

Prévention et Longévité :

Construire le système de santé de demain

Prévention moderne et longévité, un alignement d'étoiles inédit.



Pr Fabrice DENIS

Institut ASTRIUM, Le Mans

fdenis@astrium.me



Définitions



- Vieillessement= phénomène dynamique, multifactoriel
- Reconnu par l'OMS en 2015 comme une maladie
- Anomalies cellulaires, moléculaires combinées → dégradation de fonctions cognitives, sensorielles, motrices
- Baisse des capacités intrinsèques de l'individu



Lutte contre le vieillissement... LA Prévention



➤ MALADIE (OMS) 1^{ère} cause... des maladies !

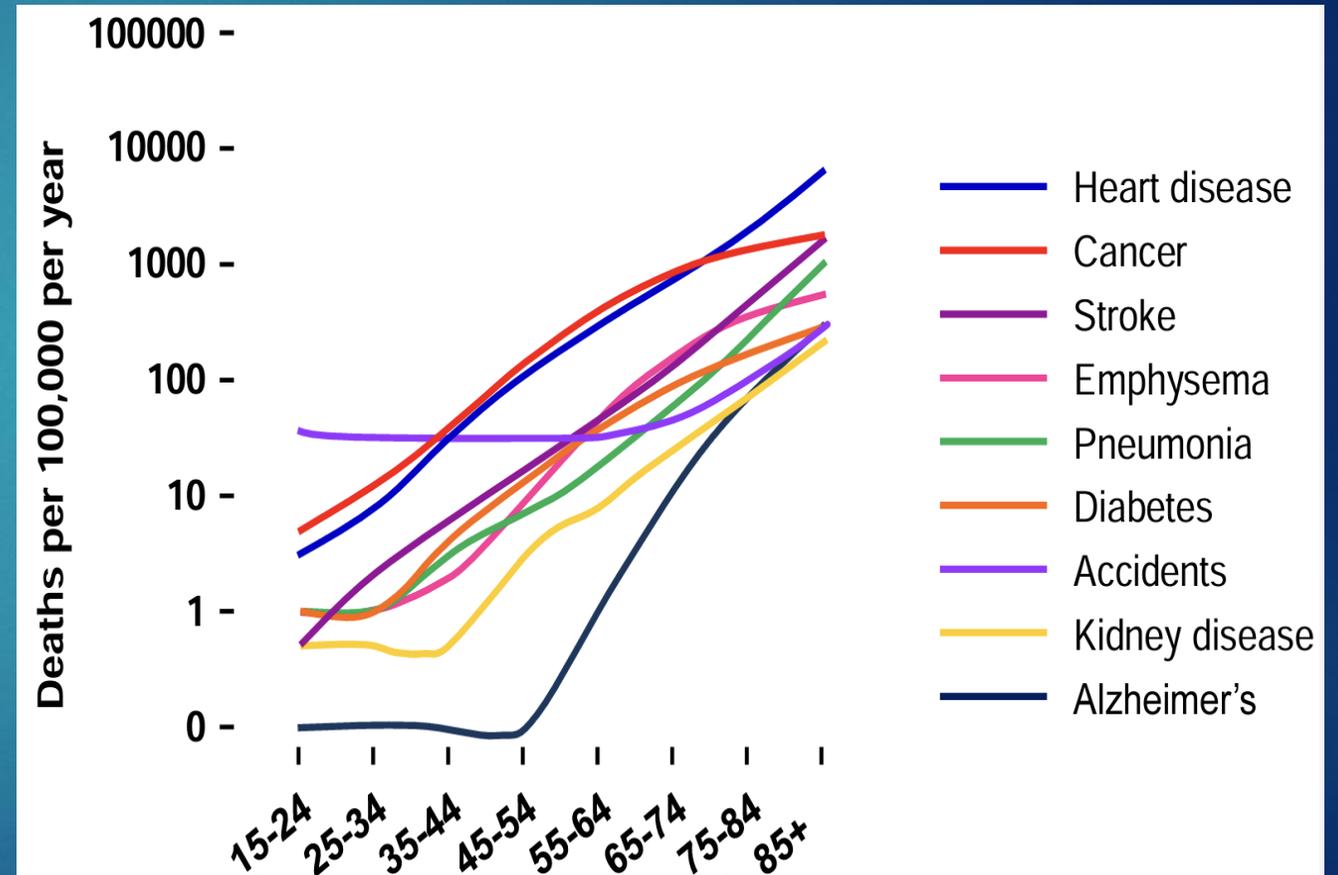
➤ Sont évitables:

➤ 40% des cancers

➤ 52% des maladies cardiovasculaires

➤ 75% des diabètes de type II

➤ Par la prévention Primaire



8 facteurs clés de longévité...



- Ne pas fumer
 - Activité physique régulière
 - Poids santé; BMI < 30
 - Régime équilibré, alcool < 5 verres / semaine
 - Sommeil sain (défini comme une moyenne de 7 à 9 heures par nuit)
 - Tension artérielle dans une fourchette saine : OPTIMAL $\leq 120/80$
 - Glycémie dans une fourchette saine
 - Cholestérol LDL dans une fourchette saine
- ➔ **+ 24 ans** d'espérance de vie à 40 ans vs ceux qui sont à 0/8...`
- ➔ **GRANDE RÉVERSIBILITÉ++++**



