace et permet de gagner, sur des cellules en culture, environ de 20 ans d'âge biologique, et sur des animaux, si on le fait de façon chronique, 30 % de vie en bonne santé, comme avec les molécules sénolytiques.

Ce que nous avons pu montrer sur les souris, c'est qu'avec une seule reprogrammation de ce type, très tôt dans la vie, au début de l'âge adulte pour les souris, on gagne quand même 15 % de vie en bonne santé, sans maladie du vieillissement, avec une physiologie des tissus améliorée.

Nous avons donc aujourd'hui, tout un ensemble de stratégies dans les laboratoires de recherche, qui sont particulièrement prometteuses et qui sont capables de freiner voire d'inverser le vieillissement.

5. CONCLUSION : VERS UNE MÉDECINE DE LA LONGÉVITÉ PRÉVENTIVE ET PERSONNALISÉE

Deux clés fondamentales du vieillissement sont aujourd'hui clairement mises en évidence : la sénescence cellulaire et la déprogrammation de notre génome. Or, lorsqu'on examine les pathologies liées au vieillissement, on constate que, sans exception, les tissus altérés sièges de ces pathologies présentent ces deux marqueurs. De plus, lorsque l'on supprime les cellules sénescents ou que l'on reprogramme les cellules vieillissantes déprogrammées, on gagne jusqu'à 30 % de vie en bonne santé mais surtout, sans maladies du vieillissement, sur nos modèles de souris. Cela a conduit certains chercheurs dont je fais partie, à une hypothèse audacieuse : le vieillissement pourrait être la «mère des maladies». Autrement dit, les pathologies liées à l'âge pourraient être des

conséquences directes du vieillissement lui-même. Cette idée bouleverse notre compréhension traditionnelle de la santé et suggère qu'il faudrait considérer le vieillissement comme une maladie à part entière, nécessitant une prise en charge spécifique. Ce qui est un véritable changement de paradigme.

Ces idées suscitent un débat passionné, notamment entre chercheurs en gérontologie et médecins spécialisés en gériatrie et autres spécialités. Ces derniers se demandent s'il est éthique ou pertinent de prescrire des molécules ou des traitements à des personnes considérées en bonne santé, dans un but de prévention. Ce débat reste pour l'instant au stade des idées, mais il reflète les tensions entre innovation scientifique et pratiques médicales traditionnelles. Toutefois, sur le site du ministère de la Santé, on peut lire une définition des maladies chroniques qui est éclairante :

« Ce n'est pas parce que le vieillissement peut augmenter le risque de développer certaines maladies ou conditions de santé liées à l'âge, que ce ne peut-être une maladie. Une maladie peut en entraîner une autre, ou les incapacités apportées par une maladie peuvent conduire à en déclencher d'autres ».

Cette médecine de la longévité pourrait inclure :

- **Évaluation de l'âge biologique** : grâce aux outils modernes, il est possible de mesurer cet âge avec précision. Si, à 60 ans, votre âge biologique est de 75 ans, vous êtes exposé à un risque accru de maladies liées à l'âge ;

-
- **Prévention accessible** : des interventions simples, comme l'exercice physique, peuvent ralentir le vieillissement ;
 - **Traitements innovants** : les molécules sénolytiques, par exemple, devraient être disponibles dans les 10 prochaines années, avec des applications déjà prévues aux États-Unis.

Cette nouvelle médecine, en ciblant les mécanismes du vieillissement, ouvre la voie à une révolution médicale, sociétale et économique. Les conséquences seront d'ajouter des années de jeunesse et non de vieillesse. Chaque intervention visant à réduire l'impact du vieillissement semble prolonger la jeunesse biologique. Ceci pourrait nous conduire finalement à mourir en bonne santé...

Cette médecine est en marche et cette ambition semble réalisable pour les générations futures. Il faudra cependant que les chercheurs et médecins travaillent ensemble pour transformer cette vision en réalité et l'intégrer le plus rapidement possible dans les politiques de santé publique.

Mais cette quête soulève des questions éthiques et philosophiques, notamment celles liées au transhumanisme. Ce mouvement explore les limites entre la réparation et l'augmentation des capacités humaines. Aujourd'hui, ces réflexions ne sont plus uniquement théoriques : des milliards de dollars sont investis dans la Silicon Valley et ailleurs pour repousser les frontières de la longévité. Des initiatives comme celles de Jeff Bezos avec Altos Labs (3 milliards de dollars pour la reprogrammation

cellulaire) ou des Émirats Arabes Unis (1 milliard de dollars annuels pour la recherche sur le vieillissement sans limite de durée).

Certains prévoient l'émergence de l'homme « augmenté » ou même « dématérialisé », avec des concepts futuristes comme le transfert de conscience dans une noosphère numérique qui nous conduirait vers une post-humanité.

Vivre plus longtemps en bonne santé est un futur désirable, en revanche, comme le mentionnait Woody Allen, « *L'éternité, c'est long, surtout à la fin...* ». Une réflexion pour clore cet exposé et ouvrir le débat entre science, philosophie et futurisme.

