



LES TRANSVERSALES SANTÉ
de Paris Innovation
en association avec Medicen Paris Region

SYNTHESE

→ L'allongement de la vie : vers le « bien vieillir » ?

Mardi 12 février 2008
18h30 – 21h
Paris Développement, Bourse du commerce

Intervenants :

Anne-Marie GUILLEMARD, Université Paris Descartes, Centre d'étude des mouvements sociaux (CEMS), Ecole des hautes études en sciences sociales (EHESS), Paris

Jean MARIANI, UMR 7102 « Neurobiologie des processus adaptatifs », Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris, coordinateur du Pôle « Allongement de la vie » de l'hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine.

Hervé TRICOIRE, Institut Jacques Monod, Université Paris Diderot, Paris

Vincent MOULY, Institut de Myologie, unité mixte de recherche Inserm - Université Pierre et Marie Curie, UMR S 787, Paris

Grand Témoin : **Etienne Emile BAULIEU**

Professeur des Universités, Inserm U.788, le Kremlin-Bicêtre, fondateur de la société Mapreg.

Grâce aux progrès de l'hygiène de vie et de la médecine, l'homme gagne un an de vie tous les quatre ans dans les pays industrialisés. Mais c'est au prix de pathologies dégénératives dont la fréquence croît parallèlement à l'allongement de la vie. Cette transversale proposait quelques illustrations de recherches destinées à nous permettre de « bien vieillir ».

Vers une politique des parcours de vie

Anne-Marie GUILLEMARD

Université Paris Descartes, Centre d'étude des mouvements sociaux (CEMS), Ecole des hautes études en sciences sociales (EHESS), Paris
Anne-Marie.Guillemard@ehess.fr

Contrairement aux idées reçues, le problème de financement des retraites que connaît notre pays n'est pas une conséquence fatale du vieillissement des populations. Le vieillissement et l'allongement de la vie représentent non une fatalité, mais au contraire une chance et une opportunité pour développer une autre gestion des âges. Le problème des transferts sociaux vers les retraites provient en réalité de politiques publiques de l'emploi qui ont procédé et procèdent encore par segmentation de groupes d'âges, c'est-à-dire qui sont différenciées selon l'âge pour ce qui concerne le travail.

La discrimination des seniors

Le problème du financement des retraites vient notamment de ce que nous n'avons pas su maintenir en emploi les salariés seniors, âgés de plus de 50 ans. En France, en effet, nous avons précipité les sorties précoces du marché du travail. Les enquêtes menées dans les entreprises montrent que l'âge de 45 ans est le seuil à partir duquel la plupart d'entre elles hésitent à former et à promouvoir ; après 45 ans, on devient donc « demi-vieux ». Entre 55 et 64 ans, il n'y a plus qu'une personne sur trois en emploi (37,5 %), et 10 % seulement après 60 ans. Ainsi, l'âge médian de sortie du travail est de 58 ans en France, alors qu'il est de 64 ans en Suède et 68 ans au Japon.

Selon l'OCDE, en 1960, un Français passait en moyenne cinquante ans au travail sur les soixante-huit ans de son existence, soit plus de 70 % ; en 1995, il n'y passait plus que la moitié de sa vie (trente-huit années sur soixante-seize). Ce paradoxe se traduit par un sérieux problème de transferts sociaux vers les retraites, mais aussi de compétitivité économique.

Préjugés sociaux

Que faire pour changer cela ? Déclarer les gens trop vieux pour travailler tient en fait à une construction sociale, à une conception sociale des temps de vie. Ce n'est pas par nature que les gens sont « vieux », peu adaptables, réticents au changement, que leurs connaissances sont obsolètes ; ils ne deviennent vieux que parce qu'on les sort de l'activité professionnelle, qu'on les « inactive » en raisons de ces préjugés. Faire face au défi de l'allongement de la vie passe donc par une politique qui ne soit plus discriminatoire en fonction de l'âge, qui soit neutre au plan de l'âge. (Notons d'ailleurs que les jeunes sont aussi victimes de cette discrimination pour l'accès à l'emploi en France).

