

Instituts canadiens de recherche en santé du Canada–Institut du vieillissement : Profils

Le dividende de la longévité : Pourquoi investir dans la recherche fondamentale?

Huber R. Warner
College of Biological Sciences, University of Minnesota

Felipe Sierra
Division of Aging Biology, National Institute on Aging

Bien que beaucoup de la recherche actuelle sur les mécanismes biologiques du vieillissement se sert de la mort et la durée de la vie comme points de terminaison, la plupart des gérontologues sont d'accord que ceux-ci ne sont pas des marqueurs idéales pour un vieillissement sain. Ceux-ci sont utilisés parce que nous n'avons pas actuellement de bons biomarqueurs du vieillissement *en soi*, et vérifier l'âge biologique, en contraste avec l'âge chronologique, même dans les animaux de laboratoire, où nous pouvons diriger la recherche plus invasive, reste une tâche difficile. Par un *biomarqueur du vieillissement* nous entendons une mesure utile que les gérontologues pourraient utiliser pour prédire les années restantes qu'un individu pouvait anticiper, fondée sur cette mesure particulière ou des mesures comparables. L'Institut National de Aging (NIA) aux États-Unis a entrepris un programme de dix ans de 1988 à 1998 en une tentative afin d'identifier ces biomarqueurs chez les souris et rats, mais alors que de nombreux traits liés à l'âge ont été identifiés, un groupe spécifique de biomarqueurs du vieillissement n'était pas atteint (Sprott, 1999; Warner, 2004).

Un des avantages d'avoir une gamme de biomarqueurs serait de permettre la possibilité d'identifier des cibles sensibles pour l'évaluation des interventions possibles dans le processus de vieillissement. Bien que cela indique que l'un des objectifs de la recherche sur le vieillissement est tout simplement d'augmenter la durée de la vie humaine, cela ne fait pas partie du mandat du NIA à sa création par le Congrès américain en 1974. Au contraire, ce mandat a été, et est toujours, de mener des recherches sur les problèmes particuliers auxquels les adultes font face au fur et à mesure qu'ils vieillissent. Les problèmes principaux sont, bien entendu, le déclin du santé avec une sensibilité accrue aux maladies chroniques et potentiellement mortelles liées à l'âge, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, AVC (accident vasculaire cérébral) et certaines maladies neurodégénératives, ainsi que celles liées à l'âge de désactivation, conditions comme l'arthrite, l'ostéoporose et sarcopenia. Dans cet article celles-ci vont être appelés simplement maladies liées à l'âge.

En générale, les deux principales préoccupations des personnes âgées sont de maintenir les fonctions

Manuscript received: / manuscrit reçu : 16/07/09

Manuscript accepted: / manuscrit accepté : 27/08/09

La correspondance et les demandes de tirés-à-part doivent être adressées à : / Correspondence and requests for offprints should be sent to:

Huber R. Warner, Ph.D.
Associate Dean for Research
University of Minnesota
College of Biological Sciences
St. Paul, MN 55108
(warne033@umn.edu)

physiques et cognitives, et chacune des maladies ci-dessus contribue au déclin d'un ou tous les deux fonctions. Le vieillissement est un facteur de risque pour chacune de ces maladies, donc le défi central est à élucider comment l'âge contribue à leur apparition. Ainsi, il y a un besoin de déplacer la concentration de notre recherche sur la durée de vie à la recherche sur la durée de la santé, tandis que nous essayons de déterminer lesquels de la myriade de modifications liées à l'âge sont réellement facteurs de risque de maladie et lesquels sont simplement bénignes conséquences de l'âge, tels que les cheveux grisonnants. Un corollaire de ceci est que les individus varient de façon extraordinaire dans la façon dont ils vieillissent. Alors il faudra identifier les facteurs génétiques et environnementaux qui jouent un rôle dans l'étiologie de chaque maladie afin de comprendre pourquoi et comment l'âge est-il important.