Questions de la salle

Didier Martin (avocat, Senior Partner cabinet BREDIN PRAT) : *Quel est le coût de cette médecine ? En d'autres termes, est-il possible de la développer à grande échelle ou va-t-elle augmenter les inégalités ? Parce que qui dit médicament, dit coûts supplémentaires. On a du mal à se représenter ces coûts.*

Jean-Marc Lemaitre : Les programmes d'exercice physique et d'alimentation sont accessibles à tous, ou presque, et peuvent être mis en place assez tôt dans la vie. En revanche, dès qu'on passe aux molécules développées par des laboratoires, il peut effectivement y avoir un coût. Cependant, la metformine est dans le domaine public : elle coûte très peu. L'obstacle réside dans la question de savoir s'il faut la donner à des personnes non malades ou uniquement à celles atteintes de maladies autres que le vieillissement. La fisétine, quant à elle, est une molécule naturelle, donc là aussi les coûts sont raisonnables. Concernant les molécules sénolytiques, tant qu'il s'agit de molécules naturelles et non d'anticancéreux coûteux,

elles devraient rester accessibles au plus grand nombre. Les innovations technologiques plus complexes, comme le développement d'ARN reprogrammant véhiculés par des vésicules lipidiques (comme pour la Covid), seront plus onéreuses. Mais, à terme, les produits développés par les laboratoires pharmaceutiques deviennent généralement accessibles petit à petit, notamment dans les pays où la Sécurité sociale garantit un accès équitable aux soins. Ces innovations coûteront cher au départ, mais je pense qu'elles pourront progressivement bénéficier au plus grand nombre.

Bernard Fialaire (gériatre et sénateur) : *Je voulais savoir si le stress érode simplement un capital dont nous disposons ou s'il peut aussi, comme les vaccins, provoquer une réaction de défense qui nous permettrait de surmonter les épisodes suivants. Par ailleurs, vous n'avez pas du tout cité la DHEA (hormone stéroïdienne censée avoir des effets antiviellissement). Est-elle encore à l'ordre du jour ?*

Jean-Marc Lemaitre : Oui, le stress peut stimuler certains mécanismes qui permettent de le contrer. Des petits stress réguliers renforcent notre résistance. Par exemple, le jeûne intermittent, rester entre 12 et 16 heures sans manger dans la journée, entraîne un stress pour les cellules, qui déclenchent alors des mécanismes de réponse, comme l'autophagie ou la synthèse de protéines chaperonnes, lesquelles préviennent le mauvais repliement et l'agrégation de protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives.

Vous avez donc raison et je me suis même posé la question de savoir si on ne pourrait pas utiliser la sénescence pour faire une sorte de vaccination. Des stress et de la sénescence, résolus, de temps en temps, aboutissent probablement à ce que notre système immunitaire apprend à y répondre plus efficacement.

Concernant la DHEA, les recherches n'ont pas donné de résultats significatifs en termes d'effets anti-âge. Cependant, elle a montré des bénéfices pour lutter contre l'ostéoporose, ce qui justifie encore son usage, notamment chez les femmes.

Monique Axelos (directrice scientifique Alimentation et Bioéconomie, INRA) : *Y a-t-il des travaux sur le bilan bénéfice-risque pour l'ensemble de notre société de l'augmentation de l'âge : le nombre de personnes qui ne travaillent plus augmente, il faut nourrir cette population, mais, en même temps, si l'espérance de vie en bonne santé augmente fortement, on peut imaginer qu'on gagnerait en matière de coûts de santé, etc. A-t-on une vision systémique de l'impact de ces progrès scientifiques et médicaux ?*

Jean-Marc Lemaître : Votre question sous-entend que si on vit plus longtemps, nous serons probablement trop nombreux sur la planète. Sur ce point, les prévisions ont été revues à la baisse : on pensait qu'on allait avoir une démographie galopante et on se rend compte que, finalement, dans les pays industrialisés, on fait moins d'enfants, la population vieillit, et que nous tendons vers un palier

au-delà duquel la population n'augmentera plus. Il n'y aura pas d'épuisement des ressources, comme on pouvait le penser. Le bénéfice de pouvoir vieillir plus longtemps en bonne santé, en revanche, est un bien médical autant que sociétal et économique. La santé coûte cher et si on arrive à éradiquer les pathologies liées à l'âge, les bénéfices seront conséquents en matière de dépenses de santé et, au-delà, de l'économie dans son ensemble. Encore faudra-il travailler plus longtemps.

André Comte-Sponville : *C'est ce que j'allais dire : tout ceci suppose qu'on retarde très sensiblement l'âge de la retraite. J'en profite pour poser deux questions. Notre thème de cette année, à l'Institut Diderot, est 2050. Selon vous, quelle sera l'espérance de vie à la naissance en 2050? Ou, pour reprendre un critère qui m'a frappé, quel sera l'âge auquel on mourra le plus en 2050, sachant qu'il est donc de 91 ans actuellement pour les femmes?*

Jean-Marc Lemaître : Les prévisions pour 2050 placent l'espérance de vie au-delà de 90 ans pour les femmes, entre 91 et 93 ans, et environ cinq ans de moins pour les hommes. L'âge auquel on mourra le plus souvent s'approchera pour les femmes des 100 ans. Je pense aussi que les 120 ans en bonne santé sont atteignables au cours de ce siècle.

