

# Les dossiers de SANTÉ & NUTRITION

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS NATURELS VALIDÉS PAR LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Le **Dr Jean-Paul Curtay** a créé la première consultation de nutrithérapie en France et, à partir de 1989, enseigné ses techniques aux médecins dans une dizaine de pays européens, au Moyen-Orient, aux États-Unis, etc. Il est à l'origine de plusieurs des protocoles utilisés dans cette discipline. Il a enseigné des formations complètes de nutrithérapie au Collège Sutherland, à la Faculté de Pharmacie (Paris), à la Faculté de Médecine de Lisbonne, à l'Université Libre de Bruxelles, à Physioenergetik Institut (Vienne), en Guadeloupe, en Guyane, une formation qui se déroule actuellement en 24 week-ends.

[www.ienpa.com](http://www.ienpa.com), [www.cfna.be](http://www.cfna.be)  
[www.parcours-okinawa.com](http://www.parcours-okinawa.com)

Il est l'auteur de nombreux ouvrages sur la nutrithérapie, d'une *Encyclopédie pratique des vitamines et minéraux*, également co-auteur des célèbres 6 *Ordonnances anti-stress*. Il a également conçu *Le Parcours Okinawa*, un outil d'accompagnement quotidien composé de 180 vidéos et « d'avancées du jour », pour intégrer en 9 mois les habitudes principales qui ont contribué à la longévité en bonne santé des anciens d'Okinawa.

En tant que président de la Société de Médecine nutritionnelle, il s'emploie à développer l'enseignement de la nutrithérapie auprès des médecins, à introduire l'éducation nutritionnelle dans les écoles et à amener les agriculteurs et l'industrie agro-alimentaire à évoluer vers des produits intégrant les demandes « mieux-être et santé ».

Jean-Paul Curtay vit dans la forêt de Fontainebleau, est père de deux enfants, adore la nature, le sport, la lecture, les expositions, les concerts, les voyages, la photographie... Il a écrit plusieurs livres dans d'autres domaines: poésie, éducation, composé de la musique. Ses peintures, vidéos et autres œuvres figurent dans les collections de musées comme le Centre Pompidou, le Musée d'Art moderne de Montréal, le Getty Museum de Los Angeles.

## Comprendre le vieillissement pour mieux vivre, et plus longtemps

Première partie

Installez-vous confortablement, car ce numéro des *Dossiers de Santé & Nutrition* sort de l'ordinaire. Son contenu peut impressionner, mais sa lecture en vaut la chandelle. Nous abordons ce mois-ci une idée qui suscite autant les fantasmes que l'incrédulité: allonger son espérance de vie. Mais c'est bien à travers le prisme des connaissances scientifiques actuelles les plus poussées que le Dr Curtay, l'auteur de ce dossier, traite cette question. Dans les pages qui suivent, vous allez comprendre pourquoi et comment vous pouvez accroître votre propre espérance de vie en agissant sur des ressorts biologiques dont l'immense majorité des gens n'a pas même idée. À la fin de ce dossier, un glossaire vous permettra de comprendre le rôle des éléments abordés les plus essentiels. L'important consiste à saisir le mécanisme global du vieillissement, afin de mieux lutter contre ce qui l'accélère, et de favoriser son ralentissement. Bon voyage!

*Mise en garde: les informations de cette lettre d'information sont publiées à titre purement informatif et ne peuvent être considérées comme des conseils médicaux personnalisés. Ceci n'est pas une ordonnance. Il existe des contre-indications possibles pour les produits cités. Aucun traitement ne devrait être entrepris en se basant uniquement sur le contenu de cette lettre, et il est fortement recommandé au lecteur de consulter des professionnels de santé dûment accrédités auprès des autorités sanitaires pour toute question relative à leur santé et leur bien-être. L'éditeur n'est pas un fournisseur de soins médicaux homologués. L'éditeur de cette lettre d'information s'interdit formellement d'entrer dans une relation de praticien de santé vis-à-vis de malades avec ses lecteurs.*

# I. Une brève histoire de la longévité

Les premiers empereurs chinois se souciaient beaucoup de leur longévité. Pour l'accroître, l'un prenait tous les jours une boisson contenant de la poudre de jade, l'autre, du mercure... Pas vraiment les bons choix, mais les pratiques d'alors reposaient plus sur des croyances que sur des connaissances empiriques. Mais, aujourd'hui encore, très nombreux sont nos davantage dictés par des préjugés que par de réelles connaissances, alors même que ces dernières ne cessent de progresser !

Nous avons, en effet, la chance d'être les contemporains d'une véritable explosion des connaissances dans le domaine de la longévité. Ces toutes dernières décennies, des pas de géant ont été accomplis dans le décryptage des mécanismes du vieillissement.

Cela met à notre portée des outils dont aucune génération avant nous n'a pu disposer...

Quelques pionniers, avant même que ces connaissances ne soient disponibles, particulièrement intuitifs, se sont « auto-programmés » centenaires. *Et ils ont réussi.*

## 1. Arrêter de faire les 400 coups pour atteindre 100 ans

Un des exemples les plus célèbres en est celui de Luigi Cornaro, un Vénitien de la Renaissance, frère de Catherine Cornaro, reine de Chypre (Donizetti écrivit un opéra à partir de l'histoire de celle-ci), qui après avoir fait la noce pendant des années, décida, la quarantaine venue, de mener une vie plus modérée afin d'épargner sa santé et d'accroître sa longévité. Il a exposé dans quatre livres les règles de vie qu'il a suivies au fil des années.

Voici ce qu'il écrit : « Pour remédier à tous ces maux que les gens ont dès l'âge de quarante ou cinquante ans, l'homme doit vivre selon la simplicité dictée par la nature, qui nous apprend à nous contenter de peu et à ne manger que le strict nécessaire, car tout excès de nourriture cause la maladie et mène à la mort. J'ai décidé de renoncer à l'intempérance à cause du long cortège d'infirmités qui avait fortement affaibli ma constitution délicate. Je me suis livré à un excès de nourriture et de boisson durant des années, et mon estomac a commencé à se détraquer, violentes coliques, accès goutteux avec fièvre continue. La seule délivrance que je pouvais espérer était la mort. Je me trouvais dans un état pitoyable à quarante ans. Des médecins m'ont fait comprendre qu'il était impératif que je change de mode de vie. »

Quelques années plus tard, ses proches s'inquiètent et essaient de le persuader de manger de nouveau plus. Il se laisse convaincre, mais en une semaine, son bien-être s'évanouit.

*« J'avais à peine mené ce genre de vie pendant huit jours que j'ai commencé à perdre mon entrain, ma gaieté, et à devenir irritable et déprimé. Au douzième jour, j'ai ressenti une douleur au côté, accompagnée d'une fièvre qui a duré trente-cinq jours. J'ai donc renoncé pour reprendre mon régime initial, et tout est allé à nouveau bien... »*

*« J'ai rappelé à mes proches ces deux proverbes :*

*– Qui mange peu, mange beaucoup, durant de longues années.*

*– Ce que nous laissons après un repas copieux nous fait plus de bien que ce que nous avons mangé.*

*À l'avenir, l'homme qui suit ces recommandations ne tombera plus jamais malade, il n'aura plus besoin de médecins ni de médicaments. Il deviendra son propre médecin, car lui seul est son meilleur médecin. »*

Il fait aussi l'éloge de l'exercice : « Je monte à cheval sans aide, je grimpe facilement une "volée" d'escaliers, je peux gravir une colline sans m'essouffler. Je suis gai et de bonne humeur, mon esprit est calme. Véritablement, la joie et la paix règnent dans mon cœur. Mon palais savoure mieux les plats simples que je mange. Je suis sain d'esprit et de corps. Et je chante, car j'ai une voix meilleure qu'auparavant. »

Et cultive une insatiable curiosité : « Je voyage, n'oubliant aucun endroit où je puisse contenter ma curiosité ou acquérir quelque nouvelle connaissance. »

Dans son quatrième livre, on peut lire : « J'ai maintenant 95 ans et je suis toujours en bonne santé, vigoureux, content et joyeux. Cela est incroyable pour certains. La pensée de la mort ne me tourmente pas du tout. D'ailleurs, je crois fermement que j'atteindrai l'âge de 100 ans... Malgré mon grand âge, je suis bien portant et joyeux, j'ai bon appétit et je dors bien. Tous mes sens sont en parfait état, mon intelligence est claire et vive, mon jugement sain, ma mémoire fiable, mon moral bon et je chante matin et soir. »

Au final, Luigi Cornaro (1464-1566) aura vécu cent deux ans et survécu cinquante-six ans à sa sœur, la reine de Chypre. En quelque sorte, une seconde vie !

## 2. Pendant ce temps-là, sur l'île des centenaires...

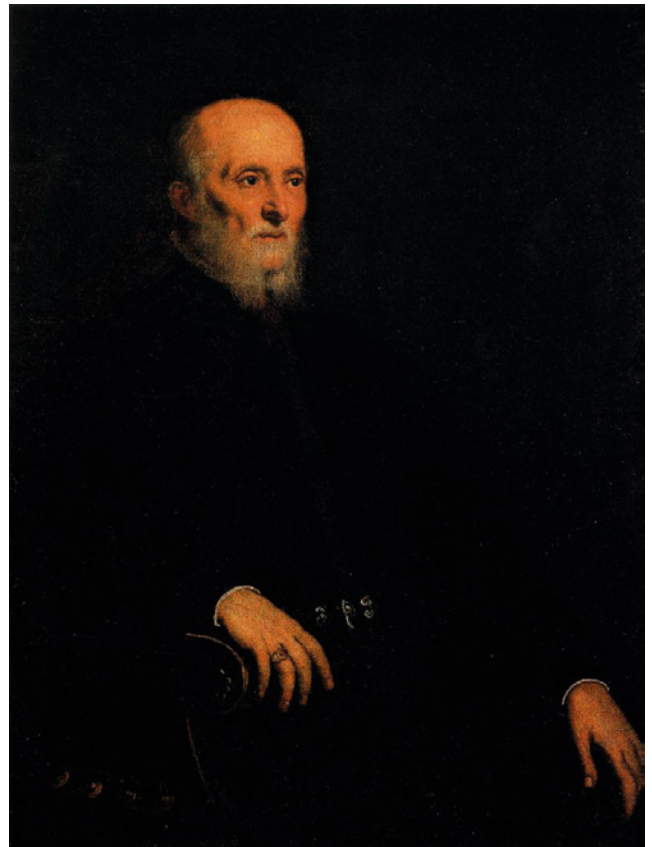
Ce qu'ignorait Luigi Cornaro, mais que semblait savoir le premier empereur de Chine, c'est que depuis plusieurs millénaires, une population entière avait élaboré un programme encore plus précis et complet dans le même but. Et avec succès ! L'empereur aurait même envoyé des espions dans l'archipel des Ryukyu, dont l'île principale est Okinawa, à l'extrême sud de ce qui est aujourd'hui le Japon, pour en connaître les secrets de longévité.

Ce succès a été mis en lumière par une étude moderne, l'*Étude des centenaires d'Okinawa*, menée par le cardiologue japonais Makoto Suzuki dans les années 1970. Cette étude devenue célèbre est à ce jour la plus longue et la plus étendue (portant sur plus de deux mille centenaires) jamais réalisée sur ce sujet.

