



HAL
open science

**Le vieillissement humain : penser un phénomène
physiologique à la lumière de la biologie contemporaine :
enjeux épistémologiques et conceptuels d'une approche
expérimentale**

Clémence Guillermain

► **To cite this version:**

Clémence Guillermain. Le vieillissement humain : penser un phénomène physiologique à la lumière de la biologie contemporaine : enjeux épistémologiques et conceptuels d'une approche expérimentale. Histoire, Philosophie et Sociologie des sciences. Université Paris Cité, 2022. Français. NNT : 2022UNIP7238 . tel-04414504

HAL Id: tel-04414504

<https://theses.hal.science/tel-04414504v1>

Submitted on 24 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse de doctorat

de l'Université Paris Cité

Ecole doctorale ED 623 – Savoirs, Sciences, Éducation

Laboratoire SPHere, UMR 7219

**Le vieillissement humain :
penser un phénomène physiologique
à la lumière de la biologie contemporaine**

**Enjeux épistémologiques et conceptuels
d'une approche expérimentale**

Clémence Guillermain

Thèse de doctorat de Philosophie des Sciences

Dirigée par Marie Gaille

Présentée et soutenue publiquement à Paris, le 23 septembre 2022

Devant un jury composé de :

Le Président du jury, M. Philippe Huneman, Directeur de recherche, CNRS

La rapportrice, Mme Sarah Carvallo, Professeure des Universités, Université de Franche-Comté

Le rapporteur, M. Thierry Hoquet, Professeur des Universités, Université de Nanterre

L'examinatrice, Mme Francesca Merlin, Chargée de recherche, CNRS

L'examineur, M. Jean-Baptiste Grodwohl, Maître de conférence, Université Paris Cité

La directrice de thèse, Mme Marie Gaille, Directrice de recherche, CNRS

Titre : Le vieillissement humain : penser un phénomène physiologique à la lumière de la biologie contemporaine. Enjeux épistémologiques et conceptuels d'une approche expérimentale

Résumé : Ce travail de thèse de philosophie des sciences a pour point de départ le vieillissement humain, un phénomène qui peut être abordé selon (au moins) deux perspectives distinctes : une approche subjective, voire existentielle, et sociale, d'une part – le vieillissement est alors considéré comme une expérience vécue par un sujet ; une approche organique, d'autre part, qui permet d'appréhender le vieillissement comme un processus essentiellement corporel, et incorporé. Cette seconde perspective est notamment celle de la biologie contemporaine du vieillissement, qui constitue notre objet d'étude, et qui se fonde sur une approche essentiellement expérimentale et mécanistique du phénomène. Elle est aussi un domaine particulièrement complexe, varié, morcelé, qui véhicule de nombreuses théories et s'appuie sur des hypothèses diverses et parfois controversées. L'objectif premier de ce travail de thèse est donc de répondre à la problématique suivante : y a-t-il une biologie du vieillissement ? Peut-on en parler au singulier ? Et quels sont, le cas échéant, ses caractéristiques et ses éléments structurants ?

Pour ce faire, notre travail se fonde principalement sur une revue de la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement au cours des deux dernières décennies, dont nous proposons une analyse épistémologique et conceptuelle. Un second corpus, exclusivement philosophique, nous permet d'en appréhender les éléments pertinents et d'élaborer ainsi notre réflexion.

Après avoir retracé brièvement les étapes de la constitution de la biologie du vieillissement, nous tâchons de montrer comment celle-ci est aujourd'hui structurée. Nous nous efforçons alors de mettre en évidence l'existence d'un certain « style de pensée » (Fleck, 1934) caractéristique du domaine, que révèlent notamment les principales théories, les postulats majeurs et les hypothèses de recherche les plus récurrentes. Par la suite, nous nous intéressons également aux composantes plus implicites du discours dominant, ainsi qu'à la formulation de celui-ci. Nous nous efforçons ainsi d'identifier les caractéristiques majeures de la biologie du vieillissement et quelques-unes de ses notions structurantes, dont nous proposons une analyse épistémologique détaillée. Nous portons, enfin, un regard « critique » sur cette branche de la biologie contemporain. Avec cette perspective, nous nous intéressons aux rapports qui existent entre science et société, entre recherche biologique et réflexion philosophique et politique sur un même phénomène.

L'enjeu principal de ce travail vise alors à montrer comment la pensée philosophique permet d'appréhender le discours et les arguments mobilisés par une discipline scientifique – et, par suite, de poser un nouveau regard sur un phénomène organique.

Mots clefs : vieillissement ; biologie ; épistémologie ; philosophie

Title: Human aging: considering a physiological phenomenon in the light of contemporary biology. Epistemological and conceptual issues of an experimental approach.

Abstract: The starting point of this PhD in philosophy of science is human aging, a phenomenon that can be approached from (at least) two distinct perspectives: a subjective, even existential, and social approach, on the one hand – aging is then considered as a *lived* experience – and an organic approach, on the other, from which aging is essentially apprehended as an embodied, physiological process. This second perspective is notably that of contemporary aging biology, which constitutes our object of study. It is based on an essentially experimental and mechanistic approach to the phenomenon. It is also a particularly complex, varied and fragmented field, which relies on many theories and diverse (and sometimes controversial) research hypotheses. The main objective of this PhD is therefore to answer the following questions: is there *one* biology of aging? What are, if any, its characteristics and structuring elements?

To do so, our work is mainly based on a broad review of the scientific literature published in the biology of aging over the last two decades, of which we propose an epistemological and conceptual analysis. A second, exclusively philosophical, corpus is used to better apprehend its relevant characteristics and components and to further elaborate our reflection.

After briefly recalling the stages of its constitution, we attempt to show how aging biology is structured today. We thus attempt to highlight the existence of a certain “style of thought” (Fleck, 1934), characteristic of the field, which can be revealed through the main theories and the most frequent research hypotheses. We also examine the more *implicit* components, as well as the formulation, of the dominant discourse. Thus, we attempt to identify the major characteristics of the biology of aging and some of its structuring notions, for which we propose a detailed epistemological analysis. Finally, we take a “critical” look at this branch of contemporary biology. With this perspective, we focus on the relationship between science and society, between biological research and philosophical and/or political reflection on the same phenomenon.

Ultimately, this work's main objective is to show how philosophical thinking allows to apprehend the discourse and the arguments mobilized by a scientific discipline – and, consequently, to shed new light on an organic phenomenon.

Keywords: aging; biology; epistemology; philosophy

À mon mari, Benoît
À mes enfants, Alix et Charles

Ce travail de thèse a été intégralement financé par une allocation ministérielle spécifique polytechnicien (bourse AMX), pour une durée de 3 ans

Table des matières

| | |
|--|------------|
| REMERCIEMENTS | 11 |
| INTRODUCTION GENERALE | 13 |
| | |
| PARTIE I : PRESENTATION DE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT : CONSTITUTION PROGRESSIVE ET STRUCTURE ACTUELLE | 39 |
| INTRODUCTION | 39 |
| 1 UNE HISTOIRE DE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | 39 |
| 1.1 PRINCIPALES THEORIES BIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT ELABOREES JUSQU’AU XIXEME SIECLE | 39 |
| 1.2 LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT AU XIXEME SIECLE | 44 |
| 1.2.1 <i>Une conception fonctionnaliste, qui repose le plus souvent sur l’hypothèse de l’existence d’un « vieillissement programmé »</i> | 45 |
| 1.2.2 <i>Une conception évolutionniste du vieillissement : présentation des trois grands modèles élaborés au XXème siècle</i> | 46 |
| 1.2.3 <i>Une biologie des mécanismes</i> | 49 |
| 2 PRESENTATION DE LA BIOLOGIE CONTEMPORAINE DU VIEILLISSEMENT | 52 |
| 2.1 COMMENT SE STRUCTURE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT AUJOURD’HUI ? UNE ANALYSE FORMULEE A LA LUMIERE DE L’OUVRAGE DE L. FLECK, <i>GENESE ET DEVELOPPEMENT D’UN FAIT SCIENTIFIQUE</i> | 52 |
| 2.2 PRESENTATION DES PRINCIPALES THEORIES ET DE LEURS CLASSIFICATIONS | 59 |
| 2.3 QUELQUES POSTULATS THEORIQUES INTERESSANTS | 69 |
| 2.3.1 <i>L’hypothèse d’une composante génétique du vieillissement</i> | 70 |
| 2.3.2 <i>L’hypothèse d’une limite à la longévité maximale d’une espèce</i> | 78 |
| 2.3.3 <i>L’hypothèse de l’existence d’un lien entre longévité et reproduction</i> | 82 |
| 2.3.4 <i>Hypothèse d’un rôle central du stress oxydant (ou stress oxydatif)</i> | 88 |
| 2.3.5 <i>Quelques entités du corps particulièrement scrutées</i> | 95 |
| 2.4 LE MODELE DE TRICOIRE ET RERA | 103 |
| 2.4.1 <i>Présentation du modèle</i> | 104 |
| 2.4.2 <i>Analyse du modèle</i> | 108 |
| 2.5 LA PLACE DE LA « MEDECINE ANTI-AGE » | 117 |
| | |
| PARTIE II : ANALYSE EPISTEMOLOGIQUE ET CONCEPTUELLE DE LA BIOLOGIE CONTEMPORAINE DU VIEILLISSEMENT : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES ET NOTIONS STRUCTURANTES | 143 |
| INTRODUCTION | 143 |
| 1 QUELQUES CARACTERISTIQUES DE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | 143 |
| 1.1 UNE CERTAINE FORME DE « PATHOLOGISATION » DU VIEILLISSEMENT | 143 |
| 1.2 UN PARALLELE TRES FORT ENTRE CANCER ET VIEILLISSEMENT | 155 |
| 1.3 UNE CONCEPTION « HOLISTE » DU CORPS VIEILLISSANT | 169 |
| 1.3.1 <i>Une étude complexe, à plusieurs échelles</i> | 169 |
| 1.3.2 <i>Une vision du corps qui se veut « holiste »</i> | 174 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 1.3.3 | <i>Un « holisme » qui s'oppose à d'autres approches plus classiques en biologie</i> | 182 |
| 1.3.4 | <i>Raisons et implications d'une telle tendance</i> | 190 |
| 1.4 | UNE PLACE FONDAMENTALE DE LA TEMPORALITE | 198 |
| 1.4.1 | <i>Une attention à la temporalité qui peut se manifester de plusieurs façons</i> | 200 |
| 1.4.2 | <i>Le vieillissement est-il un phénomène quantifiable ? Quelques exemples d'instruments de mesure du temps qui passe, à l'échelle de l'organisme</i> | 211 |
| 1.4.3 | <i>Une composante qui fait émerger de nouveaux questionnements – et apporte des éléments de réponse quant à la nature du processus de vieillissement</i> | 235 |
| 2 | QUELQUES NOTIONS STRUCTURANTES DE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | 247 |
| 2.1 | DE L'UTILISATION D'IMAGES, DE METAPHORES, DE CONCEPTS FLOUS EN BIOLOGIE | 247 |
| 2.1.1 | <i>Des « concepts essentiellement contestés » ?</i> | 250 |
| 2.1.2 | <i>Des images ?</i> | 253 |
| 2.1.3 | <i>Des métaphores ?</i> | 260 |
| 2.1.4 | <i>Des « concepts-flous » ?</i> | 268 |
| 2.2 | LA NOTION D'« USURE » | 275 |
| 2.3 | LA NOTION D'« ERREUR » | 291 |
| 2.4 | LA NOTION DE « MALADAPTATION » | 310 |
| 2.5 | LA NOTION DE « VIEILLISSEMENT INTRINSEQUE » | 331 |
| 2.6 | LA NOTION DE « FRAGILITE » | 346 |
| 2.7 | LA NOTION DE « TRADE-OFF », OU COMPROMIS | 375 |
| 2.8 | « NOTIONS PIVOT » : QU'EN DIRE ? QU'EN FAIRE ? | 399 |
| | PARTIE III : MISE EN PERSPECTIVE CRITIQUE DE LA BIOLOGIE CONTEMPORAINE DU VIEILLISSEMENT | 409 |
| | INTRODUCTION | 409 |
| 1 | QUELQUES ELEMENTS DE CRITIQUE DE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | 412 |
| 1.1 | UNE ABSENCE DE CONSENSUS EN BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT, QUI PEUT S'APPARENTER A UNE FORME D'ECLECTISME | 412 |
| 1.2 | UNE BIOLOGIE MARQUEE PAR LE REINVESTISSEMENT DE « VIEILLES IDEES PRESCIENTIFIQUES » (FLECK 1934) | 429 |
| 1.3 | UNE BIOLOGIE A PARTIR DE L'HUMAIN ET POUR L'HUMAIN : UNE FORME D'ANTHROPOCENTRISME ? | 441 |
| 1.4 | UNE BIOLOGIE QUI REFLETE NOS PERCEPTIONS ET NOS REPRESENTATIONS (INDIVIDUELLES ET COLLECTIVES) DU VIEILLISSEMENT | 456 |
| 2 | APPORTS POTENTIELS DE LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | 468 |
| 2.1. | LA BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT PEUT AVOIR UNE REELLE INFLUENCE SUR LES DECISIONS POLITIQUES ET LES CHOIX DE SOCIETE | 475 |
| 2.2. | QU'ENTENDONS-NOUS PAR LE TERME DE « (RE-)BIOLOGISATION » ? | 484 |
| 2.3. | QUELQUES ELEMENTS POUR (RE-)BIOLOGISER NOTRE VISION DU VIEILLISSEMENT | 492 |
| | CONCLUSION | 513 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 523 |
| | ARTICLES SCIENTIFIQUES | 523 |

| | |
|--|------------|
| ARTICLES RELEVANT DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES | 531 |
| OUVRAGES COMPLETS (LIVRES ET MANUELS) | 536 |
| ANNEXE 1 : LISTE DES ENTRETIENS | 540 |
| ANNEXE 2 : PRINCIPAUX THEMES RECURRENTS IDENTIFIES DANS LA PRESSE A DESTINATION DU GRAND PUBLIC, AU SUJET DU VIEILLISSEMENT | 541 |
| ANNEXE 3 : QUESTIONNEMENTS DE SOCIETE, SUR LE SUJET DU VIEILLISSEMENT | 543 |
| INDEX | 545 |

Remerciements

Deux personnes ont particulièrement compté dans l'entreprise et la réalisation de ce travail de thèse ; je ne saurais assez les en remercier.

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, Marie Gaille, qui m'a fait confiance dès le début lorsqu'elle a accepté de diriger mon mémoire de master et qui m'encadre désormais depuis plus de quatre ans. Merci pour son accompagnement de très grande qualité, tant d'un point de vue intellectuel que sur un plan personnel. Elle est à mes yeux un modèle de réussite et d'épanouissement intellectuel, professionnel et personnel, et j'aimerais me montrer digne de la confiance qu'elle m'a accordée.

Mes remerciements vont également à mon mari, Benoît, qui m'a non seulement encouragée à m'engager dans cette voie, mais qui m'aura également soutenue quotidiennement pendant ces quatre années (et plus encore !), sans jamais cesser de me faire confiance. Ce n'est pas trop de dire que je n'aurais jamais entrepris un tel travail sans lui. Merci de m'avoir relue à de nombreuses reprises, toujours avec un regard honnête ; merci pour les suggestions et les pistes d'amélioration ; merci pour tout ce que tu auras mis en place pour que je puisse aller jusqu'au bout.

Je remercie également l'École Polytechnique, qui m'a non seulement formée pendant quatre ans, mais aussi très généreusement accordé l'allocation ministérielle spécifique polytechnicien (bourse AMX) afin de mener à bien ce travail de thèse. Merci pour ce soutien institutionnel et financier.

Je remercie le laboratoire SPHERE auquel j'ai été rattachée pendant ma thèse. Plus particulièrement, je remercie sa directrice, Sabine Rommevaux, pour sa réactivité et son soutien, en particulier pour me sortir efficacement des impasses administratives, ainsi que Virginie Maouchi, Laurent Lemoine et Patricia Philippe qui ont toujours été d'une grande aide pour les aspects administratifs et logistiques.

Je remercie les doctorants et anciens doctorants de Marie Gaille : César Meuris, Agathe Camus, Mathilde Lancelot, Charlotte Gilart de Keranflec'h et Raphaël Pfeiffer. Merci en particulier à Agathe et Mathilde pour leur soutien concret et leur amitié pendant cette période parfois un peu solitaire.

Je remercie Michael Rera de m'avoir ouvert quotidiennement les portes de son laboratoire pendant plusieurs semaines, et régulièrement depuis. Merci pour nos nombreux échanges, toujours extrêmement intéressants et pour les nombreuses personnes que tu m'auras fait rencontrer. Merci de m'avoir relue plusieurs fois, conseillée et orientée – en particulier à l'occasion de mon comité de suivi.

Merci aux biologistes avec lesquels j'ai eu la chance de pouvoir échanger et en particulier : Hervé Tricoire, Fabienne Aujard, Jean Mariani – ainsi qu'aux membres de l'équipe de Michael : Céline Cansell, Flaminia Zane et Erwan Poivet.

Merci à Claire Crignon pour ses précieux conseils à l'occasion de mon comité de thèse, mais pas uniquement. Merci également de m'avoir offert, pour la toute première fois, la possibilité d'enseigner.

Merci aux membres du jury : Sarah Carvallo, Thierry Hoquet, Francesca Merlin, Philippe Huneman, Jean-Baptiste Grodwohl – et bien entendu, Marie Gaille. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté d'en faire partie. Merci de m'avoir lue et d'avoir pris le temps d'évaluer mon travail.

Je remercie également mes parents, dont les professions respectives ont certainement éveillé mon goût pour les questions biologiques et médicales. Merci de m'avoir transmis le goût de l'apprentissage et de la réflexion. Merci également pour votre soutien logistique et psychologique (non négligeable !) dans les périodes plus compliquées.

Merci enfin à mes enfants, Alix et Charles, dont les naissances ont rythmé cette période et dont la venue au monde aura irrémédiablement bouleversé mon travail et l'organisation de ma vie quotidienne. Je pense que vous me pardonneriez les heures consacrées à ce travail de thèse plutôt qu'à vous regarder grandir. Je suis convaincue qu'elles auront fait de moi une femme plus accomplie et donc, sans aucun doute, une mère plus épanouie.

Introduction générale

Ce travail de thèse de philosophie des sciences a pour point de départ la notion de « vieillissement », que nous pouvons situer au premier abord à l’interface entre plusieurs domaines et au croisement de diverses approches : la médecine et la biologie, d’une part, pour lesquelles « le vieillissement » (du corps, des tissus, des organes) est un objet d’étude à part entière ; l’expérience humaine, individuelle ou collective, d’autre part, qui nous instruit sur ce que vieillir, concrètement, veut dire.

Bien que cette position d’« interface » soit potentiellement féconde, notamment parce qu’elle invite à une approche inter- sinon pluridisciplinaire¹ de son objet, le terme de « vieillissement » lui-même doit nous interpeller. Un premier examen des travaux publiés sur le sujet révèle en effet qu’il n’existe pas de définition unique ni consensuelle de ce terme². En outre, celui-ci n’est pas toujours clairement distingué d’un ensemble d’autres notions (sénescence, vieillesse, fin de vie, etc.) dont les significations, bien que relativement proches, ne sont pas interchangeables. Il nous paraît donc indispensable de fournir, sans plus attendre, quelques précisions.

Avant toute autre chose, vieillissement n’est pas vieillesse. La vieillesse est communément définie comme une période de la vie ; elle s’oppose traditionnellement à l’enfance et à la jeunesse et se distingue de l’âge mûr. Elle peut être tour à tour considérée comme « l’objet d’un savoir », « une expérience vécue » ou encore « un état »³. Elle est aussi « l’aboutissement et le prolongement d’un processus »⁴ – celui qui consiste à vieillir. La vieillesse apparaît donc comme une phase de l’existence, généralement délimitée par une borne inférieure, un « seuil », considéré comme son point de départ : l’âge d’entrée dans celle-ci. Comme le souligne Patrick Bourdelais dans son ouvrage *L’âge de la vieillesse*⁵, ce seuil varie selon les époques et selon le contexte social. Ainsi, Hippocrate faisait débiter la vieillesse à 56 ans, Aristote à 50 ans, Saint Augustin à 60. Montaigne se disait vieux dès l’âge de 47 ans⁶, mais les textes des XVII^e et XVIII^e siècles ne faisaient commencer la vieillesse que vers 50, puis 60 ans. Aujourd’hui, dans les pays les plus développés, il peut sembler difficile d’assimiler le début de la vieillesse à l’âge du départ à la retraite, peu après soixante ans.

Par ailleurs, si l’on on pense à Sophocle et Goethe, qui écrivirent respectivement *Œdipe à Colonne* et *Faust* à 89 ans ; à Verdi, qui composa son célèbre « Te Deum » à l’âge de 85 ans, ou encore à Titien,

¹ Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

² Voir notamment : Rose, M. R., et al. (2012). What is aging?. *Frontiers in genetics*, 3, 134 ; Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 1-30 ; Cohen, A. A., Legault, V., & Fülöp, T. (2020). What if there’s no such thing as “aging”?. *Mechanisms of Ageing and Development*, 192, 111344.

³ de Beauvoir, S. (1970). *La vieillesse*. Paris : Folio. Ici, p.19

⁴ *Ibid.*, p.19

⁵ Bourdelais, P. (1993). *L’Âge de la vieillesse*. Paris : Odile Jacob.

⁶ de Montaigne, M. (1999). *Essais*, livre III, chapitre 9. Paris, Presses universitaires de France, coll. «Quadrige ». Montaigne écrit : « *La décrépitude est qualité solitaire. Bien que je sois sociable jusqu’à l’excès, il me semble pourtant raisonnable qu’aujourd’hui je soustraie mon importunité à la vue du monde, et que je la couve seule, que je me replie et me retire en ma coquille comme les tortues. Il est temps de tourner le dos à la compagnie.* »

qui fêta ses 97 ans avant d'achever « La descente de la Croix »¹, on comprend que l'image traditionnelle de la vieillesse – celle d'un temps de retraite, de repos, voire de (relative) inactivité – ne peut s'appliquer indifféremment à toutes les situations.

S'il est possible de considérer la vieillesse comme « une expérience vécue » par un individu, et d'en explorer la dimension *existentielle*, celle-ci peut également être appréhendée comme « un fait culturel »², un objet d'étude à l'échelle de la collectivité. *De facto*, les sciences humaines et sociales ont souvent abordé la vieillesse comme une expérience sociale et un objet de politiques publiques³.

Dans un article de 2009, Vincent Caradec distingue par exemple trois types d'approches sociologiques de la vieillesse⁴ : la première s'intéresse à la construction sociale de la vieillesse, c'est-à-dire à la manière dont la société « pense, organise et met en forme cet âge de la vie » ; la seconde s'attache à décrire du mieux possible le groupe social que composent les « personnes âgées » ou « seniors » : il s'agit alors d'en dresser le portrait statistique, d'identifier son mode et ses choix de vie, ou encore de distinguer et de caractériser certains sous-groupes au sein de cette même classe d'âge. La troisième approche sociologique de la vieillesse, enfin, se place à l'échelle de l'individu : elle a pour objectif de « rendre compte du processus et de l'expérience du vieillissement individuel au cours des années de retraite ». Selon Caradec, c'est cette troisième et dernière approche qui est aujourd'hui de plus en plus utilisée par la sociologie française et francophone de la vieillesse.

Ainsi, au sein d'une seule et même discipline – ici, la sociologie – une grande diversité de démarches et une pluralité de méthodes peuvent être mobilisées pour appréhender la vieillesse. Mais revenons à la démarche que nous souhaitons développer ici.

Tout au long de ce travail de thèse, il sera question, non de vieillesse, mais de *vieillessement*. Or, contrairement à la vieillesse qui, nous l'avons vu, est une phase, un « état » ponctuel, le « vieillissement » désigne une évolution du corps, un processus qui se déroule dans le temps et s'inscrit dans la durée. C'est donc *dans la durée* – c'est-à-dire en tenant compte en permanence d'une certaine temporalité qui se déroule, se déploie – qu'il nous faudra appréhender notre objet d'étude. Ceci constitue d'ailleurs une difficulté sur laquelle nous reviendrons à plusieurs reprises.

¹ Tous ces exemples sont tirés de l'émission « Concordance des temps », diffusée sur France Culture le 24 octobre 2015. À l'occasion de cette émission, l'historien français Georges Vigarello était l'invité de Jean-Noël Jeanneney.

² de Beauvoir, S. (1970), *op.cit.*, p.23

³ Sur ce point, voir notamment : Caradec, V., & de Singly, F. (2016). *Sociologie de la vieillesse et du vieillissement*. A. Colin. Sur la prise en charge politique de la vieillesse, voir par exemple : Feller, E. (2008). Histoire de la vieillesse en France 1900-1960 : du vieillard au retraité. *Revue d'histoire de la protection sociale*, (1), 162-165.

⁴ Caradec, V. (2009). L'expérience sociale du vieillissement. *Idées économiques et sociales*, (3), 38-45.

Par ailleurs, le vieillissement est aussi une notion pour laquelle il n'existe pas de définition universelle, univoque, consensuelle : c'est aussi ce qui fait qu'elle mérite, à notre avis, d'être particulièrement examinée.

Depuis l'Antiquité, de nombreux auteurs ont entrepris cet effort de définition et/ou de conceptualisation ; notre travail s'inscrit donc dans une tradition pluriséculaire. Plutôt que de les introduire directement, les uns à la suite des autres, nous proposons de préciser les orientations majeures qui s'en dégagent pour notre travail, afin de mieux nous structurer notre propos.

La question du vieillissement, à proprement parler, peut être abordée selon (au moins) deux perspectives distinctes.

Une première perspective consiste à appréhender le vieillissement comme une expérience vécue, subjective, voire existentielle, mais aussi sociale (une approche également présente, nous l'avons vu, pour la notion de « vieillesse »). C'est la perspective qu'adopte notamment Cicéron dans son célèbre *De senectute*¹. Dans le cadre d'un dialogue fictif mettant en scène Caton l'Ancien aux côtés de deux jeunes hommes, Cicéron dresse un portrait idyllique de la vieillesse et du vieillissement. La vieillesse est pour lui un temps de désengagement, qui peut permettre de s'adonner à de nouvelles occupations et de s'exposer à de nouveaux plaisirs intellectuels. En effet, bien que le vieillissement soit souvent associé à un déclin du corps et de l'âme, il est aussi l'occasion de cultiver son vouloir vivre, à condition de mobiliser toutes ses forces – son intelligence et sa volonté – pour mieux jouir de cette situation².

De même, dans ses *Essais*, Montaigne décrit et tâche d'analyser sa propre perception – complexe – du vieillissement : que ressent-on en prenant de l'âge ? Comment bien vivre l'expérience du vieillissement ? La vieillesse apporte-t-elle nécessairement la sagesse ? Notons que, chez Montaigne, il est très clairement question d'une évolution lente et progressive (le vieillissement), décrite du point de vue individuel et subjectif, et non de cet état relativement statique que serait la vieillesse³.

Dans ce travail de thèse, nous laisserons de côté cette première perspective, non par désintérêt pour les réflexions existentielles qu'elle engage (au contraire : nous serons d'ailleurs amenés à y faire référence à plusieurs reprises), mais afin de pouvoir nous concentrer sur la seconde qui, estimons-nous, a plutôt tendance à être écartée d'une réflexion plus globale sur le vieillissement⁴ et mérite un examen approfondi. L'expérience vécue du vieillissement, et le sens que nous pouvons lui attribuer – tant d'un point de vue individuel (existantiel) que collectif (politique) – seront évoqués à la fin de notre troisième

¹ Cicéron, M. T., & Tordesillas, A. M. M. (1988). *Cato maior de senectute*. Cambridge University Press.

² Sur ces différents points, voir l'analyse de Jean-Paul Resweber : Resweber, J. P. (2008). Le rêve cicéronien d'une heureuse vieillesse. *Le Portique. Revue de philosophie et de sciences humaines*, (21).

³ Sur la perception de la vieillesse chez Montaigne, voir notamment : Albou, P. (2005). La vieillesse dans les « Essais » de Montaigne. *Gérontologie et société*, 28(114), 75-83.

⁴ Nous reviendrons sur cet aspect au début du deuxième chapitre de notre troisième partie.

et dernière partie, moins pour elle-même qu'en lien avec l'objet privilégié dans ce travail doctoral : l'approche organique du vieillissement et les enjeux épistémologiques et conceptuels qu'elle recèle.

La seconde approche que l'on peut identifier sur le vieillissement, précisément, est *organique* : elle permet d'appréhender le phénomène comme un processus essentiellement corporel, et incorporé. Au premier abord, elle semble moins courante dans la tradition philosophique¹. Cependant, comme nous l'avons déjà indiqué, nous ne progresserons pas dans un terrain parfaitement vierge. Avant nous en effet, et ce depuis l'Antiquité, plusieurs auteurs ont fait ce choix d'appréhender le vieillissement comme un phénomène essentiellement corporel, organique, physiologique. Nous proposons d'en introduire quelques-uns, dont l'évocation permet de rappeler que la philosophie a longtemps été avant tout une « science de la nature », et que c'est à ce titre qu'elle s'est d'abord intéressée au vieillissement. De fait, elle était alors plus généralement considérée comme une démarche de connaissance ; à ce titre, le corps faisait partie de ses objets, de même que, potentiellement, l'évolution et la transformation de celui-ci.

Pour aborder cette filiation, nous nous appuyons sur les travaux de recherche en histoire de la philosophie, histoire de la médecine, histoire de sciences, qui ont permis d'identifier les principaux jalons d'analyse jusqu'à l'émergence de la biologie comme science, au tout début du XIX^{ème} siècle. Ainsi, au quatrième siècle avant J.-C., Aristote décrit le vieillissement comme une « diminution » ou une « extinction graduelle de la chaleur innée », c'est-à-dire, plus précisément, comme une perte de la chaleur cardiaque². Grmek écrit à ce sujet :

*« D'après Aristote, la sénescence consiste dans une perte de la chaleur du cœur. Le principe de la vie diminue et disparaît non seulement par l'épuisement de cette chaleur innée, mais également par une sorte d'étouffement qui se produit quand le feu cardiaque n'est pas suffisamment refroidi par la respiration. [...] »*³

Au II^{ème} siècle, dans son *Traité sur l'hygiène*, Galien décrit un « processus d'assèchement », un « lent dessèchement de l'organisme ». Autrement dit, le vieillissement consiste chez Galien en un appauvrissement de « l'humidité innée » (plutôt que de la « chaleur innée »), dont on peut dire qu'il « commence dès la conception de l'organisme ». Selon l'analyse de Grmek :

¹ C'est en tout cas l'impression que nous avons eue en abordant ce sujet : les auteurs de référence (les plus cités) traitent généralement du vieillissement du point de vue existentiel, comme une expérience vécue (cf. Cicéron et Montaigne, notamment)

² Aristote, *Petits traités d'Histoire naturelle*, texte établi par R. Mugnier, Paris, Les Belles Lettres, 1953. Cité par Grmek, M. D. (1968). Les idées de Descartes sur le prolongement de la vie et le mécanisme du vieillissement. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, 21(4), 285-302. Ici, p.297

³ Grmek, M. D. (1968). Les idées de Descartes sur le prolongement de la vie et le mécanisme du vieillissement. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, 21(4), 285-302.

« Galien et la longue file de ses partisans avaient considéré le dessèchement et le durcissement consécutif des parties solides de l'organisme comme un phénomène primordial du vieillissement »¹

De façon relativement similaire, au X^{ème} siècle, Avicenne dans son *Canon*, assimile le vieillissement à « un processus de dessiccation [qui] commence dans l'embryon »². Il compare ainsi le déclin du corps au fonctionnement d'une lampe à huile – une analogie explicitée par Gruman dans son ouvrage intitulé *A History of Ideas about the Prolongation of Life* :

« L'« humidité innée » est le combustible du corps et, comme l'huile d'une lampe, elle alimente la flamme, la « chaleur innée ». Lorsque l'humidité innée s'assèche, la chaleur innée diminue et, ainsi, le corps vieillissant devient froid et sec. »³

Au XIII^{ème} siècle, la théorie du vieillissement de Bacon semble largement inspirée des théories d'Aristote et de Galien⁴. Bien qu'il refuse d'utiliser les notions de « chaleur innée » ou d'« humidité innée », Bacon évoque néanmoins l'existence d'« esprits », qui consistent en une combinaison d'air et de feu. Ces « esprits » sont essentiels au fonctionnement du corps, mais du fait de leur composition, ils assèchent les fluides de l'organisme et consomment progressivement les substances huileuses du corps. La vieillesse consiste donc en une raréfaction progressive des esprits, qui se traduit par un refroidissement du sang, et par un excès des humeurs flegmatique (froide et humide) et mélancolique (froide et sèche)⁵.

Au XVI^{ème} siècle, Du Laurens reprend également l'explication galénique pour expliquer le vieillissement, qu'il interprète comme une remise en cause de la perfection du corps humain⁶. C'est aussi le cas de Luigi Cornaro, auteur du célèbre traité *De la sobriété. Conseils pour vivre longtemps*, rédigé à la même époque⁷. Selon Cornaro, chaque individu vient au monde avec une certaine quantité d'« humidité innée » que les activités du corps épuisent progressivement. Une fois consommée, cette humidité ne peut être récupérée. Cependant, à condition de mener une vie raisonnable et tempérée (une vie « sobre »), il est possible d'entretenir cette réserve d'humidité pour une durée supérieure à la durée de vie habituelle – jusqu'à cent ou cent vingt ans. Selon Cornaro, l'un des principaux obstacles à la

¹ *Ibid.*

² Grmek, M. D. (1968), *op.cit.* ; Gruman G. J. (1966). *A History of Ideas about the Prolongation of Life. The Evolution of Prolongevity Hypotheses to 1800*. Philadelphie, États-Unis : Transactions of the American Philosophical Society. Ici, p.17

³ Gruman G. J. (1966), *op.cit.*, p.17

⁴ Voir en particulier : Bacon, F. *Essais*. « Du soin de la santé », trad. M. Castelain, Paris, Aubier, 1979, p. 167. Cité par Claire Crignon : Crignon – De Oliveira, C. (2011). Peut-on vieillir sans médecins ? La réponse des auteurs de régimes de santé ou « conseils pour vivre longtemps » aux XVII^e et XVIII^e siècles. *Astérion. Philosophie, histoire des idées, pensée politique*, (8).

⁵ Gruman, G. (1966), *op.cit.*, p.82

⁶ Crignon – De Oliveira, C. (2011), *op.cit.*

⁷ Cornaro, L. (1891). *La Sobriété, conseils pour vivre longtemps*. JB Baillièrre et fils.

conservation de cette « humidité innée » est la maladie : celle-ci se traduit en effet par une consommation de l'« humidité innée » à un rythme anormalement élevé¹.

Au XVII^{ème} siècle, Descartes parle du vieillissement comme d'un « durcissement des membres » ou d'un durcissement des « fibres élémentaires » :

« [...] à mesure qu'on vieillit, les petits filets qui composent les parties solides se serrent et s'attachent de plus en plus les uns aux autres, ils parviennent enfin à un tel degré de dureté, que le corps cesse entièrement de croître, et même aussi qu'il ne peut plus se nourrir, en sorte qu'il arrive tant de disproportion entre les parties solides et les fluides, que la vieillesse seule ôte la vie. »²

Notons que, pour Descartes, le vieillissement « est, en quelque sorte, la continuation du développement embryonnaire, caractérisé par un arrêt de croissance »³. De façon remarquable, dans la philosophie de Descartes, le vieillissement n'est jamais assimilé à une perte de la « chaleur innée » ou de l'« humidité innée ». Comme le souligne Grmek :

« Selon notre philosophe [Descartes] [...], le vieillissement consiste tout simplement dans un défaut de nutrition provoqué par des causes mécaniques »⁴

Simultanément cependant, l'école iatrophysique, à laquelle appartient Baglivi, reprend l'idée d'un processus de « dessèchement inexorable » qui « ralentit et finalement arrête la machine humaine ou animale »⁵, tandis que Stahl évoque le vieillissement comme une forme de corruption⁶ : « une telle corruption s'étend progressivement, et constitue le phénomène du vieillissement lui-même »⁷. Pour Stahl, c'est à 49 ans que « l'énergie vitale commence à diminuer »⁸.

Il est intéressant de noter que certaines théories ou explications du phénomène de vieillissement sont récurrentes : épuisement de la chaleur innée, dessèchement de l'organisme ou perte d'humidité, durcissement des membres et/ou des fibres élémentaires, perte progressive de l'énergie ou du pouvoir vital, corruption, etc.

¹ Gruman, G. (1966), *op.cit.*, p.71

² Descartes, R. *Œuvres de Descartes*, Ch. Adam et P. Tannery éd., révisée par B. Rochot et P. Costabel, Paris, Vrin/CNRS, rééd. 1996. Ici, p.250. Cité par Kolesnik-Antoine, D. (2011). Peut-on s'exempter de vieillir? L'apport cartésien. *Astérian. Philosophie, histoire des idées, pensée politique*, (8).

³ Grmek, M. D. (1968), *op.cit.*, p.294

⁴ *Ibid.*, p.294

⁵ Baglivi, G. (1704) « Dissertatio de anatome fibrarum, de motu musculorum, ae de morbis solidorum », dans *Opera medico-practica et anatomica*. Lyon : Anisson & Posuel, p.411-415. Cité par Grmek, M. D. (1968), *op.cit.*, p.296

⁶ Stahl, G. E. (1737). *Theoria medica vera*. Voir aussi : Carvallo, S. (2010). Ageing in the seventeenth and eighteenth centuries. *Science in context*, 23(3), 267. Ici, p.279

⁷ Grmek, M. D. (1968), *op.cit.*; Gruman, G. (1966), *op.cit.*

⁸ Carvallo, S. (2010), *op.cit.*

Nous retrouvons également un certain nombre de questionnements récurrents, qui portent notamment : (i) sur la définition du vieillissement : quand le vieillissement commence-t-il ? est-ce un phénomène universel (*i.e.* observable chez toutes les espèces) ? ; (ii) sur sa nature : le vieillissement est-il un phénomène naturel ? réversible (*i.e.* est-il possible de « guérir » du vieillissement¹) ? quantifiable ? Quel est (ou quels sont) le (ou les) rapport(s) entre vieillissement et maladie ? (iii) sur ses causes : quel est ou quels sont les liens entre les dimensions physique et mentale / psychologique / morale du vieillissement ? Le vieillissement est-il associé à des causes psychologiques et/ou mentales ? Quel est le rôle de l'environnement, au sens très large ? ; enfin (iv) sur le sens que nous pouvons lui donner : quel est le lien entre le vieillissement et la mort individuels, et le fonctionnement global de l'univers et/ou l'équilibre d'une espèce ?

L'idée de proposer une philosophie « biologique » du vieillissement n'est donc pas complètement nouvelle. Pourtant, avec la spécialisation progressive des sciences, l'émergence de la médecine, de la physiologie, puis de la biologie au tournant des XVIIIème et XIXème siècles, comme pour d'autres objets, la philosophie a perdu le privilège exclusif de traiter du vieillissement. Elle a même été progressivement écartée des domaines auxquels il était possible de se référer pour aborder le vieillissement sous l'angle organique. À l'inverse, la biologie est devenue la science principale vers laquelle se tourner pour bénéficier de connaissances élaborées sur la base d'une approche mécanistique et (le plus souvent) réductionniste sur le vieillissement.

Ainsi, notre travail de thèse portera sur la biologie du vieillissement que nous qualifierons de « contemporaine », c'est-à-dire élaborée principalement au cours des deux dernières décennies, selon des modalités que nous expliciterons. Nous reviendrons plus en détail sur ce point.

Démarche

Précisons la démarche qui est la nôtre. Ce travail doctoral a pour objectif, non de substituer la philosophie à la biologie du vieillissement, mais d'interroger philosophiquement cette branche de la biologie contemporaine – une démarche qui nous paraît indispensable pour au moins deux raisons.

La première tient au constat, que nous avons déjà formulé, que la biologie du vieillissement est souvent écartée des échanges, débats et réflexions collectives sur le vieillissement, en vertu d'une supposée « omniprésence » du discours biomédical². Or, s'il est vrai que le terme de vieillissement sert à décrire

¹ Il s'agit du thème (récurrent) de la « réjuvenation »

² Nous verrons dans notre thèse (voir *infra*, Partie III, section 2.2) que de nombreux auteurs dénoncent aujourd'hui une certaine forme de « médicalisation » (ou de « biomédicalisation ») du vieillissement par la société. Voir notamment : Voir notamment, par ordre chronologique : von Kondratowicz HJ. The medicalization of old age. In: Pelling MS, Michael R, editors. *Life, Death, and the Elderly: Historical Perspectives*. London : Routledge (1991). p. 134–64; Clément, S., & Drulhe, M. (1998). Enjeux et formes de la médicalisation : d'une approche globale au cas de la gérontologie. *L'Ère de la médicalisation. Ecce homo sanitas, Paris, Anthropos/Economica* ; Le Bihan-Youinou, B. & Mallon, I. (2014). Avant-propos. *Retraite et société*, 67, 9- 15.

une expérience vécue, il désigne aussi (et peut-être avant tout ?) un phénomène physiologique : la biologie apparaît donc parfaitement légitime pour le décrire, l'appréhender, l'analyser. Plus encore, elle apporte des éléments de connaissance ainsi qu'une perspective que les autres disciplines ne peuvent offrir, et qu'il paraît donc indispensable d'examiner avec soin.

Cependant, ce travail de thèse se veut davantage qu'une simple démonstration de l'intérêt qu'il peut y avoir à « tenir compte » de la biologie du vieillissement pour mieux appréhender le phénomène. L'interrogation de cette discipline par la philosophie nous paraît en effet indispensable pour une seconde raison. Nous verrons qu'il s'agit d'un domaine particulièrement complexe, varié, morcelé, au sein duquel circulent de nombreuses théories et qui s'appuie sur des hypothèses diverses et parfois controversées. Aussi, nous tâcherons d'appréhender (du mieux possible) toute cette complexité et de proposer une analyse de cette non clarté, par divers moyens que nous expliciterons plus en détail dans les pages qui vont suivre. Nous nous interrogerons également sur le sens, et sur la portée, de cette non-clarté : est-elle justifiée ? légitime ? Faut-il que la biologie du vieillissement prenne une nouvelle orientation, pour tenter (entre autres choses) de la dissiper ?

Dans l'ensemble, l'originalité de notre approche tiendra d'abord à notre volonté de présenter et discuter les connaissances produites et véhiculées par un domaine scientifique particulier : la biologie en général et la biologie du vieillissement en particulier¹. Pour ce faire, nous nous appuierons principalement sur la littérature scientifique publiée dans ce domaine au cours des deux dernières décennies – nous reviendrons sur ce point.

Parmi les philosophes contemporains qui s'intéressent au vieillissement, d'autres avant nous l'ont appréhendé par le prisme particulier que constitue la biologie du vieillissement² ; certains ont d'ailleurs traité de questions relativement proches de celles que nous aborderons dans ce travail. Nous ne manquerons pas d'y faire référence, le cas échéant. L'un des plus incontournables est probablement le philosophe Maël Lemoine qui, dans un article de 2020, se fonde sur l'examen d'un abondant corpus de

Nous montrerons également qu'à l'inverse, une proportion non négligeable de la littérature contemporaine (qu'elle soit scientifique ou non) révèle une volonté de démedicalisation du vieillissement bien assumée et parfaitement explicite. Voir notamment : Voir notamment : Mallon, I. (2013). Vieillir entre médicalisation et démedicalisation : les trajectoires de maladie d'Alzheimer. Voir aussi l'ensemble des communications proposées pour le colloque de décembre 2012 : « Vieillir : entre médicalisation et démedicalisation » (Colloque Chaire social care-Lien social et santé, EHESP-CNSA, en collaboration avec le RT 7 et le RT 19 de l'Association Française de Sociologie) : Doïdy, E., & Dumont, E. (2012, December). Reverdir les personnes âgées. Les entrepreneurs de morale de l'horticulture thérapeutique ; Le Borgne-Uguen, F. (2012) ; Pennec, S. (2012). Voir aussi : Le Bihan, B., & Mallon, I. (2014), *op.cit.* À notre connaissance, cette volonté de démedicalisation de la vieillesse et du vieillissement explique (au moins en partie) que la biologie du vieillissement soit le plus souvent écartée des débats et réflexions collectives sur le sujet du vieillissement.

¹ Sur la biologie comme discipline, nous renvoyons notre lecteur aux écrits de Jean Gayon, et notamment : Gayon, J. (2014). Biologie et philosophie de la biologie: paradigmes, dans Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). Précis de philosophie de la biologie. Paris : Vuibert ; Gayon, J. (2005). De la biologie comme science historique. Les temps modernes, (2), 55-67.

² Notamment Paul-Antoine Miquel et Ladislav Robert (Robert, L., & Miquel, P. A. (2011). *Bio-logiques du vieillissement*. Éditions Kimé), Jean-David Ponci (Ponci, J. D. (2008). *La biologie du vieillissement : une fenêtre sur la science et sur la société*. Paris : Éditions L'Harmattan), ou encore Maël Lemoine que nous citons ci-après.

littérature scientifique pour énumérer, d'une part, les principales caractéristiques couramment utilisées pour définir le vieillissement ; puis, d'autre part, pour proposer une définition synthétique, la plus complète et consensuelle possible, de ce phénomène¹.

Comme Lemoine, et comme indiqué précédemment, notre analyse s'appuiera principalement sur un corpus de littérature scientifique contemporaine, publiée en biologie du vieillissement, dont nous tâcherons d'extraire les éléments pertinents pour alimenter notre réflexion. Néanmoins, comme nous l'expliciterons par la suite, celui-ci sera doublé d'un second corpus, composé d'articles de sciences humaines et sociales et d'ouvrages de philosophie des XX^{ème} et XXI^{ème} siècles, qui constitueront autant d'outils pour nous permettre d'appréhender, dans une certaine intelligence de l'histoire de la biologie, la littérature biologique.