André Comte-Sponville : *C'était ma deuxième question, sur le plafond de verre et Jeanne Calment. Elle est décédée en 1997, donc il y a environ 25 ans. Il n'existe*

pas, je crois, de record d'athlétisme qui tienne depuis 25 ans. Les progrès de l'espérance de vie sont formidables et pourtant le record de longévité stagne, depuis 25 ans. D'où ma question : cela signifie-t-il qu'il y a effectivement un plafond de verre biologique autour, peut-être, de 125 ans? Ou n'y en a-t-il pas? Autrement dit, la perspective est-elle d'atteindre pour tout le monde une longévité maximale de l'espèce, qui serait fixée, ou bien n'y a-t-il pas de longévité maximale de l'espèce, auquel cas le but serait de vivre une durée possiblement indéfinie?

Jean-Marc Lemaitre : Il y a débat chez les démographes sur le sujet. La chose certaine est que le nombre de centenaires et de supercentenaires a été jusqu'à présent trop faible pour qu'on puisse faire des projections. En 1980, on ne comptait quasiment aucun supercentenaire au-delà de 110 ans. Mme Calment détient toujours le record de longévité, mais avec l'augmentation du nombre de centenaires et de supercentenaires, un nombre plus significatif de personnes va se rapprocher de son âge et peut-être le dépasser. Je pense qu'il y a probablement une limite biologique, qu'on peut déplacer lentement, avec toutes les innovations en train d'être mises en place. Dans le cadre qui nous occupe ici, il ne s'agit que de repousser la mortalité. Nos souris gagnent 30 % de vie en bonne santé, mais elles finissent par mourir et on peut prédire qu'il en ira de même pour nous...

Cependant, notre compréhension des mécanismes du vieillissement et les stratégies qu'on est en train de mettre en place évoluent de façon incroyable. On séquence les génomes à une vitesse incroyable. On intervient dessus

avec CRISPR-Cas9. On les édite, on peut corriger une mutation. On peut même, aujourd'hui, avec des modifications de ces techniques, activer un gène ou en réprimer un autre. Tout ça va très vite et sera probablement poussé par tous ces milliardaires qui aimeraient bien être immortels, biologiquement et, si ça ne marche pas, numériquement. Sans parler de l'essor de l'intelligence artificielle. Notre monde est en évolution constante et la biologie et la médecine vont, elles aussi, considérablement progresser.

Philippe Fourny (directeur général de l'Institut de Santé Parasport connecté) : *Je voulais savoir comment vous interprétez les récentes données concernant l'espérance de vie dans les pays de l'OCDE qui, indépendamment de la Covid, a très légèrement baissé. Dans un ouvrage sur ce sujet, « Le suicide de l'espèce », le Dr Jean-David Zeitoun met notamment en avant l'impact des produits ultra-transformés. Qu'en est-il de l'impact de notre alimentation actuelle sur l'espérance de vie ?*

Jean-Marc Lemaitre : Oui, il y a une épidémie d'obésité aux États-Unis, qui fait baisser l'espérance de vie, c'est bien documenté. Face à cela, il faut vite mettre en place des programmes, à l'école. On fait beaucoup moins d'activité physique qu'auparavant et il y a l'alimentation. On est en train de mettre en place une alimentation de qualité dans les écoles, à la cantine. C'est bien, notamment parce que c'est accessible à tous. Mais effectivement, ne pas prendre la mesure de ces problèmes peut

faire stagner l'espérance de vie à la naissance. Et il est possible que cela soit le cas pendant un petit moment, puisqu'il risque d'y avoir une augmentation de la mortalité pour toute une population dont les modes de vie n'étaient pas raisonnables, ce problème étant plus particulier aux pays développés.

Claude Habib (Écrivain, professeur honoraire de littérature) : *Ma question concerne la différence d'espérance de vie, d'environ cinq ans, à l'avantage des femmes. Les féministes l'expliquent par les comportements. Ça apprendra aux hommes à boire et à faire de la course automobile... Mais y a-t-il des facteurs biologiques à l'origine de cette différence?*

Jean-Marc Lemaître : Une autre façon d'exprimer cette inégalité est de dire qu'au même âge chronologique, les femmes sont, en général, plus jeunes, au niveau biologique.

Qu'est-ce qui explique cette différence? Comme pour la majeure partie de notre vieillissement, c'est notre mode de vie. L'alimentation joue, les femmes font un peu plus attention à leur santé et, au moins pour les anciennes générations, les hommes fument et boivent plus. Tout cela est en train de se rééquilibrer, on jugera en 2050.

Il semblerait aussi que les femmes soient plus résilientes : lorsque des petits problèmes apparaissent, des maladies, des incapacités, les hommes se laissent plus aller, tandis que les femmes ont tendance à plus maintenir leur force de vie.

En matière de déterminisme biologique, les dernières études qui ont utilisé de grandes cohortes ont déterminé qu'il y avait une part génétique dans les différences de vieillissement de l'ordre de 10 à 15 %. Le reste, c'est notre mode de vie, tout un ensemble de facteurs de risque qu'on peut contrôler.

