

# CORRESPONDANCES

# Onco-Hématologie

## Raconté à Juliette

### L'anémie pernicieuse

Pr Marie-Christine Béné (Nantes)

## DOSSIER

# Hémato-gériatrie

Coordonné par le Dr Sylvain Choquet

- **Les marqueurs du vieillissement biologique**  
*Pr Patrizia d'Alessio (Villejuif)*
- **Hémopathies malignes et grand âge : questions et enjeux chez les octogénaires**  
*Pr Muriel Rainfray, Dr Carine Foucaud, Pr Pierre Soubeyran (Bordeaux)*
- **Faut-il prendre en charge les patients en onco-hématologie de plus de 85 ans ?**  
*Sandrine Bourguignon (Bondoufle)*

... tout le sommaire →



Société éditrice : EDIMARK SAS  
CPPAP : 0119 T 88680 - ISSN : 1954-4820

Toute l'actualité  
de votre spécialité sur  
[www.edimark.tv](http://www.edimark.tv)

edimark



[www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

# Les marqueurs du vieillissement biologique

## Markers of biological aging

P. d'Alessio\*

RÉSUMÉ

Les individus ne sont pas égaux devant le vieillissement, et l'âge chronologique est souvent pris en défaut par rapport à l'âge biologique. Un nombre croissant de marqueurs permet d'évaluer la façon dont un organisme vieillit, bien ou mal. Au fil du temps, l'inflammation chronique silencieuse participe à la sénescence cellulaire, le système immunitaire perd de son efficacité, et des modifications génomiques ou épigénétiques surviennent. Identifier ces paramètres et, idéalement, ralentir des phénomènes délétères pour un vieillissement optimal, voici 2 défis face à l'accroissement de la durée de vie des humains.

**Mots-clés:** Vieillesse – Sénescence – Inflammation – Immunité.

SUMMARY

Individuals are not equal when dealing with aging, and chronological age is often different from biological age. An increasing number of markers allow to appreciate how well or bad an organism is aging. With time, silent chronic inflammation participates to cell senescence, the immune system loses its efficiency, and genomic or epigenetic modifications occur. Identifying these parameters, and, ideally, slow deleterious phenomena to allow for an optimal aging, those are 2 challenges to face in front of humans' increased longevity.

**Keywords:** Aging – Senescence – Inflammation – Immunity.

**D**epuis que l'on s'intéresse au vieillissement, on a observé qu'il s'agit d'un phénomène assez hétérogène. C'est ainsi que la notion d'"âge biologique" s'est imposée, par opposition à l'"âge chronologique" (1). Avant les démonstrations scientifiques de ce concept, les expressions populaires "Il (elle) ne fait pas son âge" ou "Il (elle) a pris un coup de vieux" traduisaient déjà cette hétérogénéité.

Il convient cependant de considérer plusieurs étapes dans le vieillissement. Les chercheurs s'accordent aujourd'hui sur la définition de 3 périodes bien distinctes du point de vue des paramètres biologiques du vieillissement. Jusqu'à il y a environ 30 ans, on définissait – sur la base des modifications hormonales – le statut de sujet "âgé" par le seuil de 50 ans. Actuellement, de façon plus subtile, on considère les populations de 50 à 64 ans, de 65 à 79 ans et de 80 à 103 ans (2).

De manière très étonnante, de nombreux paramètres biologiques diminuent progressivement de l'âge adulte à ces 2 premiers paliers, alors que les sujets les plus âgés conservent des paramètres similaires à ceux des adultes de moins de 50 ans. Dans certaines études,

ces "longs survivants" en bonne santé ont été appelés "senieurs", associant le statut de "senior" au préfixe grec de normalité "eu".

Une autre notion à prendre en compte parallèlement au vieillissement est celle de "longévité". En effet, la longévité a augmenté tout au long du siècle dernier, et il est important de tenter de mieux la caractériser afin de réduire la morbidité et la mortalité de la population. Le terme de CGA (*Comprehensive Geriatric Assessment*) est ainsi un processus diagnostique d'évaluation multidimensionnel et multidisciplinaire, censé déterminer l'état clinique, psychologique et fonctionnel du sujet âgé. Cependant, le CGA n'inclut pas actuellement de marqueurs moléculaires caractérisant l'âge biologique du sujet (3).