Les enquêtes sur les autres centenaires et super-centenaires (ayant vécu plus de 110 ans) se révèlent en cohérence avec ces modèles. Jeanne Calment, qui détient toujours le record mondial de longévité après avoir vécu 122 ans, 5 mois et 14 jours (44 760 jours), n'a pas fait exception : elle mangeait en petites quantités, beaucoup de polyphénols (de l'huile d'olive – elle en mettait aussi sur sa peau – et environ un kilo de chocolat par semaine) ; elle a pratiqué des activités physiques jusqu'à très tard : elle a commencé l'escrime à 85 ans et, encore après ses cent ans, pédalait sur son vélo dans les rues d'Arles. Mais surtout... elle gardait son calme, comme elle le faisait remarquer elle-même, en cohérence avec son nom ! Elle pratiquait, pour couronner le tout, un humour plutôt tonique. À la question d'un journaliste sur ses rides, elle a répondu : « *Je n'en ai qu'une, je suis assise dessus.* »

Chez Jiroemon Kimura, l'homme qui a vécu à ce jour le plus longtemps – 116 ans et 54 jours –, on retrouve, comme chez les anciens d'Okinawa, la sobriété alimentaire et des activités multiples pratiquées jusqu'à un âge très avancé, et... le sourire !

Comme nous le verrons – et c'est encore plus surprenant –, les recherches fondamentales réalisées récemment sur le vieillissement permettent désormais de comprendre pourquoi ces recettes de longévité intuitivement mises au point ont si bien fonctionné, et nous apportent des outils complémentaires pour espérer faire encore mieux !



Portrait d'Alvisio Cornaro, Tintoret, 1560



Naha, Okinawa



## II. Vieillir est-il inéluctable?

### 1. Des animaux qui battent des records

Si l'on regarde du côté des espèces animales, on enregistre des longévités maximales qui peuvent aussi surprendre.

#### PALMARÈS DE LA LONGÉVITÉ ANIMALE



82  
ans

un cacatoès  
à huppe jaune



86  
ans

l'éléphant Lin Wang  
du zoo de Taipei à  
Taiwan



90  
ans

une orque



125  
ans

des esturgeons



140  
ans

des homards



205  
ans

*Sebastes aleutianus*,  
un poisson osseux



149  
ans

l'hoplostèthe orange,  
un poisson qui vit entre  
900 et 1 800 mètres de  
profondeur et atteint sa  
maturité sexuelle entre  
vingt et trente ans



168  
ans

un mollusque bivalve  
(le panope du Pacifique)



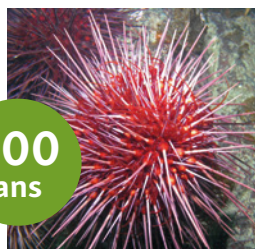
170  
ans

un ver tubicole  
des profondeurs  
(*Lamellibrachia luymesii*)



188  
ans

une tortue étoilée  
de Madagascar



200  
ans

des oursins rouges  
géants (*Strongylocen-  
trotus franciscanus*) de  
Colombie-Britannique



400  
ans

le requin du Groenland  
(voir encadré)

## Le doyen des vertébrés

Le requin du Groenland, l'un des plus mystérieux de son espèce, est avec le requin blanc le plus gros des requins. Il est aussi l'un de ceux qui vivent dans les eaux les plus profondes (jusqu'à 2000 m) et les plus froides. Il est également considéré comme le plus lent de tous les requins (trois secondes pour avancer d'un mètre). Et l'on pensait déjà qu'il était charognard, récupérant les carcasses qui tombaient au fond des océans, et cela d'autant plus que, des copépodes, des parasites, s'attachant à ses yeux, il est presque toujours aveugle. Mais on en découvre aussi dans des eaux de surface, près des littoraux. C'est ainsi qu'on a pu mieux l'observer et, après une longue enquête, découvrir qu'il était l'auteur de massacres de phoques. Cinq mille d'entre eux ont été retrouvés autour de Sable Island, tous

scalpés en vrilte comme par un tire-bouchon géant! Neuf requins du Groenland ont été capturés près des côtes du Spitzberg. Dans leur estomac: des poissons d'un mètre et... des phoques entiers. Comment un aveugle aussi lent arrive-t-il à dîner de phoques si rapides et si agiles? À force de patience, les chercheurs sont parvenus à le filmer en train d'attaquer un phoque sur lequel il tournait tout son corps à gauche, puis à droite, le coiffant avec ses dents uniques chez les requins, en forme de scie. On pense qu'il les repère par ses sens olfactif et électrique. Mais le plus stupéfiant est que les analyses révèlent que le requin du Groenland ne se reproduit qu'à partir de l'âge de 150 ans et qu'il peut vivre jusqu'à 400 ans, ce qui fait de lui le vertébré à la plus grande longévité connue.

211  
ans



une baleine boréale

226  
ans



la carpe koi Hanako

250  
ans



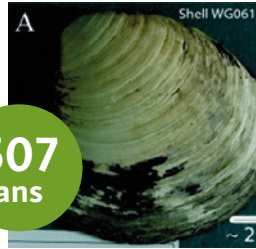
une moule perlière  
d'eau douce

256  
ans



la tortue des Seychelles  
Adwaïta

507  
ans



la palourde Ming  
(*Arctica islandica*)

2000  
ans



du corail noir

2300  
ans



une éponge des Caraïbes  
(*Xestospongia muta*)

autour de  
10 000  
ans



l'éponge «barrel  
glass-like» (Antarctique)

Certains autres révèlent des capacités de résistance aux stress extrêmes, de suspension de vie et même de « résurrection ».

Les *tardigrades* sont capables, dans des conditions extrêmes, de se déshydrater à 90 %. Ils se mettent ainsi en état de stase (*cryptobiose*) : leurs fonctions métaboliques sont ralenties, voire stoppées, un état adéquat pour résister à un environnement particulièrement hostile (radiations, famine, sécheresse, et même vide de l'espace !).

Leur métabolisme est alors tellement ralenti qu'on peut le considérer comme inexistant : le tardigrade est alors en état de mort clinique, en attente d'un changement de l'environnement qui lui soit plus clément. Lorsque le milieu est propice, le tardigrade peut « renaître », se réhydrater et reprendre une activité normale. Un état de non-vie de près de cent vingt ans a ainsi pu être observé chez certains tardigrades ! Ils peuvent même survivre plusieurs jours à des températures proches du zéro absolu, soit  $-272,8^{\circ}\text{C}$  (*cryobiose*). Ce sont les seuls animaux dont la fréquence ne diminue pas dans les deux zones polaires. Leur résistance est également exceptionnelle dans de hautes températures : ils peuvent survivre plusieurs minutes à  $150^{\circ}\text{C}$ .

On a identifié un millier d'espèces différentes de tardigrades.

Des êtres vivants simples, comme les bactéries ou les archées, ont une capacité de « survivance » encore plus longue : des organismes tels que *Deinococcus radiodurans* ou *Kineococcus radiotolerans* sont capables de survivre à des conditions autrement plus extrêmes, et cumulent les résistances de façon encore plus prononcée que les tardigrades.

Ce sont des bactéries « polyextrémophiles », parmi les organismes les plus radiorésistants connus au monde. *Radiodurans* possède une résistance impressionnante, notamment aux UV, aux radiations ionisantes, au peroxyde d'hydrogène, au vide, à l'acide, aux températures extrêmes, au dessèchement, au froid et à la famine. Cette capacité de résistance est due à sa structure cellulaire particulière et à son système très perfectionné de réparation de l'ADN, qui lui permet même de « ressusciter » quelques heures après sa mort.

Dotés d'une structure plus simple, les polyextrémophiles sont également capables de survivre à une période de cryptobiose nettement plus importante, s'accompagnant de déshydratation et de froid extrême.

Russel Wreeland et ses collègues de la Chester University auraient ressuscité une halobactérie emprisonnée dans des cristaux depuis... 240 millions d'années !

## 2. L'organisme qui résiste aux déchets radioactifs et toxiques

*Kineococcus radiotolerans* (KR) est une bactérie polyextrémophile, notamment radiorésistante et xérophile. Elle a été découverte aux États-Unis en 1996 au Savannah River National Laboratory (SRNL)... dans des cuves de déchets radioactifs ! Elle résiste remarquablement à la radioactivité, quasiment aussi bien que *Deinococcus radiodurans*.

Elle résiste également aux rayonnements ultraviolets et à la dessiccation prolongée. On l'a retrouvée dans le désert de Mojave et dans des échantillons d'air provenant du nord des Caraïbes et de l'Afrique, suggérant que *Kineococcus* peut survivre dans des environnements particulièrement arides.

Contrairement à d'autres bactéries radiorésistantes, telles que *D. radiodurans*, KR résiste également aux substances chimiques toxiques. Elle serait ainsi capable de décomposer des herbicides, des solvants industriels, des composés chlorés et d'autres substances hautement toxiques, tout en évoluant dans un environnement radioactif.

*K. radiotolerans* est capable de survivre grâce à de puissants mécanismes de réparation chromosomique, comparables à ceux de *Radiodurans*. Les capacités extraordinaires de KR en termes de radiorésistance et de dépollution lui laissent entrevoir un grand rôle dans le nettoyage des déchets nucléaires !

*Bacillus infernus* – « le bacille infernal » – fut identifié en tant que premier membre anaérobie du genre *Bacillus* en 1995. On l'a retrouvé à des profondeurs de  $-3\,200\text{ m}$  sous la terre et de  $-11\,000\text{ m}$  sous la mer. Il est piézophile (pressions extrêmes), thermophile ( $60^{\circ}\text{C}$ ) et halophile (supporte de très fortes salinités).

Or nous sommes constitués de cellules, anciennes bactéries, ce qui permet de ne pas exclure que nous puissions acquérir un jour une partie de telles capacités de résistance à de nombreux types d'agressions.

### 3. Ces animaux qui rajeunissent

Certains animaux gardent une capacité de conservation de la jeunesse ou même... de *rajeunissement* !

De nombreux animaux ne vieillissent pas, continuent à croître tout au long de leur vie et possèdent des capacités de reproduction qui augmentent avec l'âge, comme les homards, les tortues, les alligators...

Les homards sécrètent de grandes quantités de *téломérase*, l'enzyme qui rallonge les télomères après le raccourcissement lié aux divisions cellulaires, ce qui permet une duplication cellulaire *a priori* infinie (nous allons y revenir).



L'axolotl, une salamandre du Mexique, ne devient jamais mature ; il reste à l'état larvaire et présente toute sa vie des caractères juvéniles (*néoténie*).

Il garde la capacité de régénérer des organes endommagés ou détruits. L'axolotl est non seulement capable de reconstituer, par exemple, un œil manquant, mais il peut aussi recréer certaines parties de son cerveau si elles ont été détruites.



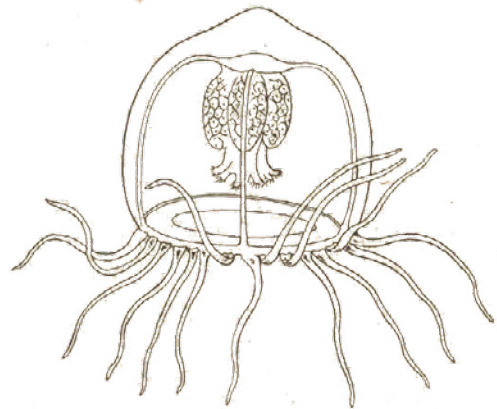
La méduse *Turritopsis nutricula* est capable, dans un environnement pauvre, d'interrompre et même de renverser son cycle de croissance. Après avoir atteint sa maturation sexuelle, elle peut, si les conditions externes l'y poussent, revenir à l'état juvénile, où elle est mieux préparée à tolérer ces conditions.