Il importe de changer radicalement nos manières de penser et de gérer les âges et les temps sociaux, en raisonnant non plus en termes de groupes d'âge mais de « parcours de vie ». Un exemple d'une telle politique serait une politique de formation qui soit répartie sur l'ensemble du parcours professionnel et non plus concentrée sur le début de la carrière. La « flexisécurité », la « sécurisation des parcours », les politiques de santé publique visant à la prévention continue des incapacités professionnelles iraient aussi dans ce sens. Elles tendraient toutes à favoriser un allongement de la période d'activité professionnelle tout en rendant le travail « soutenable ». L'avenir passe par des politiques sociales du cours de la vie.

Pour en savoir plus

A.M. Guillemard (2003) *L'âge de l'emploi : Les sociétés à l'épreuve du vieillissement*, Armand Colin, 282 p.

[A.M. Guillemard, A. Jolivet \(2006\) *De l'emploi des seniors à la gestion des âges*, La Documentation française, 2006, 111 p.](#)

Nos sponsors



Un pôle « Allongement de la vie » à l'hôpital Charles Foix d'Ivry-sur-Seine

Jean MARIANI

UMR 7102 « Neurobiologie des processus adaptatifs », Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris, coordinateur du Pôle « Allongement de la vie » de l'hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine

jean.mariani@upmc.fr

Anne-Marie Guillemard critiquait les politiques segmentées par groupes d'âges. Or les recherches sur la longévité et le vieillissement sont, elles aussi, traditionnellement segmentées, en l'occurrence par organe ou spécialités médicales. Toutefois, un individu n'est pas un simple « sac d'organes » ; c'est un organisme complexe dans lequel les différents tissus et organes interagissent sous le contrôle de systèmes de régulation.

L'interdisciplinarité au rendez-vous

Il existe donc naturellement une dimension transversale aux recherches sur la longévité et le vieillissement. Cette dimension commence à émerger. Le CNRS vient ainsi de publier un programme interdisciplinaire incitatif sur ce thème, avec malheureusement un financement limité (1).

La nécessité d'une démarche pluridisciplinaire des recherches sur la longévité et le vieillissement nous a amené à proposer la création d'un pôle de recherches sur un site dédié de l'hôpital Charles Foix, à Ivry-sur-Seine (Val-de-Marne). Son ouverture est programmée, pour ses premières réalisations, en 2009.

Avec 895 lits et places, 176 médecins, biologistes et odontologistes, un plateau technique complet, des consultations spécialisées, l'hôpital Charles Foix est une référence en Europe pour la prise en charge des pathologies de la vieillesse, un des endroits fondateurs de la gérontologie en France, y compris pour la formation (DESC et capacité en gériatrie d'Ile-de-France, six diplômes universitaires de l'université Pierre et Marie Curie). Il comprend un centre de recherche en gériatrie pour les essais thérapeutiques, et une unité pilote d'onco-gériatrie de l'Institut national du cancer.

Le futur pôle Allongement de la vie vise à atteindre trois objectifs : développer la recherche fondamentale et expérimentale sur le vieillissement et la longévité ; développer la recherche clinique et translationnelle ; enfin être un pôle d'innovation, de valorisation technologique et de formation. Ces trois objectifs seront mis en œuvre dans trois bâtiments différents qui vont être construits ou rénovés sur le site.

Recherche d'amont et translationnelle

Le premier objectif sera celui du « Centre de recherche et de développement sur l'allongement de la vie », ou CRD. Il sera à la fois un centre de ressources pour les laboratoires académiques et industriels franciliens qui favorisera l'implantation de start-ups sur le site, et un centre de recherche doté d'un projet scientifique en neurobiologie du vieillissement, qui stimulera la formation à et par la recherche dans l'ensemble de la région Ile-de-France.

Le CRD comprendra sur une surface de 1 800 m² :

- Une animalerie de 30 000 rongeurs vieillissants, unique en Europe
- Une plateforme d'analyses fonctionnelles du système nerveux et du déclin éventuel de ces fonctions avec l'âge chez ces modèles animaux.