André Comte-Sponville : *La question de Claude Habib me fait penser à quelque chose qui m'a toujours fasciné : l'explication évolutionniste de la ménopause. Dans la plupart des espèces animales, il n'y a pas de ménopause. Les femelles peuvent être mères jusqu'à la mort. D'un point de vue darwinien, si la nature a produit la ménopause pour les femmes humaines, c'est qu'il doit y avoir un avantage sélectif, mais lequel ? La grand-mère. Car dès lors qu'elle ne peut plus avoir d'enfants, la femme ménopausée va s'occuper des enfants de sa fille. Je trouve que c'est d'une beauté et d'une profondeur extraordinaires : la grand-mère comme avantage sélectif, pour l'espèce, compensant en partie l'extrême et durable fragilité de l'enfant humain ! On pourrait s'amuser à se demander si le fait que la grand-mère vive un peu plus longtemps que le grand-père n'est pas lié justement à cet avantage sélectif que représente la ménopause, l'invention de la grand-mère, l'espèce se portant mieux si la grand-mère vit plus longtemps. Ce n'est qu'une hypothèse que je soumets à votre réflexion.*

Jean-Marc Lemaître : Mais j'irai même un peu plus loin, c'est aussi pour s'occuper du grand-père...

Anne Lavaud (déléguée générale de l'Association Prévention Routière) : *Il y a une autre explication à l'espérance de vie moindre des hommes, il y a été fait allusion : 1 350 000 personnes meurent chaque année sur les routes, dans le monde. Ce sont à 80 %, des hommes. Mais ma question porte sur un autre sujet : à quel âge est-on psychologiquement prêt à s'occuper de sa vieillesse ?*

Jean-Marc Lemaitre : En ce qui me concerne, j'ai l'impression de ne pas avoir d'âge. Je fais partie, j'en parle dans mon dernier livre, de cette communauté des nolds (never old). Je n'osais pas en parler, puis je me suis rendu compte qu'il y avait toute une communauté de personnes sur la même ligne, qui ne pense pas avoir changé avec l'âge. Et si on remonte en arrière, au niveau de l'esprit, est-on forcément très différent de ce qu'on était lorsqu'on avait trente ans ? La façon de penser a pu, bien entendu, changer un petit peu, mais pas nécessairement tant que ça. Quel âge se donner alors ? On dira « l'âge de ses artères », mais est-ce l'unique critère ? Il est difficile de répondre à votre question, je dirais peut-être qu'on commence à s'intéresser à son âge quand on commence à sentir des incapacités, à ne plus pouvoir faire tout ce qu'on pouvait faire auparavant. Et en ce qui me concerne, pour l'instant, je ne le ressens pas vraiment, mais effectivement, lorsqu'on s'essouffle, quand on n'a plus envie, on a l'impression de vieillir.

Anne Lavaud : *Si j'ai bien compris votre exposé, il faudrait s'occuper de son vieillissement assez en amont, de manière à être efficace. D'où ma question de savoir, à*

quel âge, psychologiquement, on est capable de mettre en place un certain nombre de dispositifs...

Jean-Marc Lemaitre : Sur ce point, quand on n'en est pas capable, parce qu'on est trop jeune, il y a les parents pour ça... Bien entendu, le mieux est de mettre en place un mode de vie bénéfique très tôt. On pense même que dans certaines situations, certaines marques du vieillissement s'installent dans l'embryon. Une mère qui a un mode de vie provieillissant, cela peut entraîner une conséquence en matière de vieillissement sur la personne à naître. Et puis, l'une des caractéristiques du vieillissement, c'est la diminution de la masse musculaire, qui engendre une dépendance, parce qu'on a de moins en moins de facilité à se déplacer. Or c'est durant l'adolescence qu'on prend de la masse musculaire, il est donc important de veiller à ce que la croissance se passe bien.

Jean-Jacques Bonamour (psychiatre) : *Je ferais une remarque un peu dans le prolongement de ce que vous dites, c'est que finalement on se prépare à avoir plus de temps de vie inactive que de temps de vie active. Comment allons-nous vivre ça? C'est une vraie question. Est-ce que ce ne sera pas aussi un argument chez nos politiques pour porter l'âge de la retraite à 75 ans?*

Jean-Marc Lemaitre : Mais que veut dire « être inactif » ? On peut être très actif à la retraite. Pour ce qui est de l'âge de la retraite, oui, ça sera sûrement un argument politique, mais je pense que l'enjeu n'est pas là. Je prends

l'exemple de mon ami Luc Ferry, 72 ans, qui n'arrête pas de travailler, peut-être plus que moi encore, parce qu'il a une vocation, une passion. La retraite, ça se prépare, celle-ci n'a pas nécessairement à être inactive, on voit aussi de plus en plus de « seniors » qui transmettent, qui retournent dans les entreprises pour transmettre. Avoir du temps à soi, c'est aussi faire un certain nombre de choses qu'on n'a pas pu faire tout au long de notre vie, pris qu'on était par le travail, la vie familiale, etc. Donc je ne pense pas que nous préparons une génération de dépressifs qui ne sauront pas quoi faire parce qu'ils vivront plus longtemps en bonne santé. Le fait de vivre plus longtemps en bonne santé, de rester plus jeune, fait que l'on conserva probablement des projets, une envie de faire des choses, à travers le travail ou pas. Ce qui fait peur, c'est la maladie, la décrépitude, donc si on est en bonne santé, actif, je ne pense pas que la vieillesse posera problème. C'est mon avis.