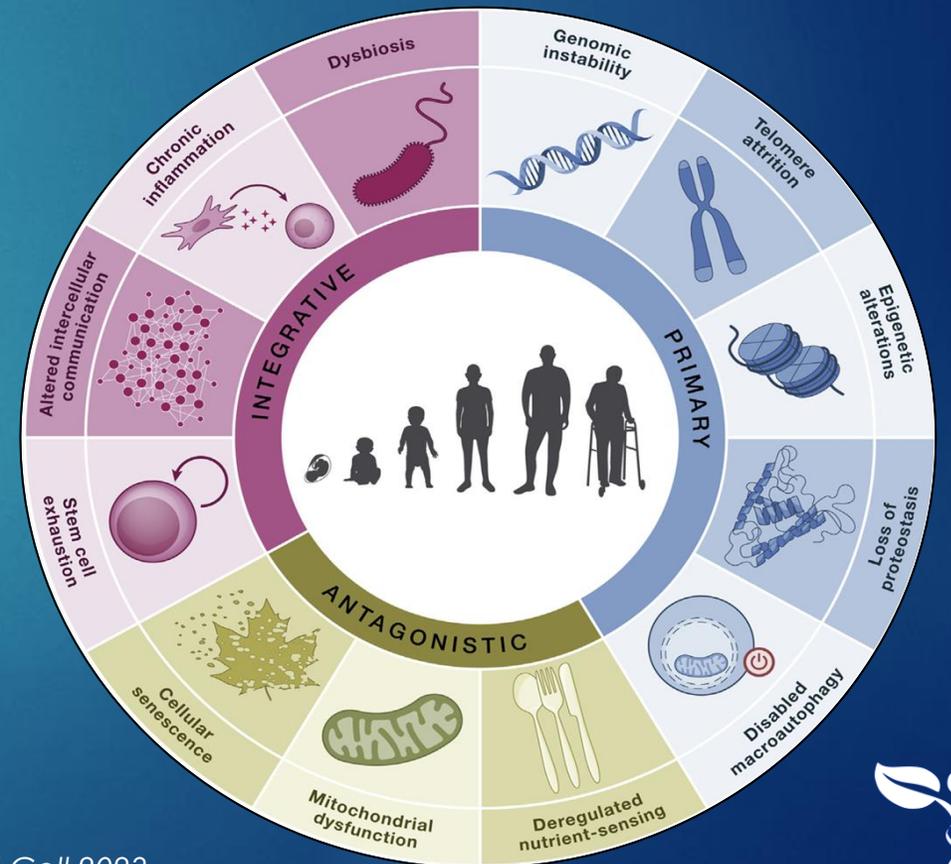


Nouvelles données biologiques



Vieillesse: les 12 points clés de la biologie (10 communs au Cancer)

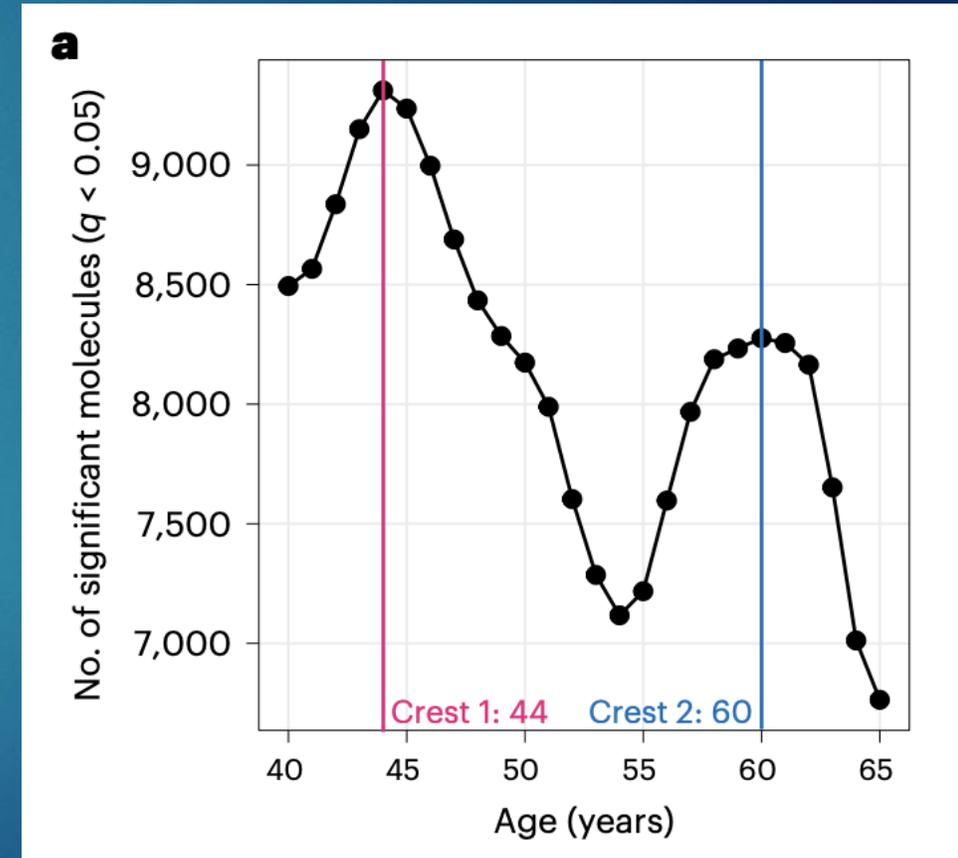
- instabilité génomique ADN cellulaire
- usure des télomères
- altérations épigénétiques (méthyl ADN, ARN non codant)
- perte de protéostase
- Autophagie désactivée
- détection des nutriments dérégulée
- dysfonctionnement mitochondrial
- sénescence cellulaire
- épuisement des cellules souches
- altération de la communication intercellulaire
- inflammation chronique
- dysbiose



Le vieillissement n'est pas linéaire



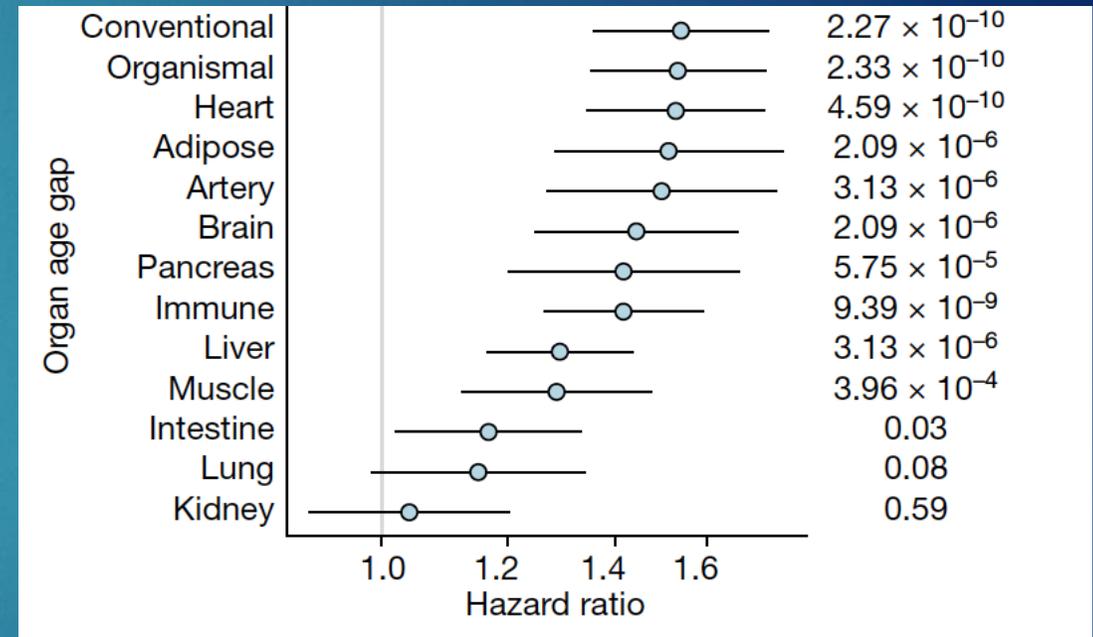
- ▶ Seulement 7% de protéines ont une évolution linéaire avec l'âge
- ▶ **Âge chronologique ne reflète pas le vieillissement...**
- ▶ 2 pics de transitions biologiques
- ▶ **44 ans**
 - ▶ Biologie vasculaire, métabolisme lipidique
- ▶ **et 60 ans**
 - ▶ Régulation immunitaire, métabolisme sucre, stress oxydatif
- ▶ Interventions à des moments plus précis ?