Bien qu'au premier abord, notre démarche semble reposer sur la rencontre (peut-être artificielle mais néanmoins féconde) entre ces deux disciplines distinctes que sont la biologie du vieillissement et la philosophie, notons bien que notre démarche ne relève ni de la pluri-, ni de la trans-, ni même de l'interdisciplinarité.

En effet, selon l'analyse de Patrick Charaudeau, qui, dans un article de 2010, distingue et définit ces différents termes², la pluridisciplinarité n'est guère plus qu'« une addition de disciplines, sans véritable interaction entre elles »³, une « juxtaposition de points de vue qui délivrent chacun une connaissance particulière sur le phénomène étudié »⁴. Sa particularité est d'être « centrée sur un questionnement commun aux disciplines concernées ». Elle se distingue donc de la « multidisciplinarité » qui est « ouverte, sans limites, sur de grandes questions, sans problématisation particulière »⁵.

La transdisciplinarité, quant à elle, repose sur un « mouvement de traversée » de différentes disciplines qui permet, selon les termes de Darbellay, une « co-construction des savoirs qui traversent littéralement les disciplines constituées »⁶. Pour revenir à Charaudeau, la transdisciplinarité est donc une « intégration des savoirs de diverses disciplines de telle sorte qu'émerge un discours *sui generis* construisant son propre lieu de pensée »⁷.

Enfin, l'interdisciplinarité demanderait de fournir un certain « effort », celui « d'articuler entre eux les concepts, les outils et les résultats d'analyse de différentes disciplines »⁸. Selon Charaudeau :

¹ Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 1-30.

² Charaudeau, P. (2010). Pour une interdisciplinarité « focalisée » dans les sciences humaines et sociales. *Questions de communication*, (17), 195-222. Patrick Charaudeau reprend en partie certaines des définitions formulées par Frédéric Darbellay dans son ouvrage de 2005. Voir : Frédéric, D. (2005). *Interdisciplinarité et trans-disciplinarité en analyse des discours*. Genève, Slatkine.

³ Frédéric, D. (2005), *op.cit.*, p.46, cité par Charaudeau, P. (2010), *op.cit.*, p.4

⁴ Charaudeau, P. (2010), *op.cit.*, p.4

⁵ *Ibid.*, p.4

⁶ Frédéric, D. (2005), *op.cit.*, p.51, cité par Charaudeau, P. (2010), *op.cit.*, p.4

⁷ Charaudeau, P. (2010), *op.cit.*, p.4

⁸ *Ibid.*, p.8

« Ce travail ne peut être fait qu'à travers la mise en regard de deux disciplines, quitte à ce que cette opération soit démultipliée, c'est-à-dire répétée de discipline à discipline. »¹

Pluri-, multi- ou trans-disciplinarité : aucun de ces termes ne nous semble pertinent pour qualifier notre démarche. Pour l'ensemble de ce travail en effet, nous choisissons en effet de nous positionner *en philosophe* pour qui la biologie – comme la médecine l'était pour Canguilhem – est une matière « étrangère », mais une « bonne matière », une « introduction à des problèmes [...] concrets »² à partir de laquelle il est possible de formuler une réflexion articulée³. Nous plaillons ainsi pour une approche plus organique du vieillissement par la philosophie et, plus généralement, pour une philosophie qui intègre sérieusement les connaissances biologiques à l'élaboration de son propos. En retour, nous pouvons nous demander comment – c'est-à-dire de quelle manière et dans quelle mesure – la prise en compte de ce type de connaissances est susceptible d'influencer, de transformer notre philosophie. Nous y reviendrons, quoique brièvement, dans notre conclusion.

Notons qu'à l'instar de Canguilhem, dans l'ensemble de ce travail, « il ne s'agit [...] de donner aucune leçon, de porter [...] aucun jugement normatif ». Celui-ci avait tenu à souligner qu'il n'aurait « pas l'outrecuidance de prétendre à rénover la médecine en lui incorporant une métaphysique », car :

« Si la médecine doit être rénovée, c'est aux médecins de le faire à leurs risques et à leur honneur. »⁴

De la même manière, nous n'avons pas pour ambition de « rénover » la biologie du vieillissement, ni ne prétendons l'éclairer par une quelconque « métaphysique » qui ne pourrait être que « douteuse »⁵.

L'objectif de Canguilhem était de « contribuer au renouvellement de certains concepts méthodologiques, en rectifiant leur compréhension au contact d'une information médicale »⁶ ; pour notre part, nous tâcherons de proposer un renouvellement des concepts, des théories et des hypothèses de recherche, mais aussi, plus généralement, de la façon dont la biologie du vieillissement appréhende le phénomène. Un tel « renouvellement » s'ancrera principalement sur un examen minutieux de cette discipline complexe et fragmentée qu'est la biologie du vieillissement – afin, si possible, de mettre en lumière le « style de pensée »⁷ de celle-ci – et sur une tentative de compréhension et d'explicitation de cette complexité. Nous reviendrons sur ce point.

¹ *Ibid.*, p.8

² Canguilhem G. (1966) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF, p.7

³ Dans l'introduction de sa thèse de médecine, Canguilhem écrit : « La philosophie est une réflexion pour qui toute matière étrangère est bonne, et nous dirions volontiers pour qui toute bonne matière doit être étrangère. ». Canguilhem G. (1943) *op.cit.*, p.7

⁴ *Ibid.*, p.7

⁵ Nous reprenons ici l'expression de Thierry Hoquet. Voir Hoquet, T. (2014). « Métaphysique et biologie », in Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). *Précis de philosophie de la biologie*. Paris : Vuibert. Ici, p.306

⁶ Canguilhem G. (1943) *op.cit.*, p.8

⁷ Selon le terme de Ludwik Fleck. Nous reviendrons sur ce point.

Pour l'ensemble de ce travail, nous prendrons soin de toujours nous distinguer du style interventionniste de philosophie des sciences dont l'objectif est de faire de la philosophie « dans la science »¹.

S'il nous faut situer notre propos dans le paysage contemporain de la philosophie des sciences, nous estimons nous rapprocher davantage de la démarche suggérée par Thierry Hoquet et Francesca Merlin dans leur *Précis de Philosophie de la Biologie*, qui est celle d'« intégrer en même temps plusieurs aspects centraux du style de l'épistémologie des sciences de la vie, notamment par le rôle que l'histoire peut jouer dans le travail de clarification des concepts de la biologie »². L'histoire des sciences, cependant, ne jouera pas un rôle central dans notre travail : tout au plus nous permettra-t-elle, ponctuellement, de situer l'émergence de tel ou tel concept, ou d'éclairer l'élaboration de telle ou telle théorie.

Nous prendrons également soin de nous distinguer de la sociologie des sciences. En effet, jusqu'à la troisième partie de notre travail, nous mettrons de côté tout ce qui relève des aspects sociaux, des usages et des implications éventuelles du vieillissement pour la société. Nous les aborderons dans le second temps de notre troisième partie, qui s'attachera plus spécifiquement aux implications de la biologie du vieillissement sur la perception sociale de ce phénomène.

Face à cette discipline complexe qu'est la biologie du vieillissement, notre premier constat aura été celui d'une étonnante diffraction du savoir constitué par elle : les théories sont multiples, les prises de position variées, et la formulation des hypothèses de recherche fait souvent débat. Plus généralement, il n'existe aucun paradigme ou positionnement consensuel, y compris sur les questions les plus fondamentales³. À cela s'ajoute l'utilisation de notions floues, ambiguës, métaphoriques, ou dont la signification varie selon le contexte ; ces notions feront l'objet de tout un chapitre de notre deuxième partie.

Face à cette diffraction du discours, à l'étonnante multiplicité des théories, à l'ambiguïté des termes employés, la question qui aura finalement guidé l'ensemble de ce travail doctoral est la suivante : **y a-t-il, existe-t-il, une biologie du vieillissement ? Peut-on en parler au singulier ? Quels sont, le cas échéant, ses caractéristiques et ses éléments structurants ? Quelles en sont les implications quant au sens que nous pouvons donner au phénomène de vieillissement, tant au niveau individuel (existentiel) que collectif (politique) ?**

¹ Laplane, L., et al. (2019). Opinion: Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(10), 3948-3952.

² Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). *Précis de philosophie de la biologie*. Paris : Vuibert. Ici, p.5

³ Le constat d'une « absence de consensus » ou d'un « désaccord majeur » et généralisé en biologie du vieillissement a été formulé et partiellement analysé par un collectif de biologistes dans un article de 2020 : Cohen, A. A., et al. (2020). Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mechanisms of ageing and development*, 191, 111316. Une section complète de la troisième partie de notre travail est consacrée à l'examen de ce constat.

Corpus

Pour répondre à ces questions, ce travail de thèse se fonde principalement sur une revue de la littérature scientifique, publiée en biologie du vieillissement, selon une périodisation que nous allons expliciter. Notre premier corpus est ainsi composé d'articles scientifiques publiés récemment dans ce domaine, et sélectionnés par nos soins selon plusieurs critères : leur date de publication (à partir des années 2000, et idéalement après 2010), leur(s) auteur(s), le journal de publication, le nombre de citations et, bien entendu, la pertinence de leur contenu (évaluée par nos soins). L'objectif est d'en proposer une analyse épistémologique, conceptuelle et normative, tout en nous inscrivant dans une perspective historique (en utilisant les outils de « l'épistémologie historique »), conformément à l'approche de « philosophie de la biologie » décrite par Francesca Merlin et Thierry Hoquet dans leur ouvrage précité. Ce travail d'analyse de littérature scientifique contemporaine a été rendu possible et grandement facilité par notre formation initiale en biologie (jusqu'au M2). Bien que la distinction ne soit pas toujours aisée, nous avons pris soin de mettre de côté les publications relevant de disciplines proches mais distinctes, comme la gérontologie ou la médecine dite « anti-âge ».

Le choix d'une telle périodisation (sur les vingt dernières années) n'est pas arbitraire. Nous aurions pu nous restreindre aux publications les plus récentes – en nous focalisant, par exemple, sur la littérature scientifique des cinq dernières années. Un tel choix nous paraissait trop drastique ; en outre, il ne nous aurait pas permis d'appréhender (dans le temps) l'apparition et/ou l'élaboration d'une nouvelle notion (comme la notion de « fragilité ») ou d'une approche originale (telle l'identification de « biomarqueurs de mort imminente »). Une solution « facile » aurait été de faire coïncider le début de notre analyse avec l'émergence de la génétique dite « du vieillissement » qu'il est possible de dater avec précision, au début des années 1990¹. Cette période nous a cependant semblé trop vaste pour justifier l'appellation de biologie « contemporaine ».

Il se trouve que les années 2000 coïncident avec l'émergence de nouvelles techniques et le développement d'approches innovantes, dites « -omiques »², ayant notamment permis le séquençage complet de l'ADN du génome humain en 2003. Celles-ci ont eu un impact significatif sur la recherche en biologie, au point d'en bouleverser les fondamentaux méthodologiques, techniques mais aussi

¹ Il est d'usage de considérer que la « génétique du vieillissement » a commencé par la découverte des premiers « gérontogènes » et la publication, en 1993, de l'article princeps de C. Kenyon : Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., & Tabtiang, R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454), 461-464.

² Notamment : la génomique, la protéomique, la transcriptomique et la métabolomique

conceptuels et théoriques¹. Or, c'est de la nature et du « style de pensée » de cette biologie-*ci*² dont nous voulons traiter. Dans la mesure du possible (et surtout quand nous l'estimerons, non seulement pertinent, mais surtout nécessaire), nous tâcherons de nous restreindre aux articles publiés à partir de 2010, qui rendent compte de la biologie *se faisant*, à l'heure actuelle.

Par ailleurs, la biologie n'est pas la médecine. Aussi, sauf de façon ponctuelle, nous nous garderons d'exploiter la littérature – pourtant abondante – publiée en gérontologie et en gériatrie. Lorsque nous le ferons, nous prendrons soin de le signaler, et de souligner le contraste d'avec celle publiée en biologie du vieillissement. Nous ferons notamment référence, à plusieurs reprises, aux travaux du médecin français Henri Péquignot, auteur de l'ouvrage *Vieillesse de demain : Vieillir et être vieux*, publié en 1986 et préfacé par Georges Canguilhem³, ainsi qu'à l'ouvrage intitulé *Being mortal*, publié en 2014 par le chirurgien américain Atul Gawande⁴.

L'ensemble de notre analyse repose également sur l'utilisation d'un second corpus, composé d'articles de sciences humaines et sociales et d'ouvrages de philosophie, publiés pour la plupart aux XX^e et XXI^e siècles. Nous faisons ainsi appel à des philosophes que nous pouvons qualifier de « canoniques », tels que Georges Canguilhem, Michel Foucault, ou Henri Bergson, ainsi qu'à des auteurs plus contemporains : Thierry Hoquet, Evelyn Fox Keller, Andrew Reynolds, Sandra Laugier, ou encore Michel Morange. Ce second corpus nous permet d'appréhender et d'analyser, *en philosophe*, notre corpus de biologie contemporaine.

Parfois, au cours de notre réflexion, notre lecteur pourra avoir le sentiment d'un mouvement de va-et-vient de l'un de ces corpus à l'autre ; qu'il ne s'y trompe pas. Dans l'ensemble de ce travail de thèse et jusqu'à sa conclusion, il est bien question *du vieillissement* et, plus spécifiquement, *de la biologie contemporaine du vieillissement*, que nous appréhendons principalement par le biais de la littérature scientifique publiée dans ce domaine. De ce second corpus, composé d'articles et d'ouvrages de philosophie, nous tirerons les outils qui nous permettront, *en philosophe*, d'identifier les questionnements les plus pertinents, de proposer une analyse des notions et des théories les plus fécondes, et de conceptualiser, enfin, ce phénomène biologique si difficile à appréhender.

N'étant pas spécialiste de l'œuvre de ces auteurs, nous ferons parfois appel à des éléments de littérature secondaire, qui se révéleront particulièrement utiles à certaines étapes de notre réflexion.

¹ Certains auteurs parlent d'une « révolution -omique ». Sur l'extraordinaire impact des techniques dites « -omiques » pour des sujets spécifiques, voir par exemple : Kildegaard, H. F., Baycin-Hizal, D., Lewis, N. E., & Betenbaugh, M. J. (2013). The emerging CHO systems biology era: harnessing the 'omics revolution for biotechnology. *Current opinion in biotechnology*, 24(6), 1102-1107; Carrell, D. T., Aston, K. I., Oliva, R., Emery, B. R., & De Jonge, C. J. (2016). The "omics" of human male infertility: integrating big data in a systems biology approach. *Cell and tissue research*, 363(1), 295-312.

² C'est-à-dire postérieure à la « révolution -omique »

³ Péquignot, H. (1986). *Vieillesse de demain: vieillir et être vieux*. Paris : Vrin.

⁴ Gawande, A. (2014). *Being mortal: Medicine and what matters in the end*. Metropolitan Books.

Si notre travail de thèse dépend principalement de ce double corpus que nous venons de présenter, il aura également tiré profit des réflexions développées dans un domaine de recherche actuellement dynamique, celui de la philosophie « empirique » ou « de terrain »¹. Ces réflexions nous ont incitée à réaliser un « terrain d'observation », d'une part, et, d'autre part, une série d'entretiens informels avec de biologistes du vieillissement².

Au tout début de notre thèse en effet, nous avons réalisé un « terrain d'observation » de quatre mois, au sein de l'équipe de Michael Rera, une unité de biologie qui travaille sur le vieillissement chez la drosophile³. Ce bref « terrain » nous aura permis d'ancrer nos propos dans des pratiques concrètes, en observant et en nous confrontant quotidiennement, pendant plusieurs semaines, à la réalité de la recherche en biologie du vieillissement. Il aura aussi été l'occasion de perfectionner la constitution de notre corpus, en confrontant notre analyse d'une littérature riche et diversifiée aux discours (parfois formels, mais souvent informels) d'une équipe de chercheurs compétents dans le domaine.

Notons que, par la suite, nous avons préféré laisser de côté la dimension « pratique » du travail de recherche en biologie du vieillissement pour nous focaliser sur les notions pertinentes et sur les arguments structurants du domaine. Pour autant, nous n'avons pas renoncé à conserver une certaine forme de contact avec la réalité de la science *se faisant*. C'est alors que nous avons réalisé une série d'entretiens, principalement informels, avec des spécialistes du domaine (notamment : Michael Rera, Fabienne Aujard, Hervé Tricoire, Céline Cansell), afin d'étayer notre analyse, et de confronter régulièrement notre réflexion à la réalité du terrain.

Pour notre troisième partie, qui vise à réinscrire la biologie du vieillissement dans le contexte plus général d'une réflexion globale sur le vieillissement – mais aussi à resituer sa place, son rôle et sa portée sans le cadre de celle-ci – nous avons voulu rendre compte des débats et des préoccupations majeures qui animent la société actuelle sur ce sujet. Aussi, tout en nous restreignant au contexte français sur une période de 3 ans (de début 2019 à fin 2021), nous avons choisi de nous concentrer sur les éléments suivants : (i) les articles de presse publiés, pendant cette période, dans une sélection de cinq quotidiens parmi les plus lus en France (*Le Monde*, *Le Figaro*, *Libération*, *La Croix*, et *Ouest France*), portant sur le thème du « vieillir » ou du « vieillissement » ; (ii) tous les numéros de l'hebdomadaire *Le 1* parus en 2019, 2020 et 2021 et portant sur ce même sujet : n° 256 (« Vieillesse et dépendance »), n°274 (« Retraites : tabous et non-dits »), n°283 (« Baby-boomers, du balai ! »), n°314-1 (« Alzheimer : un

¹ À ce sujet, voir notamment les travaux de Catherine Dekeuwer, dont nous avons suivi les séminaires pendant toute la durée de notre thèse : Dekeuwer, C., & Henry, J. (2020). Philosophie pratique de terrain : quelle posture de recherche?. *Éthique, politique, religions*, 2019(15), 131-145 ; Dekeuwer, C. (2020). Introduction-Qu'est-ce que la philosophie de terrain?. *Éthique, politique, religions*, 2019(15), 9-15. Voir aussi Gaille, M. (2020). Field philosophy. From the “why” to the “how” ? – The example of the philosophy of medicine. *Éthique, politique, religions*, 2019(15), 37-56.

² Pour une liste détaillée de ces entretiens, voir l'*Annexe 1*.

³ La drosophile (*Drosophila melanogaster*) ou « mouche du vinaigre » un modèle animal très fréquemment utilisé en biologie.

autre regard »), n°333 (« Pandémie : priorité aux vieux ? ») ; enfin (iii) les rapports gouvernementaux élaborés et publiés pendant cette période sur la question du vieillissement et de sa prise en charge d'un point de vue social : rapport Libault (mars 2019), rapport El Khomri (octobre 2019), rapport Dufeu-Schubert (octobre 2019), rapport Broussy (mai 2021). Notons que, bien que nous ayons initialement envisagé de ne considérer que des éléments (articles, prises de position, publications, etc.) *antérieurs* à la pandémie de Covid-19, nous avons finalement préféré les inclure. En effet, il est probable que celle-ci ait agi comme une sorte de « révélateur », permettant de soulever – ou de (re)mettre en avant – certaines problématiques et certains points de questionnement qui seraient, sinon, longtemps restés au second plan¹.

Methodologie

Sur la base de notre premier corpus (composé d'articles scientifiques publiés en biologie du vieillissement), nous nous intéresserons d'abord au *contenu explicite* des discours formulés. Ceci nous permettra de mettre en lumière les principales théories et les postulats majeurs de la recherche actuelle en biologie du vieillissement. Dans chaque cas, nous tâcherons d'en examiner les détails et d'en exhiber les fondements scientifiques. Lorsque nous l'estimerons nécessaire, nous travaillerons plus spécifiquement à partir d'un sous-corpus d'articles consacrés à tel ou tel sujet.

Par la suite, nous porterons une attention particulière aux arguments utilisés, ainsi qu'à leur *formulation*. Henri Bergson, parmi d'autres², a en effet souligné l'importance du langage, qui « convertit les pensées en choses »³ et structure ainsi notre vision du monde réel. Or, une grande partie de ce travail de thèse s'intéressera à la manière dont la biologie du vieillissement est elle-même structurée, par les discours qu'elle énonce et le langage qu'elle utilise. Nous nous concentrerons ainsi explicitement sur certains éléments de langage qui nous auront paru particulièrement significatifs, tels que l'utilisation de notions floues ou relativement ambiguës, le recours aux analogies ainsi qu'aux expressions métaphoriques, ou encore l'emploi d'un vocabulaire (parfois) explicitement connoté.

Dès notre première partie, nous formulerons l'hypothèse qu'il existe un « style de pensée » caractéristique de la biologie du vieillissement, qui oriente la recherche dans ce domaine et qu'il est possible de mettre en évidence. Nous emprunterons à Ludwik Fleck cette notion de « style de pensée »

¹ Cette vision d'une pandémie « révélatrice » de certains questionnements, notamment liés à la vieillesse et au vieillissement, est partagée par plusieurs auteurs. Ainsi, Emmanuel Hirsch écrivait, dans le numéro 333 du journal *Le 1* (en date du 10 février 2021) : « La déferlante pandémie est révélatrice de ce que nous sommes ».

² Notamment Gaston Bachelard. À ce sujet, voir : Stancati, C. (2008). Bergson et Bachelard: les sciences, la métaphysique et le langage. *Bachelard & Bergson: continuité et discontinuité*, Paris, PUF, 169-181. Bachelard et Bergson sont deux auteurs que nous convoquerons à plusieurs reprises dans ce travail de thèse.

³ Bergson H. (1907) *L'évolution créatrice*. Paris : PUF, 2018. Cité par Claudia Stancati in Stancati, C. (2008), *op.cit.*, p.174

que, dans son ouvrage de 1934, il définit comme « une force contraignante spécifique s'exerçant sur la pensée » des scientifiques. Plus encore, le « style de pensée » englobe chez Fleck « la totalité de ce qui est intellectuellement disponible, la disposition pour telle manière de voir ou d'appréhender et non pas telle autre »¹. Or, selon lui :

« *Que les faits scientifiques soient dépendants du style de pensée est évident.* »²

L'examen de ce « style de pensée » constituera un premier fil conducteur pour le cheminement de notre réflexion. Pour étayer notre propos, nous nous appuierons sur des auteurs souvent contemporains qui, bien que s'intéressant à des sujets distincts du nôtre, formulent des problématiques relativement proches de celles que nous aurons soulevées : Evelyn Fox Keller et Andrew Reynolds au sujet des métaphores en sciences³, Ilana Löwy sur les concepts à l'interface entre plusieurs domaines disciplinaires⁴, Sandra Laugier sur la question du langage ordinaire⁵.

Notre lecteur constatera que, parmi l'ensemble de ces auteurs, certains se sont explicitement intéressés à la question du vieillissement ; ce n'est cependant pas le cas de la plupart d'entre eux. À notre connaissance, seuls quelques rares écrits de Georges Canguilhem évoquent directement la question du vieillissement⁶ ; pourtant, celui-ci élabore un cadre théorique qui nous semble pertinent pour pouvoir l'appréhender. De même, nous ferons référence à plusieurs ouvrages de Bergson, et ce bien que leur sujet principal soit souvent éloigné de nos propres préoccupations. Entre autres choses, celles-ci nous permettront de conceptualiser notre rapport au temps et à la durée⁷. En outre, pour Bergson, la méthode utilisée en physique, mécanique ou en mathématiques, fondée sur l'intelligence, est « moins à son aise dans un monde organisé »⁸ : aussi, la biologie et les sciences sociales qui s'intéressent au vivant, utilisent une autre méthode qui les rapproche de la métaphysique⁹. Cette « méthode » (ou cette approche)-ci nous intéressera tout particulièrement.

¹ Fleck, L. (1934). *Genèse et développement d'un fait scientifique*. Paris : Flammarion, 2008. Ici, p.115

² *Ibid.*, p.115

³ Notamment : Keller, E.F. (1995). *Refiguring life: Metaphors of twentieth-century biology*. Columbia University Press ; Reynolds, A. S. (2018). *The third lens: metaphor and the creation of modern cell biology*. University of Chicago Press.

⁴ Löwy, I. (1992). The strength of loose concepts—Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: The case of immunology. *History of science*, 30(4), 371-396.

⁵ Notamment : Laugier, S. (1999). *Du Réel à L'Ordinaire : Quelle philosophie du langage aujourd'hui ?* Paris : Vrin ; Laugier, S. (2013). *Why we need ordinary language philosophy*. University of Chicago Press.

⁶ Sur le sujet du vieillissement, Canguilhem ébauche quelques éléments de réflexion dans ses *Préfaces* aux deux ouvrages d'Henri Péquignot : *Vieillir et être vieux*, publié en 1981, et *Vieillesse de demain : vieillir et être vieux*, publié en 1986 (qui n'est autre qu'une seconde édition, révisée et augmentée, de l'ouvrage précédent). Il y fait également référence, quoique très brièvement, dans une simple note de bas de page, à la fin du chapitre IV de la seconde partie de sa thèse de médecine sur *Le Normal et le Pathologique*. À notre connaissance, la question du vieillissement n'est abordée nulle part ailleurs dans ses écrits.

⁷ Notamment : *L'Évolution créatrice* (Bergson H. (1907) *L'Évolution créatrice*. Paris : PUF, 2018) et *La Pensée et le mouvant* (Bergson H. (1934) *La Pensée et le mouvant*. Paris : PUF « Quadrige », 1993)

⁸ Bergson H. (1934) *La pensée et le mouvant*, Paris : PUF « Quadrige ». Ici, p.34

⁹ *Ibid.*, Voir notamment p.43

Le dialogue que nous proposerons ainsi d’initier entre des philosophes de plusieurs époques distinctes pourra étonner, surprendre, voire contrarier notre lecteur ; certains historiens de la philosophie nous reprocheront peut-être de faire preuve d’une certaine forme d’anachronisme. Nous leur répondrons en reprenant les mots utilisés par Heidegger, dans son avant-propos à la seconde édition de *Kant et le Problème de la métaphysique* :

« Ceux qui s’efforcent d’ouvrir un dialogue de pensées entre des penseurs sont justement exposés aux critiques des historiens de la philosophie. Un tel dialogue est pourtant soumis à d’autres lois que les méthodes de la philosophie historique, dont la tâche est différente. Les lois du dialogue sont plus vulnérables ; plus grand est ici le danger d’une défaillance, plus nombreux les risques de lacunes. »¹

Pourtant, malgré ce « danger d’une défaillance », et en dépit de ces « risques de lacune », nous pensons, à l’instar d’Heidegger, que ce dialogue entre penseurs mérite d’être initié – principalement parce qu’il promet, comme nous le verrons, d’être particulièrement fécond.

Outre le « style de pensée » caractéristique de la biologie du vieillissement, un autre fil conducteur essentiel dans le cheminement de notre réflexion (qui sera révélé plus progressivement) sera celui de la nature du lien entre biologie et métaphysique.

Thierry Hoquet, dans un chapitre intitulé « Métaphysique et biologie » du *Précis de philosophie de la biologie*, examine « la manière dont la métaphysique [...] se trouve nécessairement impliquée dans la pensée biologique »². Pour ce faire, il propose de distinguer « trois sens différents de ce qu’est la métaphysique et de la manière dont la biologie se situe par rapport à elle »³.

Selon le premier sens, la « métaphysique fumeuse » s’oppose à une « saine méthode scientifique ». Sous l’influence d’Auguste Comte et du positivisme, la métaphysique est alors considérée comme « exclue de la science » car « dépassée comme un stade antérieur des idées »⁴. Il est donc de la nature même de « l’entreprise scientifique » de « se passer de la métaphysique »⁵. En biologie plus particulièrement, le chercheur doit faire preuve d’une forme « d’abstinence métaphysique »⁶, qui passe par le refus de certaines hypothèses (critique méthodologique), le rejet de certaines « entités vaporeuses » (critique

¹ Avant-propos de la seconde édition de *Kant et le Problème de la métaphysique*, trad. franç. A. de Walhens et W. Biemel, Paris, Gallimard, 1953, cité par Myriam Revault d’Allonnes in Arendt, H. (1991) *Juger. Sur la philosophie politique de Kant*, suivi de deux essais interprétatifs de Ronald Beiner et Myriam Revault d’Allonnes, traduit de l’anglais par Myriam Revault d’Allonnes. Paris : Éditions du Seuil. Ici, p.222

² Hoquet, T. (2014). « Métaphysique et biologie », in Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). *Précis de philosophie de la biologie*. Paris : Vuibert. Ici, p.305

³ *Ibid.*, p.318

⁴ *Ibid.*, p.306

⁵ *Ibid.*, p.307

⁶ *Ibid.*, p.308

ontologique), ainsi que par l'établissement d'une nette distinction entre science et non-science (critique épistémique)¹.

Pour notre part, ce premier sens de la notion de « métaphysique », et de la manière dont la science en général et la biologie en particulier peuvent se situer par rapport à elle, nous invitera surtout à analyser les fondements scientifiques de la biologie contemporaine du vieillissement. C'est notamment ce qui nous poussera à examiner, dans le détail et dès notre première partie, les différentes théories et les principaux postulats utilisés dans ce domaine.

Le second sens de la notion de « métaphysique » que décrit Hoquet est un sens « large » ou « élargi » : la métaphysique est alors notamment « une vision du monde structurant la biologie »². Ce second sens permet de souligner deux points : d'une part, le fait que « la science est travaillée par des représentations ou des engagements implicites, dont on peut dire qu'ils relèvent de la métaphysique » ; d'autre part, l'idée que la science (et la biologie en particulier) utilise de nombreux concepts de nature (plus ou moins) métaphorique, tels que celui de « cellule », de « programme génétique », ou encore d'« organisme ». Cette dimension métaphorique est qualifiée de « métaphysique », et le choix de tels concepts – interprété comme celui « d'une orientation philosophique générale, dont on peut contester la pertinence ou les fondements »³.

Ce second sens de la notion de « métaphysique » sera probablement le plus utile (et le plus utilisé) dans l'ensemble de notre travail. À plusieurs reprises, nous montrerons que la biologie du vieillissement révèle une certaine vision / conception / compréhension du monde qu'il nous faudra alors expliciter. Dans notre troisième partie, nous examinerons en particulier l'existence dans ce domaine d'une forme de « réinvestissement de vieilles idées préscientifiques », selon les termes de Ludwik Fleck⁴. Par ailleurs, le second chapitre de notre deuxième partie portera sur les concepts récurrents du domaine – des concepts que nous préférons qualifier de « notions », pour diverses raisons que nous expliciterons. Nous soulignerons alors leur dimension métaphorique, conscients du fait que celle-ci peut être considérée comme « métaphysique ». Nous nous interrogerons enfin sur la pertinence de l'utilisation de tels concepts au sein d'une discipline scientifique.

Enfin, pour Hoquet, le troisième et dernier sens de la métaphysique permet de l'envisager « au sens très restreint cette fois de postulation ontologique ». La métaphysique est alors la discipline qui s'attache à « connaître *ce qui est* »⁵. En ce troisième sens, et selon Lowe (auquel Hoquet fait explicitement référence), « science et métaphysique occupent le même terrain », mais leur différence tient au fait que la science n'est « qu'un cas particulier » de la philosophie, qui « joue le rôle de théorie générale ». En

¹ *Ibid.*, p.309

² *Ibid.*, p.309

³ *Ibid.*, p.310

⁴ Fleck, L. (1934), *op.cit.*, p.136

⁵ *Ibid.*, p.313

d'autres termes, la science s'intéresse au « monde actuel », parmi l'ensemble des « mondes possibles » que seule la métaphysique permet d'appréhender. Ainsi :

« *La science nous informe seulement sur ce qui est en réalité, alors que la métaphysique travaille sur la structure de tout étant, actuel comme possible* »¹

Ce troisième sens permettra d'éclairer certains aspects de notre réflexion, quoique de façon plus discrète et plus ponctuelle. À la suite de Cohen et al., nous nous demanderons par exemple s'il existe bel et bien « une entité ou un phénomène que nous pouvons appeler vieillissement »², ou bien s'il ne s'agit que d'une façon possible (parmi d'autres) de concevoir l'évolution d'un organisme vivant.

Dans sa conclusion, Hoquet positionne le rapport actuel entre biologie et métaphysique « au croisement entre les sens 2 et 3 ». La métaphysique permet ainsi d'« interroge[r] la pluralité du matériel ontologique de la biologie ». Elle « invite à considérer que la biologie ne fournit pas une seule image du monde vivant ». En effet :

« *Le monde biologique est un monde enchevêtré, et il y a, pour nos classifications ou nos ontologies, plusieurs manières, également légitimes et dignes d'intérêt, de le décomposer et de le diviser.* »³

La biologie du vieillissement serait ainsi l'une de ces « manières » de « décomposer » et de « diviser » le monde biologique (parmi d'autres), à partir d'un phénomène physiologique bien particulier : le vieillissement.

Si l'ensemble du chapitre rédigé par Hoquet est focalisé sur « la manière dont la métaphysique [...] se trouve nécessairement *impliquée* dans la pensée biologique »⁴, notre travail de thèse, quant à lui, devrait permettre d'envisager un quatrième type de rapport entre biologie et métaphysique. Nous montrerons en effet comment des considérations sur la métaphysique *en elle-même* et *pour elle-même* (i.e. en l'absence de toute référence à la biologie), peuvent permettre d'éclairer certains aspects de la pensée biologique et, en particulier, de la biologie du vieillissement.

Nous ferons alors à nouveau appel à la philosophie de Bergson. Nous verrons par exemple que la conception bergsonienne de l'*intuition*, qui permet d'appréhender des phénomènes relevant de la *métaphysique* (ne pouvant donc s'expliquer à l'aide de *concepts*, et par le biais de l'*intelligence*), peut nous fournir des outils et/ou une méthode pour mieux comprendre ce phénomène physiologique

¹ *Ibid.*, p.314

² En anglais : « *Is there really a 'thing' or a phenomenon we can call aging?* ». Cohen, A. A., Legault, V., & Fülöp, T. (2020). What if there's no such thing as "aging"? *Mechanisms of Aging and Development*, 192, 111344.

³ Hoquet, T. (2014), *op.cit.*, p.319

⁴ *Ibid.*, p.305

complexe qu'est le vieillissement. Plus concrètement, la philosophie bergsonienne nous aidera à donner un sens à l'utilisation de ces notions structurantes (bien que floues et ambiguës) du domaine, que nous qualifierons de « notions pivot ».

Enfin, l'originalité de notre travail tiendra également à notre volonté de réinscrire la biologie du vieillissement dans le contexte d'une réflexion sur le vieillissement à l'échelle de la société. En adoptant une approche que nous qualifierons de « critique »¹, nous tâcherons d'identifier les potentielles implications de cette biologie sur la perception individuelle (existentielle) et collective (politique) que nous avons du phénomène. Notre propos n'aura pas pour ambition d'être explicitement politique, mais il contiendra, en germe, des éléments de réflexion pour mieux penser le vieillissement aux échelles individuelle et sociale.

Plan de l'étude

Pour répondre à notre problématique, notre travail sera divisé en trois parties.

Notre première partie aura pour objectif de familiariser notre lecteur avec notre objet d'étude : nous y présenterons, dans le détail, la biologie contemporaine du vieillissement. Dans un premier temps, nous reviendrons sur la constitution et l'élaboration progressive de la discipline. Nous en retracerons brièvement l'histoire, afin de mieux la situer au sein de la biologie au sens large, et parmi l'ensemble des disciplines qui s'intéressent au vieillissement.

Nous examinerons alors la façon dont cette branche de la biologie est aujourd'hui organisée, et nous tâcherons d'en identifier les principales caractéristiques. Pour structurer notre analyse, nous nous appuierons sur l'ouvrage de Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique*² : comme mentionné précédemment, l'auteur y introduit les notions de « style de pensée » et de « collectif de pensée », que nous reprendrons partiellement à notre compte. Parce qu'elles constituent un cadre théorique pertinent, ces notions – et, plus généralement, l'analyse de Fleck – nous permettront d'identifier plus aisément les éléments structurants de la biologie du vieillissement. Nous mettrons en lumière les principales théories (parmi les très nombreuses existantes), leurs principales classifications, ainsi que les postulats les plus récurrents, que nous expliciterons.

Nous examinerons également les rapports que la biologie du vieillissement entretient avec certains courants de pensée et/ou disciplines connexes : en particulier, nous prendrons soin de la distinguer de la

¹ Nous prendrons soin de bien circonscrire notre utilisation de ce terme.

² Fleck, L. (1934), *op.cit.*

médecine dite « anti-âge », dont elle semble parfois se rapprocher, mais qui ne sera pas l'objet de notre propos. Enfin, cette présentation nous permettra d'introduire un exemple de modèle de vieillissement en cours d'élaboration que nous pourrons alors, par contraste, qualifier d'« original » : le modèle de vieillissement en deux phases élaboré par Hervé Tricoire et Michael Rera. Nous le présenterons et nous en examinerons la pertinence et les éventuelles implications.

La seconde partie de notre travail se fondera sur la précédente pour proposer une analyse épistémologique et conceptuelle de la biologie contemporaine du vieillissement, sur la base du corpus d'articles scientifiques que nous aurons constitué. Dans un premier temps, nous examinerons et analyserons quelques-unes de ses caractéristiques récurrentes. En particulier, nous montrerons que la recherche en biologie du vieillissement repose sur une certaine forme de « pathologisation » de ce phénomène, et qu'elle investit fréquemment l'existence d'un parallèle (réel ou supposé) avec le cancer. Cette branche de la biologie dépend également d'une certaine conception du corps vieillissant, que nous tenterons de qualifier de « holiste ». Elle accorde enfin une place centrale au rapport au temps et à la temporalité. Ces quelques caractéristiques nous permettront de mieux cerner le « style du pensée » de la biologie contemporaine du vieillissement.

Le second temps de cette analyse épistémologique et conceptuelle sera plus explicitement focalisé sur des éléments représentatifs de ce langage qui, selon Bergson, structure et « convertit les pensées en choses »¹. Nous y examinerons quelques notions récurrentes, et visiblement structurantes, du domaine : usure, erreur, maladaptation, vieillissement intrinsèque, fragilité, « trade-off » (compromis). Nous montrerons que ces différentes notions, loin d'être des « concepts scientifiques » rigoureusement définis et aux usages bien déterminés, sont en réalité souvent ambiguës, parfois floues et, dans certains cas, métaphoriques. Après avoir envisagé qu'elles puissent être (i) des « concepts essentiellement contestés » (Walter Gallie), (ii) des images (Henri Bergson, Gaston Bachelard, Ernst Cassirer), (iii) des métaphores (Evelyn Fox Keller, Andrew Reynolds), et enfin (iv) des « concepts flous » (Susan Star, James Griesemer, Ilana Löwy), nous tâcherons d'identifier plus précisément leur nature. Nous les analyserons une par une puis, dans un dernier temps, nous nous efforcerons de préciser le rôle et l'intérêt de telles « notions » au sein d'un domaine pourtant scientifique et rigoureux. Notre propos dépassera alors le cadre de la biologie du vieillissement pour s'intéresser au rôle du pluralisme et à la place d'une certaine forme d'ambiguïté (qu'il nous faudra spécifier) en sciences.

¹ Bergson H. (1907), *op.cit.* Cité par Claudia Stancati in Stancati, C. (2008), *op.cit.*, p.174

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous adopterons une posture « critique » vis-à-vis de la biologie contemporaine du vieillissement, c'est-à-dire que nous porterons sur elle un « jugement d'appréciation »¹.

Cette démarche « critique » se traduira d'abord par l'identification de quelques limites de ce domaine – telles l'absence de consensus parmi la communauté de chercheurs, l'apparent réinvestissement de « vieilles idées préscientifiques », et la tendance récurrente à l'anthropocentrisme – ainsi que de quelques biais récurrents qui, montrerons-nous, trahissent en réalité nos conceptions et nos représentations individuelles et collectives du phénomène de vieillissement.

Par la suite, nous tâcherons de réinscrire cette biologie du vieillissement au sein d'une réflexion sociale et sociétale sur le vieillissement. Nous montrerons qu'il est possible et même souhaitable, en pratique, de « (re-)biologiser » notre vision (individuelle et sociale) du phénomène, à condition de préciser ce que nous entendons par là. Nous convoquerons alors des auteurs plus contemporains, notamment Thierry Hoquet et sa notion d'« alternaturalisme »², qui nous aideront à préciser notre propos.

Point sur le langage

Il n'est probablement pas inutile de souligner que notre corpus principal, composé d'articles scientifiques publiés en biologie du vieillissement, dans des revues souvent internationales, a pour caractéristique notable d'être essentiellement anglophone. Or, une portion non négligeable de ce travail de thèse porte sur le *langage* de la biologie du vieillissement, au sens très large : de l'utilisation de certaines notions (plutôt que d'autres) à la formulation (particulière) de certaines théories, en passant par le recours (souvent significatif) à tel ou tel type de vocabulaire. L'utilisation d'une littérature principalement anglophone n'est certainement pas sans conséquence sur notre analyse.

Aussi, il nous semble important de préciser et de justifier un certain nombre de choix linguistiques.

Toutes les citations ont été traduites par nos soins. L'outil de traduction automatique en ligne DeepL a été utilisé de façon ponctuelle et parcimonieuse, pour vérification.

Certains termes, souvent relatifs à la biologie, sont particulièrement difficiles à traduire. Leur traduction française, lorsqu'elle existe, peut sembler soit imprécise, soit relativement inexacte.

Mentionnons par exemple la notion de « fitness » que l'on traduit habituellement par « valeur sélective », ou le terme de « maintenance », que l'on peut traduire par maintien, conservation ou entretien. De même, la notion de « trait », que l'on peut traduire par son équivalent français (« trait »),

¹ Lalande, A. (1960). *Vocabulaire technique et critique de la philosophie : Revu par MM. les membres et correspondants de la Société française de philosophie et publié*. Presses universitaires de France. Article « critique », p.196-197

² Voir notamment : Hoquet, T. (2015). L'alternaturalisme. *Esprit*, (1), 41-51.

désigne plutôt un aspect, ou une caractéristique biologique. Enfin, la notion de « trade-off », que l'on peut choisir de traduire par « compromis » mais qui possède en réalité de multiples significations, fera l'objet d'une section à part entière. Souvent, en biologie, de telles notions ne sont simplement pas (ou plus) traduites : dans les articles ou communications rédigés en français, les auteurs conservent le terme anglais. C'est le cas notamment des notions de « trade-off » ou de « fitness »¹.

Dans l'ensemble de ce travail de thèse, nous avons voulu privilégier, autant que faire se peut, l'emploi de la langue française. Dans la plupart des cas, nous avons donc opté pour la traduction de ces différents termes qui nous semblait alors la plus appropriée. Lorsque que la traduction était difficile, inexacte, ou imprécise, le mot ou l'expression anglais(e) a été conservé(e), entre crochets ou entre parenthèses, comme dans l'exemple suivant :

« Nos résultats montrent qu'il existe un compromis génétique [genetic trade-off] entre l'accouplement au début de la vie [early-life mating] et la durée de vie. »

Lorsque nous l'estimons nécessaire, le texte original est indiqué en note de bas de page. C'est notamment le cas, à plusieurs reprises, pour la section consacrée à la médecine anti-âge, à la fin de laquelle nous développons une (brève) réflexion sur le langage et les tournures de phrase utilisées.

Mais le fait est que l'examen d'une littérature principalement *anglophone* – en particulier lorsqu'il s'agit de s'intéresser, *en français*, à des éléments de langage, au contenu implicite des discours ainsi qu'à leur formulation – ne va pas sans implications.

Mentionnons ici que le sinologue français François Jullien, auquel nous ferons référence à plusieurs reprises, estime par exemple que la pensée chinoise est plus appropriée que la philosophie européenne pour appréhender ce type particulier de phénomènes qu'il qualifie de « transformations silencieuses »², dont le vieillissement fait partie. Selon lui en effet :

« La pensée chinoise est [...] à l'aise pour prêter attention au stade de « ce qu'on regarde mais qu'on ne perçoit pas », ou de « ce qu'on écoute mais qu'on n'entend pas » »³

Jullien fait notamment référence à Bergson qui constate que, « d'ordinaire, nous « regardons » bien le changement, mais « nous ne l'apercevons pas »⁴ ». Pour ce dernier, ceci s'explique par un « travers »

¹ Voir notamment la thèse de biologie de Nicolas Ris, soutenue en 2003 : Ris, N. (2003). *Hétérogénéité spatiale, plasticité phénotypique et trade-off environnementaux: rôle de l'espèce hôte et de la température dans la différenciation génétique des populations du parasitoïde *Leptopilina heterotoma* (Hymenoptera)* (Doctoral dissertation, Lyon 1). Voir aussi la thèse de Frantz Oberli, soutenue en 2001 : Oberli, F. (2001). *Influence de l'hôte végétal et de l'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'environnement sur l'évolution des traits d'histoire de vie chez les insectes phytophages: exemple du balanin de la châtaigne, *Curculio elephas* Gyll. (coléoptère, Curculionidae)* (Doctoral dissertation, Lyon 1).

² Jullien, F. (2009). *Les transformations silencieuses*. Grasset

³ *Ibid.*, p.37

⁴ Bergson H. (1934) *La pensée et le mouvant*, Paris : PUF « Quadrige », 1993. Cité par Jullien, F. (2009), *op.cit.*, p.44

de notre intelligence qui, par habitude, « morcelle, isole et stabilise »¹. Ce n'est cependant pas le cas de Jullien, qui s'interroge :

« *Ce que Bergson décrit [...] comme un travers de l'intelligence n'est-il pas plutôt le fait de la langue dans laquelle il pense ?* »²

Puisque nous nous intéressons à la biologie du vieillissement par le prisme de la littérature scientifique publiée dans ce domaine, dans un contexte international et donc essentiellement anglophone, il nous semble que plusieurs questions se posent :

Premièrement, une biologie du vieillissement *locale* – formulée dans une langue spécifique à une société, avec ses conceptions / représentations propres du vieillissement – serait-elle nécessairement distincte de celle (internationale et anglophone) que nous examinons ici ? A priori, la réponse est positive, puisqu'il est clair, d'une part, que « la science [en général] est travaillée par des représentations ou des engagements implicites »³, et que nous montrerons, d'autre part, que la biologie du vieillissement est plus spécifiquement colorée par nos représentations (individuelles et collectives) du phénomène. Mais si la biologie du vieillissement dépend (au moins en partie) du contexte et des circonstances locales, quelle part de notre analyse reste universellement valable ?