En raison du caractère progressif du vieillissement, il a été convenu d'inclure les mesures de 9 paramètres biologiques (*encadré*) associés au vieillissement, constituant ainsi les bases d'un BGA (*Biological Geriatric Assessment*). Ce dernier permet à la fois de prendre en compte une accélération rapide du vieillissement et d'agir par une prévention précoce (3).

\* AISA (Anti-Inflammatory Senescence Actives) Therapeutics, Villejuif. [www.aisa-tx.com](http://www.aisa-tx.com)

- Sénescence cellulaire (SASP) pro-inflammatoire
- Altération des communications intercellulaires
- Épuisement de la régénération des cellules souches
- Diminution de la sensibilité aux nutriments
- Dysfonctionnement mitochondrial
- Fonctionnement du protéasome
- Raccourcissement des télomères
- Altérations génomiques
- Modifications épigénomiques

**Encadré.** Les 9 paramètres du BGA (*Biological Geriatric Assessment*), évaluation gériatrique biologique (3).

## Biomarqueurs du vieillissement

Les biomarqueurs du vieillissement peuvent être classés en 2 catégories :

- ✓ des marqueurs d'exposition, identifiant le risque de développer une maladie ;
- ✓ des marqueurs de pathologie, de nature diagnostique.

Un biomarqueur doit répondre à plusieurs critères (4) : il doit être fiable et suffisamment associé à une pathologie sous-jacente ; il doit être simple à mesurer pour le praticien ; il doit pouvoir guider la prise en charge éventuelle.

Le maintien de l'homéostasie protéique est fondamental pour préserver les fonctions cellulaires. Des indications sur une altération de ce mécanisme au cours du vieillissement peuvent être obtenues par la mesure de l'accumulation de produits terminaux de glycation (PTG) aussi appelés AGE (*Advanced Glycation Endproducts*) [5]. Cette mesure peut être effectuée par l'observation de l'autofluorescence de la peau, ou SAF (*Skin Auto Fluorescence*). Le taux de protéines glyquées à longue durée de vie augmente au cours du vieillissement (5). La SAF est un reflet du métabolisme oxydatif, et il a été démontré qu'elle est un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardiovasculaire (2).

Une autre conséquence physiologique du vieillissement est le dérèglement de la sensibilité aux nutriments, ou *nutrient sensing*. La sensibilité aux taux extracellulaires et intracellulaires de carbohydrates, de lipides et de protéines est sous la dépendance de voies de signalisation coordonnées par des hormones. Le système insuline/IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*) est un des plus conservés au cours de l'évolution, étroitement lié à cette sensibilité aux nutriments (6). Avec l'âge, un processus appelé "somatopause" s'installe, caracté-

térisé par un déclin du taux d'hormone de croissance (*Growth Hormone* [GH]) et d'IGF-1 (7). L'IGF-1 est produit en réponse à une stimulation par la GH. Il a été démontré que la somatopause est un mécanisme de protection contre le vieillissement. Cela implique qu'une diminution de ces marqueurs est plutôt bénéfique, indiquant une moindre propension à développer un diabète ou un syndrome cardiométabolique.

## Âge et immunité

Il est acquis que les personnes âgées sont plus vulnérables aux infections et aux cancers. On connaît depuis quelques décennies le concept d'immunosénescence, qui traduit le fait que les grandes fonctions de l'immunité innée et de l'immunité acquise varient de façon importante au cours du temps, tant de manière qualitative que quantitative (2, 8-10). Ainsi, l'activité chimiotactique et phagocytaire des macrophages et des polynucléaires diminue avec l'âge, de même que la capacité cytotoxique des cellules NK (*Natural Killer*) ou la capacité de proliférer des lymphocytes, notamment en réponse à des mitogènes. En lien étroit avec l'immunité, une certaine forme d'inflammation s'installe de façon sournoise, l'inflammation silencieuse chronique qui contribue à l'accélération du vieillissement (2). Cette inflammation presque asymptomatique (en dehors de douleurs lombaires, d'un manque de concentration, d'insomnies, la dépression et la colite) est corrélée au phénomène de la sénescence cellulaire. Ainsi, le SASP (*Senescence-Associated Secretory Profile*) caractérise les cellules sénescents qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 et le TGF- $\beta$  (*Tumor Growth Factor Beta*). Cela établit un cercle vicieux d'entretien de l'inflammation qui aggrave la sénescence. Le dosage de ces cytokines inflammatoires constitue un biomarqueur intéressant. De plus, cette inflammation entretenue constitue une cible thérapeutique prometteuse. De nombreux agents pharmaceutiques dits "sénolytiques" sont capables d'interférer avec le phénotype sécrétoire des cellules sénescents (SASP). Ils pourraient constituer une forme de thérapie du vieillissement intrinsèque (2).