Nos sponsors



Le deuxième objectif, développer la recherche clinique et translationnelle, sera mis en œuvre par le « Centre de recherches translationnelles » (CRT), dans un second bâtiment. Le CRT cherchera à regrouper les forces cliniques et biologiques du site Charles Foix autour de quatre axes de recherche : Neurosciences, Neurotechnologies (NSNT) ; Cœur, Vaisseaux, Coagulation (CVC) ; Oncohématogériatrie (OHG) ; et Epidémiologie, Prévention, Thérapeutique (EPT). Les recherches du CRT seront renforcées en outre par des équipes de recherche publiques ou associatives recrutées sur appels d'offres ainsi que par la venue de la Fondation nationale de gérontologie ; il comprendra également une structure d'investigation médicale et technologique de type CIC qui développera un volet médicament, en oncologie notamment, et un volet de « géronto-technologies ».

Enfin, à plus long terme, le pôle constituera un site d'innovation technologique et de formation, grâce à un hôtel d'entreprises. Pour anticiper cet hôtel, plusieurs jeunes entreprises pourront venir auparavant au sein d'une plate-forme de biotechnologie « prototype ». Les sociétés Mapreg et Médialis Agéis, par exemple, ont déjà manifesté leur intérêt et Médialis est déjà partiellement sur le site.

Un financement mixte

Le projet structurant associant le CRD et le CRT est financé par les deux contrats de plan Etat Région (CPER) 2000-2006 et 2007-2013 (5,3 M€ et 11,1 M€). Il doit s'intégrer dans le pôle de compétitivité Medicen Paris Région et dans le NeRF (Neuropôle de Recherche Francilien).

La construction, à plus long terme, de l'hôtel d'entreprises sur des surfaces appartenant à l'AP-HP a été estimée à environ 11 millions d'euros. Deux à trois millions pourraient être apportés par les collectivités territoriales, et le reste par un partenariat public-privé (PPP) ou par des investisseurs de type Caisse des dépôts.

(1) Programme interdisciplinaire du CNRS « Longévité et Vieillesse » 2008
<http://www.cnrs.fr/prg/PIR/programmes/longevite/ao.htm>

Nos sponsors



Discussion

Le pôle Allongement de la vie intègre-t-il une dimension sciences humaines et sociales ?

J. Mariani

Absolument, nous tenons à cette dimension et des collaborations seront mises en place avec des équipes de laboratoires de SHS de la région.

Denis Requier, consultant

Des nouvelles formulations galéniques permettraient d'améliorer l'observance des traitements par les personnes âgées ? Est-ce un axe de recherches du pôle ?

J. Mariani

Le pôle ne sera pas en position de développer lui-même de nouvelles formulations de molécules. On peut imaginer pour cela des partenariats industriels. Sanofi Aventis, dont un des sites se trouve tout près, à Vitry-sur-Seine, a manifesté de l'intérêt pour notre projet. Plus globalement, la question des médicaments adaptés aux personnes âgées est un vrai problème, car le déficit de leur évaluation lors des essais thérapeutiques est criant.

François Piette (Hôpital Charles Foix, Service de médecine interne)

Effectivement, le chiffre qui frappe, c'est que les médicaments mis sur le marché sont consommés pour 30 % du volume par les plus de 70 ans. Or la part des plus de 70 ans dans les essais qui conduisent à la mise sur le marché n'est que de 3 % ! Nous sommes donc face à un déficit chronique d'informations sur les effets secondaires des médicaments chez les gens âgés, alors que l'on sait que les individus âgés répondent de façon très variable aux molécules.

En 1993, l'organe de régulation international sur l'utilisation des médicaments, l'ICH*, avait produit des lignes directrices, non contraignantes, afin d'informer les industriels sur les grands méthodologies à utiliser pour comprendre les effets des médicaments chez les sujets âgés. J'espère que la France, à l'occasion de sa prochaine présidence de l'Union européenne, va chercher à influencer l'agence européenne des médicaments (l'EMA) pour faire appliquer ces grands principes.