Deuxièmement, plus généralement, des deux alternatives évoquées par Barbara Cassin dans sa présentation du *Vocabulaire européen des philosophies* – « choisir une langue dominante, dans laquelle se feront désormais les échanges » ou bien « jouer le maintien de la pluralité »⁴ – laquelle doit-on favoriser *pour le sujet qui nous intéresse* ? Car s'il est vrai que l'utilisation d'un « anglo-américain mondialisé »⁵ facilite le partage des connaissances et la circulation des savoirs, et accélère ainsi (probablement) le rythme de la recherche, la pluralité des langues et des cultures multiplie de fait les perspectives et les pistes de recherche envisageables. Mais quels sont, dans ce cas, les enjeux théoriques et épistémologiques liés à la traduction d'une pensée biologique *locale* dans cet « anglo-américain » scientifique et globalisant ?

Enfin, troisièmement, puisqu'il est question du *Dictionnaire des intraduisibles* de Barbara Cassin, parmi les notions que nous examinons dans ce travail, certaines peuvent-elles / doivent-elles être considérées comme des « intraduisibles »⁶ ? Pensons notamment à la notion de « trade-off », dont nous avons choisi

¹ Jullien, F. (2009), *op.cit.*, p.44

² *Ibid.*, p.45

³ Hoquet, T. (2014), *op.cit.*, p.310

⁴ Cassin, B. (Ed.). (2004). *Vocabulaire européen des philosophies : Dictionnaire des intraduisibles*. Dictionnaires Le Robert. Ici, « Présentation », p.XVII

⁵ *Ibid.*, p.XVII

⁶ Sur le concept d'« intraduisible », nous renvoyons notre lecteur à la présentation de Barbara Cassin de son propre ouvrage : Cassin, B. (Ed.). (2004), *op.cit.*, p.XVII

de conserver le terme anglais pour des raisons que nous expliciterons : est-il vraiment justifié d'en proposer une « analyse épistémologique et conceptuelle », en français, avec les outils de la philosophie européenne ?

Bien que notre travail n'y permette pas de répondre de façon univoque, ce sont là des questions qui méritent d'être posées, et dont nous retrouverons l'écho dans l'ensemble de notre analyse.

Partie I : Présentation de la biologie du vieillissement : constitution progressive et structure actuelle

Introduction

Dans cette première partie, il s'agira simplement de présenter cette branche de la biologie contemporaine que l'on qualifie de « biologie du vieillissement ». Nous montrerons, dans un premier temps, comment celle-ci s'est progressivement constituée, en retraçant brièvement son histoire. Dans un second temps, nous examinerons la façon dont la biologie du vieillissement se structure aujourd'hui : autour de quelles hypothèses, de quels postulats, à la lumière de quelles théories. Nous montrerons que celle-ci se distingue d'autres approches connexes et relativement similaires, que nous expliciterons, avec lesquelles la biologie du vieillissement ne doit cependant pas être confondue.

Cette première partie devrait permettre à notre lecteur de se familiariser avec ce domaine complexe et varié dont nous verrons qu'il est difficile d'avoir une vision globale et unifiée. Ceci devrait faciliter sa compréhension de l'analyse que nous en proposerons dans les parties suivantes.

1 Une histoire de la biologie du vieillissement

Notre présentation (et notre analyse subséquente) de la biologie contemporaine du vieillissement perdrait beaucoup de leur valeur si elles n'étaient accompagnées d'une mise en perspective historique. Aussi, prenons le temps de retracer, au moins dans les grandes lignes, l'histoire de l'élaboration des principales théories du vieillissement – pour ainsi rendre compte de la façon dont ce domaine s'est progressivement constitué.

1.1 Principales théories biologiques du vieillissement élaborées jusqu'au XIX^{ème} siècle

Pour éviter tout anachronisme, rappelons avant toute chose que ce que nous appelons « biologie » est en réalité une discipline relativement récente, qui s'est constituée en tant que telle à partir du début du XIX^{ème} siècle. Auparavant, c'est par le terme de « science » ou d'« histoire naturelle » que l'on désigne l'étude des êtres vivants. La philosophie elle-même a aussi longtemps été une « science de la nature » (*physis*), et ce dès les présocratiques¹.

¹ Au IV^{ème} siècle avant JC, le traité *De l'âme* d'Aristote est un exemple d'analyse biologique avant l'heure du fonctionnement de l'esprit humain.

Au début du XIX^{ème} siècle, d'après François Jacob, ce sont « Lamarck, Treviranus et Oken [qui] utilisent presque simultanément le terme de Biologie »¹ pour désigner la science de « tout ce qui est généralement commun aux végétaux et aux animaux [...] comme toutes les facultés qui sont propres à chacun de ces êtres »². Certains font remonter plus précisément la naissance de la *biologie* à 1802, année d'apparition de l'ouvrage de Treviranus, *Biologie oder die Philosophie der lebenden Natur*³ ; pour d'autres, c'est le naturaliste français Lamarck qui l'aurait utilisé pour la première fois dans deux de ses ouvrages, *Hydrogéologie* et *Considérations sur les êtres organisés*, également publiés en 1802. Plus récemment, Peter McLaughlin a identifié un usage antérieur du mot « biologie »⁴ : celui-ci apparaît en effet dans le titre du troisième volume de la *Philosophie naturelle ou physique dogmatique* de Michael Christov Hanov⁵, publié en 1766.

Ce qu'il nous importe de souligner ici, c'est que l'histoire de ce que nous appelons les « théories biologiques » du vieillissement aurait pu, même si nous verrons qu'elle l'a peu fait, nous faire remonter bien plus loin dans le temps, c'est-à-dire bien avant le milieu du XVIII^{ème} ou le début du XIX^{ème} siècle.

Cependant, il est important de constater que philosophes, naturalistes et plus tard biologistes semblent longtemps avoir délaissé, voire ignoré, l'étude du vieillissement. À tel point que d'aucuns y voient un sujet de plaisanterie : ne s'intéresseraient finalement à l'étude du vieillissement que ... les « vieux » biologistes, c'est-à-dire fatigués, en fin de carrière, qui n'apportent finalement pas grand-chose à un domaine de recherche considéré comme peu prometteur.

Ainsi, pendant longtemps, le vieillissement est simplement assimilé à une augmentation, avec le temps, de la probabilité de mourir. Le processus de vieillissement, et l'ensemble des manifestations auquel celui-ci est assimilé, sont alors considérés comme parfaitement « naturels » (de l'ordre du « normal »). Progressivement, cependant, l'observation de quelques phénomènes étonnants de la nature vont soulever des questionnements : comment, par exemple, expliquer les grandes différences de longévité, selon les espèces ? Qu'est-ce qui cause l'affaiblissement progressif du corps d'un individu ? Est-il possible d'influencer, sinon de ralentir, un tel processus (puisqu'alors, on ne parle pas encore de l'arrêter tout à fait) ?

¹ François, J. (1970). *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*. Paris : Editions Gallimard, p.101

² Lamarck, cité dans Jacob, F. (1970), *ibid.*, p.101

³ Treviranus, G. R. (1802). *Biologie, oder Philosophie der lebenden Natur für Naturforscher und Aerzte* (Vol. 1). Göttingen : Johann Friedrich Röwer.

⁴ McLaughlin, P. (2002). Naming biology. *Journal of the History of Biology*, 1-4.

⁵ Sur les origines du terme « biologie », voir notamment : Gayon, J. (2014). Biologie et philosophie de la biologie: paradigmes, in Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). *Précis de philosophie de la biologie*. Paris : Vuibert.

C'est ce dernier point qui fait longtemps l'objet de la plus grande attention. Les « régimes de santé » du Moyen-Âge par exemple, dans la lignée des médecins grecs de l'Antiquité, regorgent de recommandations pour garantir une vie « saine », le plus longtemps possible.¹

Pour les naturalistes, et plus tard les biologistes, le vieillissement n'est donc rien de plus qu'un phénomène « naturel » - tellement naturel, au fond, qu'ils n'y voient longtemps aucun intérêt à l'étudier. Ainsi, c'est peut-être Carl von Linné, fondateur de la classification des êtres vivants, qui fait le premier du vieillissement et de la mort des objets d'étude pour la science moderne. Si, pour lui encore, le vieillissement est un phénomène « naturel » (de la nature), Linné en apporte cependant une « explication ». Fort de sa croyance en l'existence d'un « souverain modérateur », créateur du monde, son « histoire naturelle » a un caractère très finaliste : rien selon lui n'a pu être laissé au hasard. Ainsi, le vieillissement (qui achemine les individus vers leur mort) s'inscrit dans une vaste « économie de la nature » : puisque des organismes viennent au monde en permanence, il est naturel que d'autres le quittent au fur et à mesure (donc meurent).

« L'économie de la nature roule sur la génération, la conservation, la destruction des individus, pour que l'œuvre du Créateur reste toujours complète ; car toutes les opérations de la nature tendent à sa conservation »²

Le modèle de l'empoisonnement

Après Linné, l'une des grandes théories du vieillissement biologique est celle proposée par Élie Metchnikoff, prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1908 et père fondateur de la « gérontologie » (dont il invente le nom) : il s'agit de la théorie de l'empoisonnement de l'organisme.

En réalité, Metchnikoff reprend en partie l'idée de Paracelse (1493-1541), qui comparait le vieillissement à une « corruption » progressive du corps : dans son *Livre de longue vie*, Paracelse décrit l'entrée dans la vieillesse comme un phénomène de rouille qui ronge et détruit le métal et préconise d'adopter, pour le ralentir, une alimentation et un mode de vie sain.

Au début du XX^{ème} siècle, Élie Metchnikoff remplace l'idée d'une « corruption » du corps par celle d'un « empoisonnement » de l'organisme, causé par la présence d'un grand nombre de micro-organismes contenus dans les intestins.

¹ Sur les régimes de santé, voir en particulier le chapitre « Les régimes de santé », in Grmek M. (1995). *Histoire de la pensée médicale en occident*. Paris : Seuil (Vol.1)

² Linné, C. (1805) *Abrégé du Système de la nature, de Linné, histoire des mammifères ou des quadrupèdes et cétacées*, traduction de J.-E. Gilibert. Lyon : chez l'éditeur, 1805, p.27

Dans son ouvrage de 1908, *The Prolongation of Life*¹, il formule clairement l'hypothèse d'un rôle fondamental qui serait joué par le système digestif des êtres vivants ;

« *La clé du problème se trouve dans les organes de la digestion.* »²

Puisque nous allons revenir, dans cette thèse, sur le rôle et l'importance des images et métaphores en biologie du vieillissement, notons dès maintenant que cet « empoisonnement » n'a ici rien de métaphorique.

Metchnikoff s'appuie en effet sur des « données » concrètes, puisqu'il constate : d'une part, l'apparente inutilité du gros intestin (il invoque pour ce faire le cas unique d'une femme à qui on aurait retiré le gros intestin et qui aurait présenté des signes atténués de vieillissement) ; d'autre part, l'énorme quantité de micro-organismes contenus dans ce même intestin (dont on connaît mieux le rôle et les caractéristiques aujourd'hui). Selon lui, ce sont ces micro-organismes qui finissent nécessairement par atteindre l'organisme et par l'empoisonner.

« *Étant donné que le gros intestin est non seulement la partie du tube digestif la plus riche en microbes, mais qu'il est relativement plus volumineux chez les mammifères que chez tous les autres vertébrés, il est juste d'en déduire que la durée de vie des mammifères est notablement raccourcie par le biais d'un empoisonnement chronique par une flore intestinale abondante.* »³

Notons qu'en réalité, Metchnikoff s'inspire d'un certain nombre de théories, développées dès le milieu du XIX^e siècle, selon lesquelles l'organisme devait lutter contre un empoisonnement quotidien par des produits toxiques issus de l'activité physique (le moyen de « lutte » était alors le sommeil).

Le vieillissement : un processus à valeur adaptative

Après la publication, en 1859, de l'ouvrage de Darwin, *De l'origine des espèces*, émerge l'idée d'une possible valeur adaptative du vieillissement. L'enjeu est de parvenir à concilier la théorie de l'évolution, telle que la formule Darwin (en particulier l'idée de la survie des plus adaptés – « *survival of the fittest* ») avec l'existence de mécanismes de vieillissement, qui vont plutôt dans le sens d'un déclin, d'une diminution, des capacités physiologiques des êtres vivants.

À cette époque, le vieillissement est étudié encore exclusivement chez les organismes complexes, et en particulier chez les mammifères. Les organismes unicellulaires qui, en se divisant, donnent naissance à deux individus identiques, sont considérés comme immortels.

¹ Metchnikoff E. (1908) *Optimistic Studies. The prolongation of Life*. London : Springer Publishing Company, 1977. En anglais : "The key to the problem is to be found in the organs of digestion"

² *Ibid.*, p.44

³ *Ibid.*, p.52

En 1882, Auguste Weismann publie sa théorie du vieillissement et formule l'hypothèse d'une « mort programmée » chez les mammifères. La « valeur adaptative » du vieillissement est alors principalement liée au fait que la vie des êtres vivants est limitée dans le temps, pour permettre le remplacement et la transformation des générations les unes après les autres, dans le sens d'une évolution.

L'idée d'une « mort programmée », bien qu'on la retrouve encore aujourd'hui, sous diverses formes, a pourtant été immédiatement critiquée. Sans trop rentrer dans les détails, notons simplement les principaux arguments invoqués par les critiques, que résume Georges Williams dans un célèbre article de 1957 dont nous parlerons plus loin¹. Premièrement, le vieillissement est un phénomène qui n'existe pas (ou presque pas) dans la nature, c'est-à-dire qu'il nécessite des conditions artificielles pour être observé (animaux domestiqués ou sociétés humaines) : il est donc extrêmement délicat de parler d'une « sélection naturelle » de ce phénomène qui semble n'avoir rien de naturel. Deuxièmement, des décennies de recherche en biologie du vieillissement et en gériatrie n'ont pas réussi à mettre en évidence l'existence d'un véritable « programme » de vieillissement. Troisièmement, de manière plus générale, cette idée semble aller plutôt à l'encontre de la théorie de l'évolution de Darwin, qui est basée sur l'hypothèse d'une « survie » des animaux les plus adaptés (« *survival of the fittest* ») et non sur l'élimination d'une frange de la population aux capacités physiologiques déclinantes.

Notons que la fin du XX^{ème} siècle connaîtra un regain d'intérêt pour l'hypothèse d'une « mort programmée », à la lumière de quelques découvertes scientifiques, en particulier à l'échelle de la cellule. Parmi elles, l'existence de la limite de Hayflick, dans les années 1960 : les cellules ne peuvent se diviser qu'un nombre fini (relativement constant) de fois, avant d'entrer en sénescence et de mourir. Avec Moorhead, Hayflick postule l'existence d'une « horloge interne » au sein de chaque cellule, sur laquelle s'inscrirait le décompte du nombre de divisions. En 1990, Harley et al. attribuent le nombre limité de divisions cellulaires au phénomène d'*attrition* des télomères, c'est-à-dire au raccourcissement de l'extrémité des chromosomes, à chaque division d'une cellule de mammifères. Plus récemment, la découverte d'un certain nombre de gènes associés au vieillissement (*i.e.* dont la répression ou, à l'inverse, l'activation influe, sinon sur le vieillissement, *a minima* sur la durée de vie moyenne des individus) semble également aller dans le sens d'un vieillissement qui serait « programmé » (au sens du programme génétique), c'est-à-dire, ici, inscrit dès la conception dans le génome des individus.

Notons également qu'à plusieurs reprises, des parallèles ont été fait entre l'hypothèse de l'existence d'une « mort programmée » des cellules (hypothèse qui renvoie souvent, assez grossièrement, au phénomène d'apoptose – bien que la notion de « mort programmée » pour le désigner soit discutable²)

¹ Williams, GC. (1957) "Pleiotropy, Natural Selection and the Revolution of Senescence," *Evolution* 11: 398–411. Pour la critique des idées de Weismann, voir p.398.

² Reynolds, A. S. (2014). The deaths of a cell: how language and metaphor influence the science of cell death. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 48, 175-184.

et le vieillissement et la mort des organismes vivants. Globalement, de tels parallèles / analogies ont été abandonnés, même si certains chercheurs actuels continuent d'y voir des pistes de recherche prometteuses pour expliquer le vieillissement des êtres vivants¹.

Entretemps, d'autres scientifiques continuent de réfléchir à la possibilité d'une valeur adaptative du vieillissement, et à s'interroger sur la façon dont ce processus pourrait s'intégrer à une théorie de l'évolution telle que celle introduite par Darwin.

Nous avons déjà mentionné que ceci n'a rien d'évident : le processus de vieillissement engendre en effet une vulnérabilité accrue face à la maladie et aux agressions de l'environnement (mobilité réduite, acuité sensorielle moindre) et donc un potentiel de survie et de reproduction amoindri. Ses manifestations s'observent déjà à un âge relativement jeune et il n'y a, en outre, que très peu, sinon pas de phénomène de ménopause chez la plupart des animaux (pour lesquels on ne peut pas se justifier en invoquant l'existence d'une seconde phase de vie, au cours de laquelle un éventuel déclin physiologique ne peut plus influencer les capacités reproductives) : autant d'arguments qui rendent difficile d'expliquer l'intégration du vieillissement au processus plus général de sélection naturelle.

1.2 La biologie du vieillissement au XIXème siècle

Bien entendu, cette liste des premières « théories biologiques » du vieillissement que nous venons de présenter n'est pas exhaustive. Nous n'en avons conservé que les plus significatives, c'est-à-dire celles qui ont su s'imposer (au moins momentanément) comme cadre de réflexion et/ou hypothèse de recherche dans ce domaine. Il est intéressant de les noter car nous verrons que certaines de ces théories, pourtant élaborées il y a plusieurs siècles, façonnent, encore aujourd'hui, la recherche en biologie du vieillissement². Pour ne citer qu'un seul exemple, la possibilité d'une « valeur adaptative » du vieillissement, élaborée dans la lignée des travaux de Darwin et Wallace, sera réinvestie à la fin du XXème siècle, au moment où seront découverts les premiers « gérontogènes » (gènes associés au vieillissement).

Au XXème siècle, la biologie en général est le lieu d'un conflit qui oppose deux approches très différentes : à la biologie fonctionnelle (qui répond à la question « comment ? ») s'oppose la biologie évolutionniste, qui insiste sur le « pourquoi ? ». Comme le formule Ernst Mayr en 1961 :

« Dès que l'on décide d'aller au-delà de la biologie structurelle purement descriptive, on trouve deux domaines très différents, que l'on peut qualifier respectivement de biologie fonctionnelle

¹ Voir par exemple : Ameisen, J. C. (2003). *La sculpture du vivant : le suicide cellulaire ou la mort créatrice. Éditions du Seuil*. En particulier p.390-391 pour le lien entre suicide cellulaire et vieillissement.

² Voir *infra*, Partie III, section 1.2

et de biologie évolutionniste. Certes, les deux domaines ont de nombreux points de contact et de chevauchement. Tout biologiste travaillant dans l'un de ces domaines doit avoir une connaissance et une appréciation de l'autre s'il veut éviter d'être taxé de spécialiste étroit d'esprit. »¹

Cette opposition se retrouve en biologie du vieillissement où deux conceptions antagonistes du vieillissement vont se développer et coexister tout au long du XXème siècle. Ce sont, d'une part, les approches fonctionnalistes qui cherchent à expliquer « comment » l'organisme vieillit : il s'agit de mettre en évidence et d'explicitier les mécanismes physiologiques sous-jacents au processus de vieillissement. À cela s'opposent les approches évolutionnistes qui tentent, quant à elles, de trouver une justification au phénomène, c'est-à-dire d'expliquer « pourquoi » nous vieillissons. Plus précisément, il s'agit de comprendre pourquoi un phénomène tel que le vieillissement a pu être si soigneusement conservé par la sélection naturelle, alors qu'il ne confère aucun avantage reproductif, bien au contraire.

1.2.1 Une conception fonctionnaliste, qui repose le plus souvent sur l'hypothèse de l'existence d'un « vieillissement programmé »

La conception fonctionnaliste repose initialement sur l'hypothèse de l'existence d'un « programme » génétique, inscrit dès la conception dans le génome des individus. Elle est liée, entre autres, à la notion de « gènes régulateurs », avec cette idée que les chromosomes contiennent, codée, toute l'information nécessaire au déploiement de la vie entière de l'individu.

Au XXème siècle, on retrouve cette notion de « programme » en particulier dans les travaux de François Jacob, et par exemple dans son célèbre ouvrage *La logique du vivant*, publié en 1970, que nous avons déjà cité. Selon Jacob :

« Les limites de la vie ne peuvent donc être laissées au hasard. Elles sont prescrites par le programme qui, dès la fécondation de l'ovule, fixe le destin génétique de l'individu. »²

Cette vision a été depuis amplement critiquée, en particulier par ceux qui ont pensé y voir une forme de retour au préformationnisme du XVIIème siècle. Pourtant, selon Michel Morange et Nadine Peyrieras, cette critique n'est que la preuve d'une méconnaissance de l'œuvre de François Jacob, pour qui l'existence d'un « programme » de vieillissement ne constitue rien de plus qu'un postulat de départ, une hypothèse ouvrant la possibilité d'étudier le développement (et, par extension, le vieillissement) d'un organisme. Ils écrivent en 2002 :

¹ Mayr E. (1961) *Towards a New Philosophy of Biology: Observations of an Evolutionist*. Cambridge (Mass.) ; London : Harvard university press. (nous soulignons)

² François, J. (1970), *op.cit.*, p.331

« Pour François Jacob, étudier le programme de développement, c'est caractériser, en termes biochimiques, les différentes étapes dont la succession assurera ce développement. [...] Décrypter le programme, c'est simplement décrire l'ensemble des mécanismes et des régulations qui assurent le bon déroulement des opérations. »¹

1.2.2 Une conception évolutionniste du vieillissement : présentation des trois grands modèles élaborés au XXème siècle

Du côté de la biologie évolutionniste, à partir des années 1970 se développent trois grands modèles, trois principales théories biologiques du vieillissement qui ont toutes pour objectif de répondre à la question « Pourquoi ? » (*i.e.* pourquoi vieillissons-nous ?). Celles-ci s'inscrivent davantage dans la lignée des travaux et de la théorie de Darwin puisqu'elles laissent une place au hasard, une composante nécessaire pour que puisse opérer la sélection naturelle.

La première de ces théories est la théorie de l'accumulation de mutations de Peter Medawar (1915 – 1987). Selon Medawar², le vieillissement est causé par l'accumulation de mutations délétères, mais qui n'ont d'effet qu'à un âge avancé. La pression de sélection diminuant avec l'âge, leurs effets tardifs expliquent pourquoi ces mutations n'ont pas été éliminées par la sélection naturelle. Ce sont ces mutations qui, d'après Medawar, entraînent la phase de « sénescence » (qu'il distingue du simple phénomène de vieillissement, plus neutre) et, de fait, la mort des êtres vivants. La théorie de Medawar aurait été formulée, entre autres, d'après les travaux de J. B. S. Haldane, et en particulier à partir de ses observations de patients atteints de la chorée de Huntington, une maladie génétique dont les symptômes ne se manifestent qu'après la période de reproduction.

La seconde théorie est la théorie de la pléiotropie antagoniste de Georges C. Williams (1926 – 2010)³. Comme Medawar, Williams tente d'expliquer pourquoi ce qu'il désigne également comme un phénomène de « sénescence », pourtant défavorable, a pu être sélectionné par l'évolution. Ceci s'explique pour lui par l'existence d'une « autre force » qui joue également sur la pression de sélection :

« Je supposerai donc, dans un premier temps, que la sénescence est un caractère défavorable, dont le développement est contrarié par la sélection naturelle. Ainsi, pour rendre compte de sa prévalence, il est nécessaire de postuler l'existence d'une autre force qui favorise son

¹ Jacob F., Payrieras N., Morange M. (2002) *Travaux scientifiques de François Jacob*. Paris : Odile Jacob.

² Voir en particulier : Medawar, P. (1951). An unsolved problem in biology: An inaugural lecture delivered at University College. *London: HK Lewis and Company*, 6. Pour une vision plus globale de la pensée de Medawar : Medawar, P. B. (1957). *The uniqueness of the individual*. Routledge, 2019.

³ Williams, G.C. (1957), *op.cit.*

développement de telle sorte que les variations observées de la sénescence ne soient que le reflet des variations de l'équilibre qui existe entre ces deux forces. Je pense que cette autre force est un effort indirect de sélection ; il est le résultat de la sélection de gènes qui ont des effets différents sur la forme physique [en anglais : fitness] à différents âges. »¹

Dans sa théorie, Williams postule donc l'existence de gènes, de mutations ou d'allèles à effets antagonistes. De tels gènes (ou mutations ou allèles) confèreraient un avantage reproductif à un âge relativement jeune et seraient donc conservés par la sélection naturelle. Mais ces mêmes gènes ou allèles auraient des effets délétères qui se manifesteraient plus tard dans la vie des individus.

Dans l'article de 1957, dans lequel il expose sa théorie et ses principales implications², Williams explique que celle-ci repose sur quatre hypothèses de départ :

« Initialement, on suppose l'existence de quatre facteurs :

(1) Un soma qui est essentiel au succès de la reproduction mais dont aucune partie n'est transmise à la descendance, que la reproduction soit sexuée ou asexuée ;

(2) Une sélection naturelle d'allèles alternatifs dans une population ;

(3) Des gènes pléiotropes d'un type particulier. Il est nécessaire de postuler des gènes qui ont des effets opposés sur la forme physique [fitness] à différents âges, ou, plus exactement, dans différents environnements somatiques. [...] ;

(4) Une diminution de la probabilité de reproduction avec l'âge. »³

Depuis, la découverte de mutations qui, chez la souris, permettent d'allonger l'espérance de vie (en diminuant le phénomène de « sénescence ») mais réduisent leur capacité reproductrice, semble conforter cette théorie.

Enfin, la théorie du « soma disponible » de Thomas Kirkwood (1951 - ...), plus récente, repose sur l'idée que l'organisme dispose d'une quantité limitée d'énergie, qu'il peut utiliser soit pour sa croissance et sa reproduction, soit pour entretenir (réparer) son organisme (son « soma »). Elle postule donc l'existence d'un équilibre (un *trade-off*) entre croissance, reproduction et métabolisme (et, en particulier, réparation de l'ADN).

La théorie de Kirkwood est élaborée dans le cadre d'une conception énergétique et économique de l'organisme, l'idée principale étant que celui-ci ne dispose que d'une quantité limitée d'énergie qu'il lui faut utiliser à bon escient (une vision qui, nous le verrons, est discutée et discutable : il est en particulier très approximatif de considérer l'organisme comme un système fermé). Son texte fourmille ainsi

¹ *Ibid.*, p.399 (nous soulignons)

² *Ibid.* : nous renvoyons le lecteur à cet article pour plus de détails sur la théorie de Williams

³ *Ibid.*, p.400

d'analogies empruntées à la fois au domaine de l'énergie et à celui de l'économie, comme l'illustre l'exemple suivant :

« *La théorie du soma disponible doit son nom à une analogie avec les biens jetables [ou disponibles], qui sont fabriqués avec un investissement limité dans la durabilité, partant du principe qu'ils ont une courte durée d'utilisation prévue.* »¹

Les conséquences de la théorie de Kirkwood, qui reste populaire aujourd'hui parmi de nombreux chercheurs, sont multiples. Par exemple, selon la théorie du « soma disponible », l'augmentation de la longévité des mammifères (en particulier) ne serait possible qu'au prix d'une réduction des taux de croissance et de reproduction. Ainsi, la théorie de Kirkwood va dans le sens d'un lien étroit entre longévité et reproduction, encore plus étroit que ne laissait supposer la théorie de la pléiotropie antagoniste de Williams : selon Kirkwood, des capacités reproductives amoindries permettraient une meilleure maintenance de l'organisme (par exemple, une meilleure capacité de réparation des dommages de l'ADN).

Nous verrons dans quelle mesure l'existence d'un tel lien reste, encore aujourd'hui, une hypothèse de travail (discutée et discutable semble-t-il), pour de nombreux chercheurs.

Dans les années 1970, ces trois grandes théories coexistent, sans nécessairement être en compétition les unes avec les autres. Chacune en effet présente des forces (quelques points de raisonnement forts) et des faiblesses (limites). L'approche évolutionniste sera prédominante jusque dans les années 1980. Dans la partie suivante, nous verrons cependant que ces trois grands modèles restent, dans une certaine mesure, encore investis aujourd'hui.

Simultanément, de nouvelles avancées scientifiques continuent de nourrir la réflexion des chercheurs. Par exemple, ceux-ci constatent qu'il existe en réalité de très nombreuses formes de vieillissement dans la nature : si la mort de certaines espèces semble gravée dans leur comportement, ou *a minima* y être intrinsèquement liée (pensons à l'exemple du saumon, dont la mort survient directement après la reproduction), il reste que, dans la majorité des cas, le taux de mortalité augmente progressivement avec le temps ; mais comment expliquer les importantes différences de longévité entre les espèces ? Comment justifier, également, l'existence d'espèces pour lesquelles le phénomène de sénescence (c'est-à-dire les manifestations qui surviennent en fin de vie et vont dans le sens d'un déclin) est négligeable ? Que doit-on comprendre de ces espèces qui semblent « échapper » au vieillissement ? qui ont l'air de « ne pas vieillir » ?

¹ Kirkwood, T. B. L. (1993). The disposable soma theory: evidence and implications. *Netherlands journal of zoology*, 43, 359-359.

1.2.3 Une biologie des mécanismes

Cette phase « évolutionniste », qui perdure jusque dans les années 1980, s'accompagne de l'abandon progressif de l'idée selon laquelle il existerait un « programme » de vieillissement.

Dès le début des années 1980, l'approche fonctionnaliste redevient dominante en biologie du vieillissement, alors que se popularise l'utilisation d'animaux modèles (*C.elegans* notamment) pour étudier ce phénomène¹. Progressivement, les biologistes se focalisent sur la mise en évidence de *mécanismes* du vieillissement, selon une tendance plus générale et qui semble toujours d'actualité. De nombreuses pistes sont examinées : alors que certaines équipes se focalisent sur le rôle des agents antioxydants, d'autres préfèrent s'intéresser à la formation d'agrégats de protéines ou au phénomène de sénescence cellulaire ; d'autres chercheurs encore s'intéressent plus généralement aux mécanismes d'inflammation, aux mécanismes de modification de la réponse immunitaire, ou à l'épuisement progressif des cellules souches.

La mise en évidence de ces différents mécanismes permet de formuler de nouvelles descriptions, puis d'élaborer de nouvelles théories explicatives du phénomène de vieillissement, à diverses échelles. Peu à peu, apparaissent également des tentatives de hiérarchisation et/ou de réconciliation de tous ces niveaux d'observation ; nous en verrons quelques exemples dans les sections qui vont suivre.

Notons que cette approche contemporaine de la biologie, qui repose principalement sur la mise en évidence et l'étude de mécanismes, n'est ni réduite ni spécifique à la seule biologie du vieillissement. En 1970, François Jacob écrivait déjà :

*« On n'interroge plus la vie aujourd'hui dans les laboratoires. On ne cherche plus à en cerner les contours. [...] C'est aux algorithmes du monde vivant que s'intéresse aujourd'hui la biologie. »*²

Vingt ans plus tard, cette tendance mécanistique est toujours d'actualité ; elle s'est même renforcée. Ainsi, au début des années 1990, Henri Atlan note l'importance de la notion d'« algorithme » en sciences de la vie : comprendre le déploiement de la vie revient désormais à en expliciter la succession d'étapes ou d'opérations élémentaires. En 1994, il écrit :

« L'objet de la biologie est physico-chimique. À partir du moment où l'on fait de la biochimie et de la biophysique, et où l'on comprend les mécanismes physico-chimiques qui rendent compte des propriétés des êtres vivants, alors la vie s'évanouit ! Aujourd'hui, un biologiste moléculaire

¹ L'utilisation d'animaux en biologie *en général* est plus ancienne, voir notamment : Barbara, J. G. (2015). Histoire contemporaine des modèles animaux en médecine. *Histoire de la recherche contemporaine. La revue du Comité pour l'histoire du CNRS*, 4(1), 8-14.

² François, J. (1970), *op.cit.*, p.320-321

n'a pas à utiliser pour son travail le mot « vie » [...] il s'occupe d'une chimie qui existe dans la nature, dans un certain nombre de systèmes physico-chimiques particuliers, aux propriétés spécifiques, et appelés animaux ou plantes, c'est tout ! »¹

Que pouvons-nous dire encore de cette approche essentiellement mécanistique de la biologie contemporaine, qui n'a rien d'anodin ?

Dans un article de 2005², l'historien Garland Allen distingue ce qu'il appelle un « Mécanisme philosophique » (qu'il écrit avec un M majuscule) d'un « mécanisme opérationnel ou explicatif » (avec une minuscule). D'un côté, le « Mécanisme philosophique » est un positionnement philosophique qui assimile véritablement les parties vitales d'un organisme aux composants matériels présents dans une machine ; il s'inscrit donc, de fait, dans la lignée des théories mécanistes des XVI^{ème} et XVII^{ème} siècles. De l'autre, le « mécanisme opérationnel ou explicatif » renvoie plutôt à la démarche employée, qui se traduit par une description, étape par étape, de la manière dont les composants d'un système interagissent entre eux pour produire un résultat :

« Le Mécanisme philosophique est le point de vue qui assimile les entités organiques (ou autres entités complexes) à l'interaction des composants matériels d'une machine. [...] Le mécanisme opérationnel ou explicatif, quant à lui, est la description/explication étape par étape de la manière dont les composants d'un système interagissent pour donner un processus ou un résultat : par exemple, comment une molécule d'enzyme interagit avec sa molécule de substrat pour donner un produit, ou comment les molécules de neurotransmetteur interagissent avec les récepteurs liés à la membrane pour produire un potentiel d'action. »³

En outre, Allen note combien l'approche mécanistique est ancrée dans les pratiques actuelles de la recherche en biologie. Il s'appuie pour cela sur sa propre expérience :

« Dans presque toutes les discussions que j'ai avec mes collègues biologistes, il est question du "mécanisme" par lequel le phénomène étudié se produit. Il peut s'agir de processus très spécifiques, comme l'attaque nucléophile par le groupe réactif d'une enzyme sur une liaison covalente exposée de son substrat, ou de toute une catégorie de réactions comme les réponses aux signaux cellulaires dues aux seconds messagers de la protéine kinase A (PKA). En effet, une grande partie de la recherche en biologie aujourd'hui, que ce soit en biologie moléculaire, organisationnelle ou des populations, est axée sur la découverte du mécanisme explicatif par lequel un processus biologique a lieu. »⁴

¹ Atlan H. (1994) *Question de vie*. Paris : Seuil, p. 43-44.

² Allen, G. E. (2005). Mechanism, vitalism and organicism in late nineteenth and twentieth-century biology: the importance of historical context. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(2), 261-283.

³ *Ibid.*, p.263 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.264 (nous soulignons)

En biologie du vieillissement, cette approche « mécanistique » soulève plusieurs difficultés.

Premièrement, à ce jour, les chercheurs ont désormais identifié de très nombreux mécanismes, dont nous savons qu'ils sont tous plus ou moins liés au processus du vieillissement ; cependant, il est souvent très difficile de les hiérarchiser, c'est-à-dire de déterminer avec précision leur contribution relative au vieillissement global de l'organisme.

Deuxièmement, ces mécanismes semblent affecter l'ensemble des niveaux biologiques (cellulaire, moléculaire, organique, homéostatique), ce qui complique l'identification d'une échelle d'étude qui puisse être réellement pertinente, et rend particulièrement difficile l'accès à une vision d'ensemble.

Troisièmement, la plupart du temps, il semble également difficile de distinguer, parmi la diversité de ces manifestations, ce qui relève véritablement des causes du processus de vieillissement (les mécanismes sous-jacents, susceptibles d'expliquer le phénomène), de ses simples conséquences.

Ainsi, face à la pluralité des manifestations du vieillissement, nous voyons émerger de nombreuses questions qui s'inscrivent en toile de fond de la recherche des mécanismes de ce phénomène physiologique :

- Comment concilier toutes ces explications actuelles du vieillissement ?
- Quels sont les liens entre les différents mécanismes du vieillissement mis en évidence ? (Ceci étant une question typique d'un mécanisme opérationnel et explicatif)
- Comment distinguer les causes des effets ?
- Qu'est-ce qui est programmé par l'organisme ? Qu'est-ce qui n'est que contingent ?
- Qu'est-ce qui est interne à l'organisme, ou au contraire lié à son environnement ?
- Comment évacuer les fausses pistes ? (par exemple, cette « mort cellulaire programmée » qui n'a finalement que peu de rapport avec le vieillissement de l'organisme entier)

Par la suite, nous allons évaluer la place et l'importance relatives de ces différents questionnements dans la recherche contemporaine en biologie du vieillissement. Nous verrons comment ceux-ci sont formulés à la lumière des découvertes scientifiques les plus récentes. Notons déjà que les changements les plus radicaux de ces dernières années sont peut-être principalement liés aux nouveaux moyens d'investigation et aux nouvelles techniques qui sont aujourd'hui utilisées pour répondre à ces questions, telles que, par exemple, les grandes avancées dans les techniques de séquençage.

2 Présentation de la biologie contemporaine du vieillissement

Dans cette section, notre objectif est de rendre compte de la recherche en biologie du vieillissement telle qu'elle se fait actuellement.

Notre méthodologie a été présentée en introduction. Rappelons que la plus grande partie de notre travail repose sur une vaste revue de la littérature scientifique contemporaine, c'est-à-dire d'articles publiés en biologie du vieillissement au cours de vingt dernières années (*i.e.* après 2010 si possible, et dans tous les cas après 2000). L'objectif est de proposer une analyse épistémologique et conceptuelle de cette littérature, tout en nous inscrivant dans une perspective historique (*i.e.* en utilisant les outils de l'épistémologie historique) : notre propos est en effet « localisé », sinon dans l'espace, au moins dans le temps.

Rappelons également que nous avons choisi de compléter cette analyse par un « terrain d'observation » de quatre mois¹, au sein de l'équipe de Michael Rera, une unité de biologie qui étudie le vieillissement chez la drosophile. Pour conserver un certain contact avec la science « en train de se faire », nous avons également réalisé une série d'entretiens libres avec des biologistes du vieillissement : ces entretiens nous ont permis de nourrir notre réflexion et d'enrichir notre analyse².

2.1 Comment se structure la biologie du vieillissement aujourd'hui ? Une analyse formulée à la lumière de l'ouvrage de L. Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique*

Le principal problème auquel nous avons été très rapidement confrontés a été celui de savoir comment *structurer* l'analyse d'un domaine aussi vaste et aussi varié que celui-ci. En effet, nous nous sommes assez rapidement aperçus que la biologie du vieillissement est un domaine très varié mais surtout complexe, au sein duquel circulent de multiples théories³, fort diverses, parfois franchement contradictoires, et qu'il ne semble pas exister de réel consensus entre les chercheurs⁴.

Par ailleurs, en parallèle de leurs recherches à proprement parler, quoique souvent à la lumière de celles-ci, certains biologistes du domaine revendiquent des positionnements extrêmes – parfois surprenants, et

¹ Bien que nous y soyons retournée depuis, à plusieurs reprises, notre « terrain d'observation » a été principalement réalisé entre début septembre et fin décembre 2018.

² Une liste détaillée de ces échanges (formels et informels) est disponible en annexe : voir *Annexe 1*.

³ En 1990, Medvedev recensait déjà plus de 300 théories biologiques du vieillissement. Voir : Medvedev, Z. A. (1990). An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biological Reviews*, 65(3), 375-398.

⁴ Voir Cohen, A. A., et al. (2020). Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mechanisms of ageing and development*, 191, 111316.

souvent loin de faire l'unanimité – quant à la nature du phénomène de vieillissement et quant à ses principales caractéristiques. Souvent, ils se distinguent du reste de la communauté scientifique en répondant de façon tranchée à l'un ou l'autre de ces questionnements : le vieillissement biologique est-il un phénomène normal ou pathologique ? Est-il initié dès la conception ou ne débute-t-il que bien plus tard ? Se distingue-t-il ou non des pathologies liées à l'âge ? Est-il indispensable de l'éradiquer (ou *a minima* de le repousser le plus longtemps possible) ou bien faut-il savoir l'accompagner avec les outils adéquats ?

De tels discours, même lorsqu'ils émanent de scientifiques de renom, semblent parfois se rapprocher dangereusement d'une forme de militantisme¹ : en effet, que de tels scientifiques fassent ou non explicitement parti d'un collectif², leurs recherches reposent au moins en partie sur des croyances (et non exclusivement sur des faits scientifiquement prouvés) et sur une certaine vision du monde (et du vivant) qu'elles contribuent à étayer / à véhiculer. On en trouve d'ailleurs les échos jusque dans leurs publications, à travers l'usage de certains termes, ou de certaines expressions parfois lourdes de sens³. Que faire alors de ces positionnements, qu'il peut être difficile de rattacher à telle ou telle classification ? En particulier, nous pouvons nous interroger sur la place du courant dit de la « médecine anti-âge », qu'il est parfois difficile de distinguer nettement de la biologie du vieillissement académique, et que nous examinerons plus en détails ultérieurement⁴.

Mentionnons également l'existence de « pseudo-scientifiques », personnalités souvent fantasques dont le discours est problématique (car sans fondement scientifique, ou pas suffisamment, et reposant principalement sur un certain nombre de « croyances »), mais qui revendiquent pourtant une certaine forme de légitimité en biologie du vieillissement. Aubrey de Grey en est un exemple emblématique : « autodidacte en biogérontologie » (comme il se décrit lui-même), il a fondé le collectif SENS (*Strategies for Engineered Negligible Senescence*), dont l'objectif ultime n'est rien de moins qu'arrêter le vieillissement humain. Il prétend ainsi avoir identifié « sept causes profondes du vieillissement » qui constituent sept cibles contre lesquelles il suffirait de lutter pour permettre à l'être humain de vivre, sans vieillir, indéfiniment. Une telle position est évidemment radicale et, nous osons le dire, scientifiquement plus que douteuse, pourtant nous constatons que, dans les faits, le projet SENS est de plus en plus médiatisé et qu'Aubrey de Grey est invité par de nombreuses institutions scientifiques prestigieuses qui lui offrent des opportunités pour véhiculer ses idées⁵.

¹ Nous reviendrons ultérieurement sur ce terme.

² Par exemple, le collectif SENS (*Strategies for Engineered Negligible Senescence*), que nous mentionnerons dans un instant.

³ Un exemple parmi tant d'autres : en 2008, Jan Vijg et Judith Campisi s'interrogent très sérieusement sur la possibilité d'un « remède anti-vieillescence » (*a cure for ageing*). Cf. Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071.

⁴ Voir *infra*, Partie I, section 2.5

⁵ Le 5 février 2020, nous apprenions qu'Aubrey de Grey donnerait la conférence inaugurale pour la deuxième conférence Jacques Monod (CNRS, Inserm) sur la « Biologie comparée du vieillissement » qui aurait dû avoir lieu à Roscoff du 15 au 19 juin 2020. Source : <http://www.insb.cnrs.fr/fr/biologie-comparative-du-vieillescence>

Ce premier « état des lieux » soulève donc immédiatement un certain nombre de problèmes et/ou d'interrogations, sur plusieurs points :

- Pour rendre compte de la biologie du vieillissement actuelle, faut-il présenter l'ensemble des théories du vieillissement qui circulent actuellement ? Sinon, comment en sélectionner certaines parmi les autres ? Comment les hiérarchiser ? Faut-il restreindre notre analyse à la littérature publiée, ou bien (c'est la position que nous adopterons) un discours plus « informel », tel que celui que formulent les biologistes dans le cadre d'entretiens libres, peut-il également s'avérer pertinent ?
- Puisqu'il s'agit de proposer une analyse « épistémologique » et « conceptuelle » du domaine, que faire des termes et des notions utilisés ? Que révèlent-ils des positionnements théoriques implicites de ceux qui en font l'usage ?
- Enfin, est-il suffisant d'exposer les théories sous-jacentes et les concepts-clés du domaine ? Comment rendre compte, et de façon pertinente, d'un certain nombre de traits caractéristiques du domaine que ceux-ci ne suffiraient pas à laisser transparaître ?

Plus que toute autre chose, c'est l'ouvrage de Ludwik Fleck, intitulé *Genèse et développement d'un fait scientifique*¹, qui nous aura permis de structurer notre analyse de la biologie du vieillissement contemporaine. Publié en allemand en 1934, Ludwik Fleck y analyse comment la réaction de Wassermann, un simple test sanguin destiné à identifier les patients atteints de syphilis, a finalement conduit au développement d'une discipline indépendante : la sérologie.

Il est évident que la discipline scientifique qui nous intéresse ici (la biologie du vieillissement) est très différente de celle que Ludwik Fleck prend pour objet d'étude (la sérologie). Cependant, il nous semble que cet exemple historique – celui de la réaction de Wasserman et du développement subséquent de la sérologie – ne lui sert finalement que de prétexte pour élaborer et développer un cadre de pensée et une terminologie particulière, susceptibles de caractériser ensuite l'activité relative à n'importe quel domaine scientifique donné.