Horloge biologique d'organe



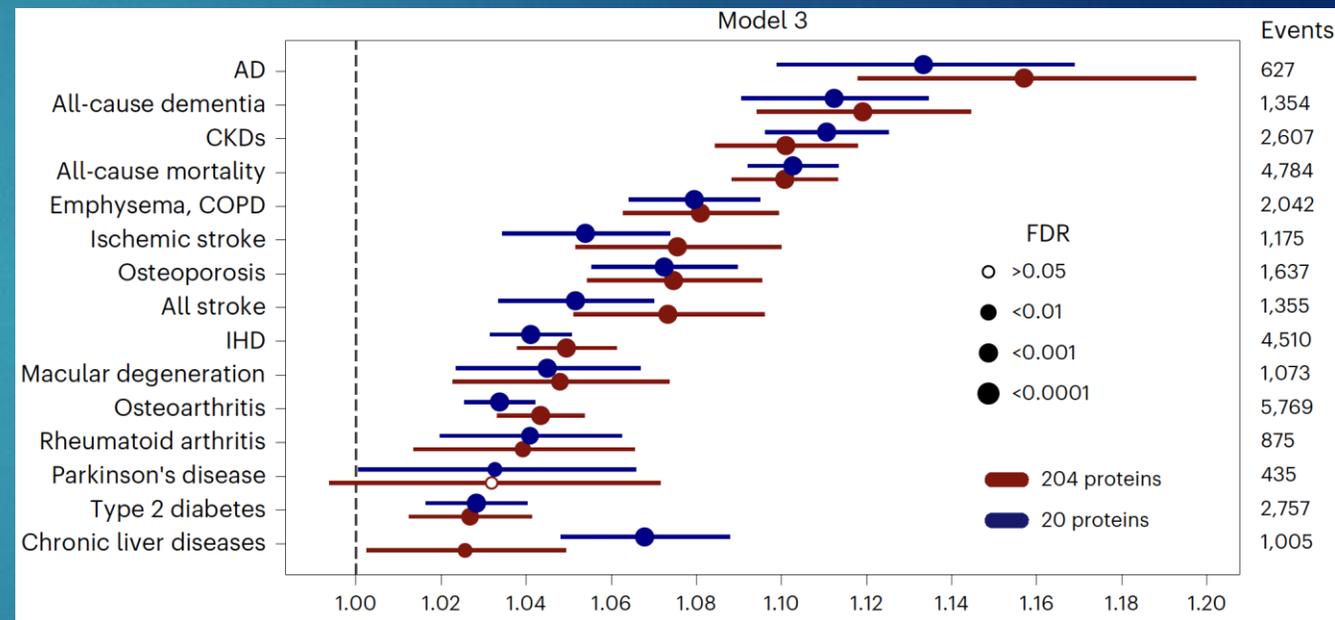
- ▶ **Vieillesse pas uniforme selon les organes**
- ▶ 20% de la population a 1 organe en vieillissement fortement accéléré
- ▶ 1,7% plusieurs organes
- ▶ Risque de mortalité 20 à 50 % plus élevé
- ▶ **Calcul de l'âge biologique permet évaluation sur période courte**



Horloges protéomiques



- ▶ 204 protéines circulantes associées à l'apparition future de 18 pathologies chroniques
- ▶ Associées à fragilité, cognition, altérations physiques: **âge protéomique**
- ▶ Dans 3 populations distinctes (UK, Chinoise et Finlandaises)



Synthèse des « âges »...



- Âge phénotypique
- Âge métabolique
- Âge tissulaire
- Âges vasculaires
- Âges épigénétiques
- Âges biologiques
- Âges fonctionnels