Jean-Martin Cohen-Solal (médecin) : *Il y a un vrai problème en matière de santé : les inégalités. Tout ce qu'on entend ce matin ne va-t-il pas encore creuser ces inégalités? Comment faire en sorte que tout le monde vieillisse de la même façon? Et nous parlions à l'instant de la retraite. Prendre la retraite, pour nous, dans la salle, peut être positif. Nous pouvons continuer à travailler, à réfléchir, à être stimulé intellectuellement, à avoir des relations sociales, ce qui est une très bonne prévention du vieillissement, vous le disiez tout à l'heure. Mais d'autres n'ont pas cette chance-là.*

Jean-Marc Lemaitre : Je ne suis pas convaincu que les progrès dans le domaine du vieillissement vont creuser les inégalités sociales. La prévention commence probablement à l'école. Elle est sur ce plan accessible à tous. En tout cas, ça ne nécessite pas des montants financiers excessifs. Bien sûr, certains médicaments, certaines molécules, très efficaces, qui ont coûté énormément dans leur développement ne seront peut-être pas accessibles à certaines personnes, dans un premier temps. Et encore, en France, notre système de santé rend accessible à tout le monde tout ce qui est possiblement disponible, alors que certains médicaments sont très coûteux. Par exemple, les *CAR T cells*, cette médecine anticancéreuse d'immunothérapie, dont une injection vaut 350 000 euros, évidemment, on attend vraiment d'être en dernière ligne pour donner ce type de traitements, quand il n'y a plus rien d'autre à faire. Selon moi, beaucoup de choses seront accessibles à tous et ce qui ne le sera qu'à certains, ne le sera pas en fonction du niveau social, en France du moins, à partir du moment où cela passe par notre système de santé.

Jean-Claude Prager (économiste, directeur des affaires économiques chez Société du Grand Paris) : *Une remarque qui va dans le même sens que l'observation faite par André Comte-Sponville, tout à l'heure, sur la ménopause, une observation sur la maternité et la grossesse. Existe-t-il des études permettant d'apprécier en quoi le stress que représentent la grossesse et la maternité sont un facteur plutôt favorable ou plutôt défavorable au vieillissement ?*

Jean-Marc Lemaître : Les stress pendant la maternité sont plutôt défavorables. Tout type de stress, même des stress psychiatriques, dans l'enfance, font qu'on altère nos télomères et que la longévité diminue. C'est vrai aussi au niveau social et professionnel. On sait par exemple que les infirmières, qui ont un mode de vie décalé, au niveau de l'alimentation, des nuits, etc., ont des télomères plus courts que la moyenne...

André Comte-Sponville : *Si j'ai bien compris, la question ne portait pas sur le stress pendant la grossesse, mais sur la grossesse comme stress. Même si la grossesse se passe bien, elle est, en elle-même, un stress. La question était alors, si j'ai bien compris, de savoir si ce stress est plutôt positif ou négatif en matière de vieillissement...*

Jean-Marc Lemaître : Je n'ai pas d'étude en tête, je dirais que, sauf excès, bien entendu, ça doit probablement être plutôt positif, parce qu'on met en place tout un ensemble de facteurs qui vont avoir tendance à fabriquer, des facteurs circulants qui vont être plutôt bénéfiques. Intuitivement, je dirais oui, mais je ne crois pas connaître d'étude qui ait corrélé le nombre de grossesses et la longévité. Votre question est intéressante, j'y jeterai un œil.

Bernard de Courrèges d'Ustou (inspecteur général des finances) : *Vous avez mentionné des gènes favorisant le vieillissement. Quelles sont leurs fonctions et ont-ils été identifiés chez l'homme ?*

Jean-Marc Lemaitre : Les gérontogènes sont des gènes impliqués dans le vieillissement. Le premier gène repéré a été, chez la souris, le gène du récepteur à l'insuline. On s'est rendu compte que si on supprimait un des allèles de ce récepteur à l'insuline, on avait 20 % de vie en plus chez la souris. Il y a d'ailleurs des populations, en Amérique du Sud, qui ont des mutations de ce type, qui sont de petite taille, et n'ont pas une longévité augmentée, mais une meilleure longévité en bonne santé. Ils n'ont pas de maladies du vieillissement, pas d'Alzheimer, pourtant ce sont des gens plutôt petits, plutôt avec une surcharge pondérale, mais ils vivent plus longtemps en bonne santé. D'autres gérontogènes ont été identifiés par la suite et ces recherches font écho à tout ce qu'on a pu identifier comme variants génétiques dans les familles à forte longévité.

André Comte-Sponville : *Pendant longtemps, cette idée de prolonger l'espérance de vie m'a inquiété. En raison de la surpopulation. Le grand problème, pour les gens de ma génération, c'était ce qu'on appelait dans ma jeunesse la Bombe P, la Bombe Population. Sauf que Bruno Tertrais, ici même, a fait un exposé sur la démographie¹, où il nous expliquait que le problème, aujourd'hui, n'est plus l'explosion démographique, mais l'implosion démographique, c'est-à-dire qu'on fait de moins en moins d'enfants, au point que dans la plupart des pays, voire dans tous les pays développés, la population décroît. Les*

1. Bruno Tertrais, *Choc démographique et choc des empires : quel monde en 2050 ?* retranscription des débats du 29 février 2024, Paris, Institut Diderot, 2024.