Ainsi, dans cette section, nous montrerons que l'ensemble de cet ouvrage, et en particulier les divers éléments de cette terminologie (sur lesquels nous allons revenir), peuvent être considérés comme autant d'outils pertinents pour penser la constitution, le développement et la structuration progressive d'une nouvelle discipline scientifique. Au fur et à mesure de notre développement, nous montrerons leur utilité à au moins deux niveaux : d'une part, ces outils d'analyse précis et concrets nous semblent particulièrement pertinents pour appréhender un domaine aussi complexe que la biologie du

(consultée le 5 février 2020). Le colloque aura finalement lieu du 21 au 25 novembre 2022, et Aubrey de Grey figure toujours parmi les conférenciers invités (il n'est pas indiqué s'il est toujours question qu'il donne la conférence inaugurale). Source : <https://cjm2-2020.sciencesconf.org/resource/page/id/1> (consultée le 31 mai 2022)

¹ Fleck, L. (1934). *Genèse et développement d'un fait scientifique*. Paris : Flammarion, 2008.

vieillessement. D'autre part, ils permettent d'identifier et de formuler un certain nombre de questionnements, ouvrant ainsi la voie à l'analyse proprement dite du domaine, qui fera l'objet du chapitre II.

Au début de son ouvrage, Fleck explique comment chaque discipline, et surtout « chaque époque possède des conceptions dominantes, à la fois dépositaires des traces du passé et favorables aux développements futurs, de manière analogue à toute forme sociale. »¹. Or ce sont précisément les conceptions dominantes de la biologie du vieillissement qu'il s'agira ici de mettre en évidence.

La question générale qui va guider notre analyse est la suivante : comment se structure la biologie du vieillissement aujourd'hui ? Quels sont ses éléments structurants, quels sont ses fondements ?

Dans un premier temps, nous nous proposons de reprendre un à un les principaux éléments de la terminologie élaborée par Fleck, et de voir comment ceux-ci peuvent être investis dans le cas particulier du domaine qui nous intéresse.

Le premier élément de la terminologie de Fleck est peut-être celui de « collectif de pensée ». Pour cet auteur, en effet, les « faits scientifiques » sont élaborés par des groupes scientifiques qu'il qualifie de « collectifs de pensée ». Un « collectif de pensée » correspond, selon ses termes, à une « communauté de personnes qui échangent des idées ou qui interagissent intellectuellement »².

Or, nous pouvons nous interroger : de quel « collectif de pensée » parle-t-on en biologie du vieillissement aujourd'hui ? Faut-il porter notre attention sur les biologistes *en général* (puisque une certaine proportion d'entre eux travaille, bien que parfois très indirectement, sur des problématiques liées au vieillissement) ? Est-il nécessaire de restreindre notre analyse aux biologistes *du vieillissement* en particulier (mais alors, où placer la frontière ?) ou faut-il, à l'inverse, considérer l'ensemble des scientifiques pour parfaire notre analyse (après tout, de nombreuses disciplines connexes peuvent fournir des informations de qualité autour de la problématique du vieillissement : démographes, sociologues, anthropologues, économistes...) ?

Tout l'enjeu est ici de parvenir à identifier la communauté au sein de laquelle les savoirs circulent : par qui sont-ils formulés ? Par qui et comment sont-ils réinvestis, réappropriés ?

Le second élément, directement en lien avec le premier, est celui de « style de pensée » : selon Fleck, chaque collectif de pensée possède ce qu'il qualifie de « style de pensée », dont il donne une définition claire :

¹ *Ibid.*, p.56

² *Ibid.*, p.74

« Nous pouvons donc définir le style de pensée comme une perception dirigée associée à l'assimilation intellectuelle et factuelle correspondante de ce qui a été ainsi perçu. Le style de pensée est caractérisé par les points communs des problèmes qui intéressent un collectif de pensée, par le jugement que ce dernier considère comme allant de soi, par les méthodes qu'il applique pour élaborer des connaissances. Il est éventuellement accompagné par le style technique et littéraire du système de savoir concerné : points communs des problèmes, jugements, méthodes, style technique et littéraire – autant d'éléments qu'il s'agira d'identifier. »¹

De la même manière, les « points communs des problèmes », les « jugements », les « méthodes », ainsi que le « style technique et littéraire » de la biologie contemporaine du vieillissement constituent autant d'éléments qu'il s'agira pour nous d'identifier.

À nouveau, la notion de « style de pensée » soulève à elle seule plusieurs questions. La première est une question de méthode : comment parvenir à identifier avec pertinence le « style de pensée » dominant en biologie du vieillissement ? Il s'agira, non seulement de parvenir à constituer un corpus d'articles pertinents pour pouvoir y répondre, mais également de mettre en place des techniques d'analyse de ce corpus pour faire émerger les différents éléments que nous avons précédemment mentionnés. Nous verrons qu'il sera également nécessaire d'échanger directement avec des spécialistes du domaine pour ajuster parfaitement notre analyse à la réalité de la science *se faisant*.

Dans son ouvrage, Fleck évoque le rôle fondamental joué par les « concepts » utilisés par un « collectif de pensée », à une époque donnée. Ce sont ces « concepts » qui reflètent le « style de pensée » dudit collectif. En effet, selon lui :

« Il existe un lien conforme à un style entre tous les concepts d'une époque – ou beaucoup d'entre eux - ; lien qui repose sur l'influence réciproque s'exerçant entre ces concepts. C'est pourquoi nous pouvons parler d'un style de pensée, qui commande le style de chaque concept »²

Tel qu'il précise un peu plus loin dans son ouvrage :

« Le style de pensée n'est ni une quelconque coloration des concepts ni une quelconque manière d'assembler ces derniers. C'est une force contraignante spécifique s'exerçant sur la pensée et plus encore : c'est la totalité de ce qui est intellectuellement disponible, la disposition

¹ *Ibid.*, p.172

² *Ibid.*, p.22 (nous soulignons)

*pour telle manière de voir ou d'appréhender et non pas telle autre. Que les faits scientifiques soient dépendants du style de pensée est évident. »*¹

Ainsi, si parvenir à identifier le style de pensée dominant en biologie du vieillissement peut passer par l'identification d'un certain nombre de concepts structurants du domaine, il semble également que l'identification et l'analyse de tels concepts nous permettra, en retour, de mieux identifier / qualifier ce même « style de pensée ».

Ouvrons ici une parenthèse. Il est important de noter que, pour Ludwik Fleck, la science est très clairement un phénomène social, coloré par les croyances d'une époque, d'une société². En ce sens, nous aurions pu choisir d'utiliser plutôt la notion de « style de raisonnement scientifique » que propose Ian Hacking³. Cependant, cette « coloration » sociale de toute discipline scientifique ne constitue en réalité qu'un élément périphérique de notre analyse (bien que non négligeable et certainement pas absent) – une analyse que nous avons préféré centrer sur les théories et les concepts clés du domaine.

Par ailleurs, il est presque évident que coexistent, en biologie du vieillissement, divers « styles de raisonnement scientifique », respectivement associés aux différentes sous-disciplines de ce domaine complexe (et colorés par le contexte social – nous y reviendrons⁴). Nous pensons cependant que cette forme de pluralisme n'empêche pas d'identifier un unique « style de pensée » qui soit caractéristique du domaine dont nous faisons notre objet d'étude.

C'est donc bien l'ouvrage de Ludwik Fleck, et en particulier la terminologie qu'il y propose, plus que les travaux d'Ian Hacking, qui constituent pour nous une porte d'entrée pertinente pour structurer notre analyse épistémologique et conceptuelle de la biologie contemporaine du vieillissement.

Par ailleurs, si la terminologie de Fleck se révèle particulièrement pertinente, c'est aussi parce qu'elle comporte de (très) nombreux éléments qui constituent autant de pistes de recherche et de moyens de structurer notre analyse. Parmi eux, la notion de « vieilles idées pré-scientifiques »⁵ et le « réinvestissement » de telles idées par un collectif de pensée. Dans le cas du problème de la syphilis et de la mise au point technique de la réaction de Wassermann, Fleck décrit par exemple « une ambiance

¹ *Ibid.*, p.115

² Fleck écrit : « On doit considérer la découverte comme un événement social ». « Autour du problème de la syphilis », il décrit « une ambiance sociale puissante, engendrée par de vieilles idées pré-scientifiques » (« syphilis comme épidémie due au plaisir sexuel », avec une importance de la « connotation morale » ; « recherche d'une concrétisation d'un changement du sang syphilitique ») (*Ibid.*, p.136)

³ Voir notamment: Hacking, I. (1992) « Statistical language, statistical truth and statistical reason : the self-authentication of a style of scientific reasoning », in E. McMullin, ed., *The Social Dimensions of Science*, Notre Dame : University of Notre Dame Press, p. 130-157. Le « style de raisonnement scientifique » y est défini comme « "les moyens par lesquels nous savons, découvrons et développons des compétences de réflexion, d'interrogation et d'investigation » (en anglais : *the ways in which we know, find out and evolve skills of thinking, asking and investigating*)

⁴ Voir *infra*, Partie III, section 1.4

⁵ *Ibid.*, p.136

sociale puissante, engendrée par de vieilles idées pré-scientifiques »¹. Il renvoie ici, entre autres, à la vision de la syphilis comme d'une « épidémie due au plaisir sexuel », c'est-à-dire à l'importante « connotation morale » de la maladie. Ainsi, au cours de notre travail, il faudra s'interroger : serait-il possible d'identifier, en biologie du vieillissement, l'existence et/ou le réinvestissement de « vieilles idées pré-scientifiques » ?

Sans trop anticiper, disons déjà qu'à notre avis, l'existence ou la persistance de telles idées dans ce domaine serait d'autant moins étonnante que, nous l'avons vu précédemment, l'étude du vieillissement a été laissé de côté pendant des siècles par la majeure partie de ceux qui seront finalement qualifiés de « biologistes ». Puisqu'il s'agit d'un domaine de recherche qui s'est constitué relativement récemment, il serait à notre avis assez naturel que l'on y trouve encore l'empreinte d'un certain nombre de « vieilles idées ».

Nous aurions pu enfin évoquer la notion de « rails intellectuels », qui fait écho à celle de « style de pensée », car pour Ludwik Fleck :

« La moitié de la solution de tout problème est déjà contenue dans sa formulation. Toute vérification ultérieure revient toujours à emprunter les rails intellectuels déjà existants »²

Ce qui nous amènerait à nous interroger de la façon suivante : quels sont les « rails intellectuels » qui délimitent la recherche en biologie du vieillissement ? Pourrait-on les éviter ?

Nous aurions pu, enfin, parler de « l'ambiance sociale » qui influence le « style de pensée » caractéristique d'un collectif. Quelle est « l'ambiance sociale » qui prédomine autour de la question du vieillissement ? Dans quelle mesure le « style de pensée » reflète-t-il cette « ambiance sociale » ?

En résumé, pour rendre compte du « style de pensée » en biologie du vieillissement contemporaine, nous nous proposons d'explorer plusieurs pistes. Dans toute la suite de cette première partie, s'agira de mettre en avant les principales théories du domaine, en faisant particulièrement attention à la façon dont elles sont formulées et/ou réinvesties. Nous examinerons ensuite les principaux postulats et les hypothèses de recherche les plus récurrentes. Nous prendrons soin, alors, de distinguer la biologie du vieillissement de courants ou disciplines alternatifs, tels que la médecine dite « anti-âge ». En nous appuyant sur un exemple, nous montrerons que des modèles originaux de vieillissement sont encore susceptibles d'émerger.

Dans la seconde partie de notre travail, nous tâcherons d'identifier un certain nombre de traits caractéristiques de la biologie du vieillissement, tels qu'une forme de « pathologisation » du vieillissement, un parallèle entre vieillissement et cancer, ou encore une conception singulière du corps.

¹ *Ibid.*, p.136

² *Ibid.*, p.72

Nous examinerons alors quelques « notions-clés » du domaine. Nous verrons combien, le plus souvent, ces notions sont des « images », des « métaphores », des « notions floues » qui permettent d’appréhender, d’étudier, de comprendre et/ou d’analyser ce phénomène physiologique complexe qu’est le vieillissement. À la lumière des travaux de Georges Canguilhem, d’Evelyn Fox-Keller, d’Andrew S. Reynold et d’Ilana Löwy, notamment, nous nous interrogerons sur l’intérêt et sur la pertinence de l’utilisation de telles images en biologie du vieillissement – et, plus généralement, sur la place et la fonction d’images et de métaphores au sein d’une discipline scientifique.

2.2 Présentation des principales théories et de leurs classifications

En voulant rendre compte des théories du vieillissement en biologie, nous avons été frappés par plusieurs aspects. D’une part, par la diversité des théories qui circulent parmi les biologistes : des théories multiples certes, mais aussi extrêmement variées, parfois contradictoires, qui expliquent le vieillissement en se plaçant à toutes les échelles possibles (cellulaire, moléculaire, tissulaire, organique), sans parvenir à un consensus entre les chercheurs¹. D’autre part, nous avons déjà précédemment mentionné l’existence de positions extrêmes, presque militantes, qu’il est parfois difficile de justifier, sinon simplement de rattacher à telle ou telle classification².

Dans la suite de cette partie, nous présenterons les principales théories biologiques du vieillissement. Pour ce faire, nous nous appuyerons principalement sur l’exemple de deux classifications, dont nous montrerons les avantages mais aussi les limites.

Nous nous restreindrons aux principales théories circulant dans le domaine, que nous présenterons une à une, afin de fournir à notre lecteur un panorama des différents postulats théoriques qui le sous-tendent. Nous proposons de conserver la distinction sur laquelle nous nous étions appuyés pour décrire la biologie du vieillissement telle qu’elle s’est constituée au XX^{ème} siècle, à savoir la séparation entre théories évolutionnistes et théories fonctionnalistes ; celle-ci nous paraît toujours pertinente, au moins dans une certaine mesure.

Parmi les théories évolutionnistes, il nous semble que persiste en biologie du vieillissement l’influence des trois grands modèles élaborés au XX^{ème} siècle, à savoir les théories de Peter Medawar, George C. Williams et Thomas Kirkwood.

Si aucun de ces modèles n’a su s’imposer par rapport aux deux autres, c’est peut-être la preuve qu’aucun d’entre eux n’est pleinement satisfaisant : chacun possède ses forces mais aussi ses faiblesses. Sans

¹ À ce sujet, voir Cohen et al. (2020), *op.cit.*

² Nous avons déjà évoqué l’exemple d’Aubrey de Grey, qui est à notre sens le plus emblématique.

revenir sur le contenu de ces différentes théories (que nous avons exposé plus haut), nous nous contenterons de les commenter brièvement à la lumière des découvertes plus récentes¹.

Puisqu'il ne repose sur aucune hypothèse théorique sous-jacente, nous pourrions dire du modèle de Peter Medawar qu'il est peut-être le plus « raisonnable » - au sens du moins ambitieux². Cependant, et pour éviter de formuler un quelconque jugement, nous nous contenterons de constater qu'il est finalement relativement « neutre », et ce pour au moins deux raisons : d'une part, de ces trois penseurs, Medawar est le seul à ne pas chercher un *sens* au vieillissement ; il se contente d'expliquer comment un tel phénomène (qui ne confère pourtant aucun avantage sélectif, au contraire, et ne présente aucun caractère de nécessité) a pu être sélectionné par l'évolution. D'autre part, ce modèle définit ce que Medawar préfère appeler « sénescence » (plutôt que « vieillissement) de façon suffisamment large pour inclure à peu près tous les symptômes, toutes les manifestations du vieillissement que l'on veut, dans la mesure où leurs conséquences sont délétères et vont dans le sens d'un déclin, d'une diminution des performances.

Le modèle de Medawar peut paraître apporter trop peu de réponses, et son aspect « neutre », « raisonnable » le rendre, certes, assez peu satisfaisant. Cependant, un point fondamental qui lui confère une certaine légitimité est qu'il est, des trois modèles, le plus en accord avec l'idée que les organismes, dans les conditions « naturelles »³, ne vieillissent pas ; en d'autres termes, que le vieillissement est toujours observé dans des conditions particulières (animaux domestiqués, sociétés humaines). Ainsi, il est normal que la sélection naturelle n'ait que peu sinon pas de prise sur ses manifestations.

Le modèle de la pléiotropie antagoniste de Williams semble, à première vue, plus en accord avec les idées de Darwin et Wallace. On comprend bien comment l'existence d'effets bénéfiques, à un âge encore jeune, permet d'expliquer comment certains gènes ou mutations aient pu être sélectionnés, bien qu'ayant des effets délétères à un âge plus avancé.

Pourtant, l'idée centrale du modèle de Williams est problématique. Celui-ci repose en effet sur l'hypothèse qu'une variation, un trait favorable (ici, par exemple, à un âge jeune) est toujours accompagné d'effets défavorables (ici, plus tard dans la vie de l'individu). Or, ceci ne va pas de soi : pourquoi faudrait-il faire reposer toute la théorie du vieillissement sur l'existence de gènes ou de mutations à effets antagonistes ? Pourquoi partir de l'hypothèse qu'à chaque trait bénéfique

¹ Pour un examen critique plus approfondi de ces différentes théories, nous renvoyons notre lecteur au chapitre de Maël Lemoine : Lemoine, M. (2021). Chapitre 9. Portée et limites des théories évolutionnaires du vieillissement. Dans : éd., *La biologie au défi de l'histoire: Mélanges offerts à Michel Morange* (pp. 141-165). Paris: Éditions Matériologiques.

² À l'inverse, le modèle de G. Williams repose sur l'hypothèse de l'existence de gènes dits « pléiotropes », à effets antagonistes ; le modèle de Kirkwood, quant à lui, s'appuie sur l'hypothèse d'une quantité d'énergie qui serait à la disposition de l'organisme, mais limitée.

³ À comprendre au sens de « dans leur environnement de vie », par opposition aux conditions dites « de laboratoire »

(comprendre : qui confère un avantage reproductif) seraient nécessairement associées des conséquences délétères ? Il nous semble qu'il s'agit ici d'un postulat théorique un peu trop fort pour que le modèle de Williams puisse faire l'unanimité.

Enfin, le modèle de Kirkwood, dont fait partie la « théorie du soma disponible », s'intègre relativement bien dans le contexte des idées de Richard Dawkins.

Au cœur du modèle de Kirkwood se trouve l'idée que l'organisme doit faire le choix, soit d'augmenter sa capacité reproductrice, soit d'entretenir son corps (son *soma*) – c'est-à-dire, en d'autres termes, qu'il existe un équilibre (un *trade-off* – nous verrons plus tard l'importance de cette notion en biologie du vieillissement) entre ces deux options. Ainsi, plus un individu se reproduira moins il pourra entretenir son corps et donc plus il mourra jeune, et inversement : à reproduction limitée, longévité accrue.

Cette idée peut paraître tentante, à première vue, et un certain nombre d'expériences (réalisées sur divers animaux modèles) ont laissé croire un moment qu'elle se vérifiait dans les faits¹. Aujourd'hui, de nombreux biologistes reconnaissent que la vérité est loin d'être aussi simple.

D'un point de vue strictement théorique, le postulat de départ est problématique, pour plusieurs raisons : d'une part, le modèle de Kirkwood suppose que l'organisme ne dispose pas de suffisamment d'énergie pour « tout » faire (i.e. à la fois entretenir son *soma* et se reproduire), ce qui en tant que tel ne va pas de soi. On sait d'ailleurs depuis plusieurs décennies qu'il est illusoire, d'un point de vue physique, de vouloir considérer un corps comme un système fermé, et qu'il existe, nécessairement, des échanges d'énergie avec l'extérieur.²

D'autre part, même en supposant qu'il existe en effet une quantité d'énergie disponible maximale, fixée, une autre question se pose : qui (ou qu'est-ce qui) fixe cette énergie ? D'où vient une telle limite ? Si l'on tente d'éluder cette question en postulant qu'il s'agit d'une propriété intrinsèque de la vie, du vivant, on comprend que cette vie elle-même aurait dû se dégrader, et finalement s'arrêter, ce qui n'est pas le cas.

On pourrait être alors tentés d'adopter la vision de Weismann et de voir en la vie (pour Weismann, il s'agit de la vie transmise au sein d'une espèce) comme une succession de cellules germinales :

« La lignée germinale forme l'ossature de l'espèce sur quoi s'insèrent les individus comme des excroissances »³

L'idée serait alors de postuler, comme le fait Weismann, l'existence d'une distinction fondamentale entre cellules germinales et cellules somatiques : on pourrait alors considérer la vie comme une

¹ Voir *infra*, Partie I, section 2.3.3

² Schrödinger, par exemple, a montré que l'organisme se nourrissait nécessairement d'entropie négative puisée dans son environnement. Voir Schrödinger, E. (1944, 1986 pour l'édition française). *Qu'est-ce que la vie?: de la physique à la biologie*. Paris : Christian Bourgeois Éditeur, en particulier p.127.

³ François, J. (1970). La logique du vivant. *Une histoire de l'hérédité*. Editions Gallimard, Paris, p.235

succession de cellules *germinales* qui parviendraient à se réparer, au fur et à mesure, avec le temps. Mais cette distinction n'a rien d'évident : pourquoi les cellules somatiques du corps d'un individu se dégraderaient-elles, et pas les cellules qui le transmettent ?

On voit bien ici les limites du modèle de Kirkwood, qui reste très populaire au sein de certaines communautés de chercheurs.

Parmi les théories fonctionnalistes, il semble plus difficile d'établir une classification, ne serait-ce que parce que les théories biologiques fonctionnalistes du vieillissement sont encore plus nombreuses que celles que l'on trouve en biologie évolutionniste.

Dans les articles que nous avons étudiés cependant, une distinction revient à de nombreuses reprises : il s'agit de l'opposition entre les théories du vieillissement dit « programmé » et les théories qui attribuent le vieillissement à une accumulation de « dommages » ou d'erreurs.

Aussi, nous avons choisi de présenter ici une proposition de classification relativement récente (élaborée et publiée en 2010), qui s'appuie précisément sur cette distinction : il s'agit de la classification proposée par Kunlin Jin, dans un article intitulé « Modern Biological Theories of Aging »¹. Comme pour l'ensemble des articles qui proposent une classification des différentes théories biologiques du vieillissement, nous pensons qu'il faut appréhender celle-ci avec précaution, en acceptant qu'il ne puisse s'agir que d'une proposition de classification, parmi d'autres. Peut-être omet-elle un certain nombre de théories que d'autres auteurs auraient préféré mettre davantage en évidence ; à l'inverse, peut-être certaines des théories évoquées ne devraient-elles pas avoir leur place au sein d'une classification aussi générale.

Cependant, le fait est que notre choix s'est finalement porté sur celle-ci pour plusieurs raisons, parmi lesquelles : sa date de publication relativement récente (2010), son nombre de citations depuis sa parution², sa bibliographie qui fait appel principalement à des articles récents et relativement représentatifs du domaine, mais aussi le ton relativement neutre employé par son auteur (qui le distingue ainsi d'un certain nombre d'articles plus « militants »³).

Kunlin Jin sépare ainsi les théories biologiques du vieillissement en deux grandes catégories.

D'une part, les théories du vieillissement dit « programmé » s'appuient sur l'idée que le vieillissement suivrait un « plan » biologique préconçu. Selon ces théories, le processus de vieillissement serait inscrit dans l'organisme dès la conception, au même titre que le développement de l'embryon et la croissance de l'organisme dans l'enfance, jusqu'à l'âge adulte. Nous avons vu dans la partie précédente que la notion de « vieillissement programmé » était très liée à celle de « gènes régulateurs » : d'après les théories du vieillissement programmé, ce sont ces mêmes gènes qui régulent le développement, la

¹ Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72.

² Le 13 juin 2022, PubMed fait état de 576 citations.

³ Nous reviendrons ultérieurement sur ce terme.

croissance, mais aussi le vieillissement d'un organisme. Des changements progressifs (mais programmés) dans l'expression des gènes régulateurs seraient à l'origine de modifications et d'altérations des systèmes physiologiques responsables du maintien et de la réparation de l'organisme.

D'autre part, les théories du vieillissement comme accumulation de dommages et d'erreurs (« *damage or error theories* ») mettent davantage l'accent sur le rôle de l'environnement, et en particulier des agressions extérieures qui surviennent au hasard, avec le temps. Celles-ci induisent un certain nombre de dommages qui s'accumulent à différents niveaux et conduisent aux manifestations de ce que l'on appelle, très généralement, le vieillissement.

| Théories programmées | Théories des dommages / erreurs |
|-----------------------------|---|
| 1° Longévité programmée | 1° Théorie de l'usure |
| 2° Théorie endocrinienne | 2° Théorie du « taux de vie » |
| 3° Théorie immunologique | 3° Théorie de la réticulation |
| | 4° Théorie des radicaux libres |
| | 5° Théorie des dommages à l'ADN somatique |

Tableau 1 – Une proposition de classification des théories biologiques modernes du vieillissement, d'après

Kunlin Jin (traduction par nos soins)

Parmi les théories du vieillissement programmé, Kunlin Jin distingue¹ :

1° La théorie de la longévité programmée, selon laquelle l'activation et la désactivation séquentielle de certains gènes justifierait l'ensemble du développement de l'organisme, depuis la conception. La phase de « sénescence » serait alors définie à partir du moment où commencent à se manifester les déficits liés à l'âge.

2° La théorie endocrinienne, qui place le rôle joué par les hormones au cœur du processus de vieillissement. Par exemple, des chercheurs ont montré l'importance de la voie de signalisation insuline / IGF1, très bien conservée par l'évolution et qui pourrait jouer un rôle clé dans le vieillissement.

3° La théorie immunologique, qui postule l'existence d'un déclin programmé du système immunitaire. Kunlin Jin rappelle que le système immunitaire atteint son maximum d'efficacité au moment de la puberté, après quoi celle-ci décroît progressivement avec le temps, jusqu'à la mort : les anticorps perdent de leur efficacité, la réponse immunitaire aux agressions de l'environnement se dérégule (on constate, par exemple, une hausse des phénomènes d'inflammation – on parle en anglais d'*inflammaging*). Ainsi,

¹ Nous reprenons ici généralement la description que Kunlin Jin propose de ces théories, en simplifiant si nécessaire et en éliminant les éléments qui ne nous paraissent pas pertinents pour notre analyse.

avec le temps, l'organisme serait de plus en plus sensible aux maladies et aux agressions de l'environnement, ce qui le conduirait au vieillissement et à la mort.

Parmi les théories du vieillissement comme accumulation de dommages et d'erreurs, Kunlin Jin décrit :

1° La théorie de l'usure (*wear and tear theory*), qui repose sur l'idée que les cellules et les tissus sont composés de parties vitales qui « s'usent » avec le temps (comme les composants d'une voiture, selon la comparaison de Kunlin Jin). D'après Kunlin Jin, cette théorie aurait été introduite par Auguste Weismann mais serait toujours acceptée par de nombreuses personnes aujourd'hui. Nous verrons ultérieurement que la notion d'usure est discutable et même problématique en biologie du vieillissement, et qu'elle mérite donc que l'on s'y intéresse. Sans anticiper, nous montrerons qu'il s'agit davantage d'une image, d'une métaphore, qui permettrait de décrire le vieillissement d'après les phénomènes que l'on observe autour de soi, mais dont les fondements scientifiques sont discutables.

2° La théorie du « taux de vie » (*rate of living theory*), qui repose sur l'idée que plus le niveau métabolique basal en oxygène d'un organisme est élevé, plus sa durée de vie est courte.

3° La théorie de la réticulation (*cross-linking theory*), selon laquelle le vieillissement est causé par une accumulation de protéines réticulées. Cette accumulation entraîne des dommages dans les cellules et dans les tissus, ce qui ralentit les processus physiologiques et entraîne ainsi le vieillissement de l'organisme, dans son ensemble.

4° La théorie des radicaux libres (*free radicals theory*), selon laquelle ce sont les superoxydes et les radicaux libres qui causent des dommages aux composants macromoléculaires de la cellule, ce qui conduit progressivement à un dysfonctionnement, puis un arrêt du fonctionnement des cellules, puis des organes. Les radicaux libres causeraient des dommages aux macromolécules telles que les acides nucléiques, les lipides, les sucres, les protéines. Ils pourraient par exemple ajouter une base ou un sucre supplémentaire à une molécule d'acide nucléique, mais aussi causer des ruptures simples ou double brin. Bien sûr, il existe des antioxydants naturels qui freinent l'accumulation de ces radicaux libres ; des études ont même tenté de montrer que l'administration de tels oxydants pouvaient augmenter la durée de vie de certains rongeurs, même si les résultats ne sont pas toujours concluants d'après Kunlin Jin. Dans l'ensemble, les chercheurs se sont principalement focalisés sur les espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui constituent probablement la voie enzymatique ou génétique principalement responsable de la sénescence cellulaire et ainsi du vieillissement de l'organisme.

5° La théorie des dommages à l'ADN somatique (*somatic DNA damage theory*), qui repose sur l'idée que des dommages s'accumulent en permanence dans l'ADN des cellules des organismes vivants, en particulier au sein des cellules qui ne se divisent pas. Les mutations génétiques se produisent et s'y

accumulent, entraînant la détérioration et le dysfonctionnement de ces cellules. La plupart sont réparées grâce aux mécanismes de réparation mais, avec le temps, certaines finissent néanmoins par s'accumuler. Certaines études se sont focalisées en particulier sur les dommages causés à l'ADN mitochondrial. Dans tous les cas, le vieillissement est expliqué par une atteinte à l'intégrité génétique des cellules de l'organisme.

Prenons un peu de recul et, sans remettre en question cette classification dans son ensemble, inscrivons-nous dans une démarche critique.

Avant toute chose, on voit bien que, parmi les théories évoquées par Kunlin Jin, aucune ne semble pleinement satisfaisante, en tout cas pas au point de pouvoir supplanter toutes les autres. En réalité, les différentes théories semblent plutôt se compléter, avec des éléments de redondance.

Plus important peut-être, la distinction entre théories du vieillissement « programmé » et théories du vieillissement par accumulation de dommages ou d'erreurs semble remise en question à plusieurs reprises.

Par exemple, la théorie immunologique, qui postule l'existence d'un déclin « programmé » du système immunitaire, suppose une vulnérabilité accrue de l'organisme avec le temps. Cette vulnérabilité rend l'organisme plus sensible aux maladies infectieuses, mais ainsi également à toutes sortes de « dommages » causés au niveau des cellules, des tissus ou des organes.

À l'inverse, les théories qui expliquent le vieillissement comme une accumulation de dommages ou d'erreurs, par exemple la théorie des dommages à l'ADN somatique, s'appuient souvent sur l'idée qu'avec le temps les mécanismes de réparation (de l'ADN, des molécules, etc.) sont de moins en moins efficaces. On comprend bien que cette perte d'efficacité pourrait s'expliquer, au moins en partie, par l'existence d'un « programme » de développement – et de vieillissement, qui reposerait sur l'activation et la désactivation séquentielle d'un certain nombre de gènes régulateurs, avec le temps. On rejoindrait alors ce que Kunlin Jin appelle la « théorie de la longévité programmée ».

En réalité, il nous semble que cette classification révèle en partie combien les chercheurs, en biologie du vieillissement, sont constamment tiraillés entre :

- d'une part, l'idée d'un vieillissement « programmé », prévu, préconçu (et donc contre lequel il serait possible de lutter). La difficulté serait alors de parvenir à prouver ce qui est effectivement « programmé », ou non, et dans quelle mesure. Or, il est évident que le phénomène de vieillissement comporte une part d'aléatoire, plus ou moins incontrôlable, liée en partie au fait que l'organisme est en interaction constante avec une infinité d'éléments de son environnement (on parle aujourd'hui d'interactome) ;

- d'autre part, l'idée que le vieillissement serait, à l'inverse, principalement lié aux effets du hasard, et donc qu'il reposerait avant toute autre chose sur une série d'événements stochastiques. La compréhension du vieillissement serait alors réduite à son interprétation probabiliste, pourtant en

désaccord avec un certain nombre de faits (par exemple, le constat qu'il existe une longévité maximale relativement déterminée pour chaque espèce). Une telle interprétation s'opposerait également à cette vision essentiellement mécanistique de la biologie contemporaine que nous avons évoquée précédemment¹ : en un sens, le vieillissement serait un phénomène physiologique qu'il faudrait simplement renoncer à expliquer (au sens d'en exhiber les mécanismes sous-jacents) ; *a fortiori*, il deviendrait illusoire d'espérer le ralentir, et même simplement l'influencer.

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, on trouve dans la littérature scientifique contemporaine d'autres types de classification des théories biologiques du vieillissement. Par exemple, nous pouvons évoquer celle que proposent Nicholas R. Balcombe et Alan Sinclair dans leur article de 2001 intitulé « Aging : definitions, mechanisms and the magnitude of the problem »². Balcombe et Sinclair regroupent les théories du vieillissement en quatre grandes catégories, selon l'échelle à laquelle on se place : cellulaire, physiologique, organique, génétique.

Nous reproduisons ici, sous forme d'un tableau, une traduction en français de la classification qu'ils proposent³ :

| Catégories | Théories | |
|---|--|---|
| Théories cellulaires | « Horloge » cellulaire programmée | |
| | L'accumulation de déchets perturbe le métabolisme cellulaire | |
| | La réticulation de l'ADN et des tissus conjonctifs entrave le fonctionnement cellulaire | |
| Théories physiologiques | Épuisement des réserves irremplaçables | |
| | Diminution avec l'âge des niveaux de potassium total dans l'organisme et de glutathion du cristallin | |
| Théories « organiques » (i.e. à l'échelle des organes) | Déclin avec l'âge des compétences immunologiques | |
| | Effets de la restriction calorique sur la longévité | |
| | Rôle de la dégénérescence neuro-endocrinienne | |
| Théories génétiques | Programmées | Héritabilité des durées de vie |
| | | <i>Coenorhabditis elegans</i> |
| | | Syndrômes du vieillissement prématuré |
| | | Gènes modificateurs / gènes pléiotropiques / redondance des gènes |

¹ Voir *supra*, Partie I, section 1.2.3

² Balcombe, N. R., & Sinclair, A. (2001). Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(6), 835-849.

³ Traduction par nos soins

| | | |
|--|-----------------|--|
| | Non-programmées | Dommages causés par les radiations à l'ADN et aux protéines (mutations somatiques) |
| | | Altération de la réparation de l'ADN |
| | | Erreurs dans la synthèse des protéines (cascade d'erreurs) |
| | | Dommages cellulaires causés par les radicaux libres |
| | | Attrition des télomères |

Tableau 2 – Une seconde proposition de classification des théories biologiques modernes du vieillissement, d'après Nicholas R. Balcombe et Alan Sinclair. Les théories du vieillissement y sont groupées en quatre grandes catégories (théories cellulaires, physiologiques, « organiques », génétiques), listées dans la colonne de gauche (traduction par nos soins)

À partir de cette classification, nous pouvons faire plusieurs constats, commentaires ou critiques :

Premièrement, nous voyons bien que l'on retrouve, globalement, les principaux éléments de la classification de Kunlin Jin : en d'autres termes, aucune théorie radicalement nouvelle n'est évoquée exclusivement dans l'un ou l'autre de ces articles. Si, parfois, les théories listées dans le « tableau » proposé par Balcombe et Sinclair semblent s'éloigner des catégories proposées par Kunlin Jin, les explications qui l'accompagnent montrent que l'on retrouve bien, dans les grandes lignes, les mêmes idées directrices. Plus généralement, nous n'avons relevé aucune théorie radicalement différente parmi toutes les autres classifications que nous avons pu rencontrer¹.

Pourtant, et ce sera notre deuxième point, les « théories » que listent Balcombe et Sinclair semblent relever davantage de l'ordre de « pistes de recherche », voire simplement de « manifestations » du vieillissement, aux différentes échelles d'étude de l'organisme.

Par exemple, dans la rubrique « altération de la réparation de l'ADN », les auteurs font état d'une corrélation entre l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN et la longévité maximale, au sein d'une espèce. Or, à aucun moment ils ne précisent si ceci constitue plutôt le cœur du vieillissement d'un organisme, ou bien une cause parmi d'autres, ou encore un simple effet, une manifestation ou un « symptôme » du vieillissement qu'il serait intéressant d'étudier.

De façon similaire, un paragraphe entier est consacré à une possible « théorie de l'accumulation des déchets », selon laquelle le vieillissement serait associé à une accumulation de déchets organiques, à différents endroits de l'organisme. Balcombe et Sinclair donnent l'exemple de la lipofuscine, un pigment

¹ Ce qui ne veut évidemment pas dire qu'il n'en existe pas. Simplement, nous pensons avoir atteint un stade dit de « saturation des données » : en d'autres termes, nous pensons avoir examiné suffisamment de classifications des théories biologiques pour avoir connaissance des théories les plus récurrentes. Par ailleurs, nous montrerons que même un modèle original comme celui élaboré par Tricoire et Rera (que nous présenterons plus loin) peut trouver sa place dans les classifications déjà existantes.

cellulaire brun composé de débris de molécules, qui s'accumule au sein de nombreux systèmes cellulaires en voie de sénescence ou de dégénération. D'après les études auxquelles ils font référence, l'accumulation de lipofuscine dans le myocarde serait directement liée, chez l'homme, à l'âge chronologique. Or à nouveau, à la lecture de cet article, on ne comprend pas si cette accumulation doit être considérée comme faisant partie des causes du vieillissement d'un organisme, ou simplement comme l'une de ses nombreuses manifestations, ni même plus généralement s'il faut y lire une réflexion sur la nature du vieillissement, qu'il faudrait alors *interpréter* comme le résultat de l'accumulation de déchets dans l'organisme, avec le temps (qui pourrait faire écho aux vieilles théories de « l'empoisonnement »).

Aussi, l'article de Balcombe et Sinclair semble-t-elle s'inscrire davantage dans une volonté d'identification des manifestations du vieillissement, des quelques « points d'ancrage » dont disposent les biologistes pour l'étudier et susceptibles de constituer des pistes de recherche pour conduire à l'identification de mécanismes – et non d'une réflexion sur la *nature*, sur l'*essence* même du phénomène de vieillissement, à laquelle on pourrait pourtant s'attendre lorsqu'on l'on parle de « théories ».

Troisièmement, il nous semble que la démarche de Balcombe et Sinclair elle-même mérite d'être interrogée.

Notons ici que leur bibliographie est relativement surprenante : alors que le titre et l'abstract de l'article laissent à penser qu'il s'agit d'un état de l'art des connaissances biologiques *actuelles* sur le vieillissement, plus d'un tiers des articles cités ont plus de trente ans¹ et, parmi les deux tiers restants, la majorité a été publiée il y a déjà plusieurs années.

Ainsi, plutôt que d'offrir un éventail des pistes de recherche *actuelles* (c'est-à-dire de 2001) en biologie du vieillissement, il semble que Balcombe et Sinclair font plutôt, sans l'annoncer, l'état des lieux des différentes pistes de recherche, théories et explications du vieillissement qui *ont été* envisagées et explorées tout au long de la deuxième moitié du XXème siècle. Par exemple, au sujet de la restriction calorique, ils commencent par citer un article de 1939 avant de faire référence à des études (relativement) plus récentes.

Mais alors, il aurait été intéressant d'adopter, d'une part, une démarche plus *historique* (éventuellement de retracer la genèse de certaines théories, sinon *a minima* d'indiquer leur ordre d'apparition, leur succession) et, d'autre part, d'avoir une approche plus *critique* – notamment, en explicitant lesquelles, parmi ces théories, ont été conservées, ou abandonnées, comment, par qui et pourquoi².

Notons néanmoins que, dans l'ensemble, et ce quelle que soit la classification que l'on choisit d'adopter, les théories qui circulent actuellement (ou qui ont un jour circulé) parmi les chercheurs en biologie du

¹ 27 articles sur les 76 cités ont été publiés avant 1970 (*i.e.* jusqu'en 1969, inclus)

² Ceci pourrait faire l'objet d'un travail de recherche à part entière. Nous ne ferons que l'esquisser.

vieillessement reflètent toutes la volonté actuelle, que nous avons déjà précédemment évoquée, d'expliquer le vieillissement par l'identification d'un certain nombre de *mécanismes*.

Nous verrons plus loin que même la « médecine anti-âge », qui prétend pourtant s'opposer à la « biologie du vieillissement » académique, suit globalement cette même tendance : elle repose en effet sur l'idée qu'il existe une liste des défauts majeurs du vieillissement, que l'on pourrait contrer un à un.

Dans les sections suivantes, nous proposons de revenir sur quelques postulats, hypothèses de travail ou arguments qui circulent aujourd'hui en biologie du vieillissement ; nous tâcherons de les replacer par rapport à ce que nous venons de présenter.

Nous évoquerons également la question de la « médecine anti-âge », et nous essaierons de montrer comment celle-ci se positionne par rapport aux théories que nous avons précédemment introduites – celles qui structurent la biologie du vieillissement à proprement parler.

2.3 Quelques postulats théoriques intéressants

Dans cette seconde section, nous allons rendre compte d'un certain nombre d'hypothèses de travail et/ou de postulats théoriques récurrents en biologie du vieillissement. Nous verrons que, si ceux-ci sont parfois formulés comme de simples questionnements, ils peuvent aussi devenir de véritables sujets de controverses¹ ; dans tous les cas, ils sont, à notre avis, représentatifs du domaine.

En guise de préambule, il nous semble important de souligner deux points :

Premièrement, cette « liste » de postulats théoriques est évidemment non exhaustive : nous nous proposons simplement d'introduire et de présenter quelques exemples emblématiques, que nous avons sélectionnés pour plusieurs raisons :

- D'une part, et comme nous l'avons souligné, il s'agit d'hypothèses ou de postulats qui apparaissent de façon récurrente dans les articles scientifiques publiés dans ce domaine ; ainsi, un lecteur qui déciderait de se plonger, à son tour, dans un corpus d'articles représentatifs de la

¹ Pour l'ensemble de notre travail, sauf indication contraire, nous emploierons la notion de « controverse » selon la définition élaborée par Cyril Lemieux, dans son article de 2007 : Lemieux, C. (2007). À quoi sert l'analyse des controverses ? *Mil neuf cent. Revue d'histoire intellectuelle*, (1), 191-212. Dans cet article, Lemieux identifie les caractéristiques principales (et récurrentes) des débats et des délibérations qui peuvent être qualifiés de « controverses » – caractéristiques qui lui permettent d'en proposer une définition analytique. Selon lui, (1) les conflits présentés comme des « controverses » « ont toujours une structure triadique », c'est-à-dire qu'« ils renvoient à des situations où un différend entre deux parties est mis en scène devant un public, tiers placé dès lors en position de juge ». Par ailleurs, (2) contrairement aux autres types de « conflits triadiques », une controverse prend toujours son essor au sein d'un milieu relativement fermé, à l'écart du « grand public » [*i.e.* composé de profanes et de non-spécialistes]. Enfin, (3) pour toute controverse, « le seul juge est le public des pairs » (pour toutes les citations, nous soulignons). Les débats que nous qualifierons de « controverses » (actuelles ou potentielles) présenteront ces trois caractéristiques.

biologie contemporaine du vieillissement se trouverait nécessairement confronté à l'un ou l'autre, sinon à l'ensemble, de ces postulats.

- D'autre part, nous pensons que, parmi ces hypothèses, certaines d'entre elles au moins appellent à un certain degré de clarification : soit parce qu'elles apparaissent sous des formes diverses (explicites ou implicites, à diverses échelles d'étude, à différentes étapes du raisonnement, etc.) ou qu'elles sont mentionnées sous différentes appellations (voir l'exemple de la « théorie mitochondriale » / « théorie des radicaux libres » / « théorie du double agent ») ; soit parce qu'elles sont elles-mêmes sujets de vives controverses – et qu'il est donc indispensable d'identifier précisément les quelques points sur lesquels les biologistes parviennent à une forme de consensus. C'est aussi à ce travail de clarification que nous allons nous consacrer dans cette section.

Deuxièmement, notons bien que cette petite sélection de postulats théoriques récurrents fait partie intégrante de notre *présentation*, finalement assez générale, de la biologie du vieillissement : il s'agit simplement de familiariser notre lecteur aux quelques grandes idées qui sous-tendent et font avancer la recherche dans ce domaine. Cette démarche est donc à bien distinguer (même s'il est vrai qu'elle s'en rapproche) de notre *analyse* de la biologie du vieillissement à proprement parler, et en particulier de notre présentation de ses grandes « caractéristiques »¹.

Ainsi donc, nous proposons de présenter successivement quatre de ces « postulats » : (1) l'hypothèse d'une composante génétique du vieillissement ; (2) l'hypothèse selon laquelle la longévité maximale d'une espèce est toujours limitée ; (3) celle de l'existence d'un lien entre longévité et reproduction ; et enfin (4) l'hypothèse d'un rôle central du phénomène de stress oxydatif dans le processus de vieillissement.

2.3.1 L'hypothèse d'une composante génétique du vieillissement

L'hypothèse selon laquelle le processus de vieillissement reposerait sur une (importante) composante génétique – qu'il serait donc légitime de chercher plus précisément à identifier – apparaît en 1882 sous la plume d'Auguste Weismann, qui défend l'idée d'un vieillissement et d'une mort « programmés » par l'organisme. En effet, rappelons que selon lui, le vieillissement et la mort d'un individu sont le résultat d'un « programme » héréditaire, soigneusement conservé par la sélection naturelle pour permettre le

¹ Voir Partie II, premier chapitre

renouvellement des générations, et surtout la transformation progressive des espèces, dans le sens d'une évolution¹.

Par la suite, l'hypothèse de Weismann sera remise en question et critiquée par plusieurs auteurs. Les plus connus sont probablement John Haldane, Peter Medawar et Georges Williams ; tous trois insisteront, chacun à leur manière, sur le caractère essentiellement stochastique du processus de vieillissement².