L'immortalité biologique a, dans un premier temps, été décrite à propos des cellules cancéreuses, dont les mécanismes d'apoptose (mort cellulaire naturelle) sont bloqués, et la télomérase active, cela rendant ainsi la cellule cancéreuse exempte de vieillissement. Mais la méduse, elle, peut « vieillir » et « rajeunir » !

En effet, cette méduse serait capable d'inverser son processus de vieillissement et ainsi de retourner à sa forme juvénile après avoir atteint sa maturité sexuelle, et ce indéfiniment (théoriquement) grâce à un processus de transdifférenciation : leurs cellules « changent de rôles ».

*Turritopsis nutricula* peut ainsi vivre, en théorie, jusqu'à ce qu'un événement ou un élément externe la tue.

Voici, je pense, qui relativise la « fatalité » du vieillissement des êtres vivants.





### III. Pourquoi vieillissons-nous ?

Examinons ensemble les facteurs de longévité identifiés dans les espèces animales.

#### 1. Les performances mitochondriales

Retenez bien ce nom : **mitochondries**.

Ces centrales énergétiques jouent, en effet, un rôle crucial dans la longévité et la santé, pour au moins deux raisons principales :

- elles produisent l'énergie de laquelle dépend la vie elle-même, ainsi que les fonctions de défense (immunité, détoxification...), comme de réparation, de guérison ;
- et elles génèrent la majeure partie des radicaux libres, des molécules instables capables d'endommager n'importe quelle molécule, dans l'organisme.

Les fonctions mitochondriales des oiseaux sont, en règle générale, très supérieures à celles des autres espèces, ce qui leur confère une durée de vie en moyenne trois fois plus longue que celle des mammifères de même taille.

Le pigeon a une longévité maximale de 35 ans, contre 5 ans pour le rat. Attention : ce qui nous intéresse ici n'est pas la longévité moyenne, qui est beaucoup plus basse (la plupart des rongeurs ne vivent que deux ou trois ans), mais la longévité *maximale*, qui ne concerne que les individus qui vivent le plus longtemps.

Il est probable que ces capacités ont été acquises du fait de l'intensité des dépenses énergétiques liées au vol. Sans elles, les migrations, parfois extrêmement longues, réalisées seraient impossibles. Exemple : la sterne arctique parcourt deux fois dans l'année le trajet aller-retour Arctique-Antarctique, soit 70 000 km (presque deux fois le tour de la Terre) par an !

Voici une célèbre anecdote, particulièrement emblématique. Le jeune ornithologue écossais George Dunnet bagua un pétrel en 1950, et le retrouva en 1992. Lui était devenu un vieillard, mais l'oiseau n'avait pas changé. Il a ainsi mis en évidence le fait que, ni chez le pétrel ni chez la sterne arctique, la mortalité n'augmentait en fonction de l'âge.

Cette observation a été à l'origine du concept de « sénescence négligeable » (*negligible senescence*).

L'efficacité des mitochondries du pigeon s'avère très supérieure à celle du rat, du cochon et de l'homme.

Les mitochondries du pigeon extraient l'oxygène deux à trois fois mieux que celles du rat, tout en produisant

dix fois moins de radicaux libres. À l'inverse, les mitochondries des mouches produisent de six à trois cents fois plus de substances oxydatives que les mitochondries du rat.

#### 2. Le stress oxydatif

La comparaison de sept espèces de mammifères (non primates) – à savoir : souris, hamster, rat, cobaye, lapin, cochon et vache – montre que la quantité d'anion superoxyde et de peroxyde d'hydrogène, des molécules corrosives produites par les mitochondries dans le cœur et les reins, est inversement proportionnelle à la longévité maximale.

L'étude sur l'oxydation des protéines chez plusieurs espèces de mammifères comparée à celle chez le pigeon indique une relation linéaire entre le degré d'altération oxydative et la longévité maximale.

#### 3. La réduction des ressources et le froid

La longévité peut être fonction d'une vie passée dans des milieux pauvres en nutriments, obligeant l'organisme à s'adapter à une restriction calorique.

La vie dans les milieux froids réduit la température corporelle des éponges, coraux, coquillages... ce qui fait baisser les émissions de radicaux libres.

Ces liens entre la réduction des calories ou le froid et le ralentissement de la vitesse du vieillissement sont essentiels à comprendre.

Lorsque les mitochondries brûlent les calories au feu de l'oxygène, des transporteurs d'électrons sont censés les condenser dans des molécules piles : l'ATP, les moteurs de nos cellules. Mais certains s'échappent. Ce sont des « électrons libres », qui sont captés par l'oxygène. C'est là l'origine du fameux anion superoxyde ( $O^{\circ}$ ). Ceci explique que le simple fait de moins consommer de calories fait baisser le nombre de molécules d'anion superoxyde corrosives, les déchets qui sont associés à la production d'énergie, l'ATP.

Et le froid ? Le froid représente un ralentissement de l'agitation des molécules. Il aboutit au même résultat. Les animaux qui hibernent mettent leur vieillissement entre parenthèses le temps de l'hibernation. C'est par ce même mécanisme qu'un glaçon posé sur une bosse réduit l'inflammation !



## Le pionnier des radicaux libres

Toutes ces études et des milliers d'autres ont fini par donner raison à un pionnier : Denham Harman. Dans les années qui ont suivi l'explosion des bombes atomiques sur le Japon, il a participé à l'étude des effets des rayonnements sur la santé, constatant qu'ils produisaient des radicaux libres et induisaient un vieillissement accéléré, ainsi que des cancers normalement associés au grand âge.

Un radical libre est une molécule qui a un électron en trop ou en moins et qui devient de ce fait instable. Les rayons gamma arrachent en effet des électrons, ce qu'on appelle une radiation ionisante. Denham Harman montra ensuite que des antioxydants et des radioprotecteurs prolongeaient la vie des souris.

En 1956, il publia un texte fondateur de la théorie radicalaire du vieillissement (*Free Radical Theory of Aging*). Nous produisons, en particulier dans les mitochondries, des radicaux libres, déchets de la combustion des calories par l'oxygène, et ceux-ci arrachent à nos molécules des électrons pour se rééquilibrer, en quelque sorte nous « irradiant » chaque jour, entraînant au fur et à mesure des années des dégâts, dont certains ne sont plus réparables, sur les protéines, les membranes des cellules et surtout l'ADN des gènes. Ce qui explique que nous perdions avec l'âge du muscle, de l'os, des neurones, des cellules en fait dans tous les organes et que les molécules des cellules qui restent sont endommagées, les dommages sur l'ADN des gènes étant les plus importants. En effet, un gène modifié ne fonctionne plus aussi bien, d'où

les baisses de toutes les fonctions avec l'âge. De plus, il produit des protéines anormales attaquées par notre système immunitaire, ce qu'on appelle l'auto-immunité.

Dans les années suivantes, Denham Harman développera sa théorie sur l'importance des mitochondries dans le vieillissement, puis formulera une théorie radicalaire des maladies cardiovasculaires, aujourd'hui elle aussi largement confirmée.

Personne ne s'intéresse à ses théories jusqu'en 1971, date à laquelle un chercheur, Mc Cord, découvre dans les cellules une enzyme, la SOD (ou superoxyde dismutase), qui a pour rôle de détoxifier le plus simple des radicaux libres : l'anion superoxyde.

Depuis, le nombre de chercheurs travaillant sur ces questions a augmenté chaque année de façon exponentielle, dépassant aujourd'hui les 15 000 personnes, et il s'avère que le stress oxydatif et l'inflammation – qui est associée à un stress oxydatif – sont impliqués non seulement dans le vieillissement, mais aussi dans toutes les pathologies qui lui sont associées : arthrose, ostéoporose, cataracte, DMLA, presbycusie, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes, cancers, maladies d'Alzheimer et de Parkinson...

Il a été proposé six fois pour le prix Nobel, mais ne l'a jamais reçu. Une grande injustice ! J'ai eu la chance de le rencontrer plusieurs fois dans des congrès internationaux. Il a continué à travailler jusqu'à un âge avancé. Il est décédé à l'âge de 98 ans en 2014.

Il y a, par ailleurs, un lien entre les deux. Plus on mange (et encore plus avec les protéines), plus la température corporelle s'élève et augmente la corrosion oxydative de nos tissus et organes.

## 4. Le rôle des capacités de détoxification

La capacité de neutraliser certains toxiques est liée à l'augmentation de la longévité maximale chez les mammifères.

Il est aujourd'hui clair que nous ne sommes pas seulement agressés par des polluants internes, les radicaux libres, mais aussi par des polluants externes, qui ont pour la plupart des effets inflammatoires et pro-oxydants.

### Hormésis

L'induction de stress divers, de privations (de calories, d'eau), de températures élevées ou basses, oxydatifs ou toxiques, peut chez certaines espèces contribuer à

stimuler des systèmes de défense plus développés et augmenter la longévité.

Certains mécanismes expliquant les effets de l'activité physique ou de la restriction calorique dépendent de cette mobilisation de systèmes de défense et de réparation (FOXO, sirtuines...), pour d'autres stress, comme les stress thermiques, du système HSP (*heat shock protein*, ou « protéines chaperonnes »), capable de dérouler les protéines pour les faire passer dans la mitochondrie et la secourir, et pour les transporter aussi à travers les membranes cellulaires.

L'hormésis favorise l'*autophagie*, ou autodigestion, des protéines endommagées : un autre mécanisme important de défense, retrouvé dans les processus de rajeunissement ou d'allongement de la durée de vie par différentes interventions comme la restriction calorique et la stimulation des sirtuines, les gènes activés pour ces adaptations à des stress.

Des polyphénols comme le *resvératrol*, la *quercétine* et la *curcumine* sont capables d'induire ce type de réponse adaptative, hormétique.

Cette possibilité serait liée à la capacité de certaines espèces de communiquer, entre elles ou avec d'autres espèces, le fait qu'elles subissent un stress, afin que les voisins s'y préparent. Cela a été démontré chez l'acacia, lorsqu'il est brouté par les girafes. On appelle cela la *xéno-hormésis*. Les acacias, prévenus par des émissions de gaz par les arbres attaqués, se mettent à produire des polyphénols qui les rendent indigestes.

Les plantes stressées produisent donc des molécules de défense, comme le resvératrol, la quercétine, la curcumine... Lorsque nous les ingérons, elles sont capables de déclencher en nous les mêmes mécanismes de protection. Les plantes bio, plus stressées que les plantes assistées dans leur défense par les pesticides, sont nettement plus riches en ces molécules protectrices, les polyphénols, que celles des cultures industrielles. Nous reviendrons plus en détail dessus dans la sixième partie de ce dossier.

## Les réparations de l'ADN

La corrélation entre la capacité à réparer l'ADN (fibroblastes exposés à des rayonnements UV) et la longévité maximale est étroite.