Beaucoup de chercheurs assument qu'augmenter la durée de vie moyenne des humains aboutira aussi à une augmentation spectaculaire de l'incidence des maladies et d'invalidité (Gruenberg, 1977). Si la médecine moderne réussit à augmenter la durée de la vie sans un allongement concomitante dans la durée de la bonne santé, le résultat serait en effet une société de personnes malades et frêles avec une mauvaise qualité de vie. Cette combinaison – la vie plus longue, mais en mauvaise santé – ferait pression énorme sur l'économie en augmentant l'investissement nécessaire pour le prolongement des frais de la retraite, les soins médicaux et autres prestations de retraite. Une situation de ce genre s'est produite au cours du dernier siècle lorsque la durée de vie médiane aux États-Unis passa de 47 à 78 ans, et il y eu une augmentation dramatique de l'incidence des maladies chroniques et des handicaps rarement vu auparavant. Par exemple, la maladie d'Alzheimer n'a pas encore été décrite dans la littérature médicale jusqu'en 1907, mais actuellement il existe plus de 4 millions de personnes seulement aux États-Unis qui ont reçu un diagnostic avec la maladie. Donc l'hypothèse répandue a été qu'augmentant plus la durée de vie humaine conduirait en fait à une société de plus en plus fragile. Toutefois, ce n'est pas inévitable pour tout le monde dans une population; par exemple, Hitt, Young-Xu, Silver et Perls (1999) ont conclu que les centenaires étaient en fait sains pour la plupart de leurs vies, suivies d'un taux relativement rapide de déclin.

La plupart des efforts de la médecine moderne est concentrée sur la tâche de répondre et finalement vaincre chacune des grandes maladies dont notre population souffre. La personne âgée typique souffre de plusieurs maladies en parallèle; par conséquent, guérir l'un d'eux pourrait encore les laisser exposés aux ravages des autres. Bien que beaucoup de progrès ait été fait dans la compréhension et traitement de nombreuses maladies

liées à l'âge, on a estimé que guérir toutes les grandes maladies mortelles aura seulement un impact marginal sur la durée de vie médiane, généralement sur l'ordre de trois à six ans (Olshansky, Carnes, and Cassel, 1990). Même si toutes les grandes maladies mortelles seraient conquises, Miller (2002) a estimé que l'effet combiné serait inférieur pour l'homme à celui prévu en extrapolant aux humains les résultats d'un schéma thérapeutique de la restriction calorique pour les rongeurs. Ainsi, si les maladies cardiovasculaires pourraient être conquises afin que les êtres humains meurent rarement d'eux, beaucoup de gens bénéficieraient de plusieurs années supplémentaires de la vie utile, mais ces années supplémentaires pourraient être passées dans un état général de santé affaibli avec co-morbidités tandis que d'autres maladies liées à l'âge, telles que le diabète, surviennent. Par exemple, lorsque les maladies fatales majeures précédentes, des maladies infectieuses, ont été surmontés par de meilleurs soins médicaux, l'assainissement amélioré et le développement d'antibiotiques puissants, une conséquence involontaire était une fréquence accrue des maladies liées à l'âge précédemment moins courants.

Si nous acceptons que l'âge est un facteur de risque commun pour les maladies qui précèdent, ralentir le taux de vieillissement devrait entraîner un retard dans l'apparence de tous ou la plupart de ces maladies liées à l'âge, les conditions et les affections (Olshansky, Perry, Miller, and Butler, 2006). Si, au lieu d'aborder une maladie à la fois, comme si leurs étiologies étaient indépendantes, nous reconnaissons que des changements biologiques sont la cause principale des affections plus liées à l'âge, puis traiter les modifications biologiques qui contrôle le processus de vieillissement, ça serait beaucoup plus susceptible d'avoir des effets bénéfiques pour l'humanité (Miller, 2002). Il a été calculé que même une petite diminution dans la pente du taux de vieillissement pourrait entraîner une augmentation significative de la proportion de la vie passée dans un état sain, exempts de maladie; un délai de sept ans dans l'apparition de maladies majeures liées à l'âge pourrait entraîner une augmentation nette de 50 pour cent, basé sur le fait que le déclin lié à l'âge augmente exponentiellement avec l'âge, avec un temps doublé d'environ sept ans (Butler and Brody, 1995).