Pourtant, il est certain que l'hypothèse d'un vieillissement qui serait génétiquement « programmé » n'a pas été complètement abandonnée. Au contraire, depuis les années 1990 et la découverte des premiers « gérontogènes » (et en particulier, depuis l'article *princeps* de C. Kenyon, publié en 1993³), la biologie du vieillissement s'est dotée d'une nouvelle branche – cette spécialité à part entière que l'on appelle la « génétique du vieillissement » – qui s'est révélée particulièrement florissante.

Aujourd'hui en effet, outre l'identification de ces « gérontogènes » (un terme qui regroupe l'ensemble des gènes impliqués dans le processus de vieillissement et dans la régulation de la longévité, c'est-à-dire dont l'inhibition et/ou la sur-expression ont un impact sur le vieillissement et la durée de vie des organismes) l'hypothèse d'une composante génétique du vieillissement est sous-tendue par de nombreuses constatations expérimentales.

En premier lieu, plusieurs caractéristiques⁴ du vieillissement sont conservées évolutivement, c'est-à-dire qu'on les retrouve chez de nombreuses espèces, de la levure à l'homme. C'est le cas, par exemple, de la détection dérégulée des nutriments⁵. Plus généralement, ce sont certaines voies de signalisation⁶, associées à certains mécanismes, qui sont impliquées de façon récurrente dans le processus de vieillissement et la régulation de la longévité de nombreuses espèces. Parmi elles, la voie insuline/IGF1, la voie TOR, et la voie AMPK sont certainement les plus connues. Aussi C. Kenyon écrivait-elle déjà en 2010 :

*« Nous savons désormais que le processus de vieillissement, comme tant d'autres processus biologiques, est régulé par des voies de signalisation classiques et par des facteurs de transcription. »*⁷

D'ailleurs il est intéressant de noter que, si la plupart de ces voies ont initialement été découvertes chez de petits organismes à courte durée de vie comme les levures, le nématode ou la drosophile, ce n'est que

¹ Voir *supra*, Partie I, section 1.1

² Voir *supra*, Partie I, section 1.2.2

³ Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., & Tabtiang, R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454), 461-464.

⁴ En anglais : “hallmarks”

⁵ En anglais : “pathways”. Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019). The genetics of aging: a vertebrate perspective. *Cell*, 177(1), 200-220.

⁶ On appelle « voie de signalisation » (en anglais : *pathways*) une succession de réactions chimiques qui se produisent au niveau cellulaire en réponse à un stimulus.

⁷ Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504-512. Ici, p.504.

dans un second temps que les chercheurs ont montré qu'une fraction non négligeable d'entre elles jouait également un rôle dans le vieillissement et la durée de vie d'espèces plus complexes, et en particulier chez les mammifères.

D'autres résultats expérimentaux sont davantage sujets à discussion : certains auteurs invoquent par exemple une certaine héritabilité de la longévité, qui en réalité ne serait que relative (entre 10 et 25% selon les études) et plutôt restreinte à l'extrême fin de la vie. Si l'on en croit Morris et al. :

« *L'héritabilité de la longévité humaine a été estimée à 15-40%, bien que des données récentes – obtenues à partir de 5,3 millions d'arbres généalogiques, comptant jusqu'à 13 millions de membres et générés à partir de 86 millions de profils publics issus d'une base de données généalogiques en ligne – aient conduit à une estimation de 16%.* »¹

Quoiqu'il en soit, l'hypothèse d'une composante génétique du processus de vieillissement sous-tend aujourd'hui de très nombreux articles (en premier lieu, évidemment : tous les articles publiés en « génétique du vieillissement ») et, surtout, justifie l'élaboration et la mise en place d'études de types très différents. Nous nous proposons à présent de les lister, afin de donner à notre lecteur un aperçu de la diversité des stratégies expérimentales qu'il est possible d'adopter pour étayer ou, au contraire, pour remettre en question cette hypothèse.

Juste avant de procéder à un tel inventaire cependant, nous souhaitons formuler une dernière mise en garde : car même si, dans le cadre de notre raisonnement, nous choisissons de les regrouper, toutes ces études ne mesurent pas (ne cherchent pas à évaluer) exactement la même chose : si certaines sont bien centrées sur la question du *vieillessement* – ce sont celles qui nous intéressent tout particulièrement – d'autres, en revanche, sont davantage focalisées sur des questions de *longévité*. Pour les études qui relèvent de cette seconde catégorie, la durée de vie est un paramètre bien plus important que le processus de vieillissement en tant que tel.

Un premier moyen, relativement simple, de se repérer dans ces différents types d'études (ou, à défaut, de les distinguer les unes des autres) peut être de commencer par identifier, avec le plus de précision possible, les phénotypes (ou caractéristiques phénotypiques) recherché(e)s. Ainsi, A. Brooks-Wilson² souligne combien « la définition phénotypique est importante dans les études génétiques »³ : en génétique du vieillissement, en particulier, elle distingue les études qui quantifient une « extrême longévité »⁴, plutôt que l' « âge au décès »⁵ ou que « l'âge à l'apparition de la maladie »⁶, de celles qui

¹ Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1718-1744. Ici p.1718.

² Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human genetics*, 132(12), 1323-1338.

³ En anglais : “phenotypic definition is particularly important in genetic studies”

⁴ En anglais : “extreme longevity”

⁵ En anglais : “age at death”

⁶ En anglais : “age to disease onset”

évaluent un « vieillissement réussi »¹ ou une forme de « bien-être »² – qu’il faudrait à leur tour différencier de la recherche d’autres phénotypes tout aussi intéressants. De même, Moskalev et al.³ distinguent clairement la recherche d’un allongement ou d’une diminution de la durée de vie⁴ de celle de l’apparition d’aberrations fonctionnelles liées au vieillissement⁵.

Nous nous proposons, quant à nous, de nous focaliser sur les différents types *d’approche*, et donc sur les stratégies expérimentales adoptées par les auteurs. Ainsi, parmi toutes les études qui s’appuient sur l’hypothèse d’une composante génétique du vieillissement, nous pensons pouvoir différencier⁶ :

- Premièrement, l’identification de « gérontogènes » grâce à l’utilisation d’animaux modèles (principalement le nématode *C. elegans*, la drosophile *D.melanogaster*, et la souris *M.musculus*) :

L’objectif est généralement d’identifier et d’analyser des lignées mutantes dont le vieillissement et/ou la longévité diffèrent sensiblement de ceux d’un groupe témoin. Il s’agit alors, le plus souvent, d’utiliser la stratégie dite « du gène candidat », qui consiste à rechercher et à analyser des variants génétiques dans un ou plusieurs gènes dont la fonction (en général déjà connue) pourrait jouer un rôle dans le processus de vieillissement et/ou avoir un impact sur la longévité. Selon A. Brooks-Wilson⁷, en génétique du vieillissement, quatre types de gènes sont aujourd’hui particulièrement scrutés par les chercheurs : (1) des gènes basés sur l’extension de la durée chez certains organismes modèles (dont l’effet reste à prouver chez d’autres espèces) ; (2) les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides ; (3) les gènes impliqués dans la réponse immunitaire ; (4) les gènes impliqués dans la réponse au stress.

Ce type de stratégie expérimentale est particulièrement détaillé et analysé par Moskalev et al. dans leur article de 2014 intitulé « Genetics and epigenetics of aging and longevity »⁸. Les auteurs y rappellent que deux méthodes principales peuvent être utilisées pour identifier de telles lignées : les chercheurs peuvent procéder par gain de fonction (l’inactivation du « gérontogène » entraîne alors un allongement de la durée de vie) ou par perte de fonction (à l’inverse, c’est la surexpression du « gérontogène » qui entraîne un allongement de la durée de vie moyenne de l’espèce mutante). Ils proposent ensuite une classification de ces « gérontogènes » en six catégories : des gènes régulateurs de la durée de vie⁹, des gènes

¹ En anglais : “*successful aging*”

² En anglais : “*wellness*”

³ Moskalev, A., Aliper, A., Smit-McBride, Z., Buzdin, A., & Zhavoronkov, A. (2014). Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*, 13(7), 1063-1077.

⁴ En anglais : “*increase in longevity*”

⁵ En anglais : “*emergence of functional aberrations associated with aging*”

⁶ Nous choisissons, en toute connaissance de cause, de présenter ces différentes catégories d’études en rentrant suffisamment dans le détail des stratégies expérimentales utilisées. Nous pensons en effet qu’une compréhension approfondie du domaine, y compris d’un point de vue des stratégies expérimentales, est indispensable pour en proposer ensuite une analyse qui soit réellement pertinente.

⁷ Brooks-Wilson, A. R. (2013), *op.cit.*

⁸ Moskalev, A., et al. (2014), *op.cit.*

⁹ En anglais : “*lifespan regulators*”

« médiateurs »¹, des gènes « effecteurs »², des gènes dits « domestiques »³, des gènes impliqués dans le fonctionnement mitochondrial⁴, et enfin des gènes régulant la sénescence cellulaire et l'apoptose^{5,6}.

- Deuxièmement, à une plus large échelle, l'analyse de voies de signalisation (*pathways*) et/ou de mécanismes conservés et que l'on sait impliqués dans le vieillissement :

Bien entendu, ce sont, dans l'ensemble, les mêmes voies de signalisation (respectivement les mêmes mécanismes) que l'on retrouve d'une étude à l'autre : Singh et al.⁷ évoquent en particulier les voies de détection des nutriments et les voies de signalisation moléculaire liées à la protection contre les dommages et à la réparation de l'ADN. De la même manière, Morris et al. constatent que les gènes d'intérêt récurrent, en biologie du vieillissement, sont finalement toujours associés à un petit nombre de mécanismes, relativement bien identifiés :

*« De tels gènes jouent un rôle dans le fonctionnement mitochondrial, la résistance au stress oxydatif, le fonctionnement du métabolisme, la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire, la protéostase, le raccourcissement des télomères et dans d'autres fonctions, toutes potentiellement susceptibles d'influencer le processus de vieillissement. »*⁸

Certaines stratégies plus récentes, qui reposent sur des techniques d'analyse *in silico*, peuvent également conduire à l'identification de véritables réseaux de gènes impliqués dans le vieillissement. Ici, nous citons à nouveau Morris et al. :

*« Des analyses bio-informatiques à grande échelle ont révélé l'implication de très nombreux réseaux d'interaction. »*⁹

- Troisièmement, les études d'association pangénomique (*Genome wide association studies*, ou GWAS) :

Il s'agit alors de comparer entre elles les séquences d'ADN d'un grand nombre d'individus et d'identifier (idéalement à l'échelle du génome entier) les variants génétiques les plus fréquemment associés à telle ou telle caractéristique phénotypique (ici, par exemple : une longévité extrême, un processus de vieillissement accéléré, etc.)

L'objectif est de parvenir à identifier de nouveaux polymorphismes nucléotidiques (SNPs), et donc de nouvelles mutations voire de nouveaux gènes, susceptibles de jouer un rôle dans le processus de vieillissement et/ou associés à une plus grande longévité.

¹ En anglais : “mediators”

² En anglais : “effectors”

³ En anglais : “housekeeping genes”. Il s'agit de gènes constitutifs, qui sont nécessaires au maintien de la fonction cellulaire de base et exprimés dans l'ensemble des cellules d'un organisme.

⁴ En anglais : “genes involved in mitochondrial function”

⁵ En anglais : “genes regulating cellular senescence and apoptosis”

⁶ Nous renvoyons notre lecteur à l'article de Moskalev et al. pour plus de détails sur cette classification.

⁷ Singh, P. P., et al. (2019), *op.cit.*

⁸ Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019), *op.cit.*

⁹ *Ibid.*

En génétique du vieillissement, à ce jour, de telles études peinent à fournir des résultats réellement convaincants. Il est vrai qu'un certain nombre de *loci* d'intérêt ont été identifiés :

« *Des études pangénomique [genome-wide studies] ont permis d'associer environ 57 loci génétiques à la durée de la vie.* »¹

Mais contrairement aux attentes formulées par les chercheurs, un très petit nombre de gènes candidats ont pu être identifiés :

« *Les études d'association pangénomiques [GWAS] n'ont généré qu'un petit nombre de gènes candidats dont le rôle serait significatif.* »²

À cette catégorie d'articles peuvent par exemple être rattachées certaines analyses dites « longitudinales », qui se focalisent sur des familles entières d'individus à la longévité particulièrement élevée³. En effet, si par le passé celles-ci avaient parfois pour unique objectif d'évaluer le degré d'héritabilité de la longévité (dont nous avons vu qu'il était, finalement, relativement faible), aujourd'hui, une fraction non négligeable d'entre elles recherchent explicitement les allèles (ou variants alléliques) particulièrement enrichis chez de tels individus, ou dans de telles familles.

- Quatrièmement, le séquençage du génome entier ("*whole genome sequencing*", ou WGS) d'individus d'intérêt :

Dans ce cas, il s'agit de séquencer (avec la plus grande précision possible) puis d'analyser le génome entier d'un individu (ou d'un petit nombre d'individus) dont le phénotype est particulièrement intéressant. Par exemple, A. Brooks-Wilson évoque une étude de 2011, entièrement focalisée sur le séquençage et l'analyse du génome de deux centenaires, un homme et une femme⁴. La démarche est alors inverse : au lieu de considérer un très grand nombre de variants chez un très grand nombre d'individus, ici les SNPs et les gènes d'intérêt sont connus dès le départ. Les chercheurs peuvent alors identifier précisément les variants que l'on retrouve, ou non, chez de tels individus. En outre, le séquençage précis du génome d'un unique individu peut permettre de rendre visibles certaines « anomalies » (en l'occurrence, un excès de variants dans les régions codantes proches des variantes de longévité identifiées par les techniques de GWAS) et/ou de mettre en évidence non pas une série de variants isolés, mais une « signature moléculaire » qui pourrait être associée au phénotype d'intérêt – et ainsi, potentiellement, d'en comprendre la biologie sous-jacente.

Outre le séquençage du génome de centenaires, cette stratégie dite de « WGS » peut également être utilisée pour analyser le génome d'individus atteints de pathologies associées à un phénomène de vieillissement « accéléré » (progeria par exemple) ou d'organismes dont la durée de vie est, soit particulièrement élevée (naked-mole rat par exemple), soit particulièrement courte (killifish).

¹ *Ibid.*

² Singh, P. P., et al. (2019), *op.cit.*

³ En anglais : "*long-lived individuals*", ou LLI

⁴ Sebastiani P, et al. (2011) Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years. *Front Genet* 2:90. Cité par Brooks-Wilson, A. R. (2013), *op.cit.*

Cette tentative de classification des différentes stratégies expérimentales reposant sur l'hypothèse d'une composante génétique du vieillissement n'est évidemment ni unique, ni idéale, ni même exhaustive. Nous aurions pu y ajouter, entre autres, les « *association studies with mitochondrial variants* », une sous-catégorie des GWAS qui se focalisent sur l'ADN mitochondrial¹. Mentionnons également les diverses stratégies d'analyse de l'épigénome, telles que l'examen de profils de méthylation, qui sont souvent rattachées (bien que paradoxalement) à la « génétique du vieillissement ». Enfin, il est aujourd'hui impossible de ne pas évoquer les nouvelles techniques de manipulation génétique (techniques de transgénése ; édition du génome grâce à l'outil moléculaire CRISPR-Cas9) qui pourraient permettre de formuler de nouvelles hypothèses et d'aboutir à de nouveaux résultats.

Outre leur grande diversité, que pouvons-nous retenir de cet ensemble de stratégies expérimentales qui, toutes, reposent sur l'hypothèse d'une composante génétique du vieillissement ?

Avant tout, il est important de noter que, dans l'ensemble, les résultats expérimentaux de ces différentes études ne semblent pas à la hauteur des attentes formulées par les chercheurs : dans les faits, il est finalement assez rare qu'ils permettent de mettre en évidence, avec certitude et sans équivoque, l'existence d'une composante génétique du vieillissement. C'est le constat que formule A. Brooks-Wilson dans son article de 2013 lorsqu'elle écrit :

*« À ce jour, les études sur la longévité et le vieillissement en bonne santé ont fourni peu de résultats cohérents et de nombreux résultats contradictoires. »*²

De la même manière, Singh et al. reconnaissent que la régulation génétique du vieillissement, notamment dans les systèmes complexes des vertébrés, reste quelque chose de « mystérieux » :

*« La régulation génétique du vieillissement, et notamment du vieillissement des systèmes vertébrés complexes, reste encore un mystère. »*³

Plusieurs raisons peuvent permettre d'expliquer la faiblesse et/ou l'inconsistance de ces résultats.

D'une part, il semble que la dimension stochastique du processus de vieillissement soit toujours bien présente et difficile (voire impossible) à éliminer : pour en tenir compte, certains auteurs n'hésitent pas à formuler des théories « hybrides », c'est-à-dire qui tentent de concilier les aspects génétiques et

¹ Ces études sont intéressantes pour plusieurs raisons : d'une part, rappelons que le génome mitochondrial est exclusivement hérité de la mère, or nous évoquerons plus tard les différences inter-sexes face au processus de vieillissement ; d'autre part nous reviendrons abondamment, plus loin dans cette section, sur le rôle (parfois considéré comme central) des mitochondries dans le processus de vieillissement. Il est donc justifié d'attendre des variants alléliques identifiés spécifiquement dans le génome *mitochondrial* qu'ils se révèlent particulièrement intéressants.

² Brooks-Wilson, A. R. (2013), *op.cit.*, p.1333

³ Singh, P. P., et al. (2019), *op.cit.*, p.200

stochastiques du vieillissement d'un organisme. C'est le cas par exemple de Moskalev et al., qui proposent une « théorie fractale du vieillissement » (*fractal theory of ageing*) : le phénomène y est expliqué et compris comme « une combinaison de traits stochastiques et réguliers » (*a combination of stochastic and regular traits*)¹.

D'autre part, même en se focalisant sur l'aspect strictement *génétique* du vieillissement (*i.e.* en faisant au maximum abstraction de l'influence d'éléments extérieurs et du rôle joué par le hasard), de très nombreux facteurs sont susceptibles de perturber les résultats et doivent donc impérativement être pris en compte. Si certains sont directement liés à la génétique du vieillissement (différences raciales ou interethniques², stratification de la population, différences inter sexes³, etc.), d'autres sont davantage liés à la conception même de l'étude (définition précise du phénotype recherché, choix des contrôles, sélection de l'échantillon, phénomène d'exacerbation par une taille d'échantillon insuffisante, etc.). C'est ce que soulignent Morris et al., par exemple, lorsqu'ils écrivent :

« Il faut rester conscient des différences raciales, de la spécificité des variants associés à la longévité selon le sexe, de la variation des résultats liée à la définition utilisée pour la longévité, ainsi que du choix des populations contrôles, par exemple entre l'utilisation d'un échantillon aléatoire de la population ou celle d'un groupe de personnes décédées avant un certain âge. »⁴

Principalement, il nous semble que ces différentes stratégies expérimentales, qui s'appuient toutes sur le même postulat de départ (celui de l'existence d'une composante génétique *non négligeable* du vieillissement), permettent d'ouvrir de nouvelles pistes de recherche, de formuler de nouvelles hypothèses – mais aussi, qu'elles placent les chercheurs face à de nouveaux défis. Singh et al. en relèvent de trois types au moins : (1) comprendre les différences inter-sexes⁵ face au processus de vieillissement ; (2) explorer les interactions entre les aspects génétiques et l'influence de facteurs environnementaux sur

¹ Moskalev, A., et al (2014), *op.cit.* Voir aussi : Moskalev, A. A. (2011). Evolutionary ideas on the nature of aging. *Advances in Gerontology*, 1(2), 112-121.

² Les notions de « race » ou d'« ethnie » sont toujours à manipuler avec précaution. Bien que, le plus souvent, la génétique se garde bien d'employer le concept de « race », les différences « interraciales » ou « interethniques » (telles qu'elles sont mentionnées ici) soulignent simplement la plus grande prévalence de certains variants de gènes au sein de populations géographiquement circonscrites. Ces variations ne concernent qu'une infime partie de la totalité du génome humain, mais il peut être important d'en tenir compte dans le cadre d'analyses plus approfondies de celui-ci. On note par exemple que certaines maladies génétiques (liées la présence de tel ou tel variant) sont particulièrement fréquentes au sein de populations relativement bien déterminées. C'est le cas par exemple de la drépanocytose, la maladie génétique la plus fréquente en France, qui affecte principalement les populations originaires d'Afrique subsaharienne, des Antilles, d'Amérique du Nord, du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et d'Inde ; de la même manière, le syndrome de Tay-Sachs, une maladie infantile très grave, est particulièrement fréquente au sein des populations juives d'Europe de l'est (Ashkenases), au sein desquelles la fraction des adultes porteurs de la mutation est estimée à 1/27.

³ Il ne s'agit pas ici non plus de s'engager dans un débat sur l'intersexualité, mais simplement de souligner les variations qui peuvent exister entre un génome masculin (défini ici comme celui d'un individu porteur d'un chromosome sexuel X et d'un chromosome sexuel Y) et un génome féminin (celui d'un individu porteur de deux chromosomes sexuels X). Nous laissons de côté les « cas limites », par exemple les individus porteurs d'un unique chromosome sexuel X.

⁴ Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019), *op.cit.*

⁵ Voir *supra* ce que nous désignons par le terme de différences « inter-sexes ».

le vieillissement et la durée de vie ; (3) identifier des biomarqueurs du vieillissement qui soient suffisamment fiables pour permettre le développement d'une médecine personnalisée (c'est-à-dire adaptée à un individu donné, que caractérise une information génétique unique).

2.3.2 L'hypothèse d'une limite à la longévité maximale d'une espèce

L'hypothèse selon laquelle il existerait une limite à la longévité *humaine* est un sujet souvent traité d'un point de vue démographique¹.

Plus généralement cependant, l'hypothèse selon laquelle la longévité maximale d'une espèce donnée est une caractéristique stable, une constante (hypothèse forte) ou, *a minima*, l'idée que cette longévité maximale peut éventuellement être augmentée mais qu'elle reste limitée (hypothèse faible) est une hypothèse récurrente en biologie contemporaine.

En biologie du vieillissement en particulier, cette hypothèse est parfois implicite, mais elle peut aussi être formulée explicitement, et aussi remise en question par les résultats de telle ou telle étude. Dans l'ensemble, tous les auteurs ne la partagent pas, en particulier lorsqu'il est plus spécifiquement question de la longévité *humaine*, bien au contraire : nous verrons en effet que, récemment, aussi bien la question de savoir s'il existe ou non une limite à la longévité humaine que, dans une moindre mesure, celle de déterminer si celle-ci a déjà été atteinte, ont fait l'objet d'une vive controverse².

*

Dans la plupart des articles que nous avons analysés, l'hypothèse plus spécifique de l'existence d'une limite à la longévité *humaine* constitue un point de départ, sinon le point de référence, des hypothèses formulées par les chercheurs ; ainsi, la prolongation de la durée de vie chez les représentants d'autres espèces et, plus généralement, l'utilisation d'animaux modèles, ne constituent souvent qu'un prétexte pour répondre à cette interrogation initiale. De la même manière, c'est de la longévité humaine que nous allons repartir pour amorcer notre raisonnement.

Il se trouve que l'idée selon laquelle la durée de vie *humaine* serait limitée n'est pas une idée nouvelle. En 1980 par exemple, Fries soutenait qu'une meilleure prévention des décès prématurés devrait pouvoir

¹ En l'occurrence, les articles sur lesquels nous allons nous appuyer relèvent parfois davantage de la démographie que de la biologique. Cependant, ce sont bien l'appropriation des résultats par la biologie et leur interprétation qui nous intéressent.

² Au sens de Cyril Lemieux, voir *supra*.

entraîner une « compression de la morbidité » (selon ses termes¹) : une telle affirmation suppose évidemment que la durée de vie, quant à elle, n'augmente pas.

Dix ans plus tard, en 1990, Olshansky et al.² se proposaient d'estimer la limite supérieure de la longévité humaine en s'appuyant sur des réductions hypothétiques des taux de mortalité ; ils en concluaient que l'espérance de vie à la naissance ne pourrait dépasser 85 ans. Comme elle l'était pour Fries, l'absence d'augmentation de l'âge au décès de l'individu le plus âgé était pour eux la preuve que la durée de vie humaine devait être, nécessairement, biologiquement limitée.

Dans les deux cas cependant, les conclusions des chercheurs ne pouvaient être définitives, principalement par manque de données expérimentales permettant de les étayer ; l'idée d'une limite à la longévité humaine ne pouvait donc être davantage qu'une simple hypothèse. Et pourtant, il se trouve que celle-ci a non seulement perduré, mais elle s'est même renforcée : comme nous l'avons déjà mentionné, pour la plupart des biologistes, la longévité d'une espèce est aujourd'hui considérée comme une caractéristique stable, constante.

Cependant, plusieurs résultats expérimentaux récents (principalement établis depuis le début des années 1990) semblent contredire cette hypothèse. En biologie du vieillissement, la découverte de lignées spécifiques, chez certains animaux modèles (nématode, drosophile, souris), dont la durée de vie a pu être sensiblement augmentée (par rapport aux animaux contrôles), pousse aujourd'hui un certain nombre de chercheurs à parler de « plasticité » ou de « malléabilité » du vieillissement et de la longévité.

Du point de vue démographique, sur la question de la durée de vie *humaine* plus spécifiquement, des données récentes viennent également questionner cette hypothèse. Par exemple, en 2000, des chercheurs ont montré qu'en Suède, la durée de vie augmentait continuellement depuis 1990³. Par ailleurs, d'autres équipes ont fourni la preuve d'un déclin de mortalité aux âges les plus avancés⁴.

La question mérite donc d'être posée : y a-t-il, ou n'y a-t-il pas, de limite à la longévité d'une espèce ? à la longévité humaine ? En règle générale, la durée de vie d'un organisme est-elle biologiquement déterminée ?

¹ Fries, J. F. (1980). Aging, natural death, and the compression of morbidity. *The New England journal of medicine*.

² Olshansky, S. J., Carnes, B. A., & Cassel, C. (1990). In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity. *Science*, 250(4981), 634-640.

³ Wilmoth, J. R., Deegan, L. J., Lundström, H., & Horiuchi, S. (2000). Increase of maximum life-span in Sweden, 1861-1999. *Science*, 289(5488), 2366-2368. Cité par Dong et al. in : Dong, X., Milholland, B., & Vijg, J. (2016). Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*, 538(7624), 257-259.

⁴ Barbi, E., Lagona, F., Marsili, M., Vaupel, J. W., & Wachter, K. W. (2018). The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science*, 360(6396), 1459-1461.

La réponse à cette question n'a rien d'évident. À nouveau, notons que, la plupart du temps, c'est bien l'hypothèse plus spécifique d'une limite à la longévité *humaine* qui est, véritablement, au centre des préoccupations des chercheurs. Or, celle-ci fait débat ; comme le formulent Singh et al. :

« *La question de savoir si la durée de vie maximale a déjà atteint son potentiel évolutif chez l'homme fait l'objet d'un vif débat.* »¹

Entre 2016 et 2017, cette hypothèse a même fait l'objet d'une vive controverse, après la publication de l'article de Dong et al. intitulé « Evidence for a limit to human lifespan »². Dans cet article, les chercheurs s'appuient sur des données démographiques mondiales pour montrer :

- d'une part, que l'âge auquel la longévité s'est le plus améliorée semble avoir atteint un plateau autour de l'année 1980 ; l'augmentation progressive de la durée de vie humaine pourrait donc bien avoir une limite.
- d'autre part, que l'âge annuel maximum de décès déclaré dans le monde a, certes, augmenté jusqu'aux années 1990, mais que, de même, celui-ci semble avoir atteint un plateau aux alentours de 1995 (ce qui correspond, à peu de chose près, à l'année de la mort de Jeanne Calment, décédée en 1997).

Pour Dong et al., de tels résultats sont la preuve de l'existence d'une limite à la longévité humaine :

« *Nos résultats suggèrent fortement que la durée de vie humaine maximale est fixe et soumise à des contraintes naturelles.* »³

Plusieurs équipes de recherche ont répondu à cet article en formulant des critiques à plusieurs niveaux⁴.

En particulier, Rozing, Kirkwood et Westendorp⁵ reprochent à ces auteurs :

- d'une part, d'avoir commis une erreur statistique de base en utilisant le même *dataset* à deux reprises : une première fois pour formuler l'hypothèse d'un changement de tendance dans l'évolution de la longévité humaine autour de 1995 (augmentation puis déclin) ; une seconde fois pour tester cette hypothèse. Il s'agit ici d'une critique essentiellement méthodologique qui ne remet pas en cause la légitimité du débat, mais qui interroge les arguments utilisés par les auteurs pour soutenir leur point de vue.
- d'autre part, de n'avoir pas su prendre en compte les résultats les plus récents de la biologie du vieillissement (en particulier, ceux que nous avons évoqués ci-dessus⁶), qui, selon eux, ne permettent pas de confirmer avec certitude l'hypothèse d'une limite fixe à la longévité humaine

¹ Singh, P. P., et al. (2019), *op.cit.*, p.215

² Dong, X., Milholland, B., & Vijg, J. (2016). Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*, 538(7624), 257-259.

³ *Ibid.*

⁴ D'où l'émergence d'un « conflit » scientifique qui peut être qualifié de « controverse »

⁵ Rozing, M. P., Kirkwood, T. B., & Westendorp, R. G. (2017). Is there evidence for a limit to human lifespan?. *Nature*, 546(7660), E11-E12.

⁶ Voir *supra*.

maximale. Rozing et al. ajoutent par ailleurs que, si l'augmentation continue de l'espérance de vie humaine, observée au cours des dernières décennies, n'était certes pas prévue, elle fournit néanmoins des preuves d'une *malléabilité* du vieillissement humain, qui serait plus importante qu'on ne la pensait à l'origine.

Mais ce qui nous intéresse ici (dans le cadre de notre présentation de la biologie du vieillissement) n'est pas tant de savoir s'il existe, ou non, une limite à la longévité maximale d'une espèce (ni même à la longévité humaine, en particulier), que d'en comprendre la (ou les) interprétation(s) biologique(s) sous-jacente(s), susceptible(s) d'être formulée(s) par les chercheurs.

En ce sens, le dernier paragraphe de l'article de Dong et al. est particulièrement intéressant, puisque les auteurs y posent explicitement la question : *quelles pourraient être, s'interrogent-ils, les causes biologiques de l'existence d'une limite à la durée de vie humaine ?*

Immédiatement, Dong et al. reconnaissent et rappellent qu'il n'est plus possible d'invoquer simplement l'idée d'un vieillissement (et donc d'une durée de vie) qui serait strictement « programmé(e) » par l'organisme¹. Mais comment justifier, alors, de l'existence d'une limite à la longévité maximale d'une espèce ?

La réponse de Dong et al. est intéressante : pour ces auteurs, cette « limite naturelle » doit être considérée et interprétée comme « un sous-produit involontaire² de programmes génétiques fixes » intervenant plutôt en début de vie :

« Ce qui semble être une « limite naturelle » est un sous-produit involontaire de programmes génétiques fixes pour les premiers événements de la vie, tels que le développement, la croissance et la reproduction. »³

Or, nous retrouvons ici deux grandes idées récurrentes en biologie du vieillissement – en tout cas, sur son versant évolutionniste :

- premièrement, l'idée selon laquelle le vieillissement n'aurait été sélectionné qu'en tant que « sous-produit » (*byproduct*) de phénomènes dont on comprend qu'ils soient favorisés par la sélection naturelle (croissance, reproduction, etc.) ;
- deuxièmement et par conséquent, l'idée selon laquelle la longévité naturelle d'une espèce serait très étroitement liée au bon déroulement de tels phénomènes – et ainsi, que vouloir agir sur le vieillissement

¹ C'est un point que nous avons déjà évoqué dans le postulat précédent, voir *supra*.

² La formulation est maladroite : en parlant de « sous-produit *involontaire* », nous pourrions sous-entendre l'existence d'une intention, pourtant absente de notre compréhension des phénomènes biologiques, en particulier depuis les travaux de Darwin. Ici, les auteurs formulent simplement l'hypothèse que la durée de vie humaine maximale n'est pas *elle-même* soumise à la sélection naturelle ; c'est la sélection d'autres « programmes génétiques » qui justifierait le vieillissement de nos organismes et qui limiterait – quoiqu'indirectement – la durée de la vie humaine.

³ Dong, X., Milholland, B., & Vijg, J. (2016), *op.cit.*

et la longévité d'un organisme aurait très certainement un impact sur sa croissance et sur ses capacités reproductives.

Or, ce deuxième aspect nous amène tout naturellement au postulat théorique suivant.

2.3.3 L'hypothèse de l'existence d'un lien entre longévité et reproduction

L'hypothèse d'une relation – et même d'un « trade-off »¹ – entre reproduction et longévité est loin de faire consensus parmi les chercheurs.

Il est vrai que certains auteurs l'exposent comme s'il s'agissait d'une évidence. Ainsi, pour Maklakov et Immler, cette hypothèse est même au fondement de la théorie évolutionniste du vieillissement :

*« Le compromis [trade-off] entre la survie et la reproduction est le fondement [bedrock] de la théorie évolutionniste du vieillissement. »*²

De même, pour Travers et al., l'existence d'un « trade-off » entre reproduction et longévité est « reconnue depuis longtemps » comme une caractéristique de la vie d'un organisme ; pour ces auteurs, il s'agit de résultats « bien établis » :

*"Le compromis entre la survie et la reproduction est reconnu depuis longtemps comme une caractéristique importante des trajectoires d'histoire de vie, et il est bien établi que la reproduction réduit la durée de vie chez de nombreuses espèces."*³

Plus sobrement, Hugo Aguilaniu se contente de reconnaître que le lien entre un allongement de la durée de vie et une diminution de la fécondité peut être observé dans de nombreuses espèces :

*« [...] le lien entre l'allongement de la durée de vie et une plus faible fécondité est largement observé le long de l'arbre de la vie. »*⁴

Pour d'autres auteurs cependant, il s'agit d'un vrai sujet de controverse⁵. Parmi les chercheurs avec qui nous avons eu l'occasion d'échanger, pendant notre terrain d'observation et/ou par la suite, en entretien,

¹ La notion de « trade-off » est un terme sur lequel nous reviendrons : voir *infra*, Partie II, section 2.7.

² Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016). The expensive germline and the evolution of ageing. *Current Biology*, 26(13), R577-R586. Ici : abstract.

³ Travers, L. M., Garcia-Gonzalez, F., & Simmons, L. W. (2015). Live fast die young life history in females: evolutionary trade-off between early life mating and lifespan in female *Drosophila melanogaster*. *Scientific Reports*, 5, 15469.

⁴ Aguilaniu, H. (2015). The mysterious relationship between reproduction and longevity. In *Worm* (Vol. 4, No. 2, p. e1020276). Taylor & Francis.

⁵ À nouveau, au sens où l'entend Cyril Lemieux : Lemieux, C. (2007), *op.cit.*

certains se sont montrés très critiques¹. De même, dans son article de 2015, H. Aguilaniu évoque « des discussions animées² sur la nature de la relation entre reproduction et longévité ».

Par ailleurs, et plus récemment, un certain nombre de biologistes ont même remis en question l'hypothèse plus générale de l'existence de « trade-offs » de natures diverses qui seraient associés au processus de vieillissement. Pour Cohen et al., « il est temps » de réviser cette hypothèse :

« Il est temps de revisiter l'hypothèse généralement admise selon laquelle les compromis entre survie et reproduction constituent la force clé qui structure aussi bien une grande partie des variations de l'histoire de la vie d'un organisme, que l'évolution des taux de vieillissement. »³

L'existence d'une telle controverse s'explique en majeure partie par l'incohérence générale des résultats expérimentaux, même les plus récents, publiés à ce sujet, qui alternativement confirment ou infirment l'hypothèse d'un « trade-off » entre reproduction et longévité.

Ainsi, si H. Aguilaniu souligne que celle-ci « a été documentée chez de nombreuses espèces », il reconnaît immédiatement qu'une telle relation n'est cependant « pas toujours observée ».

De même, Maklakov et Immler, en 2016, constatent qu'il existe une très grande quantité d'articles publiés à l'appui de cette hypothèse, tout en reconnaissant que certaines publications, parmi les plus récentes, remettent en question « l'omniprésence d'un compromis énergétique entre reproduction et longévité » :

« Un nombre considérable d'articles fournissent des preuves empiriques à la théorie du soma disponible, en utilisant à la fois des populations de laboratoire et des populations évoluant dans leur habitat naturel. Cependant, ces dernières années, nous avons pu constater une augmentation du nombre d'études provenant de divers domaines [...] qui interrogent l'omniprésence d'un compromis énergétique entre reproduction et longévité. »⁴

Par exemple, ces mêmes auteurs rappellent qu'il est aujourd'hui relativement courant, en biologie contemporaine, de considérer que l'augmentation de l'espérance de vie et la réduction de la fécondité sont deux phénomènes qui peuvent être découplés :

« L'idée que [...] l'augmentation de la durée de vie et la réduction de la fécondité peuvent être découplées est aujourd'hui relativement courante [relatively mainstream] dans la biologie contemporaine. »⁵

¹ De très nombreuses données (souvent non publiées) semblent en effet contredire l'hypothèse d'un « trade-off » entre reproduction et longévité chez la drosophile.

² En anglais : « *heated discussions* »

³ Cohen, A. A., Coste, C. F., Li, X. Y., Bourg, S., & Pavard, S. (2020). Are trade-offs really the key drivers of ageing and life span?. *Functional Ecology*, 34(1), 153-166.

⁴ Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R577

⁵ *Ibid.*, p.R579

En particulier, certaines techniques de restriction calorique permettent désormais de prolonger la durée de vie d'individus pourtant stériles et/ou non reproducteurs ; c'est le cas par exemple chez certaines lignées de drosophiles. Maklakov et Immler notent ainsi :

« Une restriction calorique « classique » prolonge la durée de vie chez la *D. melanogaster* stérile. »¹

Étonnamment, nous retrouvons la même réserve et la même ambivalence dans l'article précédemment cité de Travers et al. – dont les résultats vont pourtant bien dans le sens d'un « trade-off » puisqu'ils formulent les conclusions suivantes :

« Nos résultats montrent qu'il existe un compromis génétique [genetic trade-off] entre l'accouplement au début de la vie [early-life mating] et la durée de vie. »

« Les femelles ayant une propension génétique à s'accoupler plusieurs fois vivent moins longtemps. »²

En effet, Travers et al. ne se contentent pas de citer les études de Robinson et al.³ – qui soutiennent bien l'existence d'un « trade-off » entre le succès annuel de la reproduction des mâles et la longévité des moutons de Soay (*a trade-off between annual breeding success and longevity in males*) – ou de Charmantier et al.⁴ – qui observent un « trade-off » entre l'âge à la première reproduction et l'âge à la dernière reproduction des femelles chez une variété de cygnes sauvages ; ces auteurs font aussi référence à un article de Bérubé et al.⁵ qui ne relèvent, quant à eux, aucun compromis entre la reproduction précoce et la durée de vie des femelles dans deux populations sauvages de mouflons d'Amérique :

« Cependant, Bérubé et al. n'ont trouvé aucun trade-off entre la longévité des femelles et leur taux de reproduction en début de vie [early life reproduction] dans deux populations sauvages de mouflons d'Amérique (*Ovis canadensis*). »⁶

Nous pourrions enfin citer l'article de Lemaître et al. de 2015⁷, dans lequel les auteurs examinent une compilation de 26 études ayant toutes explicitement recherché l'existence d'un ou plusieurs « trade-

¹ *Ibid.*, p.R581

² Travers, L. M., et al. (2015), *op.cit.*

³ Robinson, M. R., Pilkington, J. G., Clutton-Brock, T. H., Pemberton, J. M. & Kruuk, L. E. (2006) Live fast, die young: trade-offs between fitness components and sexually antagonistic selection on weaponry in Soay sheep. *Evolution* 60, 2168–2181. Cité par Travers, L. M., et al. (2015), *op.cit.*

⁴ Charmantier, A., Perrins, C., McCleery, R. H. & Sheldon, B. C. (2006) Quantitative genetics of age at reproduction in wild swans: support for antagonistic pleiotropy models of senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 6587–6592. Cité par Travers, L. M., et al. (2015), *op.cit.*

⁵ Bérubé, C. H., Festa-Bianchet, M. & Jorgenson, J. T. (1999) Individual differences, longevity, and reproductive senescence in Bighorn ewes. *Ecology* 80, 2555–2565. Cité par Travers, L. M., et al. (2015), *op.cit.*

⁶ Travers, L. M., et al. (2015), *op.cit.*

⁷ À nuancer cependant : l'article de Lemaître et al. questionne l'existence de « trade-offs » énergétiques de manière très générale ; contrairement aux autres articles, il n'est pas question pour eux de se focaliser sur le lien

off(s) » énergétique(s) chez des populations de 24 espèces différentes de vertébrés sauvages. Or, sur ces 26 études, cinq d'entre elles ne font état d'aucune donnée statistiquement significative qui permette de soutenir l'existence de tels « trade-offs » :

« Cinq études parmi celles que nous avons examinées n'ont apporté aucune preuve statistique de l'existence de compromis entre le début et la fin de la vie [early-late life trade-offs]. »¹

Au-delà de l'incohérence de cet ensemble de résultats expérimentaux, certes nombreux mais néanmoins contradictoires, retenons que les chercheurs n'ont pu identifier, à ce jour, aucun gène ni aucune molécule qui permette de prouver, avec certitude, l'existence d'un lien entre reproduction et longévité. C'est le constat que formule H. Aguilaniu qui, bien qu'il reconnaisse l'existence de potentiels candidats (gènes ou molécules, par exemple FGF21), n'hésite pas à écrire :

« Il n'a été démontré l'existence d'aucun gène ni d'aucune molécule permettant clairement de relier les deux traits. »²

Cependant, certaines voies de signalisation (*pathways*) ou certains mécanismes sont aujourd'hui particulièrement scrutés. Souvent, l'objectif visé est de parvenir à identifier un mécanisme ou un « coût énergétique » *intermédiaire*, qui soit à la fois associé à la régulation de la durée de vie, d'une part, et impliqué dans le fonctionnement du système reproducteur, d'autre part – et qui permette ainsi, *in fine*, de lier les deux phénomènes entre eux. C'est ce que montrent les deux exemples suivants :

- H. Aguilaniu, dans son article de 2015, s'appuie sur une étude de 2014 de Thondamal et al.³ qui explore le rôle joué par la voie de signalisation des stéroïdes (*steroid signaling pathway*). De récentes publications ont en effet montré, d'une part, que cette voie était impliquée dans la régulation de la reproduction ; d'autre part, que celle-ci était activée lorsque l'organisme se trouvait en situation de restriction calorique, et que cette activation jouait vraisemblablement un rôle dans l'extension de la durée de vie par restriction calorique.

Puisqu'étroitement associée aux deux phénomènes, la voie de signalisation des stéroïdes pourrait permettre d'expliquer le lien entre reproduction et longévité. C'est en tout cas l'hypothèse formulée par H. Aguilaniu dans son article : selon lui, la voie de signalisation des

entre reproduction et longévité. Nous avons cependant choisi de l'inclure puisque, dans les faits, de tels « trade-offs » sont presque toujours associés à l'hypothèse d'un tel lien.

¹ Lemaître, J. F., Berger, V., Bonenfant, C., Douhard, M., Gamelon, M., Plard, F., & Gaillard, J. M. (2015). Early-late life trade-offs and the evolution of ageing in the wild. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1806), 20150209. Ici, p.5

² Aguilaniu, H. (2015), *op.cit.*

³ Thondamal M, Witting M, Schmitt-Kopplin P, Aguilaniu H. (2014) Steroid hormone signalling links reproduction to lifespan in dietary-restricted *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun* 2014; 5:4879; PMID:25209682; <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5879>.

stéroïdes permettrait de lier l'activité de la lignée germinale à l'allongement de la durée de vie, *a minima* dans le cas particulier où celui-ci serait associé à une situation de restriction alimentaire :

« *La voie de signalisation des stéroïdes relie la lignée germinale à une extension de la durée de vie qui serait médiée par la restriction calorique.* »¹

Cependant, de nombreuses incertitudes et interrogations demeurent : il reste par exemple à identifier précisément, au niveau moléculaire, les différents composants impliqués dans la régulation.

- D'après l'article de Maklakov et Immler, c'est l'entretien [*maintenance*] – c'est-à-dire la conservation et la réparation éventuelle – des cellules de la lignée germinale qui pourrait expliquer le lien entre longévité et reproduction. Pour ces auteurs en effet, le coût énergétique associé à l'entretien des cellules germinales pourrait constituer le « coût manquant » nécessaire à l'extension de la durée de vie :

« *La réduction de la maintenance de la lignée germinale peut constituer le "coût manquant" permettant l'allongement de la durée de vie.* »²

Selon eux, une réduction de ce coût permettrait à l'organisme de réaliser une triple économie d'énergie – énergie qui pourrait alors être réallouée au maintien du « soma » (*i.e.* de l'organisme en tant que tel, en dehors de ses cellules germinales) et à l'allongement de sa durée de vie :

« *Puisque les animaux soumis à une restriction calorique réduisent le nombre de leurs cellules germinales, ils peuvent bénéficier d'une triple économie d'énergie : une réduction de la production de gamètes (ovules ou spermatozoïdes), une réduction des dommages directs causés aux cellules et aux tissus qui doivent ensuite être réparés, et enfin une réduction du coût de l'entretien [*maintenance*] de la lignée germinale".*³

Cependant, comme pour l'hypothèse évoquée par H. Aguilaniu, l'identification d'un gène ou d'une molécule (qui serait, dans ce cas, directement impliqué(e) dans le maintien des cellules de la lignée germinale, ainsi que dans les phénomènes de reproduction et de longévité) semble aujourd'hui indispensable pour pouvoir confirmer ou infirmer définitivement cette hypothèse.

