La révolution (...) de la longévité qui est en train de se passer aujourd'hui et (...) va changer la vie des humains, probablement davantage que toutes les autres révolutions que nous avons connues au cours de l'histoire humaine. (..) Un certain nombre de scientifiques tout à fait sérieux nous annoncent cette révolution de la longévité.

Il ne s'agit pas de milliardaires américains cinglés, ni de transhumanistes délirants. Il s'agit par exemple de Jean-Claude Ameisen, qui a été le président du comité d'éthique, qui est un type tout à fait sérieux. (...) J'ai toute une série de citations de professeurs de médecine extraordinairement sérieux et qui disent que l'on est en train de vivre cette révolution de la longévité.

Luc Ferry. Décembre 2021. Rencontre de l'avenir.

Thème du mois: Respiration et longévité

Introduction

Aux débuts de l'histoire de la vie, pendant plus d'un milliard d'années, l'oxygène a été pour les premiers organismes un poison violent. C'était au temps des organismes unicellulaires, lorsque les organismes ne connaissaient vraisemblablement pas encore le vieillissement.

Aujourd'hui, l'oxygène est nécessaire à la majorité des espèces vivantes. Le poumon est apparu chez des espèces marines , il y a au moins 420 millions d'années. Chez l'humain, les poumons sont la source presque exclusive de respiration.

Au cours d'une vie, nous inhalons environ 300 millions de litres d'air. Un litre d'air pesant un peu plus d'un gramme, les 12 mètres cubes que nous absorbons et expirons chaque jour représentent approximativement 15 kilos de gaz.

À l'inspiration, l'air est composé principalement d'azote (78%) et d'oxygène (21%). Le dioxyde de carbone (CO_2) ne représente que 0,04% de l'air inhalé. L'oxygène est nécessaire au métabolisme de l'organisme, et le dioxyde de carbone doit être évacué.

L'air expiré est appauvri en oxygène (17%) et enrichi en vapeur d'eau et

CO_2 (4%). À l'expiration, l'air est aussi chargé en aérosols invisibles. Celui-ci contient des virus et des bactéries, éventuellement pathogènes provenant de l'arbre respiratoire et de la cavité buccale. Ces aérosols contribuent au phénomène de contagion, même en l'absence de toux et d'éternuement. Le taux d'aérosol respiratoire tend à croître avec l'âge. Malheureusement, nous absorbons également ces organismes venus de nos proches ainsi que de nombreuses autres substances notamment les particules fines issues de la pollution, des allergènes...

La respiration nous permet aussi d'utiliser l'odorat, la capacité fascinante de cellules olfactives permettant à notre cerveau de distinguer parmi des millions d'odeurs sur base de quantités infimes de substances volatiles. Avec l'avancée en âge, ces capacités, comme les autres, diminuent imperceptiblement mais, jusqu'à nos jours, de manière globalement irréversible.

Quelles sont les principales maladies pulmonaires ? Trois grandes catégories

- **Les maladies aiguës :**

Les maladies infectieuses des bronches (bronchite) ou du tissu pulmonaire (pneumonie). Dans les deux cas, la maladie est d'origine bactérienne ou virale. La pneumonie peut aussi être provoquée par un champignon et la bronchite par des agents irritants comme la fumée.

Les personnes âgées sont très vulnérables à ces maladies. Le vieillissement favorise l'entrée des infections car les défenses sont plus faibles et parce qu'il y a généralement d'autres pathologies ou maladies chroniques présentes.

La bronchite est rarement létale mais peut devenir chronique. En revanche, la pneumonie peut avoir de graves conséquences pour une personne âgée et entraîner la mort. Près d'un centenaire sur cinq succombe à une pneumonie, contre seulement 6 % des 80-85 ans.

- **Les maladies chroniques du poumon dont :**

L'asthme se développe à n'importe quel âge. Quand une personne âgée devient asthmatique, les symptômes sont majoritairement les mêmes que ceux qui touchent les plus jeunes. Cependant, il comporte plus de risques pour une personne âgée car celle-ci est susceptible de développer d'autres problèmes respiratoires.

La BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive), une maladie inflammatoire des bronches assez fréquente. Elle est souvent la suite de fortes expositions à des toxiques inhalés comme le tabac ou la pollution. Chez les personnes âgées, elle évolue souvent vers un handicap

respiratoire nécessitant de l'oxygène à domicile.

- **Le cancer des poumons :**

Le cancer du poumon est d'abord causé par le tabagisme , mais aussi par l'exposition à des substances comme l'amiante ou à la pollution par les particules fines. En Belgique, il s'agit du 3ème cancer le plus fréquent. Chaque année, plus de 3000 personnes entre 60 et 70 ans ont un cancer du poumon. La fréquence de ces cancers augmente avec l'âge, mais diminue après 70 ans. C'est un des cancers les plus redoutables puisque seuls 18% des hommes et 16% des femmes survivent plus de 5 ans à ce type de cancer.

Pourquoi les maladies respiratoires sont-elles plus fréquentes chez les personnes âgées ?