L'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN et, en particulier, du *nucleotide excision repair* (NER) est bien en relation avec la longévité maximale chez les mammifères.

Quand on teste dans les globules blancs des centenaires leur capacité de réparation de l'ADN, celle-ci se révèle supérieure à celle des témoins.

## La vitesse de raccourcissement des télomères

À chaque division d'une cellule, une partie non codante des gènes, qui sert de capuchon protecteur aux chromosomes, se raccourcit. Elle ne peut pas être restaurée par les systèmes classiques de réparation de l'ADN, mais par une enzyme spéciale : la télomérase. Lorsque les télomères sont trop courts, la cellule passe en quiescence/sénescence, ne se divise plus ou meurt.

La longévité de différentes espèces de mammifères et d'oiseaux est corrélée à la vitesse de raccourcissement de ces télomères.

Globalement, la vitesse de raccourcissement des télomères est plus lente chez les oiseaux que chez les mammifères. Le pétrel Leach's storm (ou océanite culblanc), une des espèces d'oiseau qui vit le plus longtemps (étudiée par George Dunnet), a des télomères qui s'allongent avec l'âge. Il a donc, comme

les homards, une activité télomérase intense qui contribue à sa « sénescence négligeable ».

## L'intelligence

Le développement cérébral et les capacités cognitives sont fortement corrélés à la longévité.

C'est le cas, par exemple :

- des oiseaux (corbeau, corneille, perroquet, etc.);
- des éléphants;
- des mammifères marins;
- des primates;
- de l'homme...

Ces capacités sont associées à la possibilité d'une meilleure adaptation grâce à :

- une meilleure gestion des ressources (territoire, habitat, nourriture, eau...);
- l'utilisation d'outils, y compris médicaux (toutes ces espèces utilisent des protocoles de déparasitage ou de désinfection, des argiles détoxifiantes, des plantes médicinales, des compléments alimentaires comme de l'eau riche en minéraux ...);
- la communication;
- la collaboration;
- l'anticipation.

Par ailleurs, le cerveau est un organe au métabolisme élevé (qui représente 2 % du poids du corps, mais consomme de 20 à 30 % du glucose et de l'oxygène chez l'homme), contenant des prooxydants (fer, cuivre), pour la préservation duquel les défenses antioxydantes et les réparations de l'ADN sont cruciales.

Au total : la sénescence, le déclin des fonctions avec l'âge, l'apparition de pathologies dégénératives et la mort s'expliquent aujourd'hui principalement par les dommages subis par l'ADN et les protéines. Ceux-ci proviennent soit de l'intérieur, du fait des radicaux libres et autres molécules corrosives engendrées par la combustion des calories au feu de l'oxygène (stress oxydatif) ou par l'inflammation, soit de l'extérieur, du fait des polluants.

Les capacités de réparation de l'ADN et de détoxification des polluants modulent l'agressivité des agents corrosifs.

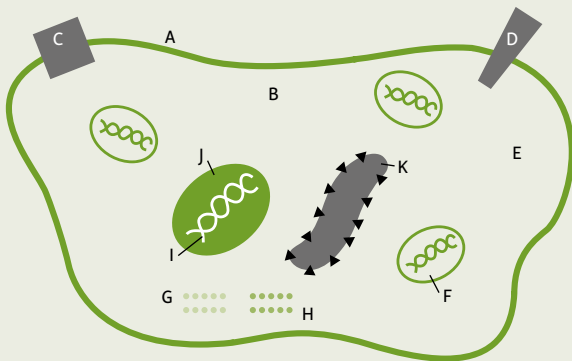
S'ajoute à cela le raccourcissement des télomères avec les divisions cellulaires, lequel est d'autant plus rapide que le métabolisme est élevé ou que la personne souffre d'inflammation.

Le raccourcissement des télomères est donc aussi lié au stress oxydatif et inflammatoire.

## IV. Stress oxydatif, inflammation et pollution: bonjour les dégâts!

Ces trois types de corrosion altèrent toutes nos molécules, cellules, tous nos tissus et organes.

### Effets des radicaux libres



- A. Rigidification des membranes
- B. Destruction du cytosquelette
- C. Inactivation des récepteurs
- D. Inactivation des transporteurs
- E. Accumulation de protéines oxydées
- F. Altération des mitochondries
- G. Inactivation des enzymes
- H. Inactivation des vitamines
- I. Modification et cassure des gènes
- J. Altération de l'expression des gènes
- K. Inhibition de la synthèse des protéines

### 1. Lipides, membranes et risques cardiovasculaires

Les graisses qui composent nos membranes cellulaires sont endommagées par le stress oxydatif, l'inflammation, la pollution, ce qui donne une peau de plus en plus sèche, qui se ride, mais aussi, au niveau des cellules internes, un ralentissement général des fonctions.

Car nos cellules ne peuvent se nourrir et communiquer entre elles qu'à travers leurs membranes. Les membranes cellulaires sont hérissées de protéines : antennes, récepteurs, transporteurs, échangeurs, dont le bon fonctionnement dépend de leur fluidité. Or l'oxydation des acides gras polyinsaturés qui s'y trouvent les rend rigides.

Par ailleurs, l'oxydation de l'*acide arachidonique*, l'un de ces acides gras qui provient de la consommation de viandes, déclenche la formation de petits agents très agressifs, responsables d'inflammation, mais aussi de constriction des vaisseaux et d'agrégation des plaquettes, les prostaglandines.

De fait, inflammation, oxydation (et pollution) s'amplifient mutuellement.

Lorsque l'oxydation et l'inflammation affectent les lipides qui circulent dans notre sang ou qui se trouvent dans nos parois artérielles, ceux-ci ne peuvent plus être renvoyés hors de la paroi artérielle et s'accumulent, ce qui constitue l'enclenchement de l'athérosclérose.

On peut ainsi voir que les maladies cardiovasculaires ne sont qu'une manifestation du vieillissement.

C'est donc ce qu'on appelle une **pathologie dégénérative**, dont la fréquence augmente avec l'âge. Tout le monde, avec l'avancée en âge, oxyde des lipides et en accumule dans ses parois artérielles. Si plusieurs facteurs de risque se conjuguent, cela amènera la personne à subir plus ou moins tôt une attaque au niveau de son système circulatoire et/ou de son cœur. Sinon, la personne peut, tout en ayant altéré ses parois artérielles, ne pas souffrir d'une pathologie cardiovasculaire, mais être atteinte d'une autre maladie dégénérative (un cancer, une maladie d'Alzheimer, une maladie auto-immune) et mourir d'une autre cause que d'un infarctus ou d'un accident vasculaire cérébral, du fait qu'elle est porteuse de facteurs de risques différents.



## 2. Protéines et risques de maladies neurodégénératives

Les radicaux libres, les substances oxydantes comme l'eau oxygénée, produite à partir de l'anion superoxyde, les médiateurs de l'inflammation et les polluants peuvent aussi endommager les protéines, que ce soit celles qui constituent nos muscles et autres organes, ou bien celles qui servent d'outils pour faire tourner toutes les opérations assurées par nos cellules.

Les protéines oxydées peuvent être digérées par la cellule et recyclées ou alors, si ce processus appelé « auto-phagie » n'est pas suffisamment efficace, elles s'accumulent dans les cellules dont elles peuvent perturber le fonctionnement.

En 1991, j'ai consacré une bonne partie de l'année à faire une tournée de centres de recherches en gériologie, la science du vieillissement, aux États-Unis et au Japon. À cette occasion, j'ai rencontré à Bethesda, au National Institute of Ageing, Earl Stadtman, qui a attiré mon attention sur l'importance de l'oxydation et de l'accumulation des protéines dans la neurodégénérescence menant à des pathologies comme celle d'Alzheimer. Il a été le premier à mettre en avant ce phénomène et a dû attendre des années – comme Denham Harman – avant que ses travaux pionniers ne soient confirmés et reconnus par la communauté scientifique, puis médicale.

De nombreuses années plus tard, d'autres chercheurs ont découvert que les protéines des cellules pouvaient s'exporter dans les cellules voisines emballées dans de petites vésicules formées de morceaux de membranes, ce qui a permis d'expliquer que les pathologies d'Alzheimer ou de Parkinson commencent dans un petit foyer et gagnent le reste du cerveau au fur et à mesure des années.

Enfin, d'autres chercheurs ont découvert que des protéines endommagées provenant de l'alimentation trop cuite s'accumulaient dans les neurones du système mé-sentérique du tube digestif et pouvaient probablement être également exportées jusqu'au cerveau.

## 3. Dommages sur notre informatique cellulaire (l'ADN)

Mais, de loin, nos molécules les plus précieuses sont celles de nos gènes, celles qui portent toute l'informatique cellulaire qui nous permet de fonctionner comme des êtres vivants, avec toutes les fonctions qui les caractérisent, comme le fait de produire de l'énergie, se déplacer, percevoir, penser, se reproduire, etc. Ce sont les molécules d'ADN.

Or, dès la vie *in utero*, l'ADN des gènes est agressé par des toxiques endogènes et exogènes. Et il continue à l'être chaque jour.

Les toxiques endogènes sont :

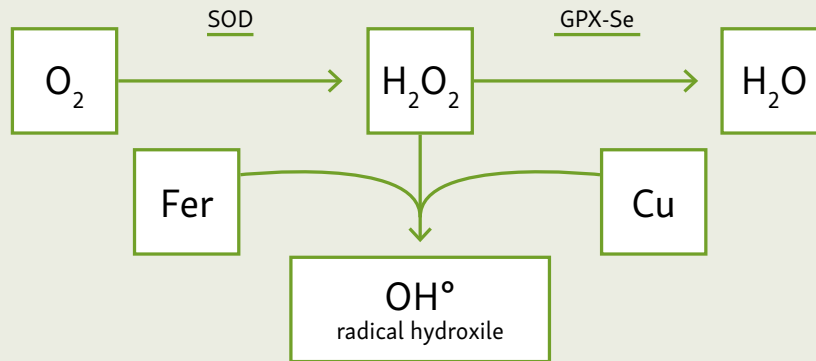
- les radicaux libres ;
- les autres espèces oxydatives ;
- les dérivés de l'oxydation des acides gras comme le MDA ;
- l'inflammation ;
- le cuivre et le fer, catalyseurs de la formation des radicaux libres les plus agressifs qui existent : les radicaux hydroxyles (OH°).

Les toxiques exogènes sont :

- le rayonnement solaire ;
- les irradiations (scanners, radios, radioactivité naturelle, rayons cosmiques qui nous traversent – il y en a beaucoup plus en altitude, par exemple quand nous voyageons en avion) ;
- le tabac ;
- les polluants et métaux lourds ;
- les molécules de Maillard, issues de l'agression thermique des aliments lors des cuissons.

**Le nombre des dégâts oxydatifs sur les gènes de chaque cellule est évalué à entre 500 000 et 1 million chaque jour !**

## Le radical hydroxyle est engendré par la présence de fer ou de cuivre



Ces lésions doivent être sans cesse réparées afin qu'elles ne s'installent pas sous forme de mutations définitives.

L'accumulation des mutations altère les formules nécessaires pour produire les protéines qui nous permettent de fonctionner, entraîne des baisses d'efficacité dans les tâches qu'elles sont censées accomplir, et peut déclencher des réactions d'attaque par le système immunitaire qui ne les reconnaît plus comme du « soi ».