¹ Aguilaniu, H. (2015), *op.cit.*

² Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R578

³ *Ibid.*, p.R582

Dans l'ensemble donc, retenons que l'idée d'un lien (*et a fortiori*, d'un « trade-off ») entre reproduction et longévité reste aujourd'hui un postulat *théorique*, de l'ordre de l'hypothèse, qu'il faudrait pouvoir étayer d'arguments irréfutables. Mais puisqu'elle n'est pas sous-tendue par des résultats expérimentaux, d'où vient-elle ? D'où vient l'idée selon laquelle reproduction et longévité seraient deux phénomènes intimement liés ?

En règle générale, l'hypothèse d'un lien entre reproduction et longévité fait directement écho à la « théorie du soma disponible » proposée par T. Kirkwood en 1977, que nous avons déjà évoquée¹ et qui s'appuie sur une vision énergétique, assez globale, de l'organisme.

Rappelons que selon cette théorie, tout organisme disposerait d'une quantité limitée d'énergie, qu'il pourrait choisir d'allouer, soit à sa croissance et à sa reproduction, soit à l'entretien (conservation et réparation) de son « soma ». Ainsi, une activité plus importante du système reproducteur et des fonctions reproductrices (qu'il s'agisse de l'entretien des cellules de la lignée germinale, de la production de gamètes, ou encore de la reproduction en tant que telle) engendrerait nécessairement une diminution de la durée de vie ; à l'inverse, une extension de la longévité ne serait possible qu'au prix d'une diminution des capacités reproductives.

Qu'elle soit formulée explicitement ou qu'elle reste très implicite, c'est bien l'idée que l'on retrouve dans la plupart des articles qui s'appuient sur l'existence d'un lien entre reproduction et longévité et que nous avons analysés. Parmi eux, Maklakov et Immler constatent :

« L'explication générale de cette réponse somatique est que la réduction de la reproduction libère des ressources utilisables pour la survie. »²

Mais alors, que faire ? Faut-il nécessairement déduire de l'incohérence des résultats expérimentaux que l'hypothèse de départ est elle-même erronée ? Sans trop rentrer dans le détail (car nous aurons l'occasion d'y revenir lorsque nous analyserons plus en détails la notion de « trade-off »³), mentionnons simplement deux pistes de réflexion :

Premièrement : peut-être cette hypothèse est-elle simplement trop générale ? Peut-être n'est-il pas correct de parler de *la* relation entre reproduction et longévité, ou d'*une* unique « trade-off » énergétique entre les deux phénomènes ? Il est probable en effet que cette idée unique recouvre plusieurs réalités. Ainsi, pour Maklakov et Immler, qui s'appuient pourtant bien sur la « théorie du soma disponible », l'allocation préférentielle des ressources énergétiques à la conservation du soma pourrait moduler

¹ Voir Partie I, section 1.2.2

² Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.* Ici, abstract.

³ Voir Partie II, section 2.7

préférentiellement l'un ou l'autre (ou même l'ensemble) des traits suivants : fécondité totale, calendrier de la reproduction, qualité de la descendance :

« *Le détournement des ressources au profit du soma est supposé affecter l'un ou l'ensemble des traits suivants : la fécondité totale [total fecundity], le moment de la fécondité [timing of fecundity] et la qualité de la progéniture [offspring quality].* »¹

De même, Travers et al. évoquent un compromis entre la durée de vie et l'effort reproductif, qui lui-même englobe la fécondité, certes, mais aussi la viabilité des œufs (*egg viability*) et la compétitivité des larves (*competitive larval viability*).²

Deuxièmement, il est probable que cette interrogation (celle de l'existence d'un lien entre longévité et reproduction) en masque en réalité une autre, qui nous toucherait plus particulièrement : celle de savoir, d'une part, s'il est possible de prolonger la durée de vie *humaine* spécifiquement – comme le formule H. Aguilaniu :

« *La question de savoir s'il existe une intervention permettant de prolonger la durée de vie qui serait conservée d'une espèce à l'autre est moins claire.* »³

- et, d'autre part, s'il est possible de le faire sans diminuer d'autant nos capacités reproductives. Renoncer à l'hypothèse d'un lien (plus ou moins direct) entre les deux phénomènes, c'est peut-être ouvrir la voie à un certain nombre d'interventions thérapeutiques – que la société actuelle n'est probablement (ou pas encore ?) prête à envisager.

2.3.4 Hypothèse d'un rôle central du stress oxydant (ou stress oxydatif)

Le quatrième et dernier postulat que nous aimerions présenter peut prendre divers aspects ; il est d'ailleurs mentionné sous plusieurs dénominations. Certains auteurs parlent de « théorie mitochondriale », de « théorie des radicaux libres », ou plus spécifiquement de « théorie du double agent » ; d'autres évoquent le phénomène d'« inflammaging » (phénomène d'inflammation chronique associé au vieillissement) ou, au niveau cellulaire, le phénomène d'hormèse ; d'autres enfin relèvent simplement le rôle (supposé ou démontré) du stress oxydant⁴ dans le processus de vieillissement.

¹ Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R582

² Travers, L. M., et al. (2015), *op.cit.*

³ Aguilaniu, H. (2015), *op.cit.*

⁴ On appelle stress oxydant (ou stress oxydatif, même s'il s'agit d'un anglicisme) un certain type d'agressions causées aux cellules de notre corps par des molécules dérivant de l'oxygène, qui sont désignées sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (en anglais : ROS pour *reactive oxygen species*). En situation normale (c'est-à-dire non pathologique), de telles molécules sont neutralisées par divers mécanismes de défense. Dans cette

Dans cette section, nous nous contenterons de montrer qu'en réalité, ces diverses dénominations sont reliées entre elles ; notre objectif sera de convaincre notre lecteur qu'elles renvoient toutes à un seul et unique postulat – et que celui-ci est simplement récurrent, voire fondamental, en biologie du vieillissement. En effet, au cœur de toutes les théories et de tous les phénomènes évoqués ci-dessus, on retrouve l'idée que le phénomène de stress oxydant (ou stress oxydatif) est étroitement lié au processus de vieillissement. Pour certains auteurs, il y joue même un rôle déterminant ; pour d'autres, plus modérés, il s'agit simplement d'un phénomène biologique qu'il peut être pertinent d'explorer.

Ainsi, pour Luo et al. par exemple :

*“Les dommages causés par le stress oxydatif sont une caractéristique importante du vieillissement.”*¹

López-Otín et al. quant à eux, dans leur article de 2013 intitulé « The hallmarks of aging »², qui énumère les principales caractéristiques du vieillissement, évoquent plus généralement un « dysfonctionnement mitochondrial »³, qui peut se traduire (mais pas uniquement) par une augmentation du phénomène de stress oxydatif et par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Notons tout d'abord que, généralement, ces différentes théories (théorie mitochondriale, théorie du double-agent, théorie de l'hormèse, etc.) s'inscrivent dans le cadre plus large de la théorie dite « des radicaux libres », qui fait partie des principales théories du vieillissement citées par Kunlin Jin⁴. Selon cette théorie, radicaux libres⁵ et superoxydes⁶ joueraient un rôle essentiel dans le processus de vieillissement : ils seraient responsables d'une accumulation de dommages irréversibles au niveau des

section, nous reviendrons plus en détail sur le rôle et l'importance relative du stress oxydant dans le processus de vieillissement.

¹ Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., & van Heemst, D. (2020). Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?. *Ageing research reviews*, 57, 100982. Voir « Highlights »

² López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

³ Les mitochondries font partie des principaux composants cellulaires. On en trouve dans la plupart des cellules eucaryotes, parfois en très grande quantité (jusqu'à 2000 mitochondries par cellule). Souvent décrites comme les « centrales énergétiques » des cellules, elles sont principalement responsables de la production d'ATP, une molécule énergétique indispensable à un très grand nombre de réactions du métabolisme. Notons également qu'elles possèdent leur propre génome (génome mitochondrial), dont l'origine est exclusivement maternelle. Sur les mitochondries, voir aussi Partie I, section 2.3.5. Un « dysfonctionnement mitochondrial » peut correspondre à plusieurs types de perturbations, énumérés par Lopez-Otin et al. : « mutations de l'ADNmt associées au vieillissement, réduction de la mitochondriogenèse, déstabilisation des complexes de la chaîne de transport d'électrons, dynamique ou un contrôle de qualité défectueux par la mitophagie ». Le plus souvent, un tel dysfonctionnement se traduit par une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

⁴ Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Ageing and disease*, 1(2), 72. Voir *supra*, Partie I, section 2.2

⁵ Un radical libre est un atome ou une molécule qui possède un seul électron non apparié dans sa couche externe.

⁶ Les superoxydes sont des espèces très réactives dérivées de l'oxygène, générées par la respiration. Elles sont créées lorsqu'une molécule d'oxygène piège un électron.

composants macromoléculaires de la cellule (acides nucléiques, lipides, sucres, protéines), puis plus généralement au niveau des organes, et contribueraient ainsi au phénomène de sénescence.

La plupart du temps cependant, parmi l'ensemble de ces espèces (radicaux libres, superoxydes), il est plus spécifiquement question des *espèces réactives de l'oxygène* (abrégées ROS pour *reactive oxygen species*). Les auteurs parlent alors volontiers de la « théorie des radicaux libres mitochondriaux » ou « théorie mitochondriale des radicaux libres » (“*mitochondrial free radical theory of aging*”), selon laquelle le processus de vieillissement serait principalement associé à une accumulation de dommages macromoléculaires spécifiquement causés par les ROS. Comme le formulent Siegfried Hekimi, Jérôme Lapointe et Yang Wen en 2011 :

« *La théorie du vieillissement par les radicaux libres mitochondriaux [mitochondrial free radical theory of aging] postule que le vieillissement soit causé par les dommages causés aux macromolécules par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales.* »¹

En effet, rappelons que les ROS sont des espèces très réactives produites *par les mitochondries* au cours de la respiration. C'est d'ailleurs pour cette raison que certains auteurs parlent d'une « théorie mitochondriale » du vieillissement ; la production et le rôle joué par les ROS dans le processus de vieillissement sont alors replacés dans le contexte plus général d'un dysfonctionnement mitochondrial² :

« *La théorie des radicaux libres mitochondriaux du vieillissement [mitochondrial free radical theory of aging] postule que le dysfonctionnement mitochondrial progressif qui se produit dans le cadre du processus vieillissement entraîne une production accrue de ROS, qui à son tour provoque une détérioration supplémentaire des mitochondries et des dommages cellulaires globaux.* »³

Notons également que, parmi ces auteurs, plusieurs d'entre eux soulignent bien que la production de ROS, en tant que telle, n'est pas problématique. Elle est même indispensable au bon fonctionnement des cellules, puisqu'elle fait partie intégrante du phénomène de respiration cellulaire. L'accumulation de dommages oxydatifs ne peut survenir que lorsque la concentration cellulaire en ROS est trop élevée pour permettre aux mitochondries et à la cellule de les neutraliser par l'utilisation d'antioxydants ; en résulte cette situation de déséquilibre à laquelle revoie l'expression de « stress oxydant » ou « stress oxydatif » :

« *Les dommages oxydatifs s'accumulent lorsque des niveaux élevés de ROS dépassent la capacité de la mitochondrie et de la cellule à neutraliser ces molécules hautement réactives*

¹ Hekimi, S., Lapointe, J., & Wen, Y. (2011). Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends in cell biology*, 21(10), 569-576.

² Voir *supra* notre note au sujet du « dysfonctionnement mitochondrial »

³ López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*

grâce aux antioxydants. Le résultat est un état connu sous le nom de stress oxydatif. Il a été démontré que l'accumulation de dommages oxydatifs sur les protéines, les lipides et l'ADN endommage directement et indirectement les structures intercellulaires (par exemple, les mitochondries). »¹

D'autres auteurs préfèrent cependant mettre l'accent sur l'existence de « fuites » mitochondriales chroniques (*mitochondrial leakage*). Pour ces auteurs également, le principal problème n'est pas la production de ROS en tant que telle : selon eux, le vieillissement serait causé par une faible quantité de radicaux libres qui, au cours de la respiration cellulaire, s'échapperaient continuellement (sous forme de « fuites »), et dégraderait progressivement l'intégrité cellulaire :

« Au cours du vieillissement, le stress oxydatif augmente insidieusement : en effet, des radicaux libres s'échappent continuellement au cours de la respiration mitochondriale et portent lentement atteinte à l'intégrité cellulaire. »²

Dans les deux cas, le rôle central du temps (essentiel, soit pour permettre aux concentrations de ROS d'échapper au contrôle cellulaire, soit pour permettre aux « fuites » mitochondriales d'avoir un véritable impact sur l'intégrité de la cellule) expliquerait que l'on observe une augmentation du phénomène de « stress oxydatif » au cours du vieillissement et, plus généralement, tout au long de la vie d'un individu. Il justifierait ainsi l'idée d'« inflammaging » - une notion qui, nous l'avons vu, désigne un phénomène d'inflammation chronique associé au vieillissement – qui serait causé par l'accumulation, continue et progressive, de ces ROS.

Souvent, l'hypothèse d'un rôle central du stress oxydatif est également associée au phénomène d'« hormèse ». En règle générale, en biologie, celui-ci renvoie à l'effet bénéfique associé à l'exposition, à faibles doses, à un ou plusieurs agents dont les effets sont au contraire toxiques, voire néfastes, à doses plus importantes. Ainsi pour Hood et al. :

« Un faible niveau d'exposition au facteur de stress est bénéfique ; un niveau élevé est nuisible. »³

Dans la plupart des cas, cet effet bénéfique à faible dose serait lié à une stimulation des défenses immunitaires.

¹ Hood, W. R., Zhang, Y., Mowry, A. V., Hyatt, H. W., & Kavazis, A. N. (2018). Life history trade-offs within the context of mitochondrial hormesis. *Integrative and comparative biology*, 58(3), 567-577.

² Lane, N. (2003). A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory. *Journal of Theoretical Biology*, 225(4), 531-540.

³ Hood, W. R. et al. (2018). *Op.cit.*, p.568

Ainsi, dans le contexte plus spécifique du fonctionnement des mitochondries, le phénomène dit d'« hormèse mitochondriale » se traduit par (1) une augmentation des performances mitochondriales en réponse à de faibles concentrations de ROS ; (2) une réduction de ces mêmes performances lorsque les concentrations de ROS atteignent des niveaux plus élevés. C'est aussi un constat que formulent Hood et al. qui décrivent :

« Une augmentation de la performance des mitochondries en réponse à de faibles niveaux de ROS ; une réduction de ces mêmes variables en réponse à des niveaux élevés de ROS. »¹

Souvent donc, nous retrouvons l'idée d'un équilibre (*trade-off*) à trouver entre une production de ROS qui reste inévitable (car associée à la respiration cellulaire) et même souhaitable à faible dose (car bénéfique au bon fonctionnement cellulaire), mais qui ne peut et ne doit pas être trop élevée – sous peine de causer d'irréversibles dommages aux diverses macromolécules contenues dans les cellules, et d'accélérer ainsi le processus de sénescence.

Ainsi, l'un des objectifs de l'article de Hood et al. est de pouvoir expliquer :

« [...] comment les ROS pourraient bénéficier aux performances cellulaires, tout en contribuant simultanément à une accumulation de dommages. De tels dommages auraient un impact différé sur le fonctionnement mitochondrial, susceptibles de réduire les performances mitochondriales futures et d'accélérer la sénescence. »²

Aussi ce quatrième postulat théorique peut-il être, dans une certaine mesure, rattaché au précédent. Car au-delà de cette notion et de cette idée de « trade-off » qui fait écho de l'un à l'autre, pour certains auteurs, le phénomène de reproduction serait lui-même associé à une augmentation de la production de ROS. Ainsi pour Hood et al. :

« En partant du principe que l'émission d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les mitochondries augmente en raison de la production accrue d'ATP, l'hypothèse d'un coût oxydatif associé à la reproduction permet d'établir un lien entre la demande énergétique élevée de la reproduction et l'accumulation de dommages causés par les ROS – dommages qui contribuent ensuite à une diminution des performances futures et à une réduction de la longévité. »³

Ainsi, l'hypothèse de l'existence d'un « trade-off » associé à la production des ROS serait directement liée à celle de l'existence d'un « trade-off » plus général, l'échelle de l'organisme – entre reproduction et longévité.

¹ *Ibid.*, p.568

² *Ibid.*, p.568

³ *Ibid.*, p.567

Jusqu'ici cependant, nous n'avons présenté que des considérations très théoriques. Que nous apportent les résultats expérimentaux les plus récents au sujet de ce quatrième postulat ? Viennent-ils confirmer – ou, au contraire, infirmer – l'hypothèse d'un rôle central du phénomène de stress oxydatif dans le processus de vieillissement ?

Si, d'après López-Otín, le rôle des ROS dans le processus de vieillissement est aujourd'hui soutenu par des nombreuses données expérimentales (« *Multiple data support a role for ROS in aging* »¹), il nous semble que la réalité ne soit pas aussi simple. López-Otín et al. eux-mêmes reconnaissent l'existence de résultats souvent contradictoires. Par exemple :

- Chez la levure et le nématode, une augmentation de la production de ROS pourrait être associée à une augmentation de la durée de vie (un constat qui s'explique peut-être par un phénomène d'hormèse)² ;
- Étonnamment, une augmentation de la capacité de production d'antioxydants (sensés neutraliser les ROS, et donc diminuer l'accumulation de dommages) ne conduit pas nécessairement à une augmentation de la durée de vie³ ;
- Certaines manipulation génétiques, mises au point chez la souris, permettant d'augmenter la production de ROS, n'ont pas suffi à accélérer le processus de vieillissement⁴ ;
- À l'inverse, d'autres manipulations génétiques, entraînant un dysfonctionnement des mitochondries mais sans augmenter la production de ROS, ont permis d'accélérer le processus de vieillissement chez la souris⁵.

¹ López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, p.1203

² Doonan, R., et al. (2008). Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev.* 22, 3236–3241; Mesquita, A., et al. (2010). Caloric restriction or catalase inactivation extends yeast chronological lifespan by inducing H₂O₂ and superoxide dismutase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 15123–15128; Van Raamsdonk, J.M., and Hekimi, S. (2009). Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase *sod-2* extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet.* 5, e1000361. Cités par López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, p.1203.

³ Pérez, V.I., et al. (2009). The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell* 8, 73–75. Cité par López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, p.1203.

⁴ Van Remmen, et al. (2003). Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. *Physiol. Genomics* 16, 29–37. ; Zhang, Y., et al. (2009). Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64, 1212–1220. Cités par López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, p.1203.

⁵ Edgar, D., et al. (2009). Random point mutations with major effects on protein-coding genes are the driving force behind premature aging in mtDNA mutator mice. *Cell Metab.* 10, 131–138 ; Hiona, A., et al. (2010). Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS ONE* 5, e11468; Kujoth, G.C., et al. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 309, 481–484; Trifunovic, A., et al. (2004). Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429, 417–423; Vermulst, M., et al. (2008). DNA deletions and clonal mutations drive premature aging in mitochondrial mutator mice. *Nat. Genet.* 40, 392–394. Cités par López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, p.1203.

Face à cet ensemble de résultats, en apparence contradictoires et/ou incompatibles avec les théories précédemment élaborées, nous avons pu identifier au moins deux positionnements théoriques :

D'une part, il est possible d'en déduire que ce n'est peut-être pas tant le rôle des ROS, et du stress oxydatif, que celui du fonctionnement des mitochondries, qui serait véritablement impliqué dans le phénomène de sénescence cellulaire et plus généralement dans le processus de vieillissement. C'est en tout cas l'idée que formulent explicitement López-Otín et al. lorsqu'ils rappellent que :

« Des mitochondries dysfonctionnelles peuvent contribuer au vieillissement indépendamment des ROS. »¹

D'autre part, il est également possible de justifier ces résultats en formulant de nouvelles théories, plus élaborées, et s'inspirant partiellement des précédentes. C'est le cas par exemple de Nick Lane qui expose, dans un article de 2003 que nous avons déjà cité², une théorie du vieillissement dite « théorie du double agent ».

Celle-ci reprend au moins trois théories du vieillissement préalables (théorie de la pléiotropie antagoniste, théorie du soma disponible, théorie dite « des radicaux libres ») ; elle en souligne les faiblesses respectives et tente ensuite de les concilier avec les résultats expérimentaux disponibles.

Son principal avantage est probablement celui d'expliquer (à nouveau, en termes de « trade-off ») le rôle du stress oxydatif et de l'inflammation, aussi bien dans le processus de vieillissement que dans l'apparition de maladies liées à l'âge :

« Cependant, une modulation de la réponse au stress conduit inévitablement à un compromis [tradeoff] entre la vulnérabilité de notre l'organisme à l'inflammation, d'une part, et aux maladies liées à l'âge, d'autre part. »³

Cette théorie permet également, entre autres choses, d'expliquer pourquoi l'utilisation d'antioxydants n'est pas une piste envisageable pour ralentir le processus de vieillissement.

Outre ces quelques hypothèses de travail, ces quelques postulats théoriques récurrents (hypothèse d'une composante génétique du vieillissement ; hypothèse d'une limite à la longévité maximale d'une espèce ; hypothèse de l'existence d'un « trade-off » entre longévité et reproduction ; hypothèse du rôle central du stress oxydatif dans le processus de vieillissement), il est certain que certaines théories, analogies et/ou pistes de recherche, sont aujourd'hui particulièrement explorées – et donc fructueuses. Il s'agit de

¹ López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, p.1203.

² Lane, N. (2003). *Op.cit.*

³ *Ibid.*, p.536

théories et de postulats que l'on retrouve ainsi de façon récurrente dans la littérature scientifique actuellement publiée dans ce domaine. Par exemple, le parallèle entre cancer et vieillissement (sur lequel nous reviendrons¹), de même que l'analogie entre le processus de vieillissement et l'évolution de certaines maladies neurodégénératives, sont aujourd'hui au cœur de nombreux projets de recherche. Au-delà de l'intérêt strictement scientifique et de la pertinence de ces théories et de ces postulats, un examen particulièrement approfondi peut être également lié à des composantes sociales (financements, enjeux politiques, etc.) qui dépassent très largement le cadre de notre analyse. Celle-ci, rappelons-le, restera centrée sur *le contenu des discours* véhiculés par la biologie du vieillissement, c'est-à-dire : les principales théories, les caractéristiques et les concepts-clés du domaine.

Par ailleurs, rappelons qu'il ne nous a jamais paru indispensable, ni pertinent, ni même seulement possible (dans le cadre de ce travail de thèse de philosophie) de présenter dans le détail et de façon exhaustive la totalité des postulats théoriques de la biologie contemporaine du vieillissement. Plus modestement, notre objectif était de permettre à notre lecteur de se familiariser avec ce domaine de recherche particulièrement complexe. Pour ce faire, il nous paraissait essentiel, non seulement d'en présenter les principales théories, mais aussi de revenir sur les hypothèses de travail les plus récurrentes, les plus évoquées, les plus prometteuses à défaut d'être les plus fécondes – pour avoir ainsi une idée plus claire des pistes de recherche *concrètes* les plus explorées actuellement, et donc, des « rails intellectuels » (selon l'expression de Ludwik Fleck²) les plus susceptibles d'être empruntés.

C'est avec ce même objectif qu'à ce stade de notre travail, et pour compléter notre présentation de la biologie contemporaine du vieillissement, il nous semble important de montrer que certaines zones, certains « endroits », ou certaines « entités » de l'organisme vieillissant sont aujourd'hui particulièrement examiné(e)s par les chercheurs – parmi eux : télomères, mitochondries, microbiote intestinal, sang, épigénome.

2.3.5 Quelques entités du corps particulièrement scrutées

Il est intéressant de constater, en effet, qu'en biologie du vieillissement, ce sont quelques « endroits », quelques « entités » de l'organisme qui font l'objet d'une attention toute particulière : télomères, mitochondries, microbiote intestinal, épigénome, sang. Sans trop rentrer dans le détail des mécanismes biologiques sous-jacents, nous nous proposons de rappeler, dans chaque cas, de quoi il s'agit plus exactement, ainsi que leur rôle (supposé ou démontré) dans le processus de vieillissement.

¹ Voir *infra*, Partie II, section 1.2

² Voir *supra*, Partie I, section 2.1

Les télomères

Les télomères sont les extrémités des chromosomes des cellules eucaryotes. Ils sont constitués de séquences répétitives de l'ADN (chez l'homme : TTAGGG), a priori non codantes et qui permettent de protéger, non seulement les extrémités chromosomiques (en prévenant, en particulier, la fusion inter-chromosomique), mais surtout l'intégrité de l'information génétique, dans son ensemble.

Le rôle des télomères dans le processus de vieillissement est généralement associé au phénomène d'*attrition télomérique* qui peut être résumé de la façon suivante. À chaque division cellulaire, et donc à chaque réplication de l'ADN, l'ADN polymérase ne duplique pas la totalité de ces séquences : elle omet quelques dizaines de nucléotides. Ce défaut récurrent de réplication engendre un raccourcissement progressif (une « attrition ») des télomères. Or, le phénomène d'attrition est surtout observé dans le cadre du vieillissement « normal » de nombreuses espèces de mammifères, tels que l'homme ou la souris. En outre, il est souvent associé à l'existence d'une limite à la prolifération cellulaire (appelée limite de Hayflick), et directement lié à l'état dit de « sénescence cellulaire » : au bout d'un certain nombre de divisions, les cellules (dont les télomères ont raccourci et atteint une taille critique) cessent de se diviser et entrent en sénescence :

« L'attrition/épuiement des télomères [telomere exhaustion] explique la capacité de prolifération limitée de certains types de cellules cultivées in vitro, désignée sous le nom de sénescence réplivative [replicative senescence]. »¹

Plus généralement, les télomères sont considérés comme une région chromosomique particulièrement sensible à la détérioration liée à l'âge. López-Otín et al. soulignent que des dommages causés à l'ADN au niveau des télomères sont relativement difficiles à réparer et particulièrement efficaces pour induire la sénescence et/ou l'apoptose :

« En raison de leur capacité limitée à pouvoir être réparées, les lésions de l'ADN au niveau des télomères sont particulièrement persistantes [persistent] et donc très efficaces pour induire la sénescence et/ou l'apoptose. »²

Par ailleurs, des manipulations génétiques réalisées chez divers animaux modèles ont permis de montrer l'existence de liens supposés causaux entre l'attrition des télomères, la sénescence cellulaire et le vieillissement global de l'organisme : par exemple, la durée de vie de certaines souris, dont les télomères

¹ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217, p.1198

² *Ibid.*, p.1198

ont été artificiellement raccourcis (respectivement rallongés), a été significativement diminuée (respectivement augmentée) par rapport aux souris contrôles¹.

Les mitochondries

Les mitochondries font partie des principaux organites (ou organelles) cellulaires. Elles sont parfois qualifiées de « centrales énergétiques » des cellules, car responsables de la production de l'essentiel de l'ATP cellulaire (molécule-clé du fonctionnement énergétique de la cellule et impliquée dans un très grand nombre de réactions du métabolisme). Notons qu'une cellule peut contenir jusqu'à 2000 mitochondries, mais que ce nombre varie énormément selon l'espèce, le tissu et le type cellulaire considérés (par exemple, un érythrocyte ne contient aucune mitochondrie, tandis qu'une cellule musculaire peut en contenir près de 2000). En outre, il est intéressant de rappeler que les mitochondries possèdent leur propre génome (appelé génome mitochondrial), uniquement hérité de la mère, dont nous verrons qu'il est également susceptible de jouer un rôle dans le processus de vieillissement.

L'hypothèse d'un rôle central des mitochondries dans le processus de vieillissement a été formulée pour la première fois il y a plus de 40 ans². L'existence d'un lien entre dysfonctionnement mitochondrial et processus global de vieillissement est donc soupçonné depuis longtemps, mais le détail des mécanismes sous-jacents est encore relativement méconnu.

Néanmoins, il semble que les mitochondries participent au processus de vieillissement de plusieurs manières, et à plusieurs niveaux. Nous avons déjà évoqué le rôle des espèces réactives de l'oxygène (ROS), dont l'importance varie d'un auteur à l'autre, d'une théorie à une autre. Par exemple, selon la « théorie mitochondriale du vieillissement », que nous avons déjà évoquée, un dysfonctionnement mitochondrial progressif, tout au long de la vie, conduirait à une augmentation de la production de ROS, qui engendrerait à son tour une détérioration de l'intégrité et de la biogenèse mitochondriales. D'autres auteurs préfèrent évoquer des « fuites » permanentes de radicaux libres associées au fonctionnement « normal » des mitochondries, qui finissent par atteindre un seuil critique au-delà duquel les mécanismes cellulaires ne parviennent plus à les neutraliser.

Dans l'ensemble, de nombreuses données soutiennent l'hypothèse d'un rôle de la production de ROS dans le processus de vieillissement ; cependant, nous avons mentionné plus haut certaines données expérimentales récentes qui questionnent leur importance réelle³.

¹ Voir López-Otín, C., et al. (2013), *op.cit.*, pour les références de ces différentes études.

² Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017). Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell metabolism*, 25(1), 57-71.

³ Voir *supra*.

Aussi, pour certains auteurs, s'il est presque certain que les mitochondries sont impliquées dans le processus de vieillissement, cette implication n'est pas nécessairement liée à la production de ROS. Par exemple, Kauppila et al. préfèrent s'en tenir au constat suivant :

« De multiples preuves expérimentales obtenues aussi bien chez des organismes modèles que chez l'homme ont montré qu'une altération du fonctionnement des mitochondries pouvait contribuer aux phénotypes de certaines maladies liées à l'âge et au processus de vieillissement. »¹

En particulier, certaines déficiences du fonctionnement mitochondrial peuvent affecter la signalisation apoptotique, ou encore perturber la signalisation cellulaire. D'autres auteurs préfèrent souligner le rôle de l'accumulation de mutations au niveau de l'ADN mitochondrial, suite à des erreurs de réplication causées par l'ADN polymérase mitochondriale.

« Contrairement à la théorie initiale, qui privilégiait les dommages oxydatifs comme cause des mutations de l'ADN mitochondrial [mtDNA], il existe aujourd'hui des données solides indiquant que la plupart des mutations de l'ADN mitochondrial des mammifères ont pour origine des erreurs de réplication commises par l'ADN polymérase mitochondriale [mtDNA polymerase]. »²

Enfin, si le fait qu'un dysfonctionnement mitochondrial peut accélérer le vieillissement chez les mammifères semble relativement bien démontré, il n'est pas certain qu'une amélioration de la bioénergétique mitochondriale entraîne pour autant un allongement significatif de leur durée de vie. À nouveau, nous citons Lopez-Otin et al. qui écrivent :

« Le dysfonctionnement mitochondrial peut accélérer le vieillissement chez les mammifères, mais il est moins évident que l'amélioration de la fonction mitochondriale, par exemple par le biais de la mitohormèse [mitohormesis], puisse prolonger la durée de vie chez les mammifères. »³

Le microbiote

On appelle microbiote intestinal (ou flore intestinale) l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes) qui peuplent le tube digestif des animaux (principalement l'intestin grêle et le colon). Chez l'homme, il est constitué de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, soit environ 10 fois plus que de cellules qui composent notre corps. Notons qu'il est aujourd'hui relativement

¹ Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017), *op.cit.*, p.57

² *Ibid.*, p.57

³ López-Otín, C. et al. (2013), *op.cit.*, p.1204

difficile à étudier et à analyser, puisque la plupart des bactéries du microbiote intestinal ne peuvent être cultivées *in vitro*¹.

D'après O'Toole et Jeffery², les altérations du microbiote intestinal sont relativement bien décrites par la littérature moderne : avec l'âge, la composition, la diversité et les caractéristiques fonctionnelles du microbiote intestinal évoluent. Ainsi, le microbiote intestinal des personnes âgées diffère sensiblement de celui des individus plus jeunes, mais ce changement est progressif, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de « seuil chronologique » clairement identifié, à partir duquel le microbiote serait radicalement différent. Plus encore, il semblerait que le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans le processus de vieillissement de l'hôte. Entre autres choses, il pourrait moduler certains changements liés au vieillissement du système immunitaire, ainsi qu'au développement de la sarcopénie. Par ailleurs, du fait de l'existence de liens étroits entre le cerveau et les intestins (on parle souvent du « gut-brain axis »), le microbiote intestinal pourrait également influencer l'évolution et la détérioration éventuelle des fonctions cognitives :

« Le microbiote [intestinal] peut influencer les modifications liées à l'âge de l'immunité innée, de la sarcopénie, ou encore des fonctions cognitives, qui sont toutes des aspects de la fragilité. »³

Souvent, le rôle du microbiote intestinal dans le processus de vieillissement n'est évoqué qu'implicitement. De nombreux auteurs préfèrent parler d'une dérégulation de la détection de nutriments (“*deregulated nutrient-sensing*”) qui est l'une des caractéristiques (*hallmarks*) du vieillissement que mentionnent López-Otín et al. dans leur article de 2013⁴. Cette dérégulation explique, en partie pourquoi une restriction calorique pourrait permettre de moduler la durée de vie et/ou la durée de vie en bonne santé chez de nombreuses espèces. La plupart des auteurs évoquent un rôle central de la voie de signalisation insuline / IGF1, mais également des voies mTOR, AMPK ou encore des sirtuines.

Enfin, notons que l'hypothèse d'un rôle essentiel du microbiote dans le processus de vieillissement est souvent liée à des perspectives interventionnistes : pour de nombreux auteurs, la mise au point d'interventions ciblées sur le microbiote intestinal pourrait constituer une stratégie anti-âge prometteuse.

L'épigénome

¹ Voir le site de l'Inserm : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale> (consulté le 29/09/2020)

² O'Toole, P. W., & Jeffery, I. B. (2015). Gut microbiota and aging. *Science*, 350(6265), 1214-1215.

³ *Ibid.*, p.1214

⁴ López-Otín, C. et al. (2013), *op.cit.*

On parle d'épigénome pour désigner l'état épigénétique d'une cellule donnée. Pour rappel en effet, si la même information génétique est contenue dans l'ensemble des cellules de notre organisme, son expression et son utilisation diffèrent d'une cellule à l'autre (c'est ce qui explique, entre autres, qu'il puisse exister différents « types » cellulaires malgré une information génétique identique et commune). Ainsi, selon une définition disponible sur le site de l'INSERM, « l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires »¹.

Il existe aujourd'hui de multiples preuves expérimentales de l'existence de modifications épigénétiques associées au vieillissement². Très souvent, il est question d'une altération des profils de méthylation de l'ADN, que certains auteurs expliquent par une forme de « relâchement » du contrôle épigénétique liée à l'âge. Ainsi, Angela Brooks-Wilson constate que :

*« Les profils de méthylation changent avec l'âge. »*³

Elle ajoute immédiatement :

*« Des études sur la méthylation de l'ADN renforcent l'idée que le vieillissement serait associé à un relâchement du contrôle épigénétique. »*⁴

Par ailleurs, différentes équipes de recherche ont montré que le processus de vieillissement s'accompagnait souvent d'une modification post-traductionnelle des histones, d'un remodelage de la chromatine, ou encore d'un dysfonctionnement progressif des mécanismes de la transcription :

*« Le vieillissement est associé à une augmentation du bruit transcriptionnel, ainsi qu'à une production et à une maturation aberrantes de plusieurs ARNm. »*⁵

En outre, des manipulations épigénétiques ont conduit au développement de syndromes progéroides chez plusieurs organismes modèles.

Enfin, il est intéressant de souligner que, contrairement aux mutations de l'ADN ou à la dégradation de tissus ou d'organes, les modifications épigénétiques sont – au moins en théorie – réversibles : elles sont donc une piste intéressante pour la mise au point de solutions anti-âge efficaces.

¹ Voir le site de l'Inserm : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique> (consulté le 29 septembre 2020)

² À nouveau, nous renvoyons notre lecteur à l'article de López-Otín, C. et al. (2013), *op.cit.* pour les références exactes de plusieurs de telles études.

³ Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human genetics*, 132(12), 1323-1338, p.1333

⁴ *Ibid.*, p.1333

⁵ López-Otín, C. et al. (2013), *op.cit.*, p.1199

Le sang

Aux quatre « endroits » de l'organisme particulièrement scrutés par les chercheurs en biologie du vieillissement que nous venons d'évoquer, nous pourrions en ajouter un cinquième : le sang. Il nous semble en effet que de nombreuses et diverses équipes de recherche travaillent aujourd'hui à la mise en évidence de « biomarqueurs » associés au vieillissement et/ou à la longévité.

Sans trop rentrer dans le détail, un biomarqueur est une molécule biologique, qui peut être contenue dans le sang, les fluides ou les tissus organiques, et qui signale un fonctionnement anormal de l'organisme, une condition particulière ou une maladie. Ce n'est donc pas tant du sang dont il est ici question, que des substances qu'il contient ou qu'il est susceptible de contenir au fur et à mesure que l'individu vieillit.

Dans la plupart des cas, il s'agit de travailler à grande échelle, c'est-à-dire de rechercher un très grand nombre de « biomarqueurs » potentiels, d'explorer de très nombreuses pistes à la fois (et donc, de manipuler de très grandes masses de données) avec l'espoir de mettre en évidence une (ou un petit nombre de) molécule(s) associé(e)s à un ou plusieurs phénotype(s) particulier(s) : individu fragile, individu en fin de vie, vieillissement accéléré, etc¹.

*

En résumé, nous avons relevé au moins cinq « entités » (zones de l'organisme, composants cellulaires ou organes à part entière) particulièrement scrutées par les chercheurs, en biologie du vieillissement. Pourquoi de telles entités sont-elles l'objet d'un intérêt particulier ? Au-delà des principaux fondements scientifiques qui justifient indéniablement, et en grande partie, l'intérêt des chercheurs – et que nous venons de résumer, dans chaque cas – nous souhaitons formuler quelques hypothèses.

Premièrement, il est fort probable que certains éléments du corps vieillissant soient aujourd'hui particulièrement examinés pour de simples raisons techniques : facilité d'accès, possibilité d'intervention, etc. Par exemple, les prélèvements sanguins font aujourd'hui partie des gestes de routine, faciles et rapides à réaliser, qui ne nécessitent ni matériel spécifique, ni formation supplémentaire du personnel soignant.

Plus particulièrement, la focalisation des chercheurs sur certaines de ces différentes entités de l'organisme est parfois liée au développement de nouvelles techniques : en l'occurrence, de nouveaux outils permettant la manipulation de données massives (*big data*) peuvent grandement faciliter la recherche de « biomarqueurs » sanguins ou l'analyse de la composition du microbiote intestinal.

¹ À ce sujet, voir *infra*, Partie II, section 1.4.2

Deuxièmement, l'examen particulièrement minutieux de certaines de ces « entités » peut parfois être interprété comme le reflet du réinvestissement, même partiel, de « vieilles idées préscientifiques » (pour reprendre les termes de L. Fleck¹). Leur rôle (qu'il soit démontré ou simplement supposé) et leur importance relative dans le processus de vieillissement font alors écho à d'anciennes conceptions, voire à d'anciennes croyances associées au processus de vieillissement, qui auraient persisté au sein de la communauté scientifique.

Par exemple, il nous semble que l'hypothèse d'un rôle central du microbiote intestinal dans le processus de vieillissement, que l'on retrouve de façon récurrente en biologie contemporaine du vieillissement, pourrait être considérée, au moins dans une certaine mesure, comme le lointain écho des théories de Metchnikoff du début du XX^{ème} siècle. Celui-ci, rappelons-le, voyait dans le vieillissement une forme d'auto-intoxication de l'organisme par les micro-organismes contenus dans l'intestin (le microbiote, donc). Il prétendait d'ailleurs avoir retiré chirurgicalement le colon d'une femme, à qui cette opération aurait permis (en tout cas, selon ses dires) de vivre plus longtemps.

Enfin, troisièmement, dans certains cas, il est évident qu'il s'agit d'entités que nous pourrions (un peu vulgairement) qualifier d'entités « à la mode »², c'est-à-dire d'éléments de l'organisme ou de composants cellulaires examinés de façon récurrente par la biologie contemporaine (et pas exclusivement par la biologie du vieillissement), reflétant ainsi les plus grandes orientations et/ou préoccupations de la biologie actuelle.

Par exemple, de nombreux projets de recherche portent aujourd'hui sur le rôle du microbiote intestinal dans le fonctionnement de l'organisme³. Ainsi on retrouve, en biologie du vieillissement, l'hypothèse d'un lien entre microbiote intestinal et processus de vieillissement⁴.

Mais face à ce constat (*i.e.* celui de quelques « entités » ou zones de l'organisme vieillissant particulièrement scrutées, c'est-à-dire plus souvent examinées que d'autres, bien que leur rôle dans leur processus de vieillissement ne semble pas toujours aller de soi), nous nous devons d'adopter une posture un peu plus « critique ». C'est ce que nous proposerons dans la troisième partie de ce travail de thèse⁵. Nous montrerons alors que cette petite sélection de zones ou d'organes privilégiés par la recherche en biologie du vieillissement peut être considérée comme une preuve, parmi d'autres, que celle-ci reste finalement très anthropocentrée.

¹ Voir *supra*, Partie I, section 2.1

² Difficile de trouver une manière plus élégante d'exprimer ce dont nous avons voulu rendre compte (que nous explicitons immédiatement, dans la suite de la phrase). Nous avons tenté de traduire le terme anglais « trendy » qui signifie « tendance » ou « à la mode ».

³ Voir par exemple : Jandhyala, S. M., et al. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787.

⁴ Voir par exemple : Clark, R. I., & Walker, D. W. (2018). Role of gut microbiota in aging-related health decline: insights from invertebrate models. *Cellular and molecular life sciences*, 75(1), 93-101.

⁵ Voir *infra*, Partie III. Nous prendrons soin, alors, de définir ce que nous entendons par ce terme de « critique ».

Nous pourrions en profiter pour revenir sur certaines de ces composantes sociales qui, rappelons-le, ne sont pas sans impact sur la recherche scientifique. Dans le cas présent, il semble que, dans les faits, ce sont surtout quelques gros laboratoires de recherche, quelques sources de financement qui dynamisent et surtout *orientent* une grande partie de la recherche menée dans ce domaine. Il serait alors intéressant de questionner l'impartialité de ces équipes et d'examiner les critères d'attribution de ces financements. Plus spécifiquement, nous pourrions nous interroger sur le positionnement de quelques-uns des « grands noms » du vieillissement, auteurs de très nombreux articles¹, dont le discours s'apparente parfois à une forme de militantisme.

Plus modestement, nous nous contenterons de formuler l'interrogation suivante : ce rôle de *leader* qu'adopte certains laboratoires, certaines équipes, certains auteurs, a-t-il réellement sa place au sein d'une discipline scientifique ? Loin de dynamiser la recherche en biologie du vieillissement, n'est-il pas au contraire un frein à l'émergence de nouvelles théories, à la formulation de nouvelles hypothèses, à la mise au point de stratégies expérimentales innovantes ?

Nous ne répondrons pas à ces interrogations qui, rappelons-le, dépassent le cadre de notre analyse. Ainsi, dans les deux sections qui vont suivre : d'une part, nous montrerons que, malgré les éléments susmentionnés, de nouveaux modèles de vieillissement biologique continuent d'émerger – nous introduirons et présenterons l'exemple du modèle de vieillissement en deux phases d'Hervé Tricoire et de Michael Rera ; d'autre part, nous prendrons soin de bien distinguer la biologie du vieillissement à proprement parler (académique) de certains courants (ou disciplines) alternatifs, et notamment de la médecine dite « anti-âge ».

Nous aurons ainsi dressé le portrait de cette discipline complexe et extrêmement diversifiée que l'on appelle la « biologie du vieillissement ».

2.4 Le modèle de Tricoire et Rera

Malgré cette structuration actuelle, relativement rigide ou contraignante, de la biologie du vieillissement – qui semble cristallisée autour de quelques théories prédominantes, de quelques postulats théoriques récurrents, de quelques zones ou composants de l'organisme particulièrement scrutés (et vraisemblablement, bien que cela dépasse le cadre de notre analyse de quelques laboratoires de recherche et de quelques chercheurs particulièrement influents) – notons bien que de nouvelles théories, de nouvelles approches, de nouveaux modèles de vieillissement continuent d'émerger.

¹ Nous pensons par exemple à Cynthia Kenyon, Carlos Lopez-Otin, Linda Partridge, Judith Campisi, etc.

Nous proposons ici d'en présenter un exemple : celui d'un modèle de vieillissement en deux phases proposé par Hervé Tricoire et Michael Rera, dont la formulation mathématique a été publiée pour la première fois dans un article de 2015¹.

Rappelons que c'est dans le laboratoire de recherche de Michael Rera que nous avons réalisé notre « terrain d'observation » au tout début de notre thèse, entre septembre et décembre 2018. Cependant, le choix de présenter ce modèle de vieillissement plutôt qu'un autre est loin d'être uniquement circonstanciel. En effet, nous montrerons que le modèle de Tricoire et Rera est un modèle de vieillissement original, qui se distingue d'autres modèles plus « classiques » par sa cinétique particulière : le vieillissement y est appréhendé comme un processus discontinu, en deux phases séparées par un phénomène de transition aussi soudain qu'irréversible. En plus d'être original, nous verrons qu'il est non seulement pertinent biologiquement, mais qu'il soulève aussi de nouvelles interrogations. Plus généralement, le modèle de vieillissement de Tricoire et Rera peut être considéré comme une nouvelle façon de comprendre et d'appréhender notre vieillissement et notre trajectoire de vie.

Nous nous proposons de travailler en deux temps :

Dans un premier temps, nous exposerons brièvement les principales données expérimentales sur lesquelles ce modèle s'appuie et à partir desquelles il a pu être élaboré. Nous présenterons alors le modèle proprement dit, c'est-à-dire la modélisation mathématique du vieillissement élaborée par Tricoire et Rera dans leur article de 2015.

Dans un second temps, nous tâcherons d'analyser ce modèle plus en détail. Nous montrerons successivement (i) la pertinence du modèle, (ii) son originalité (par rapport aux modèles précédents, mais aussi dans le contexte plus général de la biologie du vieillissement), (iii) l'intérêt d'un tel modèle pour la biologie du vieillissement contemporaine, et enfin brièvement (iv) les implications de ce modèle sur la perception du vieillissement par la biologie, et par la société.