* *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

Y a-t-il des projets européens comparables au pôle Allongement de la vie d'Ivry ?

J. Mariani

A ma connaissance, le seul projet comparable, plus avancé que le nôtre, est celui que mène le Pr Thomas Kirkwood à l'Institute for Ageing and Health* de l'Université de Newcastle.*
<http://www.ncl.ac.uk/medi/research/gerontology/>

Travaillerez-vous aussi sur les solutions autres que pharmacologiques pour « bien vieillir ». Par exemple la lutte contre le stress fait-elle partie de vos thèmes de réflexion ?

J. Mariani

Je suis un biologiste assez fondamental, et j'ai appris à ne pas vouloir tout faire. Le projet Charles Foix est suffisamment ouvert pour que, par le biais des appels d'offres, nous puissions intégrer d'autres thématiques dès lors qu'elles seront jugées pertinentes. Notre politique vise à éviter deux écueils : tout définir à l'avance et, à l'inverse, laisser une trop grande flexibilité. Ce sont les équipes qui seront intégrées qui finalement détermineront, dans le cadre général prédéfini, les thématiques qui seront abordées. Le stress est une composante qui peut traverser toute une série d'études, par exemple ses effets sur la mémoire.

Nos sponsors



Cette thématique peut aussi relever de ce que j'ai appelé les géronto-technologies, des approches qui doivent obéir aux règles du questionnement scientifique. Il en est d'autres ; par exemple, il est avéré cliniquement que les techniques de gymnastique chinoise constituent un facteur de prévention des chutes chez le sujet âgé. Il serait intéressant d'en comprendre les bases neurobiologiques.

A.M. Guillemard

Le stress comporte également une dimension sociologique. C'est aussi une pathologie sociale, ce qui signifie que les remèdes sont non seulement individuels mais aussi collectifs. On peut ainsi imaginer des politiques publiques qui encourageraient les entreprises à la prévention du stress au travail afin de rendre le travail soutenable. Les populations vieillissantes sont particulièrement sensibles aux contraintes temporelles. Or il faut savoir qu'en France l'intensification du travail est forte par rapport à nos voisins européens.

J. Mariani

Je reviens sur un point que je n'ai pas tout à fait compris. Mme Guillemard, vous dites qu'il faut déségrémenter les politiques publiques et, en même temps, vous insistez sur certaines spécificités des populations vieillissantes. Comment mener une politique neutre au plan de l'âge tout en tenant compte de ces spécificités, de l'évolution en âge ?

A.M. Guillemard

Mon analyse porte sur l'emploi. Je n'ai pas dit qu'il fallait faire disparaître tout ciblage en faveur de certaines classes de population. Ce que je veux dire c'est qu'une politique déségrémentée de l'emploi, par exemple d'amélioration des conditions de travail, serait profitable à tous les âges. Elle permettrait ainsi de diminuer les troubles musculo-squelettiques parmi l'ensemble des groupes d'âges, de réduire le stress au travail et ses conséquences tout au long du parcours de vie.

Etienne-Emile BAULIEU

Professeur au Collège de France, Inserm U.788, le Kremlin-Bicêtre, président de l'Institut de la longévité et du vieillissement, fondateur de la société Mapreg.

Cette segmentation par l'âge me semble en effet dépassée, primitive. Avec l'allongement de la vie et les différences interindividuelles, le problème de la retraite et de son âge se pose aujourd'hui différemment. Il faut probablement laisser le libre choix à chacun. En décembre dernier, la principale conclusion d'une journée sur le vieillissement organisée à l'Académie des sciences a été que, médicalement parlant, le pire est l'arrêt de l'activité, mais pas seulement du travail. L'étude Paquid menée Bordeaux par l'équipe de Jean-François Dartigues montre de façon définitive que si l'on reste actif, quel qu'en soit le moyen, on vit plus longtemps et en meilleure santé.

Nos sponsors



Que nous apportent les modèles invertébrés ?