ÂGE OBJECTIF MEILLEUR REFLET DE LA SANTÉ QUE L'ÂGE CHRONOLOGIQUE

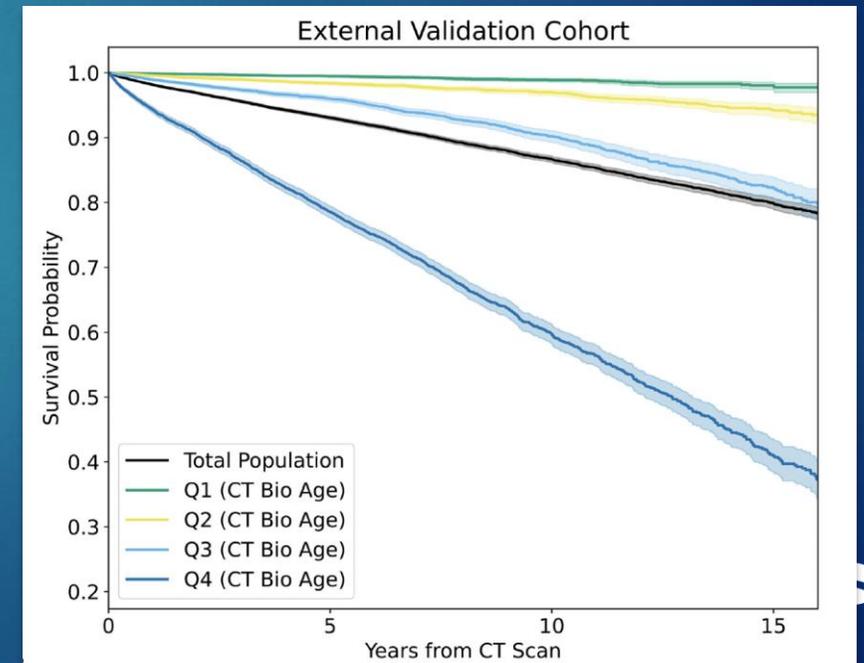
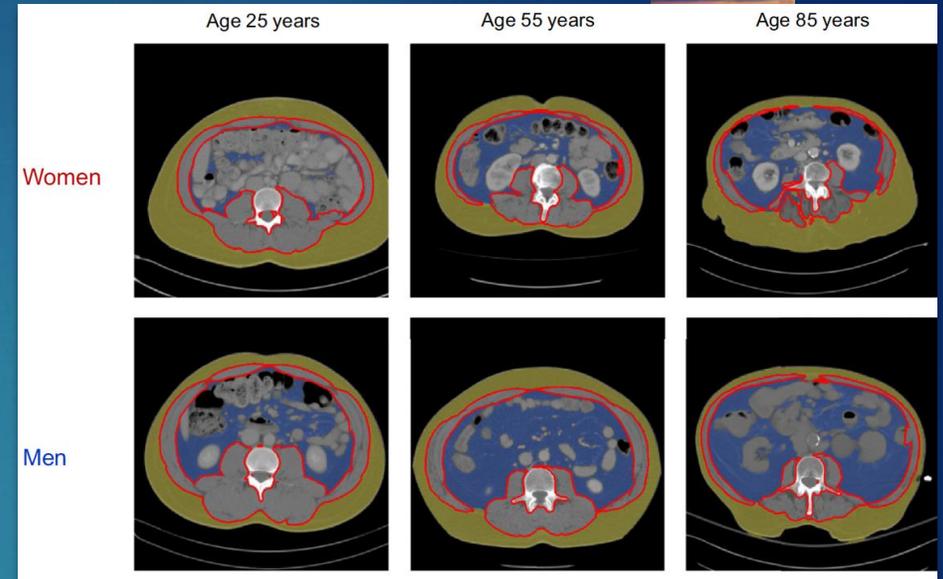
Âge OBJECTIF

- On cible ceux qui le nécessitent
- Permet l'évaluation des mesures de prévention/correction



Mesure de l'âge Métabolique par analyse de composition corporelle TDM

- ▶ Composition corporelle (liée à la longévité et aux maladies chroniques)
- ▶ **Le muscle**
 - ▶ empêche la prolifération tumorale
 - ▶ réduit le risque de maladies cardiovasculaires
 - ▶ protège du diabète et de l'insulinorésistance
- ▶ **Âge métabolique** par analyse de composition corporelle
- ▶ Évalue les risques de maladies cardiovasculaires, cancers, diabète...