Car le vieillissement comporte:

- Diminution de la force musculaire notamment des muscles intercostaux, des muscles dorsaux et des muscles respiratoires.
- Diminution de la force de la toux.
- Diminution de la clairance des voies aériennes.
- Diminution de l'élasticité des tissus par dégénérescence des fibres élastiques et modification du collagène.
- Phénomène du "Inflamm-âge".
- Modification de la réponse immunitaire.
- …

Les avancées et recherches médicales

Les antioxydants

Nous pouvons d'abord noter que, surtout par le passé, les antioxydants ont été considérés comme un moyen de lutter contre le vieillissement. L'idée est que la respiration génère des radicaux libres ayant des effets délétères et que des substances peuvent absorber lesdits radicaux. Cependant, ceci concerne la respiration à l'échelon de la cellule, pas spécifiquement des poumons. De plus, à ce jour, aucun antioxydant n'a démontré un effet longévitiste important et non contesté.

Thérapie génique pour les maladies pulmonaires

En ce qui concerne les maladies respiratoires, beaucoup d'entre elles sont chroniques et souvent d'origine génétique.

Les poumons forment un organe accessible à la thérapie génique, mais la complexité de la structure pulmonaire présente certaines barrières physiques et chimiques qui entravent la délivrance de vecteurs viraux.

Outre ces barrières, des symptômes tels qu'une épaisse couche de mucus dans le cas de la mucoviscidose compliquent le processus.

Une étude publiée en 2020 dans le Journal of Clinical Medicine regroupe les différentes avancées en terme de thérapie génique dans le cadre des maladies respiratoires comme la mucoviscidose, le déficit en alpha-1 antitrypsine (AATD) et dyskinésie ciliaire primaire (PCD).

Durant ces dernières décennies, on a observé de grands progrès dans les thérapies géniques appliquées aux affections respiratoires. Cependant, les chercheurs travaillent toujours à de nouvelles percées en raison de préoccupations persistantes concernant l'innocuité, la spécificité et l'efficacité.

Les cellules-souches

Comme dans l'essentiel du reste du corps, des cellules-souches se trouvent dans les poumons. L'utilisation de cellules-souches à des fins de régénération fait l'objet de recherches. La création d'organoïdes est notamment possible, mais n'a pas encore de véritables applications directement pour l'humain âgé.

Les greffes

La transplantation pulmonaire et les greffes de trachée sont encore des opérations exceptionnelles. Comme pour d'autres organes, la xénogreffe (organe issu d'animaux) et la bio-impression ("imprimer" des tissus ou organes) sont aussi envisagées, mais pas encore réalisées.

Et plus loin

Ici comme ailleurs, la combinaison des connaissances croissantes, alliée à une volonté et un financement large, peut permettre des progrès incrémentaux et des percées fortes. Ainsi, les effets catastrophiques du covid sur le système respiratoire des personnes âgées ont été rapidement diminués. C'est une des causes de la diminution, insuffisante mais importante, de la mortalité liée à cette maladie.

La bonne nouvelle du mois:
Reprogrammation cellulaire efficace chez des souris âgées

Il était déjà bien connu que l'ajout d'un mélange de 4 molécules de reprogrammation sous le nom de "facteurs de Yamanaka" aux cellules peut réinitialiser les marques épigénétiques à leur état d'origine. Cette reprogrammation partielle sur de courtes périodes, contrecarre les signes du vieillissement et augmente la durée de vie des souris atteintes d'une maladie de vieillissement prématuré.

En mars 2022, dans un article publié dans *Nature Aging*: "La reprogrammation partielle in vivo modifie les changements moléculaires associés à l'âge au cours du vieillissement physiologique chez la souris.", on découvre que la reprogrammation partielle à long terme conduit à des effets de rajeunissement dans différents tissus de souris. Et que la durée du traitement détermine l'étendue des effets bénéfiques.

Dans une étude récente menée par le Pr. Juan Izpisua Belmonte et ses équipes du laboratoire d'expression génique de l'Institut Salk d'études biologiques, les chercheurs ont effectué divers régimes de reprogrammation partielle à long terme chez des animaux sains, y compris à différents moments d'apparition, au cours du vieillissement physiologique.

Un premier groupe de souris a reçu des doses régulières de facteurs Yamanaka à partir de l'âge de 15 mois jusqu'à 22 mois (ce qui correspond chez l'homme à un âge compris +/- entre 50 à 70). Un second groupe a été traité de 12 à 22 mois (équivalant humain: +/- 35 à 70 ans). Et enfin, un troisième groupe a été traité pendant un mois seulement à l'âge de 25 mois (équivalent humain: +/- de 80 ans). Malheureusement, pour ces expériences comme pour beaucoup d'autres sur des rats ou sur des souris, comme les animaux sont sacrifiés en fin d'expérience pour pouvoir analyser leur état physiologique, le résultat réel en termes de durée de vie maximale n'est pas connu.

Comparativement aux animaux témoins, il n'y a eu aucune altération des cellules sanguines ni aucun changement neurologique chez les souris qui avaient reçu les facteurs Yamanaka.

Les chercheurs affirment que les effets rajeunissants sont associés à une inversion de l'horloge épigénétique et à des changements métaboliques et transcriptomiques. L'équipe scientifique prévoit maintenant de futures recherches pour analyser comment des molécules et des gènes spécifiques sont modifiés par un traitement à long terme avec les facteurs Yamanaka.

Pour en savoir plus :

- Voir : heales.org, sens.org, longevityalliance.org et longecity.org.
- Source de l'image