Hervé TRICOIRE,

Institut Jacques Monod, Université Paris Diderot, Paris
tricoire@ijm.jussieu.fr

Les modèles invertébrés, comme le nématode *Caenorhabditis elegans* et la mouche drosophile *Drosophila melanogaster*, peuvent nous aider non seulement à comprendre les mécanismes du vieillissement et de la longévité, mais aussi à tracer les pistes qui nous permettront de bénéficier d'un vieillissement amélioré, de « bien vieillir ».

Avantages et outils

Ces animaux ont plusieurs avantages par rapport aux modèles vertébrés. Leur temps de vie réduit tout d'abord. Le nématode vit 20 jours, la drosophile 53 jours, alors que la souris meurt au bout de 1 000 jours environ. Leur petite taille permet d'obtenir de grandes cohortes d'individus (plusieurs dizaines de milliers), et donc de disposer de bonnes statistiques. Leur génétique est élaborée, les séquences de leurs génomes connues et les possibilités d'analyse génomique puissantes. De plus, les principales voies de signalisation des invertébrés sont conservées chez les vertébrés, et il existe une certaine similarité de certaines organogénèses avec celles des mammifères.

Pour chacun de ces modèles, des outils permettent de manipuler des cibles biologiques. Chez le nématode, on peut inactiver l'expression de chaque gène du génome en lui faisant ingérer des bactéries exprimant un ARN double brin spécifique (ARNi). Chez la drosophile, il est possible de surexprimer ou d'inhiber le gène de son choix, dans un tissu donné et à un moment choisi.

Des enseignements importants

Les expériences menées depuis des années chez ces modèles et d'autres ont apporté plusieurs enseignements :

1. Il est possible de rallonger la durée de vie

Avec des conditions appropriées, certains nématodes meurent au bout de 180 jours, au lieu de 20 jours, soit en équivalent « temps humain » 500 ans. De plus ces nématodes restent en forme.

2. Le vieillissement n'est pas irréversible

Ce résultat a été obtenu chez la drosophile. Il est possible de ralentir le vieillissement par restriction calorique. Selon les travaux de Linda Partridge (University College London), la restriction calorique chez des mouches âgées ramène leur taux de mortalité à celui d'animaux plus jeunes en quelques jours.

3. Des systèmes hormonaux contrôlent le vieillissement à l'échelle de l'organisme.

Par exemple, dans notre laboratoire, nous avons montré que la diminution de la synthèse du récepteur d'une hormone stéroïde, l'ecdysone, provoquait un allongement de la vie moyen de 25 % environ. Cet effet dépend de la dose du récepteur : une petite réduction de l'expression du gène augmente la durée de vie, tandis qu'une trop forte réduction a l'effet inverse.

4. Il existe au moins trois voies universelles de modulation de la longévité, chez les invertébrés comme chez les vertébrés :

- La restriction calorique (levure, nématode, drosophile, vertébrés)
- La voie insuline (nématode, drosophile, vertébrés)
- la signalisation mitochondriale (levure, nématode, drosophile, vertébrés), un aspect encore mal compris.

Nos sponsors



Au total, en incluant ces trois grandes voies, le contrôle du vieillissement repose sur un grand nombre de gènes, plus de 150 gènes chez le nématode.

5. Cinquième enseignement : les invertébrés permettent de développer des modèles de pathologies humaines liées à l'âge.

Par exemple, des modèles de maladie d'Alzheimer et taupathies, de maladie de Parkinson et de maladies à expansion de poly Glu (Huntington, etc.) ont été mis à point. En mimant certains des mécanismes pathologiques, ces modèles sont utiles pour la recherche de molécules thérapeutiques.

La France à la traîne

Malgré ces différents atouts, les recherches sur les modèles invertébrés restent insuffisamment exploitées en France et reçoivent peu de soutien institutionnel et peu d'intérêt industriel. Toutefois, leur amélioration scientifique et technique se poursuit. Ainsi, les études génomiques de ces modèles permettent désormais de mettre au point des indicateurs quantitatifs *in vivo* du vieillissement, des biomarqueurs dont on ne dispose pas encore chez les vertébrés. Autre exemple, l'alimentation par capillaire permet d'envisager des criblages rapides et à grande échelle de molécules à visée thérapeutique. Ces nouvelles possibilités finiront peut-être, espérons-le, par convaincre les sceptiques.