## Vieillesse et biomarqueurs génétiques

Avec les progrès de l'épigénétique et la meilleure compréhension de son rôle dans la biologie des cancers, les critères faisant partie des mesures disponibles ont

évolué (2). En plus de la caractérisation de l'instabilité génomique, les altérations épigénétiques peuvent désormais être mesurées par l'évaluation du niveau de méthylation de l'ADN des gènes protecteurs du cancer. Deux phénomènes contribuent à la méthylation de l'ADN au cours du vieillissement, appelés en anglais "epigenetic shift" et "epigenetic clock" (11). Le premier se réfère à la variation de l'épigénome avec l'âge, alors que le second considère les sites spécifiques de l'épigénome concernés à diverses étapes du vieillissement. Ces critères ont récemment servi à étudier la question de la corrélation de l'âge avec l'ethnie, le sexe ou encore les pathologies cardiovasculaires. De plus, il a été montré qu'une mortalité accrue est associée à une accélération de l'âge épigénétique. Ainsi, un risque de mortalité augmenté de 16% a été observé chez des individus ayant un âge épigénétique de 5 ans plus avancé que leur âge chronologique (12). Il semble donc que l'analyse génomique soit capable d'identifier les individus chez qui le processus de vieillissement est ralenti, alors que le profil épigénétique identifie plutôt les individus engagés dans un processus de vieillissement accéléré. Ce dernier pourrait cependant être réversible, par des interventions non pharmacologiques, telles que la nutraceutique ou un aménagement du style de vie (13, 14).

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Il faut cependant noter que de telles mesures génomiques ne sont pas encore totalement abordables. Certaines anomalies peuvent ne pas être identifiées par les techniques actuelles, qui ne couvrent pas l'ensemble de l'épigénome. De plus, certains profils de méthylation sont spécifiques de tissus et invariants (2, 15). Il n'en reste pas moins que la mesure de l'âge épigénétique pourrait avoir un pouvoir prédictif bien plus précis que l'âge chronologique.

### Conclusion

Les paramètres biologiques classiquement mesurés sont toujours à interpréter en fonction de l'âge. Il apparaît cependant que ces critères sont insuffisants pour appréhender réellement le degré de vieillissement d'un individu, largement distinct du simple âge chronologique. De l'appréciation des SASP à l'évaluation du génome, en passant par les mesures métaboliques, les outils permettant d'identifier l'âge d'un sujet et, plus encore, d'un patient, évoluent. Une prise en compte optimale de ces caractéristiques pourrait ainsi conduire à une adaptation encore plus appropriée des capacités d'un patient à recevoir une thérapie adaptée à une pathologie hématologique. ■

### RÉFÉRENCES

- Belsky DW, Caspi A, Cohen HJ et al. Impact of early personal-history characteristics on the pace of aging: implications for clinical trials of therapies to slow aging and extend healthspan. *Aging Cell* 2017;16(4):644-51.
- Martínez de Toda I, Maté I, Vida C, Cruces J, De la Fuente M. Immune function parameters as markers of biological age and predictors of longevity. *Aging (Albany NY)* 2016;8(11):3110-9.
- Tuttle CSL, Maier AB. Towards a biological geriatric assessment. *Exp Gerontol* 2017;S0531-5565:30462-X [Epub ahead of print].
- Bournet B, Buscail C, Muscari F et al. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: hopes and realities. *Eur J Cancer* 2016;54:75-83.
- Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev* 2015;151:2-12.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194-217.
- Junnilla RK, List EO, Berryman DE et al. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(6):366-76.
- Bauer ME, Fuente ML. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 2016;158:27-37.
- Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol* 2015;6:422.
- Hazeldine J, Lord JM. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):1069-78.
- Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? *Am J Epidemiol* 2017 [Epub ahead of print].
- Marioni RE, Shah S, McRae AF et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* 2015;16:25.
- Chen J, Xu X. Diet, epigenetic, and cancer prevention. *Adv Genet* 2010;71:237-55.
- Bacalini MG, Friso S, Olivieri F et al. Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mech Ageing Dev* 2014;136:137:101-15.
- Varley KE, Gertz J, Bowling KM et al. Dynamic DNA methylation across diverse human cell lines and tissues. *Genome Res* 2013;23(3):555-67.