L'altération de notre informatique cellulaire est l'une des raisons majeures de la sénescence, de la perte des tissus, de leur dégradation, des baisses de performances avec l'âge et de l'apparition des pathologies dégénératives.

Une cellule qui a accumulé une grande quantité de dommages sur son ADN, ou une cellule qui n'est plus capable d'effectuer efficacement les réparations des dommages subis par son ADN, peuvent entrer dans l'un des trois états suivants :

- un état de dormance irréversible, connu sous le nom de *sénescence* ;
- une mort par suicide cellulaire, également connu sous le nom d'apoptose ou mort cellulaire programmée ;
- une division cellulaire non contrôlée qui va conduire à la formation d'une *tumeur cancéreuse*.

L'augmentation des dégâts sur l'ADN est considérée comme l'un des marqueurs les plus précoces du risque de développement d'un Alzheimer, maladie dans laquelle l'on détecte à la fois une augmentation des dommages et une baisse des capacités de réparation.

# V. Les quatre acteurs clés du vieillissement

## 1. L'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN

Plus de cent vingt-cinq gènes sont impliqués dans des mécanismes de réparation de l'ADN.

Il en existe de nombreuses familles :

- les outils capables de détecter les lésions, comme les glycosylases (DG) et les poly-ADP-ribose polymérases (PARP1) ;
- les excisases, nano-ciseaux qui viennent couper les lésions ;
- les DNA polymérases, qui fabriquent le morceau à remplacer ;
- les ligases, qui attachent le morceau de remplacement.

Ces systèmes sont coordonnés par des gènes « orchestrateurs », comme la sirtuine 6 (SIRT 6).

Chacun naît avec des capacités variables dans l'efficacité de ces systèmes. Ce « polymorphisme » contribue puissamment aux facteurs génétiques liés à la longévité, aux risques de maladies dégénératives, en particulier cancers et pathologies neurodégénératives.

On a montré que de nombreux gènes dont on avait découvert qu'ils influençaient la durée de la vie étaient en fait impliqués dans la réparation de l'ADN.

L'activité de poly-ADP-ribosylation dans les globules blancs mesurée dans treize espèces est corrélée à leur longévité maximale.

L'activité PARP1 des globules blancs de centenaires est supérieure à celle de personnes saines âgées de 20 à 70 ans.

L'activité du système *nucleotide excision repair* (NER) est aussi en relation avec la longévité.

Deux types d'ADN sont mal ou pas réparés :

- l'ADN des télomères (de ce fait, ils raccourcissent à chaque division, ce qui mène à la sénescence, à un accroissement des risques de pathologies dégénératives et à la réduction de la durée de vie) ;
- l'ADN mitochondrial (hyper-exposé par la production majeure de radicaux par la combustion des calories au feu de l'oxygène).

Mais les causes principales de mauvaise réparation de l'ADN sont :

- les mutations et modifications épigénétiques qui touchent les gènes codant pour les réparateurs eux-mêmes ;

- les déficits en énergie ;
- les déficits en coenzymes clés de ces opérations (des vitamines et des minéraux).

Ces connaissances vont nous permettre d'agir pour améliorer nos capacités de réparation de l'ADN.

## 2. Le rôle capital de l'épigénétique

Les gènes n'agissent pas isolés. De petites molécules, comme -CH<sub>3</sub> (groupes méthyles), ou de grosses molécules, comme les histones, les enveloppent et contrôlent leur façon de s'exprimer.

L'épigénétique représente donc l'ensemble des mécanismes de la régulation de l'expression des gènes. Celle-ci est influencée par l'environnement (alimentation, toxiques, hormones, comportement...), et cela sans modification de l'ADN lui-même.

Les modifications épigénétiques peuvent être effectuées directement sur l'ADN lui-même comme

- la *méthylation*, qui rend des gènes silencieux en les tassant, ce qui fait qu'ils sont inaccessibles à la lecture ;
- ou via des modifications des histones, protéines qui enveloppent l'ADN ;
- la *méthylation*, complètement indépendante de celle de l'ADN et qui rend aussi les gènes silencieux ;
- la *phosphorylation*, qui rend encore les gènes silencieux ;
- l'*acétylation*, qui active des gènes ;
- l'*ubiquitination*...

Ces modifications épigénétiques, ou « épimutations », sont transmissibles d'une génération à l'autre, mais aussi réversibles.

Or ces épimutations sont beaucoup plus fréquentes et nombreuses que les mutations proprement génétiques.

Les épimutations sont produites par :

- des actions programmées par d'autres gènes, comme la sirtuine 1 (SIRT 1) qui déacétyle de nombreux gènes impliqués dans la résistance à des stress variés et dans la longévité – nous allons voir qu'elle est centrale dans les effets produits par la réduction des calories ;
- le stress oxydatif ;
- l'inflammation ;
- des polluants, le tabac (encore eux !) ;
- des médicaments ;

- des modifications de l'alimentation ;
- et même... le stress psychologique !

La méthylation des gènes et des histones étant la cible des radicaux libres, de l'inflammation et des polluants, elle s'altère progressivement avec l'âge.

On détecte chez l'animal des modifications épigénétiques dans les artères avant l'apparition de l'athérosclérose.

Feinberg et Vogelstein ont mis en évidence une hypométhylation des cellules cancéreuses. Cette hypométhylation – nous l'avons vu dans le numéro 43 des *Dossiers de Santé & Nutrition* « Cancer, pourquoi on le développe – permet à des gènes dont l'expression devrait être interdite de s'exprimer et d'envahir les tissus voisins ou d'envoyer une cellule coloniser d'autres organes à distance et engendrer des métastases.

Il va donc être aussi important de réduire les altérations épigénétiques et de permettre la réparation, par exemple, des gènes déméthylés, ce qui est nutritionnellement tout à fait possible si l'on en a les moyens.

### 3. Raccourcissement des télomères et... de l'espérance de vie

Un télomère est une région constituée de répétitions de motifs d'ADN qui ne codent pour aucune protéine. Ils coiffent les chromosomes.

Ces capuchons empêchent les fusions entre chromosomes, qui entraîneraient des distorsions et des déchirements.

À chaque fois qu'un chromosome est dupliqué, lors de la réplication de l'ADN qui précède la division cellulaire, l'ADN polymérase se révèle incapable de copier les derniers nucléotides.

Les télomères se raccourcissent donc à chaque division cellulaire, ce qui en limite le nombre et explique en grande partie la « limite de Hayflick » (un chercheur

qui a montré que les cellules en culture se divisaient un certain nombre de fois, puis mouraient) et contribue fortement au phénomène du vieillissement.

Au bout d'une quarantaine de divisions, une cellule devient instable, ne peut plus se diviser, disparaît par apoptose.

Une enzyme, la **télomérase**, découverte par Elizabeth Blackburn, de l'université de Californie à San Francisco (qui a été récompensée pour cela par un prix Nobel de médecine en 2009), permet de restaurer la longueur des télomères.

Seules les cellules fœtales, les cellules souches, les cellules germinales, les globules blancs et les cellules cancéreuses ont une activité télomératique élevée.

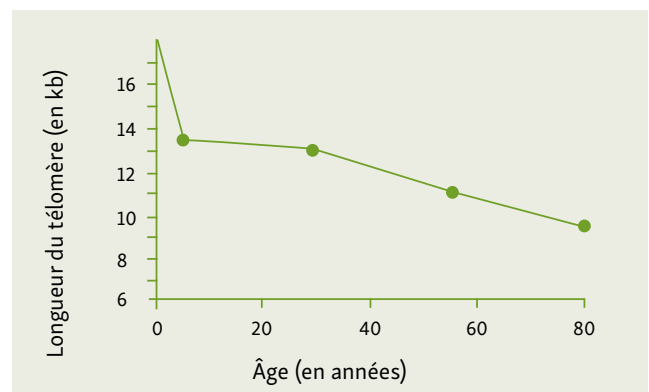
La longueur des télomères et/ou l'activité de la télomérase baissent avec :

- l'âge ;
- le tabac ;
- la pollution ;
- le stress oxydatif ;
- des apports faibles en antioxydants ;
- l'inflammation ;
- la sédentarité ;
- la consommation de plus de calories ;
- le surpoids ;
- la résistance à l'insuline, le diabète ;
- le stress psychologique ;
- la carence en vitamine D...

À la naissance, la longueur moyenne des télomères se situe entre 17 000 et 10 000 paires de bases nucléiques (les briquettes qui composent l'ADN). La croissance de l'enfant et de l'adolescent est associée à un raccourcissement important, vu le nombre de divisions qui a lieu pour qu'ils grandissent.

À l'âge de 20 ans, les télomères comprennent entre 8 et 10 000 paires de bases.

Puis, on perd entre 15 à 60 paires de bases par an.





Quels sont les risques associés au raccourcissement des télomères ?

Des études ont montré que des télomères courts sont associés à :

- une réduction de l'espérance de vie ;
- un risque plus élevé de surpoids et de diabète ;
- un risque plus élevé de pathologies cardiovasculaires ;
- un risque plus élevé de cancers ;
- un risque accru de maladies auto-immunes ;
- un risque accru de maladie d'Alzheimer ;
- de démence vasculaire ;
- d'arthrose/ostéoporose ;
- de mortalité générale, cardiovasculaire et par infections très augmentée.

Une activité télomérase basse dans les globules blancs, sans même encore de raccourcissement des télomères, est associée aux six facteurs majeurs de risque cardiovasculaire, comme l'a montré le chercheur Epel en 2006.

Richard Cawthon, de l'université de l'Utah, dans une étude menée auprès de personnes de 60 ans, a montré qu'on pouvait prédire dix-sept ans à l'avance chez les porteurs des télomères les plus courts :

- 3,2 fois plus de mortalité cardiovasculaire ;
- 8,5 fois plus de mortalité infectieuse ;
- une espérance de vie réduite ;
- une mortalité augmentée, quelle qu'en soit la cause.

Il va être utile d'apprendre ce qui peut ralentir le raccourcissement de nos télomères.

## 4. Aux premières loges du feu oxydatif, les mitochondries

Dès 1972, Denham Harman a attiré l'attention sur la place centrale des mitochondries dans le vieillissement.

L'ADN très simple de ces anciennes bactéries qui produisent l'énergie de nos cellules, est surexposé aux dégradations oxydatives, car c'est là qu'est produite la majeure partie des radicaux libres. Les mitochondries sont des fournaies d'où sortent, du fait de la non-condensation d'un petit pourcentage d'électrons dans l'ATP, ces déchets corrosifs que sont les radicaux libres.

La réparation de l'ADN mitochondrial (mtDNA) étant mauvaise, 10 % des mitochondries « grillées » sont remplacées chaque jour. Autrement dit, tous les dix jours toutes nos mitochondries ont été changées.

La baisse des capacités des mitochondries à produire de l'énergie et l'augmentation des fuites corrosives qui en sortent, sont considérées comme des facteurs majeurs du vieillissement. C'est simple à comprendre : plus une mitochondrie fonctionne mal, plus elle produit de déchets au lieu de produire de l'énergie.

Or l'énergie est le « nerf de la guerre » pour toute fonction, dont celle consistant à contrer le stress oxydatif et l'inflammation, dont la détoxification, l'autophagie (la digestion des protéines endommagées), la réparation de l'ADN, l'immunité, etc.