*Pickhardt et al Nature Com 2024



Horloges épigénétiques



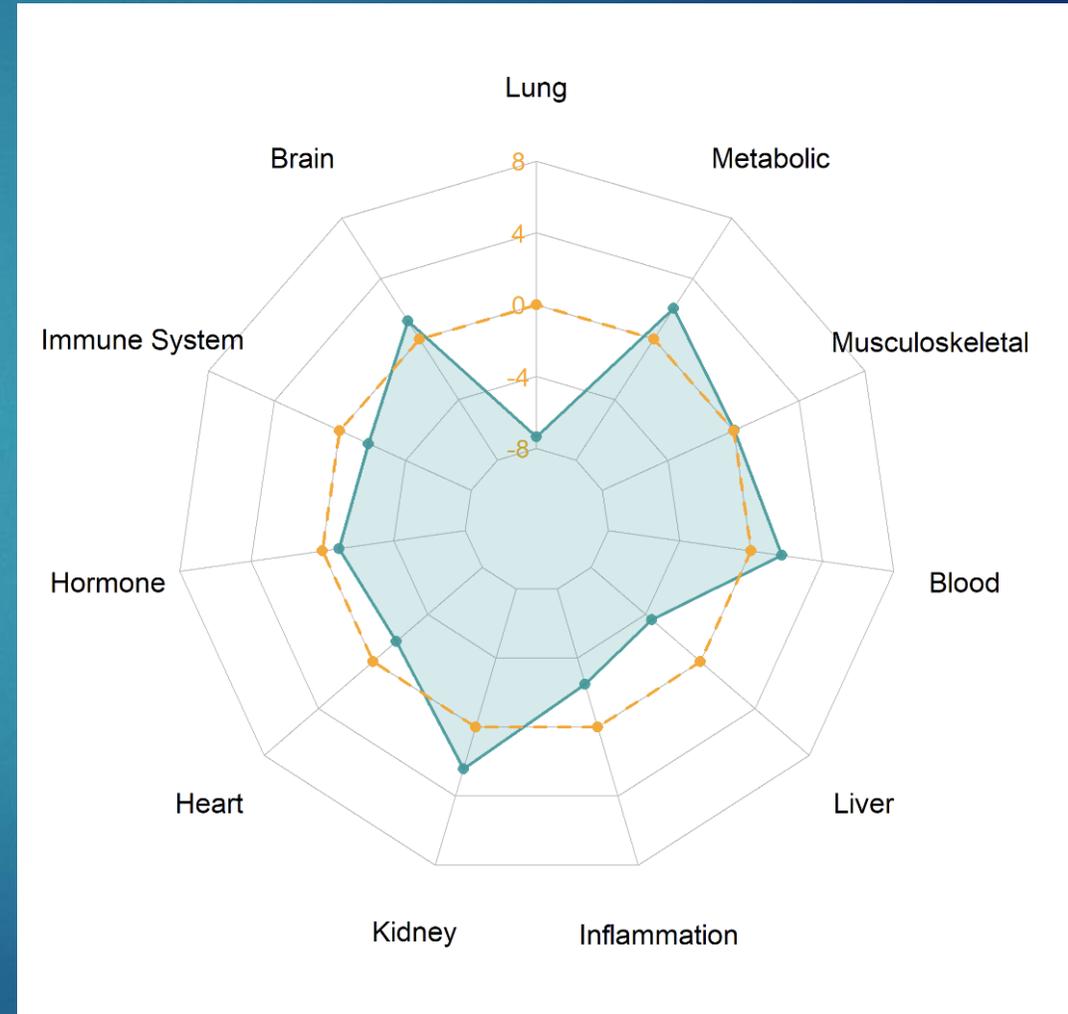
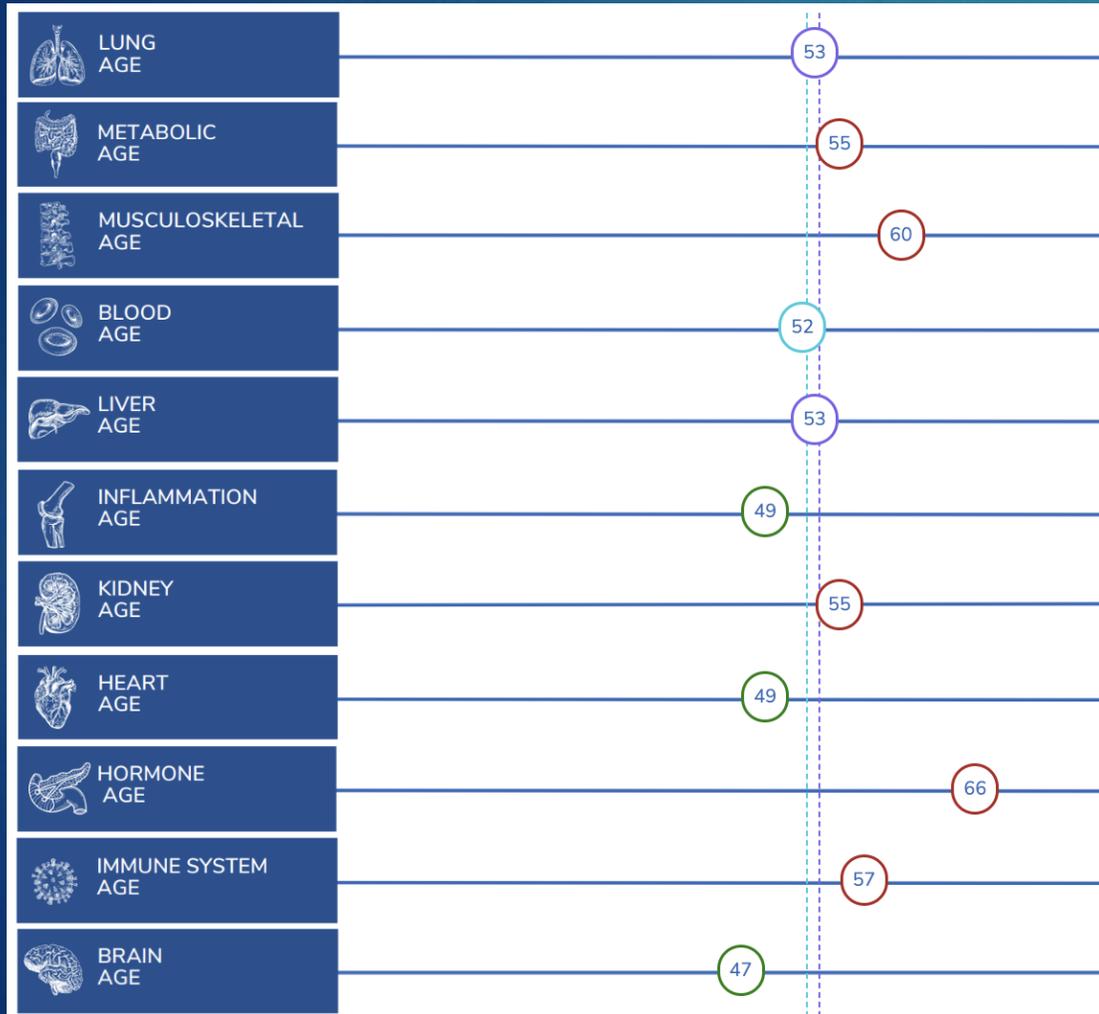
- ▶ Âge épigénétique
- ▶ 50% de nos gènes s'expriment selon mode de vie
- ▶ Mesure le rythme du vieillissement sur 1 an*
- ▶ Mesure des effets de thérapie en quelques mois
- ▶ Interprétation croisée avec autres mesures
- ▶ Fiabilité à améliorer (2-3 ans...)



Belsky et al. eLife 2022

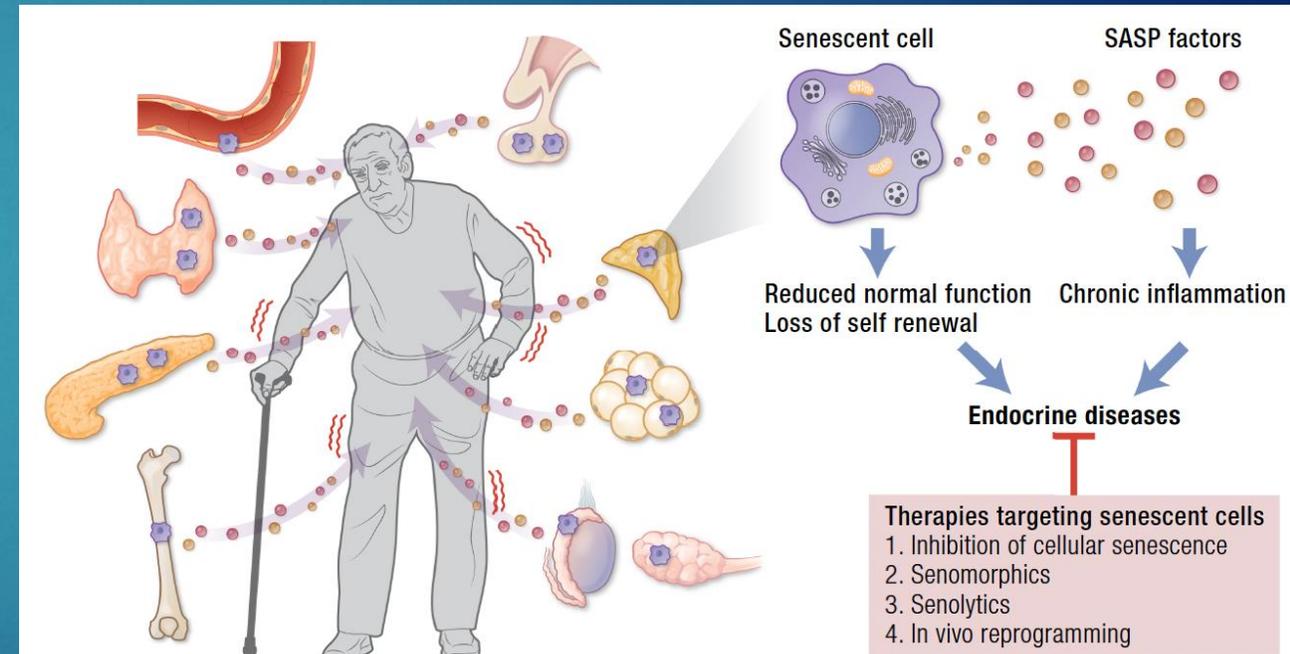


Mesure de l'âge polyomique



Les cellules sénescentes...