démographes ont calculé qu'au Japon ou en Corée du Sud, si on prolonge la courbe démographique actuelle, le dernier Japonais et le dernier Coréen du Sud mourront dans 700 ans. Dans 700 ans, il n'y aura plus, selon cette projection, un seul Japonais, plus un seul Coréen. Le problème est d'autant plus grave que, comme on fait moins d'enfants, la population vieillit. Mais plus la population vieillit, moins elle fait d'enfants, puisque ce sont les jeunes qui font des enfants. Autrement dit, c'est un cercle vicieux : plus la population vieillit, moins on fait d'enfants, donc la population vieillit encore plus, donc fait encore moins d'enfants. Bruno Tertrais parlait, j'ai été frappé par l'expression, de « trou noir démographique ». Un trou noir, en physique, c'est quelque chose dont on ne peut pas sortir. Comment faire pour arriver à s'extraire de la dépopulation ? En tout cas, l'objection de la surpopulation tombe, ce qui est sans doute une bonne nouvelle pour l'écologie. Le problème, c'est la dépopulation, qui est une moins bonne nouvelle pour l'humanité ! Un autre point qui m'inquiète, pour modérer l'enthousiasme que vos propos risquent sinon de susciter, c'est le goût de vivre. Il n'y a pas que la physiologie. Il y a aussi la répétition, la lassitude, l'ennui... Qu'en sera-t-il de nos histoires d'amour ? Vivre cinquante ans avec le même homme, la même femme, ce n'est déjà pas facile, mais cent ans... On vivra plus longtemps, mais on peut imaginer que nos histoires d'amour ne seront pas augmentées d'autant. On en aura peut-être plus, sauf qu'au bout de la quinzième histoire d'amour, la lassitude guette... Ma question peut paraître naïve, mais c'est une vraie question : à prolonger l'espérance de vie, ne va-t-on pas

faire croître une espèce de tædium vitae, comme disaient les Anciens, de fatigue de vivre, de dégoût de vivre? Husserl disait que « le principal danger qui menace l'Europe, c'est la fatigue ». Je me demande si la lassitude n'est pas le principal danger qui menace l'humanité, si on prolonge indéfiniment notre durée de vie.

Jean-Marc Lemaitre : Vous parliez de multiplier les histoires d'amour, peut-être que cela pourra aussi multiplier les naissances. Nous pourrions vivre plus longtemps en bonne santé, avec une population qui décroît dans un premier temps, mais qu'on réussirait à stabiliser en fin de compte. Je suis pour ma part plutôt optimiste et les études montrent qu'à être optimiste, on gagne déjà dix ans de vie en bonne santé...

Retrouvez l'intégralité du débat en vidéo sur
www.institutdiderot.fr

Les publications de l'Institut Diderot

Dans la même collection

- L'avenir de l'automobile - Louis Schweitzer
- Les nanotechnologies & l'avenir de l'homme - Etienne Klein
- L'avenir de la croissance - Bernard Stiegler
- L'avenir de la régénération cérébrale - Alain Prochiantz
- L'avenir de l'Europe - Franck Debié
- L'avenir de la cybersécurité - Nicolas Arpagian
- L'avenir de la population française - François Héran
- L'avenir de la cancérologie - François Goldwasser
- L'avenir de la prédiction - Henri Atlan
- L'avenir de l'aménagement des territoires - Jérôme Monod
- L'avenir de la démocratie - Dominique Schnapper
- L'avenir du capitalisme - Bernard Maris
- L'avenir de la dépendance - Florence Lustman
- L'avenir de l'alimentation - Marion Guillou
- L'avenir des humanités - Jean-François Pradeau
- L'avenir des villes - Thierry Paquot
- L'avenir du droit international - Monique Chemillier-Gendreau
- L'avenir de la famille - Boris Cyrulnik
- L'avenir du populisme - Dominique Reynié
- L'avenir de la puissance chinoise - Jean-Luc Domenach
- L'avenir de l'économie sociale - Jean-Claude Seys
- L'avenir de la vie privée dans la société numérique - Alex Türk
- L'avenir de l'hôpital public - Bernard Granger
- L'avenir de la guerre - Henri Bentegeat & Rony Brauman
- L'avenir de la politique industrielle française - Louis Gallois
- L'avenir de la politique énergétique française - Pierre Papon
- L'avenir du pétrole - Claude Mandil
- L'avenir de l'euro et de la BCE - Henri Guaino & Denis Kessler
- L'avenir de la propriété intellectuelle - Denis Olivennes
- L'avenir du travail - Dominique Méda
- L'avenir de l'anti-science - Alexandre Moatti
- L'avenir du logement - Olivier Mitterrand
- L'avenir de la mondialisation - Jean-Pierre Chevènement
- L'avenir de la lutte contre la pauvreté - François Chérèque
- L'avenir du climat - Jean Jouzel
- L'avenir de la nouvelle Russie - Alexandre Adler
- L'avenir de la politique - Alain Juppé
- L'avenir des Big-Data - Kenneth Cukier & Dominique Leglu
- L'avenir de l'organisation des Entreprises - Guillaume Poitrinal
- L'avenir de l'enseignement du fait religieux dans l'École laïque - Régis Debray