En ce moment un tel objectif semble potentiellement à portée de main dans un proche avenir fondé sur les résultats obtenus dans des modèles animaux. Dans la plupart des études sur l'animal où la santé générale a été évaluée dans des études d'extension de vie, durée de la santé est également étendue. Trois exemples incluent la fonction musculaire dans les nématodes mutantes âge-1 (Hemdon, Schmeissner, Dudaroneck et al., 2002) et l'incidence de cancer et la rétention de la mémoire chez les souris d'hormone de croissance-défectueux (Ikeno, Bronson, Hubbard et al., 2003; Kinney, Coschigano,

Kopchick et al., 2001). Toutefois, la plupart des études de longévité n'ont pas été accompagnées par des mesures de santé robuste, donc nous ne savons pas si l'extension de la vie s'est produite dans un état sain ou malade. L'exception majeure a été les études de restriction calorique de rongeurs, où une augmentation de 40 pour cent de la durée de vie a été bien documentée, accompagnée d'un retard dans l'apparition de nombreuses maladies liées à l'âge (Weindruch and Walford, 1988). Une étude très récente publiée (Colman, Anderson, Johnson et al., 2009) montre que c'est également le cas pour les singes rhésus avec restriction calorique.

Des études avec des modèles animaux ont maintenant démontré définitivement que la longévité peut être manipulée et augmentée non seulement par le régime alimentaire, mais aussi bien par les mutations et les produits pharmaceutiques (Harrison, Strong, Sharp et al., 2009; Warner, 2005). Si un effet similaire obtenu chez l'homme est loin d'être certain, bien qu'un essai clinique de six mois a montré qu'une réduction de 25 pour cent de l'apport calorique par des individus obèses réduit les niveaux de l'insuline jeûne, la température corporelle et ADN (Heilbronn, de Yonge, Frisard, 2006). Les primates qui sont soumis à restriction calorique non seulement présentent certains des changements physiologiques sains mêmes observés dans les rongeurs soumis à restriction calorique, mais Colman et coll. (2009) ont montré que CR [restriction calorique] également retarde l'apparition de nombreuses pathologies liées à l'âge, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'atrophie du cerveau, et augmente la survie. En extrapolant des études sur l'animales, donc, il semble au moins théoriquement possible de reporter l'ensemble des maladies liées à l'âge chez les humains, conduisant ainsi à une extension similaire de la durée de vie saine. Cet effet concomitant à divers niveaux a été appelé «le dividende de longévité.»

Le concept du dividende de la longévité fait référence à plus que la santé et le bien-être. Une préoccupation considérable des sociétés développées est l'impact potentiel économique de l'offensive imminente des maladies liées à l'âge et l'infirmité parmi les populations de plus en plus âgées, qui menace de détruire nos systèmes de retraites et de santé dans un avenir pas trop lointain (Vaupel and Loichinger, 2006). L'impact du dividende de la longévité expose que, en abordant les causes biologiques fondamentaux du vieillissement, les êtres humains pourraient mener des vie plus longues et plus utiles. Cela se traduirait en avantages économiques tangibles, car si les gens continuer à travailler plus longue, ils retireraient moins d'argent des fonds d'assurance-vieillesse et du système de santé. Ces conséquences économiques font partie du dividende, et ceux-ci ont été examinées en détail par Olshansky et coll. (2006).

Le plus grand obstacle à ce scénario un peu optimiste est que, en dépit de plus de 30 ans de recherche dans de nombreux pays sur le vieillissement, les gérontologues n'ont pas encore identifié les cibles les plus prometteuses afin d'intervenir pour ralentir le taux de vieillissement des êtres humains. Le subtil passage actuel de l'accent sur la durée des années à une nouvelle orientation sur la travée de la santé peut peut-être fournir le changement de paradigme qu'il faut pour ralentir le taux de vieillissement (Miller, 2009). Les meilleures cibles sont susceptibles d'être des processus qui touchent plusieurs tissus et sont essentiels au maintien de la fonction et de la quantité des cellules. Certains processus de base qui semblent plus susceptibles d'être pertinentes comprennent ceux qui peuvent :

- maintenir le nombre de cellules en protégeant les systèmes de remplacement de la cellule et la viabilité cellulaire,
- maintenir les systèmes de réponse de stress qui réduisent ou réparent les dégâts macromoléculaires causés à la fois par les agents toxiques endogènes (radicaux libres oxygénés) et exogènes (agents cancérigènes),
- contrôler les processus inflammatoires, et
- maintenir l'équilibre entre la production d'énergie, la reproduction et la biosynthèse (Sierra, 2009).