2.4.1 Présentation du modèle

Le modèle de vieillissement de Tricoire et Rera s'appuie sur un certain nombre de résultats de la biologie expérimentale, et principalement sur le constat fait par ces auteurs d'une augmentation drastique, soudaine et irréversible de la perméabilité intestinale chez la drosophile en fin de vie².

¹ Tricoire, H., & Rera, M. (2015). A new, discontinuous 2 phases of aging model: Lessons from *Drosophila melanogaster*. *PloS one*, *10*(11), e0141920.

² Rera, M., Clark, R. I., & Walker, D. W. (2012). Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(52), 21528-21533.

Une telle augmentation peut être mise en évidence *in vivo* de la façon suivante : il suffit d'ajouter au milieu nutritif de populations de drosophiles un colorant alimentaire bleu, non toxique et a priori non absorbé par le tube digestif. Après ingestion du colorant, chez la plupart des individus, la coloration bleue reste strictement limitée au contenu de l'intestin. Cependant, pour un petit nombre d'entre eux, elle s'étend à l'ensemble de leur corps, indiquant que la paroi intestinale n'est plus suffisamment imperméable pour restreindre la circulation du colorant : on parle d'hyperperméabilité intestinale. Or, de façon intéressante, il s'agit toujours d'individus *en fin de vie*, puisque leur mort survient systématiquement dans les 2 ou 3 jours¹. De tels individus ont été baptisés « Smurf » (qui est le nom anglais pour « schtroumpf »).

Tricoire et Rera ont ensuite fait plusieurs constats, dont les plus importants sont probablement les suivants : d'une part, au sein d'une population « homogène » de drosophiles (*i.e.* : dont tous les individus sont nés au même moment) la proportion de « Smurfs » augmente linéairement avec le temps ; d'autre part, cette transition (passage de l'état « non-Smurf » à l'état « Smurf ») est observée chez tous les individus d'une population donnée de drosophiles et précède systématiquement la mort de l'animal : en d'autres termes, tous les individus meurent en phase « Smurf » (et uniquement en phase « Smurf »).

Ces résultats ont également permis d'élaborer une définition et une description du phénotype « Smurf » : outre son hyperperméabilité intestinale, un individu identifié « Smurf » présente toutes les grandes caractéristiques du vieillissement, telles qu'une augmentation significative de l'expression des peptides microbiens (AMP), une expression accrue des cibles FOXO, une diminution des réserves énergétiques (glycogène, triglycérides), ou encore une diminution de l'activité motrice spontanée.

Pour un individu donné, le passage de la phase « non-Smurf » à la phase « Smurf » est également associé à une augmentation spectaculaire de la probabilité de décès ; en outre, la durée de vie moyenne des individus « Smurf » est relativement constante, quel que soit leur âge chronologique.

À la lumière de ces résultats expérimentaux, Tricoire et Rera ont ensuite élaboré un modèle de vieillissement discontinu, en deux phases séparées par un phénomène de transition irréversible, associé à l'augmentation drastique de la perméabilité intestinale. Dans leur article de 2015, ils en ont exposé la formulation mathématique, qu'ils ont baptisé « 2PAC model » (pour *2 Phases of Aging mathematiCal model*)².

¹ Pour une durée de vie moyenne comprise entre 30 et 45 jours, selon les conditions expérimentales.

² Tricoire, H., & Rera, M. (2015), *op.cit.*

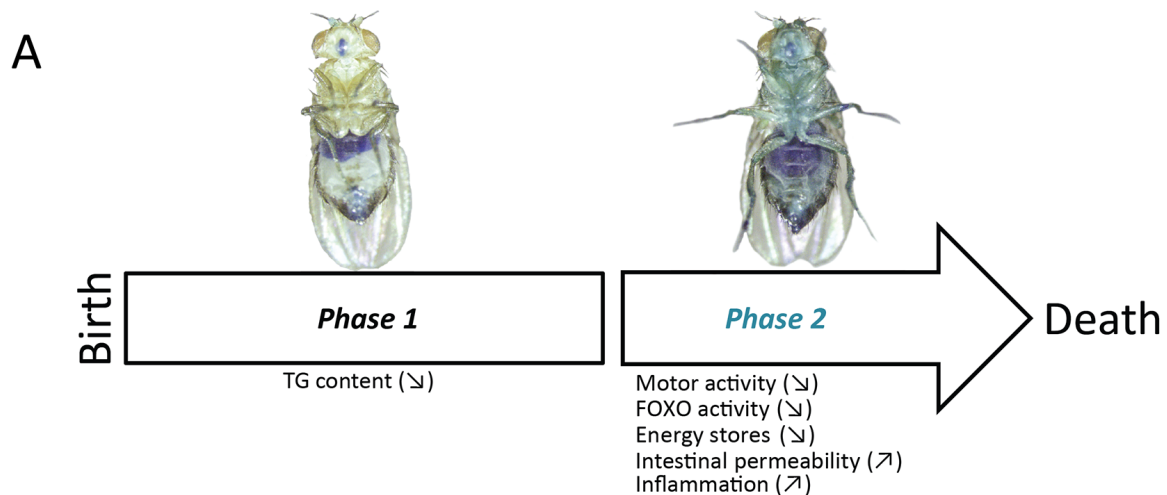


Figure 1 (tirée de Tricoire & Rera (2015)) – Un modèle de vieillissement en deux phases : une phase « non-Smurf » (phase 1) puis une phase « Smurf » (phase 2), caractérisée par une hyperperméabilité intestinale révélée grâce à l'ingestion par l'animal d'un colorant alimentaire bleu.

Dans ce modèle, pour une drosophile donnée, la première phase (phase « non-Smurf ») est caractérisée par une augmentation linéaire de la probabilité qu'a un organe au moins de dysfonctionner – en l'occurrence, le modèle est ici restreint au fonctionnement de l'intestin et cette probabilité correspond directement à la probabilité qu'a l'animal d'entrer en phase « Smurf » :

$$p = at + b$$

Où a et b sont deux réels fixés arbitrairement, dont la signification biologique sera examinée plus loin.

Pendant toute la seconde phase (phase « Smurf ») l'individu présente le phénotype « Smurf ». Cette seconde phase peut être modélisée par une courbe exponentielle décroissante, correspondant au taux de survie des drosophiles au sein d'une sous-population issue de la population initiale, composée exclusivement d'individus « Smurf » :

$$N_s = N e^{-kt}$$

Où N est le nombre d'individus « Smurfs » au temps initial (t_0), et k un réel fixé arbitrairement, dont la signification biologique sera examinée plus loin.

B

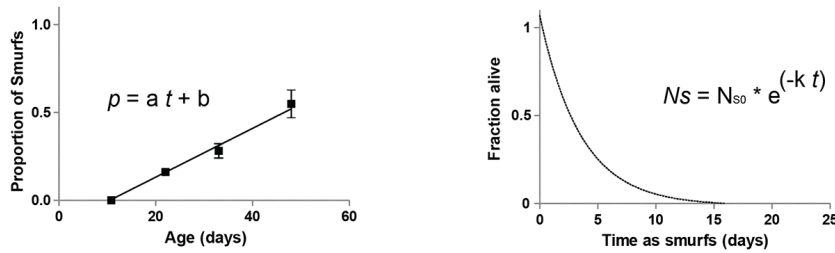


Figure 2 (tirée de Tricoire & Rera (2015)) – Chaque phase peut être décrite par une équation mathématique : une équation linéaire pour la phase « non-Smurf » ($p = at + b$) représentant la probabilité pour une drosophile donnée, d’entrer en phase « Smurf »; une exponentielle décroissante pour la phase « Smurf » ($N_s = N_{so} \exp(-kt)$) correspondant à la courbe de survie des individus « Smurf »

De ces deux équations, il est possible de déduire les équations de survie d’une population homogène de drosophiles (i.e. : dont tous les individus sont nés au même moment) – une population qui est donc, à partir d’un certain temps, composée à la fois d’individus « Smurf » et « non-Smurf ». Il est ainsi également possible de représenter les courbes de survie associées à ces équations :

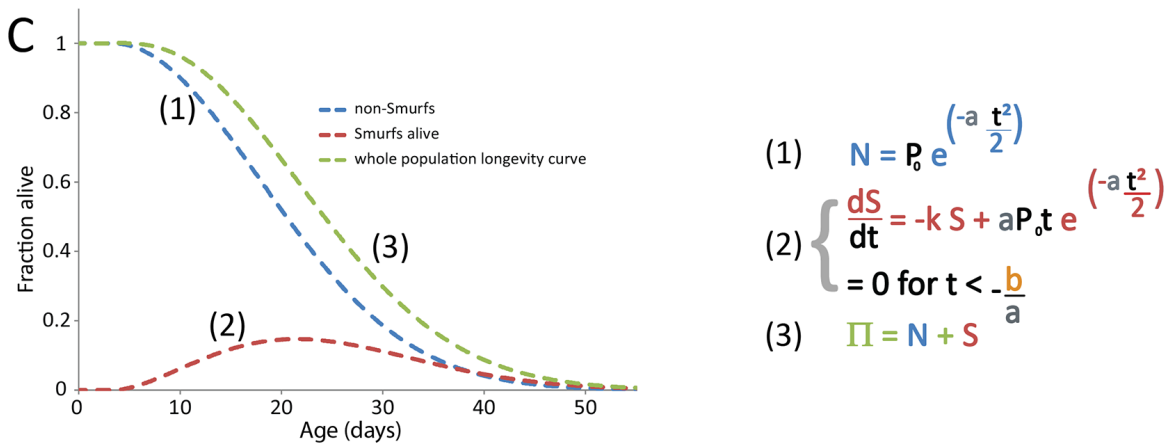


Figure 3 (tirée de Tricoire & Rera (2015)) – Courbes de longévité d’une population homogène de drosophiles. La courbe verte représente la population totale, composée d’individus « Smurf » (courbe rouge) et « non-Smurf » (courbe verte)

Les auteurs introduisent et définissent alors les trois paramètres (a , t_0 et k) qui suffisent à décrire l’ensemble du modèle. Ainsi, pour une population de drosophiles homogène donnée :

- a est le « taux d'échec journalier » (*daily failure rate*), qui correspond au taux d'apparition de « Smurfs » par unité de temps, dans cette population¹ ;
- $t_0 = -b/a$ est la « tolérance » (*tolerance*) de la population, c'est-à-dire l'âge auquel apparaissent les premiers individus « Smurf »² ;
- k est la « constante du taux de mortalité » (*death rate constant*) qui est une caractéristique de la longévité des individus en phase « Smurf »³.

2.4.2 Analyse du modèle

Fort de ces résultats expérimentaux, nous nous proposons à présent d'analyser plus en détails le modèle de Tricoire et Rera, et en particulier d'évaluer successivement : (1) sa pertinence ; (2) son originalité, par rapport aux modèles préexistants ; (3) son intérêt pour la biologie du vieillissement ; (4) ses implications sur la perception du vieillissement par la biologie et par la société.

Pertinence du modèle

Même s'il se distingue d'autres modélisations, peut-être plus « classiques », du phénomène de vieillissement, les auteurs (Hervé Tricoire et Michael Rera) soulignent la pertinence de leur modèle, aussi bien d'un point de vue mathématique que d'un point de vue biologique. Nous reprenons et retravaillons ici leurs principaux arguments.

Premièrement, ce modèle semble bien validé expérimentalement, puisqu'il reproduit très fidèlement les courbes de survie réalisées à partir de nombreuses populations de drosophiles. En outre, comme le soulignent ces mêmes auteurs, il est compatible avec un certain nombre d'observations expérimentales réalisées précédemment :

« Il est intéressant de noter que notre modélisation « 2PAC » est entièrement compatible avec les observations expérimentales qui lui sont antérieures »⁴

Deuxièmement, le modèle de Tricoire et Rera est également pertinent au niveau individuel, c'est-à-dire qu'il représente fidèlement la trajectoire de vie de *n'importe quel* individu issu d'une population de

¹ Il s'agit bien du même paramètre a utilisé dans la première équation ; ici, on se contente de lui donner une signification biologique.

² Ici, on définit un paramètre t_0 à partir des paramètres a et b de la première équation.

³ Ici, il s'agit bien du paramètre k de la deuxième équation, modélisant le taux de survie des drosophiles au sein d'une sous-population de la population initiale qui serait composée exclusivement d'individus « Smurfs »

⁴ Tricoire, H., & Rera, M. (2015), *op.cit.*

drosophiles donnée. En effet, nous avons vu que tous les individus, initialement « non-Smurf », meurent à l'état « Smurf » : ils expérimentent donc tous le phénomène de transition de la première à la seconde phase (phénomène associé à une augmentation de la perméabilité intestinale).

Troisièmement, le phénotype « Smurf » est lui-même, en tant que tel, biologiquement pertinent, et ce pour plusieurs raisons : nous avons vu qu'il était bien caractéristique d'un individu « en fin de vie », puisqu'on retrouve, chez un individu « Smurf », les principales caractéristiques (*hallmarks*) associées au vieillissement. En outre, les auteurs ont montré que deux individus « Smurf » partageaient bien plus de points communs qu'un individu « Smurf » avec un « non-Smurf » de même âge chronologique.

Quatrièmement, les paramètres a , t_0 , et k sont eux-mêmes biologiquement porteurs de sens. En effet, a correspond au taux d'apparition de « Smurfs » dans une population homogène, exprimé en « fraction additionnelle d'individus Smurfs par unité de temps » ; t_0 désigne le moment (le jour) où l'on observe les premiers individus Smurfs et caractérise donc la *tolérance* d'une population donnée à subir la transition d'une phase à l'autre ; enfin, k est le seul paramètre qui reflète la vitesse à laquelle meurent les individus entrés en phase « Smurf ».

Enfin, cinquièmement, ce modèle de vieillissement est vraisemblablement transposable et applicable à d'autres espèces : en 2016 en effet, Dambroise et al.¹ ont montré qu'il permettait de rendre compte du processus de vieillissement chez deux autres espèces de drosophiles au moins (*D. mojavensis*, *D. virilis*), ainsi que chez le nématode (*C. elegans*) et chez une espèce de vertébrés : le poisson-zèbre (*D. rerio*). Ainsi, le modèle en tant que tel ou, *a minima*, le constat d'une augmentation soudaine et irréversible de la perméabilité intestinale en fin de vie, pourraient être des caractéristiques *universelles*, donc conservées évolutivement, du processus de vieillissement.

Originalité du modèle

Avant de nous focaliser sur les aspects qui font son originalité, notons, d'une part, que le modèle de Michael Rera s'inscrit bien dans la lignée des théories fonctionnalistes du vieillissement, c'est-à-dire, rappelons-le, des théories qui cherchent à répondre à la question de savoir *comment* nous vieillissons². Dans ce contexte (*i.e.* celui de la biologie fonctionnaliste), il s'agit de mettre en évidence un ou plusieurs mécanismes physiologiques sous-jacents, associés au processus « normal » (c'est-à-dire non pathologique) de vieillissement. Rappelons également que la plupart de ces théories reposent, au moins

¹ Dambroise, E., Monnier, L., Ruisheng, L., Aguilaniu, H., Joly, J. S., Tricoire, H., & Rera, M. (2016). Two phases of aging separated by the Smurf transition as a public path to death. *Scientific reports*, 6(1), 1-7.

² Voir *supra*, Partie I, section 1.2

partiellement, sur l'hypothèse de l'existence d'un « programme » de vieillissement qui serait intrinsèquement lié au fonctionnement de l'organisme. Nous verrons ainsi en quel sens, et dans quelle mesure, l'idée d'un « programme » peut être associée au modèle de Tricoire et Rera.

Notons, d'autre part, que l'idée même de vouloir « modéliser » le vieillissement, à l'aide d'outils mathématiques, n'est pas originale en tant que telle. En effet, bien avant Tricoire et Rera, d'autres auteurs ont proposé des modélisations mathématiques du vieillissement, souvent associées à des équations relativement simples. Parmi ces modélisations, les plus connues sont probablement les suivantes :

- Le modèle de Gompertz, élaboré en 1825¹ : il repose sur l'hypothèse que le taux de mortalité instantané des individus adultes (au-delà de 30 ans) augmente de façon (quasi-)exponentielle avec l'âge. Mathématiquement, ceci se traduit par l'équation suivante :

$$m(x) = Me^{Gx}$$

Où m est le taux de mortalité à l'âge x , M une constante caractéristique de la population considérée, et G une constante associée à l'augmentation de la probabilité de décès avec l'âge.

- La loi de Makeham² : en 1860, Makeham complète le modèle de Gompertz en y ajoutant un paramètre A , qui rend compte du risque de mortalité lié aux conditions environnementales (risque de mortalité extérieur à l'individu)

$$m(x) = A + Me^{Gx}$$

- La loi de Weibull, introduite en 1951³ : initialement, elle devait permettre de décrire les défaillances techniques d'un système. Adaptée au cadre particulier de l'étude du vieillissement et de la mortalité, elle peut s'écrire de la façon suivante, où B et C sont deux nouveaux paramètres, avec $B > 0$ et $C > 1$:

$$m(x) = Bx^C$$

Dans l'ensemble donc, l'originalité du modèle de Tricoire et Rera ne tient ni à un dépassement éventuel de la distinction classique entre théories fonctionnalistes vs théories évolutionnistes du vieillissement, ni à l'élaboration d'une modélisation *mathématique* du vieillissement. Son originalité tient d'abord au

¹ Gompertz, B. (1825). XXIV. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. In a letter to Francis Baily, Esq. FRS &c. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, (115), 513-583.

² Makeham, W. M. (1860). On the law of mortality and the construction of annuity tables. *Journal of the Institute of Actuaries*, 8(6), 301-310.

³ Weibull, W. (1951). A statistical distribution function of wide applicability. *Journal of Applied Mechanics* 18: 293-297. *Statistical and Computational Analysis*, 291.

fait qu'il propose de décrire le vieillissement comme un processus *discontinu*, en deux phases, et caractérisé par une cinétique particulière : la deuxième de ces deux phases est exponentielle et semble faire suite à une « déflagration » majeure, un événement aussi soudain qu'irréversible, une forme de « rupture ».

L'hypothèse même de l'existence d'une telle rupture pourrait nous étonner. Pourtant d'autres formes de « ruptures », plus ou moins brutales, ont déjà été identifiées au cours de la vie de certains organismes. Chez l'être humain par exemple, et en particulier chez la femme, deux autres de ces « ruptures » biologiques sont directement liées aux capacités reproductives : puberté et ménopause. Or, de même que pour la transition « Smurf » observée chez la drosophile :

- Toutes deux sont vécues par l'ensemble des représentants de l'espèce, à condition toutefois d'être porteur de deux chromosomes X et de ne pas mourir trop prématurément ;
- Toutes deux font partie intégrante de la vie des individus ;
- Enfin, toutes deux ont un caractère « irréversible » (pas de retour en arrière possible).

Certes, le constat d'un déclin (plus ou moins brutal) de la fertilité en fin de vie est observé chez plusieurs espèces ; pourtant, il n'est pas certain qu'on puisse pour autant le considérer comme une « rupture » physiologique qui serait caractéristique du processus de vieillissement. Dambroise et al., en 2016¹, rappellent en effet que ce déclin, pourtant fréquemment considéré comme un exemple de « rupture biologique (ou physiologique) » par excellence, est en réalité plutôt limité, pour plusieurs raisons. Entre autres choses, cette baisse de fertilité en fin de vie, bien que fréquente, n'est certainement pas universelle (elle est absente chez de nombreuses espèces). En outre, même pour des espèces où elle est observable, la durée de la période d'infertilité n'est pas forcément corrélée à la durée de vie moyenne des individus de la population (ce n'est pas le cas chez le nématode, par exemple) – il est donc difficile de l'associer au processus de vieillissement et à la longévité :

« [...] il convient de souligner que le déclin de la fertilité, bien que très courant, n'est pas totalement universel chez les espèces. [...] Au moins chez les vers, la durée de la période de non-reproduction n'est pas corrélée à la durée de vie, à l'échelle de la population [...]. »²

Plusieurs questions se posent alors : est-il vraiment justifié de considérer la transition « Smurf » comme une « rupture » physiologique supplémentaire dans la vie d'un organisme ? Par contraste avec d'autres de ces « ruptures » (telles que le déclin de la fertilité en fin de vie), l'augmentation drastique de la perméabilité intestinale associée à la transition « Smurf » est-elle plus pertinente pour expliquer le processus de vieillissement ?

¹ Dambroise, E., et al. (2016), *op.cit.*

² *Ibid.*, p.6

C'est en tout cas la conclusion à laquelle aboutissent ces mêmes auteurs, qui mettent en avant tout ce que cette « rupture » a de particulier :

« Ces données laissent entendre que la perméabilité intestinale serait un marqueur de mort imminente plus puissant et plus robuste que le déclin de la fertilité. »¹

Mais le modèle de Tricoire et Rera est également original pour une seconde raison : il sous-tend l'idée qu'il existerait un « marqueur » de vieillissement et, *a fortiori*, un « marqueur » de mort imminente.

Ici la question se pose : prouver l'existence d'un tel « marqueur » - marqueur de vieillissement, de fin de vie, ou de mort imminente – n'est-il pas équivalent à démontrer l'existence d'un « programme » de vieillissement ?

En réalité, l'existence d'un tel « marqueur » permet simplement de supposer qu'il existe un processus de *décision* de mort (et pas forcément d'un « programme »), c'est-à-dire, concrètement, de supposer qu'à partir d'une certaine situation, d'un certain événement (qui constitue alors un point de non-retour), il se produit une succession d'étapes qui conduisent irrémédiablement, et dans un temps relativement bien déterminé, à la mort de l'organisme.

Enfin, l'originalité du modèle de Tricoire et Rera (par rapport aux modèles précédents) est également due à sa supposée conservation, d'une espèce à une autre, que nous avons déjà évoquée :

« La conservation évolutive de nombreux gènes, voies de signalisation et solutions thérapeutiques associés au vieillissement pourrait suggérer l'existence de phases discontinues du processus de vieillissement qui seraient également conservées entre les espèces. »²

Pour la majorité des espèces, celle-ci n'est à ce jour rien de plus qu'une hypothèse de recherche, qui reste donc évidemment à démontrer. C'est la démarche que proposent Dambroise et al., en 2016 : rappelons que leur article prouve la conservation du modèle chez deux autres espèces de drosophiles, chez le nématode et chez le poisson-zèbre³.

Mais puisque la transition « Smurf » semble conservée d'une espèce à une autre, pourquoi ne pas directement en déduire l'existence d'un « programme génétique » de vieillissement ? À nouveau la question se pose, d'autant que ce sont précisément les termes que l'on retrouve dans les articles de 2015 et 2016 précédemment évoqués :

« Nous formulons l'hypothèse que la transition hautement stéréotypée entre ces deux phases et, plus important encore, la phase 2 elle-même soient programmées. »⁴

¹ *Ibid.*, p.6. Nous renvoyons notre lecteur à la lecture de cet article pour l'examen des arguments avancés par les auteurs.

² Tricoire, H., & Rera, M. (2015), *op.cit.*, p.11

³ Dambroise, E., et al. (2016), *op.cit.*

⁴ Tricoire, H., & Rera, M. (2015), *op.cit.*, p.11

La réponse à une telle interrogation tient principalement au fait qu'en biologie, *conservé* ne veut pas nécessairement dire *programmé*. Ainsi, en réalité, il n'est pas certain que cette phase de transition – qui, certes, semble relativement bien conservée – soit un réel « programme », c'est-à-dire une *cause* dans le processus de vieillissement. Derrière la notion de « programme », on trouve l'idée d'un « programme génétique » - et ainsi l'idée que le vieillissement et la durée de vie elle-même seraient inscrits, gravés dans – et programmés (presque) exclusivement par nos gènes ; or un point de vue aussi radical a depuis longtemps été écarté. Cependant, il est possible et bien plus vraisemblable que puissent exister, d'une part, un certain nombre d'*états* physiologiques caractéristiques de la fin de vie et précédant la mort de l'individu ; d'autre part, un certain nombre de *phénomènes* physiologiques, probablement irréversibles, conduisant irrémédiablement à la mort.

L'une des questions les plus essentielles est peut-être la suivante : cette transition « Smurf » est-elle seulement un signe, ou bien véritablement une *cause* d'entrée dans une phase de fin de vie ?¹

À ce jour, il est clair que la transition « Smurf » n'est pas forcément une cause de vieillissement ou d'entrée en fin de vie ; mais peut-être est-elle la conséquence d'un phénomène qui, lui, serait bel et bien causal – phénomène qu'il faudrait alors déterminer.

Par ailleurs, puisque cette transition « Smurf » semble si bien conservée d'une espèce à l'autre, peut-être n'est-elle finalement pas si éloignée de *la cause* à proprement parler ? À nouveau, nous ne pouvons qu'espérer que cette transition soit étroitement liée à d'autres événements qui, eux, pourraient être qualifiés de véritable « cause ». Elle pourrait ainsi permettre l'identification d'une ou plusieurs étape(s) fondamentale(s), caractéristique(s) de la fin de vie, qui mériterai(en)t, quant à elle(s), d'être pleinement considérée(s)².

Intérêt du modèle

Globalement, l'intérêt du modèle de Tricoire et Rera, *pour la biologie contemporaine du vieillissement*, est multiple :

Très généralement, il est évident que le modèle de Tricoire et Rera, puisqu'il est à la fois original et pertinent, peut permettre de soulever de nouvelles problématiques, de formuler de nouvelles interrogations. En particulier, rappelons qu'aux questions de biologie fonctionnaliste (« Comment

¹ Nous retrouvons ici l'un des questionnements qui animent la biologie du vieillissement contemporaine (en l'occurrence : « Comment distinguer les causes du vieillissement de ses effets ? »). Voir *supra*, Partie I, section 1.2.3

² Nous remercions ici Michel Morange pour ses précieux éclairages sur ce point.

vieillissons-nous ? ») et évolutive (« Pourquoi vieillissons-nous ? ») viennent s'ajouter des interrogations de nature quelque peu différente, telles que :

- Dans une population donnée, *qui vieillit* ? (En d'autres termes : au sein d'une population, peut-on identifier différentes catégories, dont l'une serait celle des « individus en fin de vie » - l'équivalent des individus « Smurf » chez la drosophile)
- *À partir de quand* vieillissons-nous ? (En d'autres termes : quel rapport la transition « Smurf » entretient-elle avec le vieillissement finalement ? Vieillissons-nous dès la naissance ? Uniquement en phase « Smurf » ? Ni l'un ni l'autre ?)

Il nous semble incontestable que de telles questions puissent conduire, ou *a minima* contribuer, à la formulation de nouvelles hypothèses de recherche, ainsi qu'à l'élaboration de nouvelles stratégies expérimentales dans ce domaine.

En outre, il nous semble qu'un tel modèle peut constituer un nouveau cadre de recherche pour la biologie du vieillissement, de plusieurs manières et sous plusieurs aspects, sur un plan aussi bien théorique que pratique.

D'une part et d'un point de vue plutôt théorique, Hervé Tricoire et Michael Rera proposent de considérer leur modèle comme un point de départ, qu'il s'agira d'adapter progressivement à de nouvelles constatations expérimentales. Par exemple, il est possible, selon eux, que le processus de vieillissement soit en réalité composé, non pas d'une seule phase, relative à un seul organe (en l'occurrence : l'intestin), mais de plusieurs phases associées à plusieurs systèmes peut-être, ou à plusieurs organes. Mathématiquement, il suffirait alors de compléter le modèle déjà existant en y ajoutant les équations correspondant aux phases supplémentaires :

*« Le modèle 2PAC que nous avons mis en œuvre ici est basé sur notre interprétation de nos propres données expérimentales, qui mettent en évidence deux phases [de vieillissement] distinctes. Cependant, [ce modèle] peut être facilement prolongé/étendu en des modèles plus complexes, incluant un nombre de phases plus élevé [...] Nous pouvons imaginer que plusieurs événements consécutifs, caractérisés par des paramètres t_0 et k différents, puissent se produire au cours du vieillissement. »*¹

D'autre part, d'un point de vue plus « pratique », à elle seule, la définition des paramètres a , k et t_0 est intéressante. En effet, l'une des nombreuses difficultés auxquelles sont confrontés les biologistes du vieillissement est relative à la production et à la comparaison de leurs données et en particulier des courbes de longévité. À la fin de leur article, Tricoire et Rera proposent donc à l'ensemble des équipes de recherche travaillant sur le vieillissement chez la drosophile d'évaluer systématiquement ces trois paramètres, et de les prendre en compte dans la mise au point de stratégies expérimentales visant à

¹ Tricoire, H., & Rera, M. (2015), *op.cit.*, p.10

moduler la durée de vie. D'après eux, ceci devrait permettre de générer plus facilement un très grand nombre de données relativement « uniformes » permettant d'évaluer avec davantage de précision les impacts respectifs des composantes génétique et environnementale sur le processus de vieillissement :

« Nous proposons aux chercheurs qui s'intéressent à l'étude du vieillissement à partir de l'organisme modèle qu'est la drosophile, d'évaluer systématiquement les paramètres a , t_0 et k dans la conception de leurs études modulant la durée de vie – et ce, afin qu'il soit possible de générer un vaste ensemble de données reliant les traitements environnementaux et génétiques à l'ensemble des paramètres de ce modèle. »¹

*Quelques implications du modèle sur la perception du vieillissement par la biologie et par la société*²

Mais outre sa pertinence, son originalité et son intérêt certain pour la biologie du vieillissement, l'élaboration et l'utilisation d'un tel modèle est également susceptible d'avoir des implications sur la *perception* du phénomène de vieillissement, par la biologie certes, mais aussi par la société dans son ensemble.

Premièrement, nous avons souligné son originalité, par rapport aux modèles de vieillissement déjà existants : ainsi, il nous semble que le modèle de Tricoire et Rera peut être considéré comme une nouvelle façon de comprendre et d'appréhender le vieillissement. Selon les termes employés par les auteurs eux-mêmes, peut-être bien qu'en un sens, comprendre le vieillissement comme un phénomène en deux phases, et décrire la vie d'un organisme comme associée à deux phénotypes distincts, pourrait constituer un nouveau « paradigme » du domaine :

« Ce phénotype pourrait permettre de changer radicalement de paradigme dans l'étude du vieillissement. »³

Plutôt que d'utiliser la notion de « paradigme », qui est relativement connotée, nous pourrions nous contenter de montrer comment l'émergence d'un tel modèle peut permettre l'élaboration d'un nouveau « cadre théorique » ou « conceptuel » autour de la question du vieillissement, et d'en examiner les conséquences.

Chez l'homme en particulier, la mise en évidence de cette seconde phase et donc, d'une catégorie biologique qui regroupe les individus en fin de vie, soulève à elle seule de nombreuses questions éthiques et sociales – des questions qu'à ce stade de notre analyse, nous nous contenterons de formuler :

¹ *Ibid.*, p.10

² Nous reviendrons plus abondamment sur ces implications dans la troisième partie de notre travail. Il nous semblait toutefois important d'amorcer la réflexion ici.

³ Dambroise, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.15

- Est-il encore possible de qualifier de « pathologiques » certains traits caractéristiques de ce qui ne serait finalement qu'une phase « normale » de l'existence humaine ?
- Quel positionnement la médecine peut-elle adopter face aux représentants de cette seconde phase : peut-on encore envisager des « traitements » ? Peut-on, faut-il se contenter, par exemple, de soulager la douleur et/ou l'inconfort ? Faut-il se focaliser sur l'aspect préventif et mettre au point des stratégies pour repousser, le plus longtemps possible, le passage de cette transition « Smurf » ?

Deuxièmement, gardons à l'esprit le caractère essentiellement *prédictif* du modèle de Tricoire et Rera, qui est, à lui seul, susceptible d'avoir de nombreuses implications.

Le fait est que ce modèle, en plus de décrire le vieillissement de manière originale – *i.e.* comme un phénomène discontinu (en deux phases) – permet de *prédire la mort imminente d'un individu donné*. En effet, nous avons vu que la durée de vie des individus en phase « Smurf » était relativement constante ; en d'autres termes, une fois la transition « Smurf » passée, il est possible d'estimer l'espérance de vie « restante » d'un individu donné avec une grande précision (« grande », relativement à sa durée de vie totale).

Il apparaît alors essentiel – et même crucial, dans l'hypothèse où celui-ci puisse un jour être adapté et utilisé chez l'homme – de pouvoir évaluer, le plus en amont possible, les différentes implications éthiques et sociales de l'utilisation d'un tel modèle. Plus généralement, les enjeux éthiques et sociaux liés à une possibilité de prédiction et d'anticipation de mort imminente ont été travaillés dans le cadre d'une collaboration interdisciplinaire (dont nous avons fait partie) qui a finalement conduit à la publication d'un article en juillet 2020¹.

Troisièmement, et plus généralement, le modèle de Tricoire et Rera nous pousse à nous interroger sur *l'attitude* à adopter face au vieillissement et à la fin de vie, aussi bien d'un point de vue individuel qu'à l'échelle collective, au niveau de la société. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point².

En conclusion, et en dépit de notre constat d'une structuration de la biologie contemporaine du vieillissement autour de quelques postulats récurrents et d'un nombre, finalement relativement restreint, d'hypothèses de travail³, il nous semble que le modèle que proposent Tricoire et Rera est une preuve que de nouveaux modèles du vieillissement (et donc, de nouvelles conceptions du phénomène ?) peuvent continuer d'émerger. Nous pensons avoir montré que celui-ci, loin d'être purement hypothétique et/ou

¹ Gaille, M., et al. (2020). Ethical and social implications of approaching death prediction in humans-when the biology of ageing meets existential issues. *BMC Medical Ethics*, 21(1), 1-13.

² Voir *infra*, Partie III, section 1.4

³ Voir *supra*, Partie I, sections 2.2 et 2.3

spéculatif, semble au contraire à la fois pertinent, original, utile, et que ses implications éthiques et sociales méritent tout à fait d’être examinées. C’est ce que nous ferons dans la troisième partie de notre travail.

2.5 La place de la « médecine anti-âge »

Dans un dernier temps, et pour achever notre présentation de cette discipline scientifique complexe et variée que, tout au long de notre thèse, nous désignerons sous le terme de « biologie du vieillissement », nous souhaitons préciser un dernier point.

Il nous semble en effet indispensable de distinguer la biologie contemporaine du vieillissement de tous les autres domaines, disciplines ou courants qui s’intéressent également au vieillissement physiologique mais avec lesquels la biologie du vieillissement ne doit pas être confondue : bio-gérontologie, médecine anti-âge, biologie de la longévité, etc. Bien que nous y fassions régulièrement référence, ceux-ci ne constituent pas l’objet de notre étude.

Pour cette dernière section, nous proposons de nous focaliser sur l’exemple emblématique de la médecine dite « anti-âge »¹ qui s’est développée aux États-Unis depuis les années 1980. En effet, bien que celle-ci soit clairement distincte de la biologie du vieillissement *à proprement parler* (c’est-à-dire académique), elle est aujourd’hui l’un des principaux acteurs de la recherche sur le vieillissement. Pour de nombreuses raisons (que nous mentionnerons dans les pages qui vont suivre), elle est aussi la plus susceptible d’être confondue avec la biologie du vieillissement : il est donc indispensable d’en souligner les différences, afin de toujours les distinguer.

Nous exposerons dans un premier temps les différentes étapes grâce auxquelles cette « médecine anti-âge » américaine s’est progressivement constituée, en nous appuyant principalement sur l’article de C.E. Mykytyn de 2010² ; nous montrerons que le développement d’une véritable « médecine anti-âge » comme discipline indépendante n’a finalement été possible que par le biais d’une opposition frontale à la biologie du vieillissement « académique », plus « traditionnelle ».

Nous montrerons ensuite : d’une part, quels sont les liens entre ces deux domaines, quels sont leurs points communs éventuels et de quelle façon ils interagissent ; d’autre part, quelles sont leurs plus grandes différences et les principaux éléments qui les opposent, aussi bien d’un point de vue théorique que d’un point de vue pratique.

¹ En anglais : “*anti-ageing medicine*”

² Everts Mykytyn, C. (2010). A history of the future: the emergence of contemporary anti-ageing medicine. *Sociology of Health & Illness*, 32(2), 181-196.

Nous examinerons alors plus spécifiquement quelques-unes des critiques que les chercheurs relevant explicitement de la « biologie du vieillissement » peuvent formuler à l'égard de la médecine anti-âge. Ceci aura le mérite de nous aider à préciser encore davantage les contours de la recherche en « biologie du vieillissement », telle que nous l'entendons.

La constitution d'une « médecine anti-âge » aux États-Unis depuis la fin des années 1990

Dans un premier temps donc, nous allons retracer l'histoire du développement d'une « médecine anti-âge » aux États-Unis à la fin du XXème et au début du XXIème siècle, en nous appuyant principalement sur l'article de C.E. Mykytyn de 2010 intitulé « A history of the future: the emergence of contemporary anti-ageing medicine »¹.

Le choix de nous focaliser sur l'exemple américain n'est pas anodin :

Premièrement, il n'est probablement pas inutile de rappeler qu'historiquement, c'est d'abord aux États-Unis que la « médecine anti-âge » (au sens où on l'entend actuellement) s'est progressivement constituée. Aujourd'hui, celle-ci n'est évidemment pas restreinte au contexte nord-américain, mais c'est un endroit où elle dispose désormais d'un support concret et conséquent, associé à des institutions puissantes (en particulier depuis la création de l'American Academy of Anti-Ageing Medicine, ou A4M, en 1993) ainsi qu'à des financements très importants. Or, il est certain que ces différents éléments lui confèrent (bien qu'artificiellement, peut-être) une légitimité supérieure à celle dont elle peut disposer dans d'autres pays ou sur d'autres continents – en Europe par exemple.

Deuxièmement, l'exemple de la médecine anti-âge américaine est aussi intéressant car il n'est pas loin d'être caricatural. Par exemple, la A4M annonce explicitement un objectif qui dépasse de très loin l'idée d'une simple « lutte » contre le vieillissement : d'après son site internet, sa mission n'est autre que de « remodeler, redéfinir et restructurer le visage de la médecine » (« Reshaping, redefining, and restructuring the face of medicine »). En un sens donc, pour notre analyse, l'exemple américain peut fonctionner comme une sorte de « loupe grossissante » : en particulier, il permet de comprendre, voire d'anticiper, comment certains résultats de la biologie du vieillissement sont susceptibles d'être réinvestis, réinterprétés, réutilisés.

Enfin troisièmement, nous verrons qu'il existe depuis le début et encore aujourd'hui une opposition frontale (et même une « guerre » selon certains auteurs) entre les biogérontologues « classiques » qui

¹ *Ibid.*

s'estiment être les seuls chercheurs « légitimes » à travailler sur le vieillissement biologique et les partisans d'une médecine anti-âge dont le discours est souvent militant¹. Cette opposition est particulièrement vive aux États-Unis ; or, elle permet de mettre en lumière les caractéristiques de l'un et l'autre de ces deux domaines, leurs points communs mais aussi et surtout leurs différences – et ainsi, de mieux définir les contours de ce que l'on appelle la « biologie contemporaine du vieillissement ».

Dans son article de 2010 donc, Mykytyn retrace l'histoire de la naissance et du développement de la « médecine anti-âge » (ou anti-vieillesse) aux États-Unis, que nous allons reprendre dans les grandes lignes².

Celle-ci commence vers la fin des années 1980, alors que les premiers baby-boomers atteignent des âges de plus en plus avancés. Progressivement, le vieillissement de la population fait émerger de nouvelles problématiques.

D'après Mykytyn, la naissance de la « médecine anti-âge » proprement dite aux États-Unis est en général associée à la parution d'un article de Daniel Rudman dans le *New England Journal of Medicine*, en 1990³. Dans cet article, Rudman rend compte d'un essai clinique au cours lequel de l'hormone de croissance synthétique est administrée à douze hommes âgés. Au bout de six mois, les chercheurs disent constater une augmentation de la masse musculaire, une baisse de la masse adipeuse, et une augmentation de l'épaisseur de la peau chez ces douze individus. Bien que ces résultats aient été ensuite assez vivement contestés, et bien que l'article lui-même ait suscité de nombreuses critiques depuis sa parution⁴, il n'en reste pas moins une espèce de référence dans le champ de la médecine anti-vieillesse. L'American Academy of Anti-Ageing Medicine (A4M) l'interprète comme « une étape essentielle dans l'histoire de la clinique anti-âge »⁵. Il est vrai qu'avec cet article émerge l'idée qu'il est désormais possible pour la science d'intervenir dans le processus de vieillissement, pour éventuellement le ralentir, l'arrêter ou même l'inverser ; cette idée est au cœur des recherches et des interventions proposées par la « médecine anti-âge ».

¹ Pour l'ensemble de ce travail (sauf mention contraire), lorsque nous évoquons un discours « militant » ou bien, plus généralement, une forme de « militantisme », nous voulons souligner le positionnement particulier de certains auteurs – en l'occurrence, ici, des représentants de la médecine anti-âge. Ceux-ci, au lieu d'examiner des hypothèses rigoureusement formulées et de proposer des résultats scientifiques, semblent en effet suggérer (ou élaborer) des visions / conceptions / compréhensions du monde. Nous sommes donc loin, ici, d'une démarche que l'on pourrait qualifier de « scientifique ».

² Nous encourageons vivement notre lecteur à consulter directement l'article de Mykytyn, dont nous ne proposons ici qu'un bref résumé.

³ Rudman, D., Feller, A. G., Nagraj, H. S., Gergans, G. A., Lalitha, P. Y., Goldberg, A. F., ... & Mattson, D. E. (1990). Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New England Journal of Medicine*, 323(1), 1-6. Article cité 1917 fois le 3 décembre 2018.

⁴ Voir par exemple : Vance, M. L. (2003). Can growth hormone prevent aging?. *New England Journal of Medicine*, 348(9), 779-780.

⁵ En anglais : « an important milestone in the history of clinical anti-ageing ». A4M, 2002, cité par Mykytyn E.C., *op cit.* (nous reprenons).

Mykytyn distingue ensuite trois périodes principales associées au développement de la « médecine anti-âge » aux États-Unis.

La première période, qui s'étend de 1990 à 1995, voit l'émergence de la « médecine anti-âge » proprement dite, à la suite de la publication de l'article de Rudman.

Au début des années 1990 se développe en effet l'idée que le corps est certes faillible, mais qu'il est possible de le perfectionner, c'est-à-dire d'intervenir dans le cours de son évolution naturelle :

« Au XXe siècle, les sciences se focalisent sur nos capacités croissantes à contrôler, à gérer, à concevoir, à remodeler et à moduler les capacités vitales de l'être humain en tant que créature vivante. »¹

Ainsi, à cette époque, de plus en plus d'ouvrages à destination du grand public proposent diverses techniques pour étendre sa durée de vie, le plus souvent associées à un changement (plus ou moins radical) du mode de vie.

En parallèle, le début des années 1990 voit la naissance des premières structures et organisations de ce champ de recherche. En 1993 est créée l'American Academy of Anti-Ageing Medicine (A4M) par Ronald Klatz et Robert Goldman – une institution qui a joué (et qui joue encore aujourd'hui) un rôle considérable dans le développement de la recherche et de la médecine anti-âge, la définissant comme une « nouvelle spécialité médicale ».

Simultanément sont créées les premières entreprises de biotechnologies, qui proposent à leurs clients de l'hormone de croissance et divers produits nutraceutiques supposés avoir un effet spécifiquement « anti-âge ». Mykytyn souligne que si la plupart de ces entreprises ont finalement fait faillite, principalement parce qu'elles n'ont pas su mettre au point de stratégies ou de produits « anti-âge » à la hauteur de leurs promesses et de leurs espérances, elles ont néanmoins grandement contribué au développement de la « médecine anti-âge ».

Vers 1995 cependant, le développement de la « médecine anti-âge » fait face à de nouvelles problématiques : à ce moment en effet, les débats commencent à interroger, non plus la faisabilité des interventions « anti-âge » mais leur moralité.

Pendant la seconde période, de 1996 à 1999, la « médecine-âge » prend de l'ampleur et tente de s'imposer comme « nouveau paradigme » de la recherche sur le vieillissement

Cette croissance exponentielle s'explique par plusieurs facteurs :

- D'une part, Mykytyn rappelle que c'est en 1996 qu'est réalisé le clonage de la brebis Dolly : de très fortes espérances sont alors associées au développement des biotechnologies.

¹ Rose, N. (2006) *The Politics of Life Itself*. Princeton, NJ: Princeton University Press. Cité par Mykytyn E.C., *op cit.*, p.185

- D'autre part, l'explosion de l'utilisation d'internet, au même moment, aurait également joué un rôle considérable. Le site internet de la A4M est lancé la même année, offrant pour les partisans de la « médecine anti-âge » un espace relativement peu coûteux et bien adapté pour formuler espoirs et promesses, mais aussi pour questionner les fondements de l'approche plus « réservée » de la part de la biologie et la médecine dites « classiques » ou « traditionnelles ».

Les partisans de la A4M se positionnent ainsi en pionniers d'un secteur en expansion.

Au même moment sont créées de nouvelles entreprises de biotechnologies, telles que : Elixir Pharmaceuticals, Advanced Cell Technologies, Eukarion, Geron, Genentech.

En outre, la fin des années 1990 voit émerger un intérêt croissant de la part du grand public, qui se traduit par une augmentation du nombre de conférences proposées sur le sujet, et de publications d'articles dans des journaux divers.

La troisième période, qui couvre les années 2000 à 2008, semble, à première vue, caractérisée par une (relative) concrétisation des promesses et prédictions initialement formulées. L'engouement des scientifiques mais aussi du grand public pour le développement des biotechnologies se confirme et même se renforce avec le premier séquençage du génome humain, réalisé en 2003.