Enrayer le déclin musculaire avec l'âge ?

Vincent MOULY,

Institut de Myologie, unité mixte de recherche Inserm - Université Pierre et Marie Curie, UMR S 787, Paris
mouly@ext.jussieu.fr

La principale manifestation du vieillissement musculaire, la fonte musculaire, commence dès l'âge de 30 ans et s'accélère après 65 ans. On entre alors très vite dans un cercle vicieux : la perte de masse musculaire rejaillit sur la force musculaire, d'où une moindre endurance pour les efforts soutenus et une diminution des activités enzymatiques musculaires. De même, la baisse de l'activité physique entraîne une décroissance de la prise alimentaire qui aboutit elle-même à une réduction de tous les systèmes hormonaux et, de là, à une accélération de la fonte musculaire.

De plus, le vieillissement hormonal, musculaire et osseux entraîne une augmentation de la fréquence de chute et donc des lésions musculaires, qui se traduit souvent par de longues hospitalisations, une perte de mobilité et un surcoût pour la société.

Les progéniteurs musculaires

Les cellules satellites du muscle sont les seules cellules capables de réparer physiologiquement les fibres lésées. La capacité régénérative dépend du nombre de ces progéniteurs et de leur capacité à proliférer. Or malheureusement, cette capacité est diminuée chez la personne âgée. D'une part, le nombre limité de cellules satellites diminue avec l'âge, d'un facteur 8 entre un jeune adulte (6,8 % du total des cellules du muscle) et une personne de 83 ans (0,8 %) ; d'autre part, la capacité de division de chaque progéniteur diminue aussi. Cet amoindrissement de la capacité des cellules à remplir une fonction est vérifiée dans la plupart des organes.

Peut-on estimer la capacité régénérative du muscle à un âge donné ? On commence à savoir le faire car la longueur des télomères des chromosomes des cellules satellites est un marqueur fiable du nombre de leurs divisions encore possibles, une sorte d'horloge interne. Par exemple, chez les patients atteints de dystrophies musculaires, qui constituent des modèles de vieillissement accéléré, les télomères des cellules satellites mesurés *in vivo* sont nettement plus courts que la normale.

Quels biomarqueurs ?

Nos sponsors



Ainsi, la mesure de ce paramètre a été réalisée chez des sportifs et chez des sédentaires. On constate que la pratique régulière du sport augmente le nombre de cellules satellites disponibles, la vascularisation et l'innervation, donc la capacité de réparation. Mais une pratique sportive intensive ou le dopage peut entraîner des lésions musculaires et donc une baisse du nombre de cellules progénitrices, employées à la régénération des zones lésées. Par ailleurs, le niveau d'exercice nécessaire pour maintenir la masse musculaire et la capacité régénérative varie selon les individus. S'il existe déjà quelques paramètres pour suivre le vieillissement régénératif (horloge portée par les télomères, nombre de cellules satellites, activité des enzymes), il est urgent de déterminer d'autres biomarqueurs (physiologie, protéomique, marqueurs moléculaires) qui contribueront à déterminer ce niveau individuel.

En conclusion, l'abord de la réparation tissulaire doit se faire en gardant en tête l'hétérogénéité des tissus. Certains tissus (sang, épithélium intestinal) sont caractérisés par un remplacement cellulaire important et un fort potentiel régénératif important ; d'autres, comme le foie et le muscle squelettique, par un remplacement cellulaire faible et un potentiel régénératif encore important ; d'autres enfin, comme le cœur et les tissus nerveux, par un remplacement naturel lent et un potentiel de régénération faible.

Projets de recherche

Les recherches actuelles sont axées sur le décryptage des voies de signalisation impliquées dans le vieillissement cellulaire et en situation normale, et sur les rôles de ces voies dans les pathologies présentant un vieillissement cellulaire accéléré : dystrophies myotoniques, laminopathies, autres dystrophies.