- ▶ Cellules dites « zombies » qui s'accumulent dans les tissus avec l'âge
- ▶ Bloquées en phase G1/S: prolifération stoppée et résistance à l'apoptose
- ▶ Perte de fonction cellulaire → tissulaire
- ▶ Sécrète des facteurs pro-inflammatoires
- ▶ Pas éliminées mais inflammation++
- ▶ Charge en cellules associée au vieillissement: mesurable





RYTHME ANNUEL DE VIEILLISSEMENT GLOBAL

-13%

HOMA

1,2

RISK CV 10 ANS

2,5%

RISK DC 10 ANS TDM

0,5%

**Âge
Télomère**

6

MESURES DIRECTES

AGE SCANNER	-10
AGE ARTERIEL	-4
AGE CORONAIRE	-3
AGE METABOLIQUE	-2
AGE PHENOTYPIQUE	-9
AGE FORCE MUSCULAIRE	-10
AGE EQUILIBRE	-9
AGE RESPIRATOIRE	-8

EPIGENOME GLOBAL (polyomic)

40	-6	
AGE PULMONAIRE	38	-8
AGE MUSCULO SQUELETIQUE	42	-4
AGE HEMATOLOGIQUE	45	-1
AGE FOIE	43	-3
AGE SYSTEME INFLAMMATOIRE	44	-2
AGE REINS	46	0
AGE COEUR	44	-2
AGE CERVEAU	43	-3

POINTS D'INTERET

HABITUDES DE VIE

- * RAS Alimentation saine
- * pas de tabac

PHENOTYPE EXAMEN CLINIQUE

- * Examen clinique RAS pas d'obésité
- *
- *

IMAGERIE

- Echo RAS
- TDM Sd jonction rein G

BIOLOGIE

- * RAS
- *
- * Métabolisme CYP2C19: Normal

QUALITE DE VIE

95

AUTRES, DEPISTAGES, VACCINS

- * RAS
- *

SYNTHESE

- *
- *

CONDUITE À TENIR:

- BILANS COMPLEMENTAIRES: *
- MESURES DIETETIQUES: *
- ACTIVITÉ PHYSIQUE: *
- PREVENTION D'ORGANE: *REIN
- AUTRES POINTS *
- TTT/GÉROPROTECTEURS:
- PROCHAIN BILAN