Plus les mitochondries sont altérées, plus le stress oxydatif est amplifié, et moins les dégâts qu'il engendre sont réparés.

Des mutations mitochondriales, héritées de la mère (seul l'ADN du spermatozoïde pénètre l'ovule et donc toutes nos mitochondries proviennent de nos mères), sont associées à des risques accrus de pathologies dégénératives, en particulier neurodégénératives et à des myopathies.

Les hommes porteurs de la mutation mitochondriale C01 (6 % de la population) sont nettement plus sujets à des risques de cancer de la prostate.

Douglas Wallace, de l'université de Californie à Irvine, a détecté quinze fois plus de mutations de l'ADN mitochondrial dans les cerveaux des malades d'Alzheimer ainsi que deux fois moins de mitochondries dans leurs neurones.

Dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, le stress oxydatif et l'inflammation, en partie dus à l'accumulation de fer dans les neurones, ont fait muter l'ADN des mitochondries. Celles-ci sont dysfonctionnelles. Les plus abîmées se suicident.

Une autre information très intéressante : les chercheurs ont découvert que la migration des hommes dans les pays froids du Nord avait sélectionné les porteurs de mitochondries « découplantes », qui font plus de chaleur et moins d'ATP (T, U, J).

Dans les pays moins froids, les porteurs de mitochondries de lignée (H) produisent mieux l'ATP, mais s'avèrent plus vulnérables aux maladies neurodégénératives et risquent plus d'avoir une espérance de vie réduite, car ces mitochondries feront plus de radicaux libres si ces personnes mangent plus que ce dont elles ont besoin ou ne se dépensent pas assez (également si elles manquent des facteurs essentiels à leur protection, à leur renouvellement et à leur fonctionnement, que nous allons pouvoir favoriser par l'optimisation des apports et l'activité physique).

Mais nous allons aussi voir, bien sûr, les façons de protéger, de favoriser le fonctionnement et de mieux renouveler nos mitochondries.

## VI. De quels moyens disposons-nous pour ralentir le vieillissement?

Une réduction des dommages opérés sur l'ADN peut être obtenue au moyen d'un certain nombre de mesures :

- la diminution des polluants et la détoxification ;
- la restriction calorique ;
- la multiplication des mitochondries (activité physique, activation SIRT1/resvératrol, arginine) ;
- la supplémentation sur le long terme en magnésium et une meilleure gestion du stress ;
- la prise de coenzyme Q10 ;
- la consommation de phytoœstrogènes de soja, que les études ont montré capables de réduire le marqueur d'agression des gènes : le 8OHdG (une base nucléique, la guanine, qui a été endommagée et que l'on peut mesurer dans les urines ou parfois même à l'intérieur des cellules).

Nous allons maintenant voir plusieurs de ces types d'interventions en détail.

### 1. Les effets spectaculaires de la restriction calorique

Qu'est-ce que la « restriction calorique » ? D'abord, une explication laborantine...

Les animaux de laboratoire peuvent être nourris *ad libitum*, c'est-à-dire qu'ils consomment les quantités qu'ils ont envie de consommer. Si l'on réduit fortement les quantités données, de 30 %, 40 % ou 50 %, on constate que les animaux subissent des effets négatifs de ces restrictions et que cela abrège leur durée de vie. En 1935, aux États-Unis, un chercheur en gérontologie, Clive McCay, a eu l'idée de ne restreindre que les calories et de compenser par des compléments les manques en vitamines et en minéraux résultant des quantités moindres d'aliments données. Et – Ô surprise ! – il a pu constater que la **longévité maximale** (pas seulement moyenne) des rats était augmentée de 40 % et qu'ils présentaient nettement moins de pathologies dégénératives.

Depuis, cette expérience a été répétée sur plus de deux cents espèces, dont des primates et des êtres humains, avec succès. Une exception : si, malgré la restriction calorique, l'on donne beaucoup de protéines, il n'y a pas de gain de longévité. Ce qui amène

à la conclusion récente que **la restriction la plus importante à effectuer est celle des protéines.**

Luigi Cornaro a intuitivement pratiqué cette méthode, de même que des générations et des générations d'anciens d'Okinawa, qui consomment en moyenne trois cents calories de moins que nous et très peu de protéines animales, avec le succès que l'on sait, puisqu'ils détiennent le record mondial de longévité en bonne santé et une fréquence très basse de pathologies dégénératives (cancers, maladies cardiovasculaires, démences). Par ailleurs, ils arrivent à le faire sans se priver, bien au contraire, en étant de fins gourmets. On comprend pourquoi leur exemple est devenu dans de nombreux pays une source d'inspiration.

Concrètement, voici ce que montrent les études.

La restriction calorique :

- réduit la quantité de radicaux libres émise par les mitochondries (moins de carburant brûlé, moins de déchets) ;
- augmente le rendement (plus d'énergie avec moins de calories) ;
- renforce les défenses antioxydantes ;
- réduit la glycation, qui paralyse les protéines nécessaires à la production d'énergie, à la réparation de l'ADN, etc. ;
- réduit l'insuline et l'IGF1, des promoteurs de croissance, mais aussi accélérateurs du vieillissement et fauteurs de tumeurs ;
- désactive un « nutrient sensor », mTOR, qui est pro-inflammatoire et réduit la longévité ;
- inhibe les autres voies inflammatoires (NF kappa B, TNF alpha, COX, lipoxigénase...) ;
- stimule les gènes SIRT1 et SIRT6 (et probablement les cinq autres sirtuines présentes chez l'homme), qui coordonnent un détournement du métabolisme énergétique vers les défenses et les réparations de tous ordres (hormésis) :
  - augmentation du nombre des mitochondries (via PGC-1alpha),
  - mobilisation énergétique (néoglucogenèse, oxydation accrue des acides gras, inhibition de l'adipogenèse),
  - augmentation de la sensibilité à l'insuline,

- augmentation de l'endurance,
- augmentation du cholestérol HDL (le cholestérol protecteur),
- augmentation de la résistance aux agents infectieux ainsi qu'aux toxiques et aux rayonnements,
- inhibition de p53, le déclencheur de l'apoptose, mais sans augmentation des risques de cancers (surtout par les effets sur la réparation de l'ADN)
  - l'activité SIRT 1 est abaissée dans de nombreux cancers,
- inhibition des facteurs oncogènes (c Myc, p73),
- stimulation de l'autophagie (digestion et recyclage cellulaire des protéines endommagées, qui sont donc dégagées des neurones et autres cellules),
- stimulation de la transcription des gènes FOXO, qui ont des rôles complémentaires dans l'autophagie, l'efficacité énergétique, les défenses immunitaires, la longévité (la stimulation de FOXO allonge considérablement la longévité des animaux dans les laboratoires – multipliée de deux à six fois chez le nématode, et 2 % des centenaires relèvent d'une mutation favorable de FOXO appelée FOXO3),
- stimulation de plusieurs systèmes de réparation de l'ADN,
- protection des télomères.

Ce dernier phénomène, appelé **hormésis**, est une adaptation apparue il y a très longtemps dans l'évolution et existant déjà chez les plantes stressées par le manque de nourriture ou d'eau, l'excès de chaleur ou le froid, lesquelles vont couper leurs dépenses reproductrices, améliorer leur production d'énergie et la concentrer sur toutes les facultés d'adaptation et de réparation.

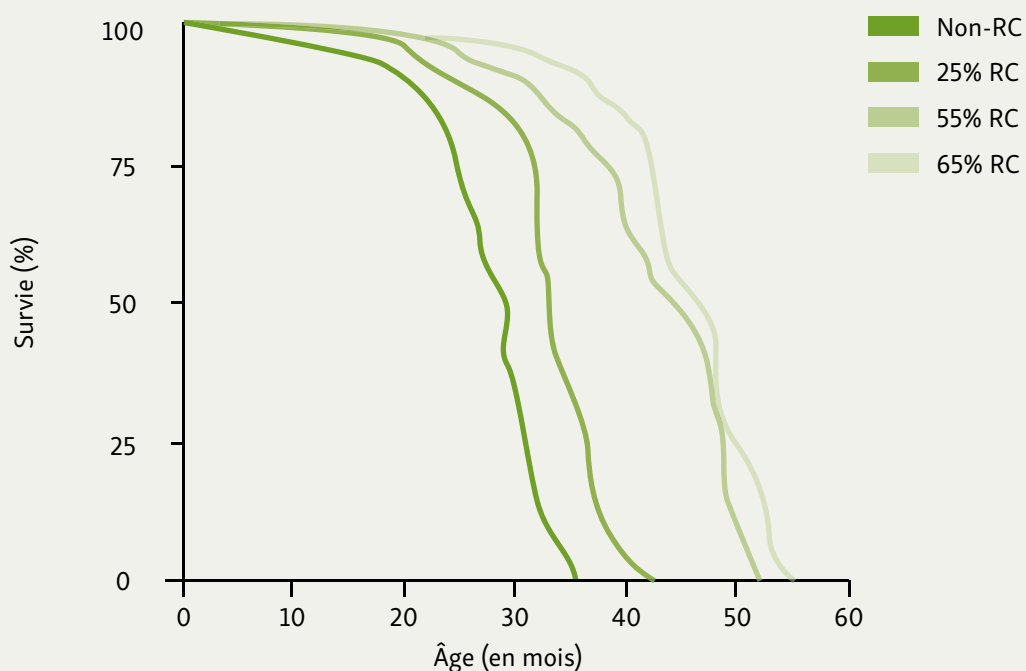
La longévité maximale des souris s'allonge en fonction de la restriction calorique, passant de 36 mois pour les souris contrôles à 55 mois pour les souris en restriction.

Dans une étude menée sur vingt ans auprès de singes rhésus, une moitié d'entre eux a pu se nourrir sans restriction alors que l'autre moitié a été soumise à une alimentation 30 % plus pauvre en calories que celle qu'elle aurait normalement consommée. Au bout de vingt ans, 30 % des sujets contrôles étaient morts de causes liées au vieillissement, contre seulement 13 % dans le groupe soumis à la restriction calorique. De plus, au cours des vingt années de l'étude, tous les marqueurs mesurés se sont révélés meilleurs dans le groupe soumis à la restriction calorique.

Par ailleurs, dans toutes les espèces testées, les animaux vivent non seulement plus longtemps, bien au-delà de la limite maximale connue, mais restent également plus jeunes et souffrent beaucoup moins de l'ensemble des pathologies dégénératives.

Les chercheurs qui travaillent sur ces questions – comme David Sinclair de Harvard, Cynthia Kenyon de l'université de Californie à San Francisco, Elizabeth Blackburn,

### Durée de vie des souris en fonction de la restriction calorique (RC)



Prix Nobel pour la découverte de la télomérase, Miroslav Radman, découvreur du « système SOS » –, estiment que le système de santé actuel se fourvoie en se mobilisant dans une lutte contre chaque pathologie dégénérative (cardiovasculaire, cancer, Alzheimer, auto-immunes, etc.), alors qu'il est maintenant clair qu'elles peuvent toutes être combattues beaucoup plus efficacement en agissant sur leur cause principale : le vieillissement.

C'est ce que confirment de nombreuses études comme celle-ci.