Si nous parvenons de retarder le vieillissement parmi les êtres humains, est-ce que de nouvelles maladies et pathologies apparaîtront? C'est sans doute possible, comme il s'est passé après l'élimination des maladies infectieuses comme la cause principale de décès dans les pays industrialisés. En général, tandis que les centenaires semblent mourir de la même gamme de causes que les individus plus jeunes, avec peut-être une incidence légèrement plus faible du cancer (Berzlanovich, Keil, Waldhoer et al., 2005), des autopsies ont montré que super-centenaires meurent avec un taux élevé de sénilité amyloïdose cardiaque (Leslie, 2008), une pathologie qui se produit rarement chez les plus jeunes. Ainsi, la prévalence des maladies rares pourrait augmenter à cause du prolongement considérable de la durée de la vie humaine. Néanmoins, même si seulement une moitié de la population humaine atteindra 100 ans, et puis sera touchée par ces mêmes maladies, nous aurions quand même, atteint l'objectif important de maintenir la santé dans ces vieux jusqu'au neuvième décennie. Ce serait une réalisation remarquable pour la médecine moderne.

References

- Berzlanovich, A.M., Keil, W., Waldhoer, T., Sim, E., Fasching, P. et Fazeny-Dorner, B. (2005). Do centenarians die healthy? An autopsy study. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 60A, 862-865.
- Butler, R.N., et Brody, J.A. (Eds.). (1995). *Delaying the onset of late-life dysfunction*. New York: Springer Publishing.

- Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C., Kastman, E.K., Kosmatka, K.J., Beasley, T.M., et al. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325, 201–204.
- Gruenberg, E.M. (1977). The failures of success. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 55, 3–24.
- Harrison, D.E., Strong, R., Sharp, Z.D., Nelson, J.F., Astle, C.M., Flurkey, K., et al. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* (in press).
- Heilbronn, L.K., de Jonge, L., Frisard, M.I., DeLaney, J.P., Larson-Meyer, D.E., Rood, J., et al. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals. *Journal of the American Medical Association*, 295, 1539–1548.
- Herndon, L.A., Schmeissner, P.J., Dudaroneck, J.M., Brown, P.A., Listner, K.M., Sakano, Y., et al. (2002). Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature*, 419, 808–814.
- Hitt, R., Young-Xu, Y., Silver, M., et Perls, T. (1999). Centenarians: The older you get, the healthier you have been. *Lancet*, 354, 652.
- Ikeno, Y., Bronson, R.T., Hubbard, G.B., Lee, S. et Bartke, A. (2003). Delayed occurrence of fatal neoplastic diseases in Ames dwarf mice: Correlation to extended longevity. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 58A, 291–296.
- Kinney, B.A., Coschigano, K.T., Kopchick, J.J., Steger, R.W. et Bartke, A. (2001). Evidence that age-related decline in memory retention is delayed in hormone resistant GH-R-KO (Laron) mice. *Physiology et Behavior*, 72, 653–660.
- Lane, M.R., Ingram, D.K., et Roth, G.S. (1999). Nutritional modulation of aging in nonhuman primates. *Journal of Nutritional, Health et Aging*, 3, 69–76.
- Leslie, M. (2008). Searching for the secrets of the super old. *Science*, 321, 1764–1765.
- Miller, R.A. (2002). Extending life: Scientific prospects and political obstacles. *Milbank Quarterly*, 80, 155–174.
- Miller, R.A. (2009). “Dividends” from aging research—Can biogerontologists, at long last, find something useful to do? *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 64A, 157–160.
- Olshansky, J., Carnes, B.A., et Cassel, C. (1990). In search of Methuselah: Estimating the upper limits to human longevity. *Science*, 250, 634–640.
- Olshansky, J., Perry, D., Miller, R.A., et Butler, R.N. (2006). In pursuit of the longevity dividend. *Scientist*, 20, 28–36.
- Sierra, F. (2009). Biology of aging summit report. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 64A, 155–156.
- Sprott, R.L. (1999). Biomarkers of aging. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 54A, B464–B465.
- Vaupel, J.W., et Loichinger, E. (2006). Redistributing work in aging Europe. *Science*, 312, 1911–1913.
- Warner, H.R. (2004). Current status of efforts to measure and modulate the biological rate of aging. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, 59A, 692–696.
- Warner, H.R. (2005). Longevity genes: From primitive organisms to humans. *Mechanisms Ageing Development*, 126, 235–242.
- Weindruch, R., et Walford, R.L. (1988). *The retardation of aging and disease by dietary restriction*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.