Freeform





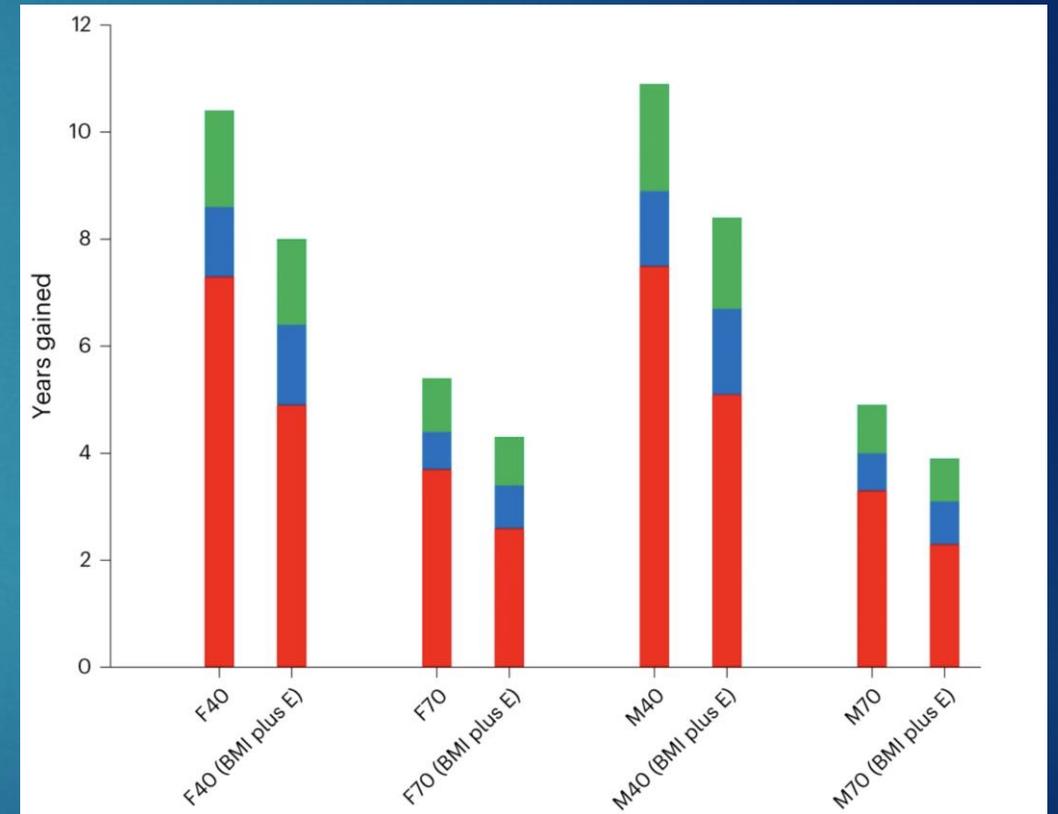
Les thérapies



Impact de la Nutrition sur la Longévité



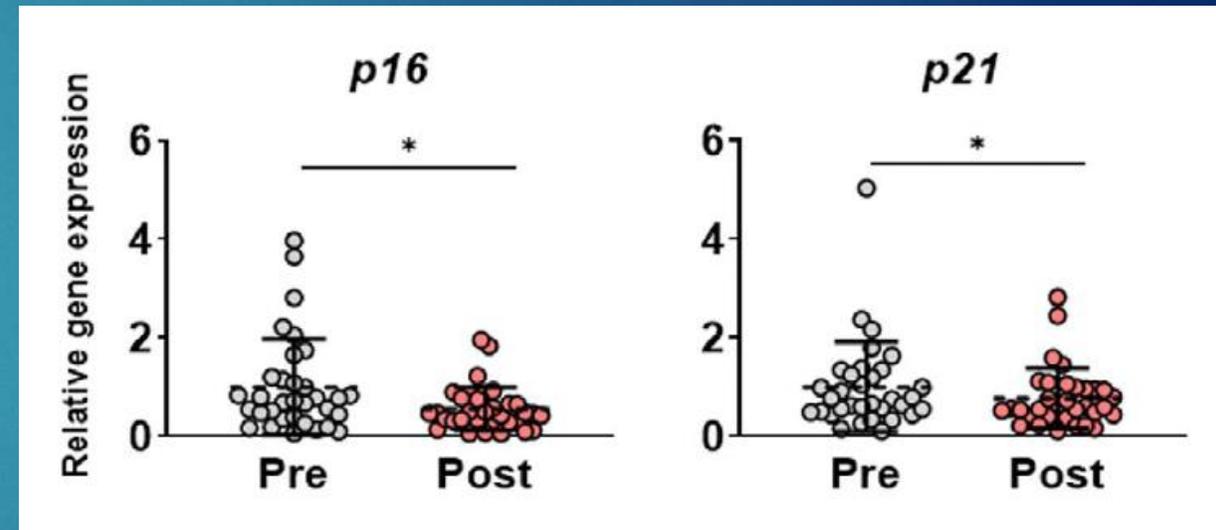
- **Jusqu'à 11 ans** de gain de longévité à 40 ans en modifiant l'alimentation
- **5 ans** si modification du régime alimentaire à 70 ans
- **Guérison possible** du prédiabète, de la MASH
- **...juste avec la nutrition**



Impact de l'Activité Physique...



- ▶ 3 heures par semaine pour tous ?
- ▶ NON, ça dépend+++
- ▶ Adaptation au phénotype de chacun+++
- ▶ Composition corporelle FONDAMENTALE
- ▶ Pas d'intérêt à faire 3h de musculation des bras par semaine si Graisse Viscérale élevée !
- ▶ APA réduit cellules sénescentes circulantes en 3 mois*
- ▶ Réduction potentielle à elle seule de 50% de mortalité à 6 ans**



*Englund et al Aging cell 2022

**Ekelund et al, BMJ 2019



Les thérapies médicamenteuses...



- ✓ instabilité génomique ADN cell et mitoch,
- ✓ usure des télomères,
- ✓ altérations épigénétiques (méthyl ADN)
- ✓ macroautophagie désactivée,
- ✓ détection des nutriments dérégulée,
- ✓ dysfonctionnement mitochondrial,
- ✓ **sénescence cellulaire,**
- ✓ épuisement des cellules souches,
- ✓ altération de la communication intercellulaire,
- ✓ inflammation chronique
- ✓ dysbiose.

inhibiteurs Farnesyl Transferase

allongement in vitro et in vivo par TA65 **RCT**, Metformine
alfa cétooglutarate **RCT**

nicotinamide RCT, Urolithin A **RCT**, Spermidine **RCT**

restriction calorique/ jeun intermittent, **RCT**

nicotinamide **RCT**, alfa cétooglutarate **RCT**, Metformine

dasatinib+quercetin, fisetine, rutine, metformine RCT

cellules souches

transfusions de sang jeune (cytokines)

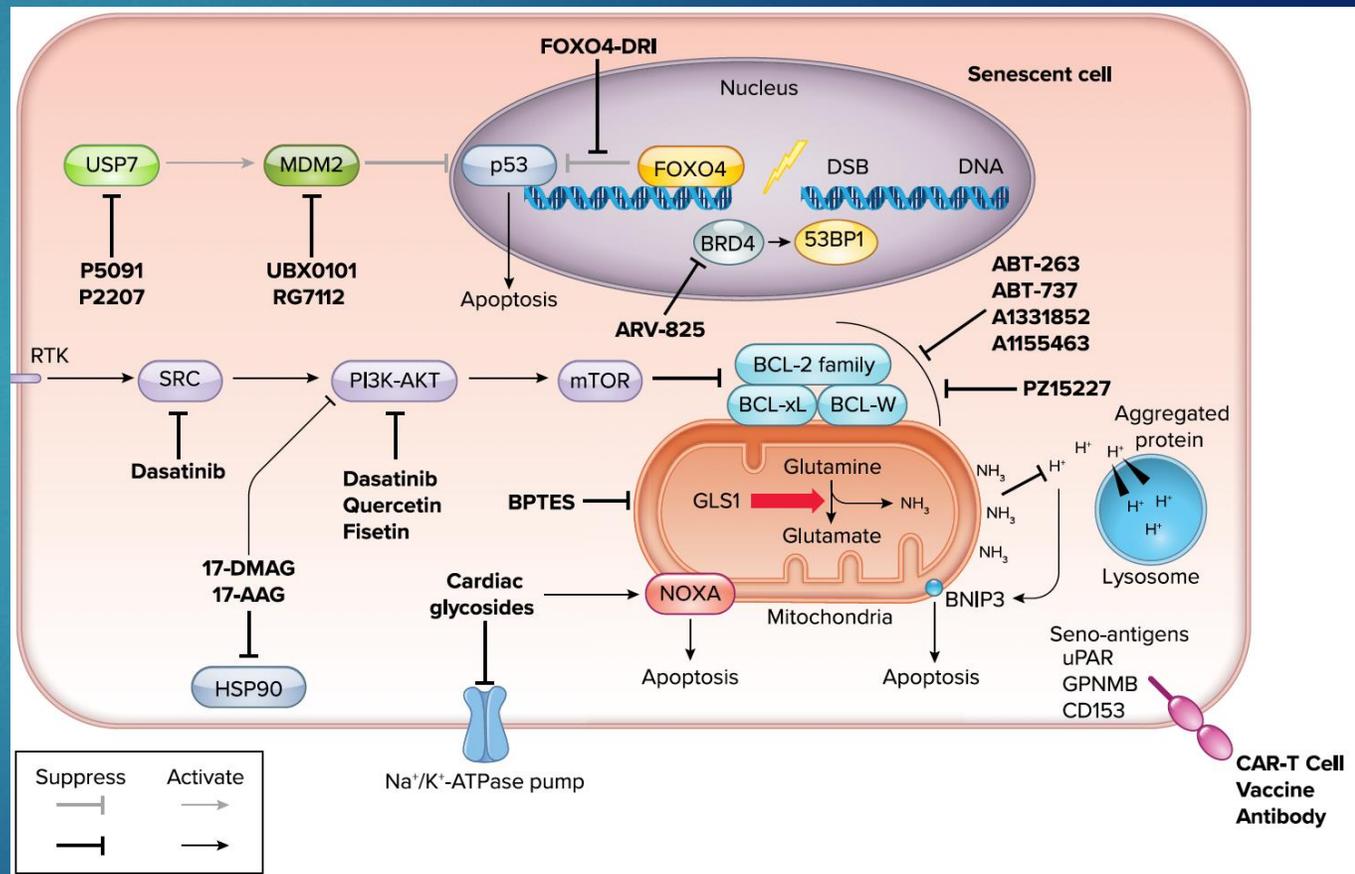
canakinumab, anti-IL6, spermidine, fisetine, COQ10 **RCT**