Une étude globale sur la cohorte Women's Health Initiative, suivie par quarante centres cliniques, montre qu'un apport calorique total plus élevé augmente de 43 % l'incidence de tous les types de cancers invasifs, mais aussi de 49 % les risques cardiovasculaires et de 317 % les risques de diabète, alors qu'une quantité d'énergie dépensée en activité physique plus élevée réduit les risques de tout type de cancer de 16 %, de maladies cardiovasculaires de 20 % et de diabète de 40 %.

## 2. Peut-on profiter des médiateurs de l'hormésis ?

Quand les plantes manquent d'eau, de nutriments, souffrent d'une température trop froide ou trop chaude, qu'elles sont attaquées par des parasites ou des champignons, ou lorsqu'elles subissent tout un ensemble d'autres types de désagréments, elles se mettent à sécréter des médiateurs d'hormésis, qui vont les mettre en position de résilience dans l'épreuve.

Cela consiste donc à couper les fonctions de reproduction pour se concentrer sur les défenses anti-infectieuses, les réparations de tout type, et en particulier de l'ADN.

Ainsi, lorsque les raisins sont attaqués par le botrytis, ils sécrètent du *resvératrol*, un polyphénol qui va les protéger.

La plupart des médiateurs d'hormésis sont des polyphénols.

Or nous partageons avec les animaux et les plantes des gènes anciens qui ont permis leur survie. Et il s'avère que l'ingestion de resvératrol ou d'autres polyphénols que l'on appelle STAC (*sirtuin activating molecules*) va déclencher dans notre organisme des réponses hormétiques.

Le stimulant le mieux établi des sirtuines est le resvératrol. Il ralentit globalement le vieillissement et prévient les pathologies dégénératives.

## Les effets prometteurs du resvératrol

Le resvératrol :

- augmente treize fois l'activité de la sirtuine 1 ;
- augmente la longévité en bonne santé des animaux de laboratoire ;
- active l'AMP kinase, ce qui a un effet énergétique et antidiabétique, essentiel aux mécanismes d'allongement de la longévité ;
- supprime le syndrome métabolique de souris nourries par un régime riche en graisses ;
- inhibe mTOR (effet anti-inflammatoire, effet pro-longévité) ;
- inhibe la ribonucléotide réductase (effet anti-oncogène).
- Par ailleurs, il est :
  - puissamment antioxydant (augmente les activités SOD, GPX) ;
  - chélateur du cuivre, un des pro-oxydants les plus agressifs ;
  - protège des rayons ultraviolets ;
  - pourvu d'effets anti-inflammatoires (anti-mTOR, Coxib, anti-phospholipase) ;
  - cardioprotecteur (anti-agrégant plaquettaire, protection LDL cholestérol de l'oxydation, anti-inflammatoire) ;
  - anticancérigène (inhibition d'oncogènes, de la ribonucléotide réductase, effet pro-apoptotique sur cellules cancéreuses, anti-aromatase) ;
  - neuroprotecteur.

Dans certaines études, les souris nourries normalement, *ad libitum*, ne vivent pas plus longtemps lorsqu'elles reçoivent du resvératrol. Mais elles manifestent une plus grande résistance aux affections liées à l'âge, telles une moindre albuminurie (présence anormale de protéines, dont l'albumine, dans l'urine), une diminution de l'inflammation, moins de cataractes, une plus grande coordination motrice, une perte de la densité osseuse moins importante.

Dans de nouvelles études, la longévité maximale des souris a été significativement augmentée par la prise de resvératrol.

Le resvératrol augmente la durée de vie

- des levures de 70 % ;
- des vers de 22,6 %, via le getto, une plante traditionnelle d'Okinawa, particulièrement riche en resvératrol ;



- des souris obèses, chez lesquelles elles multiplient les mitochondries musculaires et ont un effet antidiabétique.

Tout cela est bel et bon, me direz-vous, mais le resvératrol est-il aussi efficace chez l'homme ? Eh bien, oui. Une étude randomisée en double aveugle d'une supplémentation de 150 mg par jour de resvératrol chez l'homme contre placebo pendant un mois a montré :

- une élévation de l'activité de SIRT1 dans les muscles ;
- une montée de la protéine PGC1 alpha, qui active la multiplication des mitochondries ;
- une meilleure oxydation des lipides, également mieux captés par le muscle ;
- une réduction de la glycémie et des triglycérides ;
- une amélioration de l'index HOMA ;
- une réduction de l'augmentation des lipidémies postprandiales ;
- une diminution de l'accumulation des lipides dans le foie ;
- une réduction des marqueurs inflammatoires ;
- une baisse de la tension artérielle ;

au total, selon les auteurs, **des effets globaux comparables à ceux de la restriction calorique**, sauf sur la longévité maximale des êtres vivants complexes.

Une méta-analyse de six études d'administration de resvératrol contre placebo chez des patients diabétiques de type 2 confirme :

- la baisse de la glycémie à jeun ;
- la baisse de l'hémoglobine glyquée ;
- la baisse de la tension artérielle systolique ;
- l'absence d'effets secondaires.

Une étude de supplémentation en resvératrol de vingt-six semaines à 200 mg par jour contre placebo chez des personnes âgées en surpoids a montré :

- une baisse de l'hémoglobine glyquée ;
- une réduction de la masse grasse ;
- une amélioration des tests de mémoire ;
- une augmentation de la synaptogenèse dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (par imagerie cérébrale).

Une étude en double aveugle comparant placebo et seulement deux doses de 250 et 500 mg de resvératrol données deux jours séparés a mis en évidence une augmentation du débit cérébral sanguin et une meilleure extraction de l'oxygène par le cerveau pendant une tâche cognitive sous resvératrol.

Par ailleurs, selon plusieurs chercheurs, comme Scott, il ne fait pas de doute que le resvératrol sera proposé comme agent préventif des cancers.

La *quercétine*, un autre polyphénol particulièrement présent dans la peau des pommes et les oignons, augmente de 4,8 fois l'activité de la SIRT1 et possède également de puissantes vertus anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses.

On a aussi montré un petit impact bénéfique des acides gras oméga-3 sur l'activité de SIRT1 et de l'acide oléique (donc l'huile d'olive) sur l'activité de SIRT6, particulièrement importante dans la réparation de l'ADN.

### 3. Les autres moyens d'améliorer la réparation de l'ADN

#### Le nicotinamide et la poly-ADP-ribosylation

Les études les plus frappantes ont été réalisées dans ce domaine avec l'une des vitamines qui est aujourd'hui, de ce fait, l'objet du plus grand nombre de publications : le nicotinamide, coenzyme de la poly-ADP-ribosylation, un des systèmes clés de la réparation de l'ADN.

L'activité de la poly-ADP-ribosylation est corrélée à la longévité spécifique de chaque espèce, et elle est, dans les cellules prélevées sur des centenaires, supérieure à celle des sujets contrôles.

Une réduction de cette activité est associée à des risques de cancers et de maladies auto-immunes augmentés.

Or, dès 1963, Chambon a montré que l'activité de la poly-ADP-ribosylation était sous la dépendance des dérivés de la vitamine PP, le *nicotinamide*.

Il s'est avéré par la suite que le NAD, le coenzyme actif, dérivé du nicotinamide était aussi essentiel au fonctionnement des sirtuines, impliquées à la fois dans la longévité, la dépense énergétique et le surpoids (la SIRT1, dont l'activité s'élève avec la réduction calorique, la baisse de la glycémie et l'activité physique), et à la réparation de l'ADN (SIRT6, son « orchestrateur »), ce qui fait du nicotinamide la vitamine la plus importante dans les mécanismes de protection contre le vieillissement et les maladies dégénératives..

## Les sirtuines et la poly-ADP-ribosylation en compétition pour le NAD

Accroître sa synthèse par des précurseurs, comme le nicotinamide, et favoriser sa conservation par les antioxydants s'avère donc une intervention clé pour favoriser et la longévité et la réparation de l'ADN, qui, de toute évidence, sont liées.

De nombreux chercheurs s'orientent également dans cette voie à des fins de prévention des pathologies dégénératives comme le diabète, les maladies auto-immunes, neurodégénératives et les cancers.

Suite à l'étude de Berger et Sikorski qui avait montré une stimulation de la réparation de l'ADN des lymphocytes par le nicotinamide, une étude clinique de supplémentation avec 100 mg d'acide nicotinique pendant huit semaines a permis de multiplier en moyenne par cinq les taux circulants de NAD.

La diminution des cassures de l'ADN a été proportionnelle à l'élévation des taux de NAD. Après huit semaines de supplémentation, les lymphocytes exposés à des agressions radicalaires gardent moins de dommages oxydatifs sur l'ADN.

Selon Kirkland, les besoins en acide nicotinique (ou nicotinamide) devraient être révisés pour assurer la stabilité du génome. Les besoins sont accrus par toutes les agressions.

L'efficacité de l'utilisation empirique pendant des décennies du nicotinamide dans la prévention et le traitement de la lucite, une réaction inflammatoire de la peau exposée aux rayons UV, peut s'expliquer maintenant par son effet d'induction de la réparation de l'ADN par la poly-ADP-ribosylation.

## Autres nutriments et réparation de l'ADN

Par ailleurs, les études confirment que de nombreux fruits et légumes stimulent la réparation de l'ADN, ce qui est une des explications de leurs effets protecteurs contre les cancers et les maladies dégénératives *au-delà de la présence d'antioxydants*.

Andrew Collins a mis en évidence une augmentation des activités de réparation de l'ADN avec une consommation quotidienne de **kiwis**, Astley avec celle de **carottes**.

Les travaux de Ramos et Lima au Portugal ont permis d'apprendre que plusieurs principes actifs phytochimiques renforçaient l'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN, en particulier :

- l'acide rosmarinique ;
- la lutéoline ;
- la rutine ;
- la quercétine.

## 4. Comment protéger ses télomères

Une étude de l'équipe de la découvreuse de la télomérase, Elizabeth Blackburn (Elissa Epel, UCSF), auprès de soixante-deux femmes préménopausées saines, a montré que le stress pouvait accélérer le raccourcissement des télomères.

Elle a comparé un groupe de mères ayant un enfant sain, un groupe avec un enfant chroniquement malade, mesuré le nombre d'années occupées à prendre soin de l'enfant malade, l'intensité du stress ressenti, le stress oxydatif (isoprostanes par mg de créatinine et de vitamine E), la longueur des télomères, l'activité de la télomérase.

Résultats : l'intensité du stress perçu est corrélée à l'intensité du stress oxydatif, au raccourcissement des télomères (équivalant à une perte d'espérance de vie de neuf à dix-sept ans chez les mères stressées) et à une baisse de l'activité de la télomérase (48 % de moins en moyenne).

Le nombre d'années de soins donnés est aussi corrélé à l'augmentation du stress oxydatif, au raccourcissement des télomères, à la baisse de l'activité de la télomérase.

Et la montée des neurotransmetteurs et hormones du stress (adrénaline, noradrénaline et cortisol) est liée à la baisse de l'activité de la télomérase (Epel, 2006).

En 2009, une autre équipe a mis en évidence le fait que le pessimisme était aussi un facteur d'accélération du raccourcissement des télomères, un effet corrélé à la montée de l'inflammation mesurée par l'interleukine 6.

Ces découvertes ont été confirmées depuis par de nombreuses équipes en Hollande, au Danemark, aux États-Unis, etc., et par des méta-analyses.