-
- L'avenir des inégalités - Hervé Le Bras
 - L'avenir de la diplomatie - Pierre Grosser
 - L'avenir des relations franco-russes - S.E Alexandre Orlov
 - L'avenir du Parlement - François Cornut-Gentille
 - L'avenir du terrorisme - Alain Bauer
 - L'avenir du politiquement correct - André Comte-Sponville & Dominique Lecourt
 - L'avenir de la zone euro - Michel Aglietta & Jacques Sapir
 - L'avenir du conflit entre chiites et sunnites - Anne-Clémentine Larroque
 - L'Iran et son avenir - S.E Ali Ahani
 - L'avenir de l'enseignement - François-Xavier Bellamy
 - L'avenir du travail à l'âge du numérique - Bruno Mettling
 - L'avenir de la géopolitique - Hubert Védrine
 - L'avenir des armées françaises - Vincent Desportes
 - L'avenir de la paix - Dominique de Villepin
 - L'avenir des relations franco-chinoises - S.E. Zhai Jun
 - Le défi de l'islam de France - Jean-Pierre Chevènement
 - L'avenir de l'humanitaire - Olivier Berthe - Rony Brauman - Xavier Emmanuelli
 - L'avenir de la crise du Golfe entre le Qatar et ses voisins - Georges Malbrunot
 - L'avenir du Grand Paris - Philippe Yvin
 - Entre autonomie et Interdit : comment lutter contre l'obésité ?
Nicolas Bouzou & Alain Coulomb
 - L'avenir de la Corée du Nord - Juliette Morillot & Antoine Bondaz
 - L'avenir de la justice sociale - Laurent Berger
 - Quelles menaces numériques dans un monde hyperconnecté ? - Nicolas Arpagian
 - L'avenir de la Bioéthique - Jean Leonetti
 - Données personnelles : pour un droit de propriété ?
Pierre Bellanger et Gaspard Koenig
 - Quels défis pour l'Algérie d'aujourd'hui ? - Pierre Vermeren
 - Turquie : perspectives européennes et régionales - S.E. Ismail Hakki Musa
 - Burn out - le mal du siècle ? - Philippe Fossati & François Marchand
 - L'avenir de la loi de 1905 sur la séparation des Églises et de l'État.
Jean-Philippe Hubsch
 - L'avenir du bitcoin et du blockchain - Georges Gonthier & Ivan Odonnat
 - Le Royaume-Uni après le Brexit
Annabelle Mourougane - Frédéric de Brouwer & Pierre Beynet
 - L'avenir de la communication politique - Gaspard Gantzer
 - L'avenir du transhumanisme - Olivier Rey
 - L'économie de demain : sociale, solidaire et circulaire ?
Géraldine Lacroix & Romain Slitine
 - La transformation numérique de la défense française - Vice-amiral Arnaud Coustillière
 - L'avenir de l'indépendance scientifique et technologique française
Gérard Longuet
 - L'avenir du Pakistan - Ardavan Amir-Aslani
 - Le corps humain et sa propriété face aux marchés - Sylviane Agacinski
 - L'avenir de la guerre économique américaine - Ali Laïdi
 - Construire l'économie de demain - Jean Tirole
 - L'avenir de l'écologie... et le nôtre - Luc Ferry
 - La vulgarisation scientifique est-elle un échec ? - Étienne Klein
 - Les trois utopies européennes - Francis Wolff
 - L'avenir des Juifs français - Haïm Korsia
 - Comment faire face à la pénurie et à la hausse des prix des matières premières ?
Philippe Chalmin
 - Changement climatique : comprendre et agir - Christian de Perthuis
 - L'avenir du féminisme - Caroline Fourest

- Le ressentiment contemporain menace-t-il la Démocratie ? - Cynthia Fleury
- Les nouvelles lignes d'affrontement dans un monde numérisé : l'ère des frontières.com - Nicolas Arpagian
- Comment manager la génération Z ? - Pascal Broquard
- Les dangers du « wokisme » - Jean-François Braunstein
- La dépression, mal du siècle ? - Hugo Bottemanne
- L'avenir du posthumanisme ou les limites de l'humain - Jean-Michel Besnier
- Transitions et conséquences : Les transitions juvéniles et la responsabilité des adultes - Claude Habib
- Devenir transclasse : comment échapper aux destins déjà écrits ? - Chantal Jaquet
- Re-considérons le travail - Sophie Thiéry
- La droite en France - David Lisnard
- Le Moyen-Orient en 2050 - Jean-Pierre Filiu
- L'économie du bonheur - La croissance rend-elle les individus heureux ? - Claudia Senik
- L'énergie en 2050 - Marc Fontecave
- La spiritualité en 2050 - Frédéric Lenoir
- L'Asie en 2050 - Valérie Niquet
- Choc démographique et choc des empires. Quel monde en 2050 ? - Bruno Tertras
- Les dangers de la morale, une approche neurocomportementale - Jean Decety