A l'Institut de myologie, nous travaillons sur la mise en évidence de biomarqueurs au cours du vieillissement cellulaire à l'aide d'approches de type protéomique (protéome, sécrétome) et par analyse de la dégradation protéique (protéasome, collaboration avec l'équipe de Bertrand Friguet, à l'UPMC)

En outre, suite à un appel d'offre européen, notre équipe est impliquée dans la constitution d'un réseau de 19 partenaires (France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Estonie, Finlande, Espagne) comprenant des physiologistes, des épidémiologistes, des biochimistes, des biologistes moléculaires et cellulaires, essentiellement centré sur la recherche chez l'homme, avec quelques modèles animaux. Ce réseau, baptisé MYOAGE, sera coordonné par Gillian Butler-Browne (Institut de myologie) pour un financement proposé de 12 millions d'euros.

Pour en savoir plus

<http://www.institut-myologie.org/>

Discussion

E.E. Baulieu

Est-il vrai que l'on perde 500 grammes de tissu sec par an à partir de 60 ans et qu'inversement on gagne une livre de tissu grasseux ?

V. Mouly

Oui, c'est vrai. C'est aussi le cas dans les dystrophies musculaires et même plus rapide encore. Ce phénomène n'est pas encore bien compris. On sait seulement qu'une cellule musculaire qui ne « sait plus quoi faire » peut se transformer en cellule grasseuse. De plus, en cas de lésion, si le muscle n'arrive pas à se réparer grâce à ses cellules satellites, le tissu grasseux a tendance à remplir les vides.

E.E. Baulieu

La restriction calorique peut-elle entraîner la diminution de la transformation des fibres musculaires en cellules grasseuses ?

Nos sponsors



V. Mouly

Chez le rat, oui. Chez l'homme on n'en sait rien. Des résultats d'études réalisées dans les pays scandinaves suggèrent qu'une alimentation équilibrée et limitée permet un maintien plus durable de la masse musculaire. Ils sont toutefois à prendre avec prudence car de nombreux facteurs interfèrent dans la conservation de la masse musculaire.

Patrizia d'Alessio, Aisa Therapeutics

Hervé Tricoire, les modèles invertébrés peuvent-ils servir à mimer les effets des régimes ? On commence en effet dans certains pays à prendre au sérieux l'approche nutraceutique dans le vieillissement.

H. Tricoire

Bien sûr, on peut mimer des régimes chez la drosophile ou chez le nématode. Cela étant, quand on compare des effets biologiques chez des organismes différents, il faut se méfier des spécificités : certaines actions qui marchent chez la drosophile ne fonctionnent rigoureusement pas chez une autre espèce, et inversement. Par exemple, les molécules qui agissent sur certains canaux ioniques sont tellement spécifiques qu'un effet observé chez la souris ne pourra jamais être réitéré chez la drosophile, même à haute dose.

Ces difficultés d'extrapolation à l'homme sont-elles à l'origine du manque de soutien institutionnel et industriel que vous évoquiez ?

H. Tricoire

Je ne crois pas. Il n'y a guère qu'en France que l'on ne prend pas les modèles invertébrés au sérieux. En Amérique du Nord, ils sont parfaitement intégrés aux recherches sur le vieillissement.

E.E. Baulieu

Aux Etats-Unis, les études sur le vieillissement et la longévité en tant que telles n'ont commencé à être sérieusement prises en considération que depuis la fin des années 1990. La différence avec l'Europe, c'est que le financement a été massif dès le démarrage des recherches.

L'Europe, et la France en particulier, manquent de perspicacité sur les conséquences socio-économiques d'une recherche peu développée dans ce domaine. On n'aime pas tellement l'âge en Europe, peut-être par peur de la mort.

Pourtant il reste tant à découvrir. Par exemple, il n'est pas exclu que la durée de vie absolue – actuellement de 122 ans dans l'espèce humaine – augmente, de même que la période de vie sans maladies mortelles.