Une étude autrichienne sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux a mis en évidence des télomères plus longs chez les personnes ayant des taux circulants plus élevés d'antioxydants : vitamine C, lutéine et zéaxanthine.

Chez trente hommes souffrant d'un cancer de la prostate, un changement d'alimentation, avec réduction des produits industriels, augmentation des fruits et légumes, des compléments vitaminiques et en oméga-3, ainsi que des techniques de respiration et de

gestion du stress ont eu pour effet une augmentation en trois mois du taux de télomérase de 29 %.

La télomérase est l'enzyme qui rallonge les télomères, lesquels raccourcissent avec le vieillissement. Leur raccourcissement précoce est considéré comme un facteur de risques de pathologies dégénératives, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète et les cancers (étude de Dean Ornish et d'Elizabeth Blackburn, Prix Nobel pour la découverte de la télomérase, de l'université de Californie à San Francisco).

D'autres études ont montré que des taux bas de vitamine D sont associés à un raccourcissement plus rapide des télomères, ce qui n'est pas surprenant sachant que la vitamine D est anti-inflammatoire.

La comparaison de la longueur des télomères chez vingt pratiquants de la méditation zen et chez vingt contrôles a montré une longueur moyenne supérieure chez les méditants.

Au total, trois bonnes nouvelles se dégagent de ce que nous avons appris sur les télomères :

- on peut agir sur de nombreux facteurs qui accélèrent le raccourcissement des télomères (tabac, pollution, stress, dépression, inflammation, surpoids, résistance à l'insuline, sédentarité...) ;
- un programme global d'optimisation de l'alimentation (moins inflammatoire, plus riche en antioxydants, polyphénols et oméga-3) et de gestion du stress peut significativement accroître l'activité de la télomérase, l'enzyme qui rallonge les télomères ;
- l'amélioration de son statut en vitamine D contribue aussi à protéger nos télomères.

## Astragaloside : son efficacité reste à prouver

Des laboratoires commercialisent à des prix élevés de l'astragaloside comme stimulant de la télomérase, du fait d'un principe actif, le *cycloastragénol*. Mais à ce jour, les études ne concernent que les cellules *in vitro* et les animaux. Il est donc prématuré de l'intégrer à un programme anti-âge chez l'homme.

## 5. Peut-on protéger son épigénome ?

Les radicaux libres, l'inflammation et les polluants peuvent déméthyliser gènes et histones.

On peut, évidemment, commencer par réduire les émissions de radicaux libres, lutter contre l'inflammation et la pollution. Mais on peut aussi restaurer les groupes méthyles endommagés. Encore faut-il en avoir les moyens.

La méthylation dépend surtout du MTHF (méthyltétrahydrofolate), le coenzyme activé de la vitamine B9 (folates). Et cela requiert l'intervention de zinc, de vitamines B2 et C, et de magnésium. Elle dépend aussi secondairement de la vitamine B12.

Des défauts de capacité de reméthylation peuvent être d'origine génétique :

- méthyltétrahydrofolate réductase thermolabile – 15 % de la population ;
- homocystéinurie hétérozygote – 1 % de la population ;
- ou nutritionnelle : déficit en vitamine B9 et ses activateurs (magnésium, C, B2...), à moindre degré en vitamine B12.

Ces personnes, comme celles (et c'est cumulable) présentant des déficits dans les micronutriments concernés (B9, B12, zinc, magnésium...), sont à risque thrombo-embolique et athéromateux élevé (de par un taux circulant d'homocystéine augmenté). Également, leur stabilité et leur métabolisme génomique et épigénétique s'en trouvent fragilisés.

La qualité des apports alimentaires en vitamines B9 et B12, mais aussi en leurs complices (magnésium, zinc, vitamines C et B2), est donc importante pour rester capable de reméthyliser quand c'est nécessaire.

Les végétariens et végétaliens doivent donc prendre un complément comprenant de la vitamine B12 qui n'est pas présente dans les végétaux.

Les personnes qui ont une homocystéine élevée pour des raisons génétiques relèvent d'une supplémentation à vie.

## 6. La protection de nos centrales énergétiques, les mitochondries

On peut réduire le stress oxydatif mitochondrial par :

- une amélioration du rendement : plus d'énergie avec moins de calories, ce qui est possible grâce à :
  - une restriction calorique progressive,
  - une fragmentation des prises caloriques et l'évitement de gros repas qui saturent les circuits,
  - une meilleure respiration,
  - l'évitement des glucides rapides au profit des glucides complexes,
  - une réduction des acides gras saturés incombustibles au profit des oméga-3 hypercombustibles,
  - la conservation sur la journée d'un pool de magnésium stable,
  - l'évitement des déficits en vitamines B1, B2, et des apports optimisés en nicotinamide ;
- des apports optimisés en coenzyme Q10 ;
- des apports optimisés en carnitine et acide alpha-lipoïque ;
- des apports optimisés en antioxydants et polyphénols ;
- une multiplication des mitochondries (activité physique, restriction calorique, arginine, resvératrol via PGC1 alpha) ;
- une optimisation du fonctionnement mitochondrial via la stimulation des sirtuines mitochondriales, en particulier SIRT 3.

L'activité de SIRT 3 est augmentée par :

- la restriction calorique ;
- l'activité physique ;
- la quercétine ;
- le kaempférol, un autre polyphénol.

SIRT 3 accroît :

- la multiplication des mitochondries (via PGC1 alpha) ;
- la combustion des acides gras ;
- les quantités d'ATP disponible ;
- l'endurance ;

- la longévité ;
- la protection du cœur contre le stress oxydatif ;
- l'activité de suppression de tumeurs.

Une des découvertes les plus importantes dans ce domaine a été la mise en évidence d'un rôle essentiel de la **mélatonine**, sécrétée après l'endormissement (voir le numéro 53 des *Dossiers de Santé & Nutrition*, « Débarassez-vous de vos insomnies »), dans la protection des mitochondries.

La mélatonine :

- protège les niveaux de glutathion à l'intérieur des mitochondries ;
- contribue à leur défense antioxydante ;
- diminue les mutations sur l'ADN mitochondrial (mtDNA) ;
- améliore le fonctionnement de transport électronique et donc la production d'ATP, et en conditions normales et en conditions de stress ;
- et réduit le suicide cellulaire déclenché par l'altération des mitochondries.

Cela renforce l'importance qu'il y a à optimiser la qualité du sommeil dans un programme anti-âge, mais aussi confirme l'intérêt d'une supplémentation en mélatonine.

## Conclusion

La question du vieillissement et de la longévité est immédiatement corrélée à la partie la plus capitale de nos gènes : l'ADN et les télomères. Cela peut paraître abstrait, mais nous avons vu pourquoi les protéger est tout simplement indispensable, et surtout, nous avons vu les moyens très concrets de le faire. Le mois prochain, nous explorerons plus avant ces moyens, en abordant les nutriments et les modes de vie qui sont nos alliés dans cette lutte.

**BIEN À VOUS !**

**Dr Jean-Paul Curtay**



# Glossaire

## APOPTOSE

Autodestruction naturelle et programmée d'une cellule lui permettant d'être éliminée si elle trop endommagée.

## ATP

Molécule remplissant un rôle de «pile» dans chaque être vivant: elle emmagasine et fournit l'énergie à l'organisme, c'est un «nano-moteur».

## ÉPIGÉNOME

Littéralement, «sur le génome». Désigne l'ensemble des molécules coiffant le patrimoine génétique, et qui en contrôle l'expression. Contrairement au patrimoine génétique, qui est inné, l'épigénome est acquis et variable. Il est ainsi particulièrement exposé aux radicaux libres et à la plupart des facteurs environnementaux.

## GLYCATION

Phénomène de paralysie des protéines suite à l'accrochage de glucose sur elles.

## HISTONE

Protéine servant de support et de protection à l'ADN.

## HORMÉSIS

Phénomène de conversion de l'organisme face à des stress divers, qui consiste à interrompre les fonctions non-indispensables pour la survie, comme la reproduction, pour tout investir dans les défenses anti-infectieuses, antioxydantes, la réparation de l'ADN, etc.

## MÉTHYLATION

Accrochage d'un groupe méthyle soit à l'ADN soit aux histones pour compacter les gènes et empêcher leur expression.

## MITOCHONDRIE

Centrale énergétique qui convertit le glucose et les acides gras en ATP par condensation des électrons, mais, tous les électrons n'étant pas condensés, génère aussi des électrons libres, à l'origine de la plupart des radicaux libres corrosifs.

## RADICAUX LIBRES

Molécules instables, porteuses d'un électron non apparié, qui va, pour se rééquilibrer, en larguer un ou en arracher un à n'importe quelle molécule rencontrée, un phénomène comparable à la corrosion sous forme de rouille).

## TÉLOMÈRES

Segments d'ADN «coiffant» les chromosomes pour les protéger des dégradations. Plus les télomères des chromosomes d'une cellule sont courts, plus elle risque de devenir soit sénescence, soit cancéreuse, soit de mourir. Le stress oxydatif et l'inflammation accélèrent leur raccourcissement.

## TÉLOMÉRASE

Enzyme capable de rallonger les télomères, active chez le fœtus, dans les cellules germinales permettant la reproduction, dans les cellules souches à l'origine du renouvellement des tissus, dans les globules blancs et dans les cellules cancéreuses. Son activité est altérée par des nombreux facteurs nutritionnels et environnementaux, y compris le stress psychologique.

Vous pouvez aussi consulter ce numéro sur internet grâce au lien suivant

<https://sni.media/Fn3V>

Les notes et nombreuses références de ce dossier sont consultables à l'adresse suivante

<https://sni.media/v4zK>

Crédits photos : © Sean Pavone - © Rosa Jay - © Christian Musat - © Ethan Daniels - © Dmitry Grigoriev - © Pan Xunbin - © fivespots - © Mirelle - © Club4traveler - © jonet gwooten - © NatureDiver - © Eric Isselee - © aquapix - © JIANG HONGYAN - © abcphotosystem - © TunedIn by Westend61 - / Shutterstock.com © J. Patrick Fischer - © NOAA Okeanos Explorer Program - © Bering Land Bridge National Preserve - © Alan D Wanamaker Jr1, Jan Heinemeier - James D Scourse - Christopher A Richardson1 - Paul G Butler - Jón Eiríksson - Karen Luise Knudsen - / commons.wikimedia.org

## Les dossiers de Santé & Nutrition

Comprendre le vieillissement pour mieux vivre, et plus longtemps  
Dossier N° 61

Auteur : Jean-Paul Curtay

Conseil rédactionnel : Jean-Marc Dupuis

Santé Nature Innovation - SNI Editions

Adresse : Am Bach 3, 6 072 Sachseln - Suisse

Registre journalier N° 4835 du 16 octobre 2013

CH-217.3 553 876-1

Capital : 100 000 CHF

Abonnements : pour toute question concernant votre abonnement, contactez le service client :

par téléphone au +33 (0)1 58 83 50 73

par mail à [www.santenatureinnovation.com/contact](http://www.santenatureinnovation.com/contact)

par courrier à Sercogest - 44, avenue de la Marne - 59 290 Wasquehal - France

Courrier : pour contacter nos experts et recevoir leur conseil, écrire à

[www.santenatureinnovation.com/contact](http://www.santenatureinnovation.com/contact)

ISSN 2296-7729