Les Déjeuners / Dîners de l'Institut Diderot

- La Prospective, de demain à aujourd'hui - Nathalie Kosciusko-Morizet
- Politique de santé : répondre aux défis de demain - Claude Evin
- La réforme de la santé aux États-Unis : quels enseignements pour l'assurance maladie française ? - Victor Rodwin
- La question du médicament - Philippe Even
- La décision en droit de santé - Didier Truchet
- Le corps ce grand oublié de la parité - Claudine Junier
- Des guerres à venir ? - Philippe Fabry
- Les traitements de la maladie de Parkinson - Alim-Louis Benabib
- La souveraineté numérique - Pierre Bellanger
- Le Brexit et maintenant - Pierre Sellal
- Les Jeux paralympiques de Paris 2024 : une opportunité de santé publique ?
Pr François Genet & Jean Minier - Texte écrit en collaboration avec Philippe Fourny
- L'intelligence artificielle n'existe pas - Luc Julia
- Cyber : quelle(s) stratégie(s) face à l'explosion des menaces ?
Jean-Louis Gergorin & Léo Issac-Dognin
- La puissance publique face aux risques - François Vilnet & Patrick Thourot
- La guerre des métaux rares - La face cachée de la transition énergétique
et numérique - Guillaume Pitron
- Comment réinventer les relations franco-russes ? - Alexandre Orlov
- La république est-elle menacée par le séparatisme ? - Bernard Rougier
- La révolution numérique met-elle en péril notre civilisation ? - Gérald Bronner
- Comment gouverner un peuple-roi ? - Pierre-Henri Tavoillot
- L'eau enjeu stratégique et sécuritaire - Franck Galland
- Autorité un « enjeu pluriel » pour la présidentielle 2022 ? - Thibault de Montbrial
- Manifeste contre le terrorisme islamiste - Chems-eddine Hafiz
- Reconquérir la souveraineté numérique
Matthieu Bourgeois & Bernard de Courrèges d'Ustou
- Le sondage d'opinion : outil de la démocratie ou manipulation de l'opinion ? Alexandre Dézé
- Le capitalisme contre les inégalités - Yann Coatanlem
- Franchir les limites : transitions, transgressions, hybridations - Claudine Cohen
- Migrations, un équilibre mondial à inventer - Catherine Withol de Wenden

- Insécurité alimentaire et changement climatique : les solutions apportées par les biotechnologies végétales - Georges Freyssinet
- L'avenir de la gauche française - Renaud Dely

Les Notes de l'Institut Diderot

- L'euthanasie, à travers le cas de Vincent Humbert - Emmanuel Halais
- Le futur de la procréation - Pascal Nouvel
- La République à l'épreuve du communautarisme - Eric Keslassy
- Proposition pour la Chine - Pierre-Louis Ménard
- L'habitat en utopie - Thierry Paquot
- Une Assemblée nationale plus représentative - Eric Keslassy
- Où va l'Égypte ? - Ismaïl Serageldin
- Sur le service civique - Jean-Pierre Gualazzi
- La recherche en France et en Allemagne - Michèle Vallenthini
- Le fanatisme - Texte d'Alexandre Deleyre présenté par Dominique Lecourt
- De l'antisémitisme en France - Eric Keslassy
- Je suis Charlie. Un an après... - Patrick Autréaux
- Attachement, trauma et résilience - Boris Cyrulnik
- La droite est-elle prête pour 2017 ? - Alexis Feertchak
- Réinventer le travail sans l'emploi - Ariel Kyrrou
- Crise de l'École française - Jean-Hugues Barthélémy
- À propos du revenu universel - Alexis Feertchak & Gaspard Koenig
- Une Assemblée nationale plus représentative - *Mandature 2017-2022* - Eric Keslassy
- L'avenir de notre modèle social français - Jacky Bontems & Aude de Castet
- Handicap et République - Pierre Gallix
- Réflexions sur la recherche française... - Raymond Piccoli
- Le système de santé privé en Espagne : quels enseignements pour la France ? Didier Bazzocchi & Arnaud Chneiweiss
- Le maquis des aides sociales - Jean-Pierre Gualazzi
- Réformer les retraites, c'est transformer la société - Jacky Bontems & Aude de Castet
- Vers un droit du travail 3.0 - Nicolas Dulac
- L'assurance santé privée en Allemagne : quels enseignements pour la France ? Arnaud Chneiweiss & Nadia Desmaris
- Repenser l'habitat. Quelles solidarités pour relever le défi du logement dans une société de la longévité ? - Jacky Bontems & Aude de Castet
- De la nation universelle au territoire-monde - L'avenir de la République dans une crise globale et totale - Marc Soléry
- L'intelligence économique - Dominique Fonvielle
- Pour un Code de l'enfance - Arnaud de Belenet
- Les écoles de production - Agnès Pannier-Runacher
- L'intelligence artificielle au travail - Nicolas Dulac Gérardot
- Une Assemblée nationale plus représentative ? - *Mandature 2022-2027* - Eric Keslassy
- L'homme politique face aux diktats de la com - François Belley
- Santé - Évolutions mondiales, problèmes français - Jean de Kervasdoué

Les Colloques de l'Institut Diderot

- L'avenir du progrès
- Les 18-24 ans et l'avenir de la politique
- L'avenir de l'Afrique
- Les nouvelles stratégies de prévention pour vivre et vieillir en bonne santé

La vieillesse en 2050 : défis et révolutions

Le vieillissement est l'un des plus grands défis de notre époque, car il est étroitement lié aux principales pathologies chroniques responsables de la morbidité et de la mortalité dans le monde. Grâce aux avancées scientifiques, il est désormais possible de comprendre les mécanismes biologiques du vieillissement et d'intervenir pour ralentir, voire inverser ses effets. Ce texte synthétique explore différents aspects que sont la révolution démographique que représente l'allongement de la vie humaine, les impacts du vieillissement sur la santé publique, les solutions médicales et préventives disponibles, ainsi que les stratégies émergentes pour que cette étape de la vie ne soit plus un naufrage mais un futur désirable.

Jean-Marc LEMAITRE



Directeur de recherche à l'Inserm, co-directeur de l'Institut de médecine régénératrice et biothérapies de Montpellier, il est l'auteur de « Guérir la vieillesse » (Humensciences, 2022) et de « Décider de son âge » (2024). Les dernières découvertes scientifiques pour rester jeune plus longtemps.