akkermansia muciniphila **RCT**



Les sénolytiques et sénomorphes

- ▶ Sénolytiques: éliminent les cellules
- ▶ Sénomorphes: réduisent leur SASP
- ▶ Efficaces... chez la souris
- ▶ 30 études chez l'Homme en cours sur 5 molécules
- ▶ Premiers résultats en 2025...



Suivi de l'efficacité... télésurveillance



- ▶ Standard en Oncologie: +16% survie*
- ▶ Mesure des bénéfices
 - ▶ Qualité de vie
 - ▶ Symptômes
 - ▶ Récupération de fragilités
 - ▶ Mesures objectives (Poids, TA, équilibre...)
- ▶ Alerte le médecin
- ▶ Modification des thérapies
- ▶ Repérage des effets secondaires

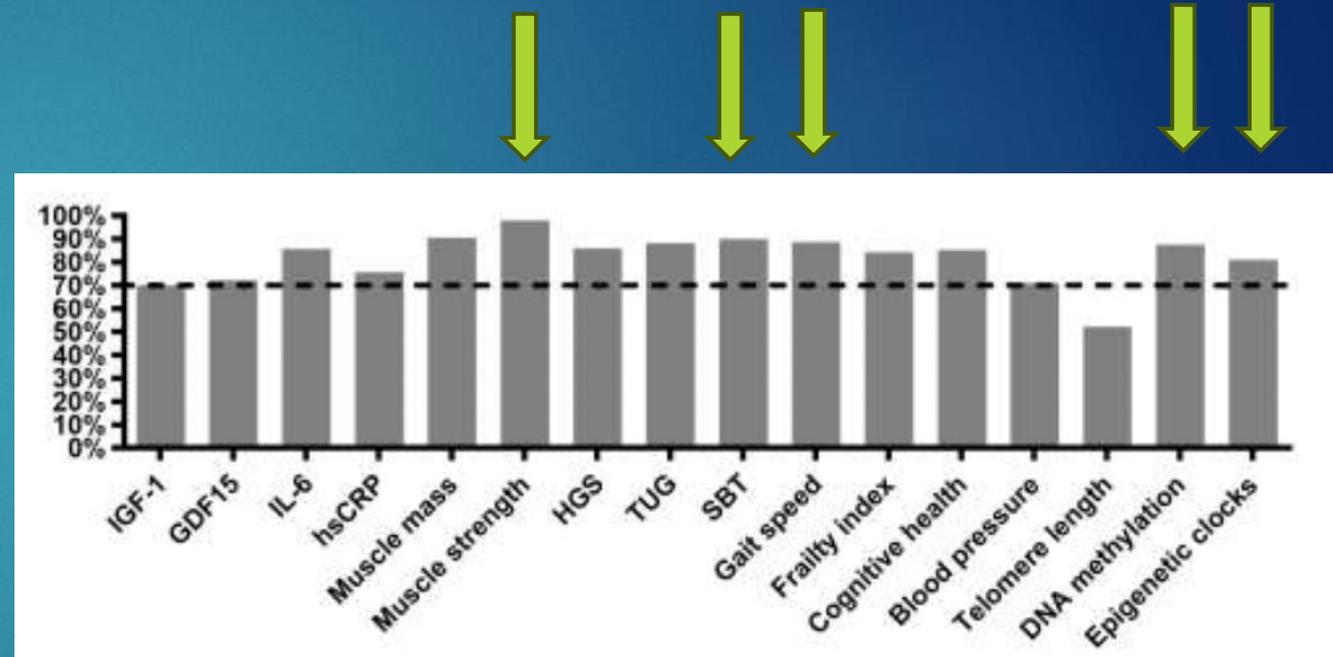
jj/mm	06 05	13 05	21 05	27 05	04 06	10 06	17 06	24 06	01 07	08 07	15 07	23 07	30 07	05 08	13 08	19 08	26 08	02 09
POIDS	59.8	59.8	59.8	59.8	60.5	60.5	60	60	61.4	60.5	61.5	60.5	61.5	61.5	61.7	61.7	61.7	62
Delta POIDS	0	0	0	0	-0.7	-0.7	-0.2	-0.2	-1.6	-0.7	-1.7	-0.7	-1.7	-1.7	-1.9	-1.9	-1.2	-1.5
BMI	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0
FAIBLESSE	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1
DOULEUR	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
ESSOUFFLEMENT	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	2	1	2	1	1
DEPRIME	2	2	1	1	1	2	3	3	2	1	2	1	1	1	1	0	0	0
ANXIETE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Consti/Diarrhée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NAUSEES/VOMT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SOMMEIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fragilité: R/P/F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EVA QOL tempo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Delta Age EQUILIBRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TA sys	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TA dya	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Guidelines de suivi d'efficacité



- ▶ Mesures des interventions sur longévité (prévention, thérapies...)
- ▶ 116 experts sous l'égide de la société américaine de Gérontologie
- ▶ Consensus méthode Delphi
- ▶ 14 biomarqueurs d'évaluation d'efficacité de thérapies (biologiques, phénotypiques, métaboliques, fonctionnels, cognitifs...)



Conclusions



- ▶ Alignement d'étoiles rarement observé en Médecine du vieillissement
- ▶ Meilleures connaissances de la biologie du vieillissement et de sa réversibilité
- ▶ Évaluation OBJECTIVE et QUANTIFIABLE de la situation physiologique a priori
- ▶ Thérapies non médicamenteuses et médicamenteuses préventives/correctives
- ▶ Mesure de leur efficacité **objective** en quelques mois
- ▶ À venir: nouvelle place de la génomique préventive...





Merci

fdenis@astrium.me