H. Tricoire

Effectivement, des mutations qui prolongent la durée de vie chez le nématode retardent l'apparition des pathologies. Cela confirme le lien entre la possibilité de vivre longtemps et l'apparition plus tardive des maladies graves. Il paraît donc envisageable de rallonger la période de vie en bonne santé, de tendre au « bien vieillir ».

E.E. Baulieu

C'est déjà ce qui se passe actuellement pour certaines parties de l'organisme. Chez le nématode, on constate que le système nerveux vieillit très peu par rapport au système musculaire. Il semble que ce soit aussi le cas chez l'homme puisque nous conservons très longtemps de bonnes capacités cognitives. Chez la souris, nous avons démontré dans mon laboratoire que la stimulation cérébrale par un neurostéroïde administré à dose infime mais compensatoire du déficit dans l'hippocampe améliore la mémoire. A mon avis, la pilule de la mémoire existera un jour relativement proche.

J. Mariani

Peut-on même imaginer que certaines performances augmentent avec l'âge ?

Nos sponsors



H. Tricoire

Chez les modèles invertébrés, on ne constate que des déclin de performances que l'on peut seulement ralentir, par exemple par la restriction calorique.

V. Mouly

Chez l'homme, l'endurance musculaire peut être cultivée jusqu'à un âge avancé grâce à l'exercice. On n'ira pas jusqu'à retrouver des muscles de vingt ans mais on peut conserver une vitalité musculaire non négligeable.

Estelle Habert-Ortoli (Paris Innovation)

A propos des biomarqueurs, vous avez fait état de leur faible nombre dans les modèles musculaires. Pour les autres fonctions, peut-on considérer qu'il y a une bonne homologie des biomarqueurs entre les modèles invertébrés et l'homme ?

H. Tricoire

Quel que soit le modèle, pour être utiles, les biomarqueurs doivent être spécifiques des tissus puisque ceux-ci ne vieillissent pas à la même vitesse. Cela étant, l'homologie tissu à tissu entre espèces est très bonne pour les biomarqueurs que l'on a identifiés.

E.E. Baulieu

Sur les marqueurs génétiques, il faut toutefois rester conscient qu'un même gène ne donne pas forcément la même fonction d'une espèce à l'autre.

Bertrand Friguet (UPMC)

Les courbes d'allongement de la vie montrent que des nématodes ou des drosophiles ayant le même génotype et le même environnement meurent à des âges assez différents. Quel est alors le facteur déterminant dans la durée de vie, en sachant que c'est encore plus compliqué chez l'homme ?

H. Tricoire

Les différences interindividuelles de longévité tiennent à des aspects stochastiques. Chaque cellule est soumise à un fonctionnement aléatoire qui peut la conduire à la mort. Or chez une espèce qui possède seulement mille cellules, comme le nématode, et qui plus est dont les cellules ne se divisent plus (ces modèles sont en effet « post-mitotiques »), il est plus critique de perdre une cellule en comparaison d'espèces qui en comptent des millions ou des milliards.

V. Mouly

Pour comprendre l'allongement de la vie chez l'homme, il faut prendre en compte non seulement les changements au niveau cellulaire mais aussi les capacités de réparation de chaque organe. Or la réparation est très limitée chez la drosophile et inexistante chez le nématode. En effet, une espèce à durée de vie courte est confrontée à un petit nombre d'agressions et donc à des besoins de réparation limités. Inversement, une vie longue implique un plus grand nombre d'agressions et l'existence de mécanismes de réparation. C'est donc en jouant sur ces mécanismes que l'on pourra éventuellement influencer la durée de vie.

Nos sponsors



Prochaine Transversale Santé :

Les acides nucléiques comme outils thérapeutiques

Le 18 mars 2008 à 18h30
Medicen, 6 rue Alexandre Cabanel
Paris 15

[\[Inscription\]](#)

<http://www.parisdeveloppement.com/la-technopole-parisienne/3-poles-innovants/pole-sante/les-transversales-sante/inscription.html>

Nos sponsors