Mais le début des années 2000 est également associé à la formulation de nombreuses critiques vis-à-vis de la « médecine anti-âge », voire d'attaques directes de la part des « gérontologues » plus traditionnels. En 2002, le *Scientific American* publie une prise de position signée par 51 gérontologues, qui énonce qu'il n'existe actuellement aucune thérapie qui puisse être qualifiée d'« anti-âge » :

« Aucune intervention actuellement commercialisée – aucune – n'a encore prouvé qu'elle pouvait ralentir, arrêter ou inverser le vieillissement humain – et certaines de ces interventions peuvent être véritablement dangereuses. »¹

Cette prise de position suscite des réponses vigoureuses, de la part de la A4M notamment, qui pousse certains auteurs à évoquer l'existence d'une « guerre » entre médecine anti-âge et biologie du vieillissement traditionnelle, sur laquelle nous reviendrons².

Dans l'ensemble, et toujours d'après Mykytyn, les années 2000 sont associées à un tourbillon d'activités dans le champ de la « médecine anti-âge ». Il est de moins en moins question de « faisabilité » ; la plupart des débats tournent désormais autour de considérations éthiques, sur les raisons de poursuivre ou non des recherches « anti-âge », sur la légitimité des chercheurs engagés dans ce nouveau champ de recherche et sur les moyens scientifiques qu'il convient (ou non) d'explorer pour réussir ce type d'interventions.

¹ Olshansky, S. J., Hayflick, L., & Carnes, B. A. (2002). No truth to the fountain of youth. *Scientific American*, 286(6), 92-95. Ici, p.92-93

² Voir la suite de cette section, qui s'appuie sur l'article de R.H. Binstock de 2003 : Binstock, R. H. (2003). The war on "anti-aging medicine". *The Gerontologist*, 43(1), 4-14.

L'analyse de Mykytyn ne va pas au-delà de l'année 2008. Cependant, depuis sa publication (en 2010), la « médecine anti-âge » s'est encore considérablement développée. Aujourd'hui, la A4M dit compter 26 000 membres, issus de 120 pays différents. D'après son site internet a4m.com, 85% d'entre eux seraient des médecins, pour 12% de chercheurs – les 3% restant regroupant personnalités politiques, journalistes et représentants du grand public¹.

*

Il est intéressant de constater que le développement de la « médecine anti-âge », au tournant des XXème et XXIème siècles, et sa progressive constitution en tant que « discipline scientifique » indépendante, a été rendue possible et a même été dynamisée par son opposition, aussi vive qu'explicite, à la biologie du vieillissement dite « académique ».

Dans un article intitulé « The war on anti-ageing medicine » et publié en 2003², soit peu après la prise de position du *Scientific American* que nous évoquions précédemment, Robert H. Binstock analyse cette « guerre » entre « biogérontologues légitimes » et partisans de la « médecine anti-âge ».

Notons bien que dans l'ensemble de cet article, le terme de « biogérontologue » désigne les gérontologues et biologistes du vieillissement « traditionnels » ou « académiques » dont font partie, entre autres, les 51 signataires de la prise de position de 2002.

Dans la première partie de son article, Binstock prend soin de justifier la virulence de cette « guerre », et en particulier des attaques et des critiques formulées par ces « biogérontologues » vis-à-vis des partisans de la « médecine anti-âge ». Il nous montre à quel point, depuis le début des recherches scientifiques sur le processus de vieillissement (soit depuis les années 1930 environ), les chercheurs de ce domaine ont dû constamment se battre pour asseoir leur légitimité et obtenir des financements³.

Ainsi selon lui, la lutte des biogérontologues contre cette « médecine anti-âge » qui, avec ses discours un peu simplistes et ses stratégies « anti-âge » presque miraculeuses, vient questionner leurs méthodes bien établies et leurs discours plus tempérés – cette lutte qui se concrétise par la prise de position publiée par le *Scientific American* en 2002 – peut être interprétée d'au moins trois manières différentes.

Premièrement, elle peut être perçue comme un effort de santé publique, comme une volonté d'éduquer à la fois les professionnels de santé et le grand public sur les aspects nocifs et trompeurs des interventions et des allégations en matière de lutte « anti-vieillesse ».

¹ <https://www.a4m.com/our-mission.html>, consulté le 21 octobre 2021.

² Binstock, R. H. (2003). The war on “anti-aging medicine”. *The Gerontologist*, 43(1), 4-14.

³ Nous invitons notre lecteur à consulter directement l'article de Binstock une présentation plus détaillée de la constitution de ce champ de recherche.

Deuxièmement, la prise de position du *Scientific American* peut être considérée comme une tentative de fournir à un large public (le plus large possible) une compréhension détaillée du potentiel mais aussi (et surtout) des limites de la recherche biomédicale lorsque celle-ci vise à mettre au point d'éventuelles stratégies contre le processus de vieillissement.

Enfin troisièmement, cette prise de position, et la lutte contre la « médecine anti-âge » plus généralement, peuvent être interprétées comme une volonté de la part des biogérontologues bien établis – y compris de la part de ceux qui se disent relativement optimistes quant à l'avenir des interventions « anti-âge » – de préserver une légitimité scientifique et politique durement acquise, mais aussi de maintenir, sinon d'accroître, le financement de la recherche plus fondamentale sur les mécanismes biologiques impliqués dans le processus de vieillissement.

C'est cette troisième interprétation que défend Binstock dans toute la suite de son article, ainsi qu'il l'annonce dès l'abstract :

« Cet article interprète la guerre contemporaine contre la médecine anti-âge comme une tentative de la part des gérontologues bien établis de préserver leur légitimité scientifique et politique durement acquise, mais aussi de maintenir et d'accroître le financement de leur recherche sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement. »¹

Au-delà de l'analyse très fine et particulièrement pertinente que propose Binstock de cette lutte contre la « médecine anti-âge » nord-américaine, plusieurs éléments de cet article méritent d'être considérés, dans le détail.

Tout d'abord, Binstock énumère un certain nombre de stratégies concrètes, auxquelles ont recours les « biogérontologues » pour préserver leur légitimité et leurs financements. Nous pensons qu'il est important de les avoir en tête lorsque l'on s'intéresse à la littérature scientifique publiée en gérontologie ou en biologie du vieillissement. Selon le contexte, et selon les auteurs, il peut s'agir :

- De proposer, voire d'inventer une nouvelle terminologie pour décrire les effets bénéfiques potentiels de la recherche fondamentale sur le vieillissement, qui permette de la distinguer de la mise au point de stratégies « anti-âge ». Le gérontologue américain R.N. Butler propose par exemple de requalifier la médecine du vieillissement en « médecine de la longévité » pour la différencier de la « médecine anti-âge » proprement dite². Si cette proposition n'est pas dénuée d'intérêt, elle pose néanmoins un certain nombre de problèmes. En particulier, au moment où Binstock écrit son article, il n'existe aucune preuve de l'existence d'une confusion entre ce qui

¹ Binstock, R. H. (2003), *op.cit.* Abstract.

² Notons bien qu'il s'agit ici de rebaptiser la *médecine* et non la *biologie* du vieillissement. Pourtant, la proposition de Butler pourrait également s'appliquer à cette branche de la biologie qui serait alors rebaptisée « biologie de la longévité ».

peut être qualifié de « recherche sur le vieillissement » et ce qui relève véritablement de la « médecine anti-âge ». En outre, la proposition de Butler ne tient pas compte du fait que les recherches de nombreux chercheurs en médecine ou en biologie du vieillissement portent bien sur le processus de vieillissement en tant que tel, sans aucun rapport avec la longévité.

- De discréditer le mouvement de la « médecine anti-âge » : le plus souvent, cela revient à l'accuser publiquement d'exploiter l'ignorance et la crédulité du grand public pour faire le plus de profit possible, le plus rapidement possible.

Ainsi, en 2002, les chercheurs Olshansky, Hayflick et Carnes annoncent avoir formé un comité pour remettre les « Silver Fleece Awards » annuels, supposés récompenser le produit « anti-âge » associé « aux affirmations les plus ridicules, les plus scandaleuses, les moins fondées scientifiquement ou les plus exagérées sur le vieillissement ou les maladies liées à l'âge »¹, ou l'organisation « anti-âge » qui serait, à leurs yeux, la plus douteuse scientifiquement (ils choisissent d'ailleurs de décerner ce prix à la A4M).

- Enfin, de façon plus subtile peut-être, de mobiliser l'adjectif « légitime » pour qualifier la recherche fondamentale sur le vieillissement, pour ainsi clairement la distinguer de la « médecine anti-âge ». C'est par exemple la stratégie qu'adoptent les signataires de la prise de position du *Scientific American* lorsqu'ils écrivent :

« *La commercialisation trompeuse de la médecine anti-âge son adhésion par le public ne constituent pas seulement un gaspillage de fonds initialement destinés à la santé ; elles ont également rendu beaucoup plus difficile l'information du public sur les recherches légitimes concernant le vieillissement et les maladies.* »²

Notons que d'autres adjectifs peuvent être également mobilisés, à des fins similaires. Butler distingue par exemple la « médecine anti-âge » de la recherche qu'il qualifie de « sérieuse » sur le vieillissement, lorsqu'il écrit :

« *Malheureusement, la médecine anti-âge est souvent confondue avec la recherche sérieuse.* »³

¹ En anglais: "with the most ridiculous, outrageous, scientifically unsupported or exaggerated assertions about aging or age-related diseases"

² Olshansky, S. J., Hayflick, L., & Carnes, B. A. (2002). Position statement on human aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(8), B292-B297, p.B293. Cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.10

³ Butler, R. N. (2001–2002). Is there an "anti-aging" medicine? *Generations*, XXV(4), 63–65, p.64. Cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.11

Introduction d'une nouvelle terminologie, discréditation et dénigrement de la « médecine anti-âge » ou mobilisation de l'adjectif « légitime » – redisons qu'il nous semble indispensable d'avoir à l'esprit ces différentes stratégies lorsque l'on s'intéresse à la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement.

Par ailleurs, l'article de Binstock montre aussi combien il est parfois difficile de faire une distinction claire entre « médecine anti-âge » et ce qu'il qualifie de « biogérontologie ». Outre les nombreux liens qui existent entre les deux domaines (que nous allons expliciter dans un instant), sa présentation et son analyse de la « lutte » contre la « médecine anti-âge » permettent aussi de révéler l'existence d'autres courants que nous qualifierons d'« intermédiaires » : la plupart du temps, de tels courants regroupent des scientifiques qui se disent relativement optimistes quant au développement futur d'interventions « anti-âge » efficaces, mais qui ne souhaitent pas être associés à la « médecine anti-âge » proprement dite.

Parmi ces « intermédiaires » on trouve par exemple le collectif SENS (pour « Strategies for Engineered Negligible Senescence », soit littéralement « stratégies pour parvenir à une sénescence négligeable »), créé par Aubrey de Grey en 2002, dont l'objectif annoncé est non seulement de ralentir le vieillissement de l'organisme, mais également de pouvoir l'arrêter et même, à terme, de l'inverser (au moyen de stratégies de rajeunissement).

Il est intéressant de constater qu'en 2003, Binstock qualifie de « biogérontologues très respectés » (« *highly respected biogerontologists* ») au moins trois des membres du collectif SENS, qui ont d'ailleurs signé la prise de position du *Scientific American* de 2002¹. Peut-être sa position a-t-elle ensuite évolué ; quoiqu'il en soit, en ce qui nous concerne, dans toute la suite de notre présentation, lorsqu'il sera nécessaire de faire une distinction nette entre « médecine anti-âge » et « biologie du vieillissement », nous préférons les associer au premier de ces deux domaines de recherche plutôt qu'au second.

Quels sont les liens entre biologie du vieillissement et médecine anti-âge ?

Pourquoi consacrer toute une section de notre thèse à la présentation d'un domaine qui justement *n'est pas* celui qui nous intéresse ? Pourquoi ne pas nous contenter de mentionner ce courant qui se distingue de la « biologie du vieillissement » à proprement parler qui, elle, fait bien l'objet de notre analyse ?

Précisément parce que la distinction entre ces deux domaines n'est pas toujours aisée, et qu'elle mérite donc d'être explicitée. Nous avons déjà mentionné l'existence de collectifs « intermédiaires », qui ne semblent relever ni de la biologie du vieillissement « traditionnelle » ni tout à fait de la « médecine anti-

¹ Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.12

âge » telle que nous l'avons présentée. Mais outre l'existence de tels collectifs, la frontière entre « médecine anti-âge » et « biologie du vieillissement » est brouillée par les nombreux liens, concrets mais aussi plus théoriques, qui relient les deux domaines.

D'un point de vue concret, « médecine anti-âge » et biologie du vieillissement ont en commun un certain nombre d'auteurs, de publications, de centres de recherche, voire de sources de financements.

Ainsi, certains chercheurs semblent se positionner à la frontière entre les deux domaines. Nous avons déjà mentionné Aubrey de Grey, fondateur du collectif SENS, dont le positionnement est ambigu : si à nos yeux, il est un représentant emblématique de la mouvance actuelle « anti-âge », lui-même ne se revendique pas, ou pas systématiquement, comme tel. D'autres auteurs semblent également partagés entre ces deux domaines : par exemple, Judith Campisi, biologiste cellulaire américaine, auteur de nombreux articles de biologie du vieillissement (sur lesquels nous allons d'ailleurs en partie nous appuyer) considère également que la recherche scientifique pourrait permettre de mettre au point des « stratégies pour parvenir à une sénescence négligeable ». De ce fait, elle est membre du comité consultatif de la SENS Research Foundation.

De façon similaire, Cynthia Kenyon est une biologiste moléculaire américaine très réputée dans ce domaine¹ qui, entre autres choses, a montré en 1993 qu'une mutation unique du gène *daf-2* pouvait permettre de doubler la durée de vie du nématode. Mais en 1999, à Boston, elle a aussi fondé avec Leonard Guarente l'entreprise « Elixir Pharmaceuticals », l'une des premières entreprises de biotechnologies à proposer des stratégies thérapeutiques « anti-âge », se positionnant de fait comme l'un des acteurs de ce courant.

Le fait est que, le plus souvent, la « médecine anti-âge » s'appuie sur certains résultats (certaines publications) de la biologie du vieillissement, même si celle-ci l'accuse en général de les reprendre à son compte, de les simplifier ou de les exagérer. Ainsi, S. Jay Olshansky écrit en 2003 :

« Les entrepreneurs du courant anti-âge profitent des scientifiques légitimes [que nous sommes] en s'appropriant nos recherches, en prolongeant et en exagérant nos résultats bien au-delà de nos propres vues, puis en vendant leurs fausses potions anti-âge au public en prétendant qu'elles sont scientifiquement fondées. »²

Cette même biologie, à laquelle pourtant elle s'oppose, confère en effet à la « médecine anti-âge » un sérieux et une légitimité qui lui est indispensable pour convaincre ses clients potentiels du bien-fondé des solutions thérapeutiques qu'elle propose. Elle a donc tout intérêt à encourager, et même à financer

¹ Entre autres, Cynthia Kenyon est membre de l'Académie américaine des arts et des sciences et membre de l'Académie américaine des sciences.

² Olshansky, S. J., cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.12 (personal communication, July 18th, 2002)

la recherche fondamentale sur le vieillissement. En un sens et dans une certaine mesure, le développement d'une telle médecine permet de dynamiser la recherche fondamentale en biologie du vieillissement.

Concrètement, plusieurs instituts de recherche ont aujourd'hui un positionnement ambigu. Si tous ne relèvent pas directement de la « médecine anti-âge », ils se présentent, pour la plupart, comme des organismes de recherche indépendants, spécialistes de la biologie du vieillissement, des maladies liées à l'âge et de la longévité. Ils n'ont souvent aucun sinon peu de lien avec la recherche académique, et sont généralement financés par des fonds privés.

Parmi eux, le Buck Institute¹ est un organisme de recherche indépendant à but non lucratif dont l'objectif est de mettre fin aux maladies liées à l'âge afin de prolonger la durée de vie – un objectif finalement proche de celui de la médecine « classique », si ce n'est que la formulation utilisée par le site internet de l'institut ne laisse aucune place au doute (sain et bienvenu) qui caractérise toute recherche scientifique. En réalité, pour les représentants du Buck Institute, il s'agit avant toute autre chose d'élaborer une nouvelle vision du monde, d'où la maladie et le vieillissement seraient définitivement absents – c'est-à-dire, selon leurs propres termes :

« [D']œuvrer à la création d'un monde où chacun peut avoir un esprit sain et un corps sain à tout âge »².

Le site internet de l'institut annonce ainsi :

« Notre mission est de mettre fin à la menace des maladies liées à l'âge pour la génération actuelle et les générations futures. »³

De même, l'institut Calico se dissocie explicitement du milieu académique. Financé par Google, il affiche des objectifs similaires à ceux du Buck Institute :

« Nous voulons mieux comprendre la biologie qui contrôle le vieillissement et la durée de vie [...] et nous voulons utiliser les connaissances acquises pour découvrir et pour développer des interventions qui puissent permettre aux gens de vivre plus longtemps et en meilleure santé. »⁴

Il n'est pas question ici de remettre en question la qualité et le bien-fondé des recherches menées dans et par de tels instituts. Nous souhaitons simplement attirer l'attention de notre lecteur sur le fait que ceux-ci ne relèvent pas (ou pas exclusivement) de la recherche académique en biologie du vieillissement, et surtout qu'ils sont associés à des enjeux qui vont souvent bien au-delà de la simple avancée de la

¹ De son nom complet : « *Buck Institute for Research on Aging* »

² <https://www.buckinstitute.org>, consulté le 9 mai 2022 (nous soulignons)

³ <https://www.buckinstitute.org/about/>, consulté le 9 mai 2022 (nous soulignons)

⁴ <https://www.calicolabs.com>, consulté le 22 octobre 2020

connaissance scientifique. Il nous semble donc essentiel de toujours les considérer avec précaution et, dans la mesure du possible, de bien les distinguer de la « biologie du vieillissement » académique dont nous faisons notre objet d'étude.

D'un point de vue théorique ensuite, le développement d'une « médecine anti-âge » et l'engouement du grand public et de certains scientifiques pour les stratégies thérapeutiques qu'elle propose, imposent aux biologistes du vieillissement plus « traditionnels » de défendre leurs propres recherches, de prouver leur intérêt, de mettre en avant les raisons d'être de leur existence – mais aussi de justifier, constamment, leurs discours plus tempérés et leurs approches plus modestes.

Inversement, la lutte de ces « biogérontologues » contre toute les formes que peut prendre cette « médecine anti-âge » obligent les partisans d'une telle médecine à justifier en permanence leurs discours et leurs convictions.

Mais les liens théoriques entre les deux domaines vont plus loin : « médecine anti-âge » et biologie du vieillissement partagent également des liens de filiation. Même si elle prétend non seulement s'y opposer, mais aussi la dépasser, la « médecine anti-âge » ne dérive pas moins directement de la biologie du vieillissement « traditionnelle ». Plus spécifiquement, elle s'inscrit dans la lignée des théories de Peter Medawar.

Rappelons très brièvement l'idée centrale de la théorie de Peter Medawar : selon lui, le vieillissement serait essentiellement causé par l'accumulation de mutations délétères, qui n'auraient d'effet qu'à un âge avancé. La pression de sélection diminuant avec l'âge, ces effets tardifs expliqueraient que de telles mutations n'aient pas été éliminées par la sélection naturelle.

De son côté, la « médecine anti-âge » est fondée sur l'idée qu'il est possible d'énumérer les (quelques) défauts ou déficiences majeur(e)s de l'organisme associé(e)s au processus de vieillissement, qui ne se manifestent qu'en fin de vie. Or, s'il est possible de caractériser le vieillissement aussi facilement (c'est-à-dire en le réduisant à l'accumulation de quelques « défauts » majeurs), il devient envisageable de lutter contre lui, de le « corriger » en éliminant ces déficiences une à une.

La « médecine anti-âge » peut donc, en un sens, être considérée comme une simplification (à l'extrême) de la théorie de Medawar¹ : là où ce dernier voyait une infinité de mutations aux effets délétères tardifs, les défenseurs de la « médecine anti-âge » interprètent le vieillissement comme l'accumulation d'un petit nombre de défauts de l'organisme, non éliminées par la pression de sélection, mais qu'il serait possible de contrer un à un grâce aux connaissances et aux techniques de la science moderne.

¹ Cette interprétation nous a été suggérée par Michel Morange, à l'occasion de notre échange du 15 janvier 2020.

Aujourd'hui, cette proximité théorique se retrouve également dans la formulation d'hypothèses de recherche parfois très proches, dont seule l'interprétation et les conséquences pratiques diffèrent d'un domaine à l'autre. Par exemple, la médecine « anti-âge » prétend souvent s'appuyer sur l'idée qu'il est vain de se focaliser sur les maladies liées à l'âge¹, et préférable de lutter contre le vieillissement *en tant que tel* (parfois qualifié de « vieillissement intrinsèque »).

Or, il nous semble que les recherches de plusieurs biologistes du vieillissement s'appuient sur des hypothèses similaires. C'est par exemple l'idée que défend James L. Kirkland : d'après lui, l'élimination des cellules sénescents de l'organisme serait un moyen de lutter directement contre le processus de vieillissement.

Évidemment, au-delà de ces liens concrets et de ces proximités théoriques, biologie du vieillissement et « médecine anti-âge » sont avant tout deux domaines qui s'opposent et même, comme nous l'avons vu, s'affrontent. Puisque nous avons montré les principaux liens qui les unissent, nous allons à présent nous focaliser sur leurs différences.

Quels sont les principaux éléments qui opposent les deux domaines ?

Si la biologie du vieillissement relève bien, comme son nom l'indique, du domaine de la *biologie*, et qu'elle est donc une discipline, ou *a minima* une sous-discipline, *scientifique* – contrairement à la *médecine* anti-âge qui semble davantage s'apparenter à une spécialité *médicale*² – l'opposition entre les deux domaines va plus loin. En particulier, biologie du vieillissement et « médecine anti-âge » se distinguent par leurs positionnements respectifs vis-à-vis du phénomène de vieillissement.

Ici, nous proposons de prendre pour point de départ le discours officiel de la A4M, qui reste l'organisation emblématique et l'un des principaux acteurs de la « médecine anti-âge ». D'après son site internet, la mission principale de cette « académie » est avant toute autre chose : « le développement de la technologie pour détecter, prévenir et traiter les maladies liées au vieillissement, afin de promouvoir la recherche sur les méthodes pouvant permettre de retarder et d'optimiser le processus de vieillissement humain » :

"[...] le développement de la technologie pour détecter, prévenir et traiter les maladies liées à l'âge, afin de promouvoir la recherche de méthodes pouvant permettre de retarder et d'optimiser le processus de vieillissement humain. »

¹ Certains auteurs appellent cette hypothèse : « geroscience hypothesis ».

² Puisqu'elle est caractérisée par des soins particuliers (traitements dits « anti-âge »), des cliniques spécifiquement dédiées (voir *supra*)

En outre :

« La A4M cherche à diffuser des informations concernant la science et la recherche novatrices ainsi que les modalités des traitements conçus pour prolonger la durée de vie humaine. »¹

De cet énoncé et, plus généralement, du discours officiel des partisans de la « médecine anti-âge », nous pouvons extraire plusieurs éléments :

Premièrement, nous voyons bien que la « médecine anti-âge » est essentiellement anthropocentrée : même lorsqu'elle prétend étudier les mécanismes biologiques sous-jacents du vieillissement et de la longévité, elle reste presque toujours exclusivement focalisée sur l'homme.

Ainsi, la A4M dit vouloir « retarder et optimiser le vieillissement humain »², mais aussi « prolonger la durée de vie humaine »³. De même, rappelons⁴ que le Buck Institute s'est fixé pour objectif « d'aider les gens à vivre plus longtemps et en meilleure santé »⁵, tout comme l'institut Calico qui envisage de « découvrir et développer des interventions permettant aux gens de vivre plus longtemps et en meilleure santé »⁶.

Or, s'il est vrai que la biologie du vieillissement témoigne elle aussi d'une certaine tendance à l'anthropocentrisme (c'est-à-dire que la plupart des recherches entreprises en biologie du vieillissement ont pour *ultime* objectif d'améliorer le vieillissement et la fin de vie *chez l'homme*), nous verrons que, contrairement à la médecine anti-âge, la biologie appréhende le plus souvent le vieillissement comme un phénomène *universel*. En d'autres termes, pour la biologie, celui-ci n'est pas spécifique d'une espèce, et ses caractéristiques méritent d'être examinées dans l'ensemble du règne animal (voire dans l'ensemble du monde vivant). C'est un point sur lequel nous reviendrons ultérieurement⁷.

Nous montrerons alors que même si, à première vue, une telle approche peut paraître plus délicate, plus complexe, elle ouvre en réalité de nouvelles perspectives, pouvant mener à d'importants résultats. Par ailleurs, elle permet de justifier certaines stratégies expérimentales couramment employées en biologie

¹ Texte original : “[...] the advancement of technology to detect, prevent, and treat aging related disease and to promote research into methods to retard and optimize the human aging process. [...] A4M seeks to disseminate information concerning innovative science and research as well as treatment modalities designed to prolong the human lifespan” – American Academy of Anti-Aging Medicine. (2002). Cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.9. About A4M—History and overview. Retrieved June 13, 2002, from http://www.worldhealth.net/html/about_a4m_-_history_and-over.htm (nous soulignons)

² Texte original : “to retard and optimize the human aging process”

³ Texte original : “to prolong the human lifespan”

⁴ Voir *supra* pour les deux citations (nous soulignons). Ici, nous pensons qu'il est intéressant que notre lecteur ait directement accès au texte original, que nous reproduisons donc à chaque fois, en note de bas de page. Cf. notre réflexion en introduction sur l'importance du langage et la structuration de la pensée par celui-ci.

⁵ Texte original : “to help people live better longer”

⁶ Texte original : “to discover and develop interventions that enable people to live longer and healthier lives”

⁷ Voir *infra*, notamment Partie III, section 1.3

du vieillissement, telles que l'utilisation d'animaux modèles pour explorer les mécanismes biologiques du vieillissement, ou encore l'étude approfondie de certaines espèces qui vieillissent plus ou moins vite que d'autres, voire ne vieillissent pas du tout, pour expliquer ensuite des profils de vieillissement plus « classiques ».

Deuxièmement, biologie du vieillissement et « médecine anti-âge » diffèrent incontestablement dans les objectifs qu'elles poursuivent.

Il est vrai qu'à première vue, les objectifs de la « médecine anti-âge » ne semblent pas très éloignés de ceux de la biologie du vieillissement. C'est le constat que formule Binstock lorsqu'il écrit :

*« Les objectifs généraux de l'A4M semblent être, à première vue, et pour la plupart de leurs aspects, similaires aux objectifs de nombreux chercheurs et praticiens hospitaliers relevant de la gérontologie et de la gériatrie. »*¹

Mais quels sont plus spécifiquement les buts visés par la « médecine anti-âge »? Pour répondre à cette question, les auteurs font souvent référence à l'article de Juengst et al. de 2003² intitulé « Biogerontology, “anti-aging medicine,” and the challenges of human enhancement ». Dans cet article, Juengst et al. distinguent quatre issues (ou conséquences) possibles des tentatives de lutte contre le vieillissement de la « médecine anti-âge » : un phénomène de sénescence prolongée, une compression de la morbidité, un ralentissement du vieillissement, un arrêt complet du vieillissement. D'après ces auteurs, seules les trois dernières (compression de la morbidité, ralentissement ou arrêt du vieillissement) peuvent être considérées comme des objectifs effectivement visés par les partisans d'une « médecine anti-âge » ; or nous voyons bien que toutes trois diffèrent fortement du positionnement de la biologie du vieillissement proprement dite.

En effet, là où la biologie du vieillissement veut constater, comprendre, expliquer les mécanismes biologiques impliqués dans le processus de vieillissement, la « médecine anti-âge » est essentiellement caractérisée par sa dimension *interventionniste* : elle veut avant tout *agir*, c'est-à-dire proposer des solutions *concrètes* pour lutter contre le vieillissement. L'avancée de la connaissance scientifique ne l'intéresse que dans la mesure où elle permet de *mettre au point* de nouvelles stratégies thérapeutiques dites « anti-âge ». Mykytyn constate par exemple :

*« Pour la majorité des partisans [de la médecine anti-âge] que j'ai interrogés, il importe finalement peu que le vieillissement soit naturel ou causé par une maladie ; le vieillissement est douloureux et la biomédecine se doit d'y remédier. »*³

¹ Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.9 (nous soulignons)

² Juengst, E. T., Binstock, R. H., Mehlman, M., Post, S. G., & Whitehouse, P. (2003). Biogerontology, “anti-aging medicine,” and the challenges of human enhancement. *Hastings Center Report*, 33(4), 21-30.

³ Mykytyn, C. E. (2010), *op.cit.*, p.183 (nous soulignons)

Notons également que, pour atteindre ces différents objectifs, la « médecine anti-âge » espère s'appuyer, non sur la connaissance mais principalement sur la *technique*¹, et plus particulièrement sur les (bio)technologies les plus récentes. Celles-ci devraient permettre de « détecter, prévenir et traiter les maladies liées au vieillissement » puis de lutter contre le vieillissement en tant que tel.

Enfin troisièmement, si la biologie du vieillissement s'intéresse à l'évolution et au fonctionnement « normal » d'un organisme vivant (toujours dans le cadre d'une volonté de connaissance), la « médecine anti-âge » espère toujours aller *au-delà*.

Il nous semble en effet qu'il est possible de formuler deux interprétations de la médecine dite « anti-âge » : celle-ci peut être considérée, soit comme une médecine d'*amélioration*, soit comme une médecine de *compensation*.

D'une part, la médecine anti-âge peut être perçue comme une médecine d'*amélioration*. En ce sens, elle peut être appréhendée à la lumière des réflexions menées autour de la notion d'« enhancement ».

Dans un chapitre de l'ouvrage dirigé par Jean-Noël Missa et Laurence Perbal et intitulé « *Enhancement* ». *Éthique et philosophie de la médecine d'amélioration*², Bernard Baertschi distingue deux sens de l'« amélioration » par la médecine : une « amélioration proprement dite », d'une part, qu'il appelle un *dépassement* (il s'agit alors de « dépasser les limites dont nous devons reconnaître le caractère normatif ») ; une simple *optimisation*, d'autre part, qui est dans ce cas une « amélioration prônée par le perfectionnisme ». Or, il nous semble indéniable que la « médecine anti-âge » vise, de façon récurrente, à dépasser la simple volonté d'*optimisation*. Le plus souvent, elle cherche un *dépassement* des normes biologiques naturelles, en se fixant comme point de référence les caractéristiques physiologiques d'un individu jeune et sain.

D'autre part, la « médecine anti-âge » peut aussi être considérée comme une médecine de *compensation*.

Pour cette seconde interprétation, le cadre théorique pertinent est celui que proposent les *disability studies*, un domaine qui a considérablement évolué au cours des trente dernières années. Les travaux de Myriam Winance sur la notion de « handicap »³ peuvent notamment être explorés.

Car les interventions proposées par la « médecine anti-âge », qui ont pour but de compenser, de ralentir, sinon simplement d'éviter les manifestations négatives du vieillissement, peuvent aussi être perçues et interprétées comme une volonté de diminuer l'écart de l'individu par rapport à une « norme », et ainsi

¹ « *the advancement of technology* », selon le site internet la A4M (voir *supra*)

² Baertschi B. « Devenir un être humain accompli : idéal ou cauchemar ? » in Jean-Noël Missa, Laurence Perbal (dir.) (2009), « *Enhancement* ». *Éthique et philosophie de la médecine d'amélioration*. Paris : Vrin, p.79.

³ Par exemple : Winance, M. (2004). Handicap et normalisation. Analyse des transformations du rapport à la norme dans les institutions et les interactions. *Politix. Revue des sciences sociales du politique*, 17(66), 201-227.

de le rapprocher au maximum d'un idéal de jeunesse et de bonne santé. En ce sens, une telle « médecine » contribuerait à faire de la vieillesse une « déficience » ou un « handicap », et de la personne âgée une personne « anormale » (*i.e.* une personne qu'il faudrait rapprocher de la norme en masquant ou en retardant les manifestations du vieillissement), un « individu à réadapter ». Nous retrouvons ici les termes utilisés par Myriam Winance pour définir le handicap et pour qualifier la situation d'une personne handicapée.

Dans le cadre de notre analyse, il n'est pas question de choisir préférentiellement l'une ou l'autre de ces interprétations : toutes deux nous paraissent pertinentes et méritent, à notre avis, d'être examinées dans le détail, de même que leurs implications respectives. Certains auteurs ont d'ailleurs montré qu'il existait une forme de continuité entre médecine de compensation et médecine d'amélioration, qui va bien dans le sens de notre propos¹.

Le constat qui nous intéresse ici davantage est le suivant : dans les deux cas, le sujet que prend en charge la « médecine anti-âge » n'est jamais considéré comme « normal »² ; et c'est justement parce qu'il n'est pas normal que la « médecine anti-âge » se trouve justifiée :

- elle est une *médecine d'amélioration* si l'individu lui-même se dit conscient d'un décalage par rapport à un idéal et souhaite parvenir ou revenir à ce qu'il considère *lui-même* comme la « norme » ;
- elle est une *médecine de compensation* lorsque c'est la vieillesse en tant que telle qui est considérée comme un « handicap », une diminution par rapport à cette même « norme », et que l'objectif est de la corriger.

Or, pour la biologie du vieillissement, l'individu (ou l'organisme) « normal » est au contraire *celui qui vieillit*, c'est-à-dire celui qui présente, avec le temps, de plus en plus de caractéristiques du vieillissement. Pour la biologie, il n'est pas question de compenser ni d'améliorer, mais uniquement d'observer, de comprendre, et d'expliquer – pour éventuellement, un jour, pouvoir intervenir.

Mais rappelons que Binstock parle d'une « guerre » entre biogérontologues et partisans de la « médecine anti-âge ». En effet, leur opposition va plus loin qu'une simple question de « positionnement ».

De nombreuses critiques de la part de la biologie du vieillissement

¹ Voir en particulier les chapitres 4 et 6 de l'ouvrage : Jean-Noël Missa, Laurence Perbal (dir.) (2009), *"Enhancement". Éthique et philosophie de la médecine d'amélioration*. Paris : Vrin

² Au sens d'un individu correspondant à un idéal, que celui-ci soit individuel ou collectif, explicite ou implicite

Il est certain qu'il est parfois tentant de céder à l'enthousiasme que l'on peut ressentir à la lecture de certains auteurs, conquis par les avancées de la « médecine anti-âge » et persuadés que nous disposerons bientôt, si ce n'est pas déjà le cas, d'interventions concrètes pour lutter contre le vieillissement.

Mais alors que la médecine anti-âge se dit représentative d'un nouveau « paradigme » de la recherche sur le vieillissement¹, la biologie du vieillissement l'accuse de reprendre à son compte ses résultats, de les transposer de l'animal à l'homme sans vérification, et plus généralement de les exagérer. Rappelons que S. Jay Olshansky écrivait, en 2003 :

« Les entrepreneurs du courant anti-âge profitent des scientifiques légitimes [que nous sommes] en s'appropriant nos recherches, en prolongeant et en exagérant nos résultats bien au-delà de nos propres vues, puis en vendant leurs fausses potions anti-âge au public en prétendant qu'elles sont scientifiquement fondées. »²

Dans un dernier temps donc, nous allons voir, plus en détails, quelques-unes des critiques que la biologie du vieillissement est susceptible de formuler à l'égard des partisans et/ou défenseurs d'une « médecine anti-âge ». Nous verrons que ces critiques peuvent être de deux ordres au moins : d'une part, il peut s'agir de critiques de fond, c'est-à-dire d'une remise en question de quelques postulats ou présupposés de la « médecine anti-âge » qui posent incontestablement problème ; d'autre part, il peut aussi s'agir de critiques de forme, qui visent alors davantage les procédés rhétoriques utilisés par les partisans de la « médecine anti-âge » pour défendre leurs arguments.

D'une part, donc, la biologie du vieillissement peut remettre en question un certain nombre de présupposés de la « médecine anti-âge », que nous ne pourrions évidemment pas présenter de façon exhaustive. Nous nous contenterons de développer quelques points.

Avant toute autre chose, nous avons déjà souligné que les fondements théoriques de la « médecine anti-âge » peuvent, en un sens, être considérés comme une simplification (à l'extrême) de la théorie biologique du vieillissement de Peter Medawar. Pour rappel, là où Medawar voyait l'accumulation d'une infinité de mutations en fin de vie, les partisans de la « médecine anti-âge » réduisent le vieillissement à un nombre fini de « défauts » de l'organisme qu'il est possible de corriger un à un³.

Plus spécifiquement, en consultant les discours de la A4M et autres organisations similaires, nous pouvons relever quelques éléments qui posent incontestablement problème, et parmi eux :

¹ Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.9: “The organization presents anti-aging medicine as a ‘new health care paradigm’”

² Olshansky, cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.12 (personal communication, July 18th, 2002)

³ Voir *supra*.

- (i) un passage souvent un peu rapide de l'animal à l'homme ;
- (ii) une croyance en l'existence d'un vieillissement intrinsèque ;
- (iii) une volonté de contrôler le temps.

Pour les présenter successivement, nous nous appuyerons principalement sur l'article de Vijg & Campisi, publié en 2008 et intitulé « Puzzles, promises and a cure for ageing »¹. Celui-ci ne tient évidemment pas compte des avancées du domaine les plus récentes (*i.e.* depuis sa publication en 2008), mais l'essentiel des remarques formulées n'en restent pas moins pertinentes.

- (i) Une limite des recherches en laboratoire : le passage de l'animal à l'homme

Nous avons précédemment montré que la « médecine anti-âge » était essentiellement anthropocentrée. Pourtant, elle s'appuie le plus souvent sur des résultats obtenus grâce à l'utilisation d'animaux modèles, élevés dans des conditions de laboratoire.

Or, gardons à l'esprit que des résultats, même très prometteurs, lorsqu'ils sont obtenus chez l'animal, ne garantissent jamais l'obtention de résultats similaires chez l'homme. Il s'agit d'un problème bien connu des biologistes, qui sont particulièrement vigilants lorsqu'il s'agit d'exploiter des résultats obtenus chez l'animal pour élaborer des stratégies thérapeutiques chez l'homme. Par exemple de nombreuses thérapies anti-cancéreuses ont été mises au point et sont efficaces chez l'animal (notamment chez la souris) mais n'ont que peu ou pas d'effet lorsqu'on tente de les appliquer à l'homme². Ceci peut s'expliquer de plusieurs manières.

D'une part, rappelons que de la drosophile, du nématode, ou même de la souris – à l'homme, la différence est grande. Il est vrai que certains gènes ou certaines voies de signalisation, identifié(e)s chez l'animal, semblent être directement associé(e)s à une modulation de la longévité, y compris chez l'homme³. Cependant, il n'est jamais certain qu'une manipulation des mêmes voies chez l'homme, ni même de potentielles voies *analogues*, puisse conduire à des résultats similaires. En effet, la plupart du temps, le degré de complexité y est plus élevé : par exemple, des voies de signalisation supplémentaires, parfois spécifiques à l'être humain, peuvent contrôler (ou interagir avec) des gènes pourtant bien identifiés chez l'animal⁴.

¹ Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071.

² Lire par exemple : Mak IW, Evaniew N, Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *Am J Transl Res*. 2014;6(2):114-8. Published 2014 Jan 15.

³ C'est par exemple le cas de la voie insuline / IGF1.

⁴ Nous avons vu que l'une des hypothèses implicites de la recherche en biologie du vieillissement est qu'il existe un phénomène *universel*, appelé « vieillissement », qui caractérise l'évolution de l'ensemble des organismes vivants (à de très rares exceptions près, et encore !). Nous reviendrons sur cette hypothèse ultérieurement. Notons simplement qu'en l'absence de celle-ci, les recherches sur le vieillissement à partir d'animaux modèles, telles qu'elles sont menées actuellement, perdraient considérablement de leur portée.

D'autre part, comme le soulignent Vijg et Campisi, il est toujours possible qu'une extension de la longévité observée chez l'animal ne soit qu'un artefact.

Au chapitre 2 de la deuxième partie de sa thèse sur *Le Normal et le Pathologique*, Georges Canguilhem examine les rapports qu'entretiennent le normal et l'expérimental. Il rappelle que depuis Claude Bernard, les phénomènes que les physiologistes qualifient de « normaux » sont toujours liés à des conditions et à des dispositifs particuliers : les « normes fonctionnelles du vivant » sont étudiées à l'intérieur des « normes opératoires du savant ». En un sens donc, on pourrait même qualifier les conditions d'examen en laboratoire de « situation pathologique »¹. C'est précisément de ce problème dont il est question ici. Entre autres, souvenons-nous que les animaux de laboratoire qui jouent le rôle « d'animaux contrôles » (*wild type*) ne présentent jamais la même diversité génétique que ceux de la même espèce qui évoluent dans leur habitat naturel.

Dans l'ensemble, retenons que les résultats obtenus en laboratoire portent sur des « modèles animaux », et que les deux termes de cette expression (*modèle* et *animal*) sont importants : si le passage de l'homme à l'animal est déjà compliqué (il est essentiel, entre autres, de formuler les bonnes questions), le mouvement inverse (de l'animal à l'homme) l'est parfois encore davantage. Il est alors indispensable de parvenir – et, en l'occurrence, de se restreindre – aux bonnes conclusions.

- (ii) La croyance en l'existence d'un « vieillissement intrinsèque » (ou « geroscience hypothesis »)

À ce jour, il nous semble que les hypothèses de la « médecine anti-âge » reposent en grande partie sur une croyance, parfois désignée sous le nom de « geroscience hypothesis »², dont les fondements sont incertains : il s'agit de l'idée selon laquelle il existerait un processus de vieillissement dit « intrinsèque »³, c'est-à-dire que l'organisme se détériorerait spontanément, indépendamment de la présence ou non d'éventuelles pathologies.

Or il n'est pas évident que l'on puisse distinguer avec certitude un processus de « vieillissement intrinsèque » du développement de pathologies liées à l'âge⁴, et donc qu'il soit possible d'intervenir sur le premier indépendamment des secondes. Vijg & Campisi soulignent par exemple que, si la plupart des

¹ Canguilhem G. (1943) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF, 1966, p.92.

² Nous l'avons déjà mentionnée, voir *supra*.

³ Nous reviendrons plus en détails sur ce terme dans le cadre de notre analyse de « notions pivot » de la biologie du vieillissement (Partie II, section 2.5). L'analyse que nous en proposons ici reste superficielle.

⁴ Voir entre autres : Blumenthal, H. T. (2003). The aging–disease dichotomy: True or false?. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), M138-M145; Kennedy, B. K., et al. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.; Franceschi, C., et al. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Frontiers in medicine*, 5, 61.

individus meurent des suites d'une ou de plusieurs pathologies, plus ou moins clairement identifiées, il n'est pas certain qu'on puisse considérer que les individus restants, qui semblent avoir échappé à ces maladies, meurent de « mort naturelle ».

En un sens, seule la mise en évidence de l'existence d'un processus intrinsèque de vieillissement pourrait légitimer, puis concrétiser, l'existence d'une lutte spécifique « anti-vieillescence ». Le cas échéant, l'idée serait de trouver ou de mettre au point une « balle d'argent » (*a silver bullet*), comme le formule David Gems, c'est-à-dire une stratégie thérapeutique permettant d'intervenir directement sur le vieillissement *en tant que tel*, plutôt que de continuer à traiter séparément chacune des pathologies liées à l'âge.

Supposons un instant que l'on soit dans cette configuration, c'est-à-dire qu'il existe un processus de « vieillissement intrinsèque ». La première étape serait de déterminer avec certitude quels en sont les fondements, quel est ou quels sont le(s) mécanisme(s) sous-jacents, pour les isoler et tenter d'intervenir. Mais supposons alors que nous parvenions à identifier clairement un tel processus, et à l'explicitier. Là encore, de nouveaux problèmes risquent probablement de voir le jour.

Prenons un exemple. Actuellement, l'un des phénomènes relativement bien étudiés par la biologie du vieillissement est l'accumulation de dommages somatiques, que ne sont pas ou pas bien réparés par les mécanismes de réparation de l'organisme. Les principaux responsables de l'accumulation de ces dommages sont les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les éléments issus de la réduction des sucres par le métabolisme. La réparation des dommages macromoléculaires causés par les ROS ou par les éléments issus du métabolisme pourrait être une voie prometteuse pour lutter contre le vieillissement. Cependant, plusieurs problèmes émergent immédiatement.

- Des problèmes concrets tout d'abord : il existe aujourd'hui une grande différence entre ce que nous connaissons des voies métaboliques et la réalité de leur fonctionnement et de leurs interactions. Nous ne pouvons dire si nous les avons toutes identifiées, nous ne connaissons pas leur contribution respective au processus de vieillissement. Ainsi, en cherchant à les modifier, il est fort probable que surgissent de nombreux effets secondaires indésirables.
- Des problèmes plus profonds, qui reflètent un idéal de lutte anti-vieillescence qui est en désaccord profond avec nos connaissances biologiques actuelles. En l'occurrence, certains des éléments identifiés comme responsables de dommages (glucose, ROS) sont également d'une importance cruciale pour le fonctionnement cellulaire « normal ». Les auteurs soulignent donc l'existence d'un *trade-off*¹ entre les effets bénéfiques et délétères de ces mêmes éléments, qui

¹ La notion de « trade-off » est également un terme sur lequel nous reviendrons. Voir *infra*, Partie II, section 2.7

contribuent à la fois au bon fonctionnement de l'organisme et à sa détérioration. Ainsi, vouloir mettre au point des stratégies pour lutter contre ces éléments, pensant lutter contre le vieillissement, nécessiterait d'interférer avec un certain nombre de processus vitaux.

En un certain sens, il s'agirait de reconnaître que c'est le fonctionnement « normal » de l'organisme qui pose lui-même problème. En descendant à ce niveau de détail (à l'échelle du bon fonctionnement des cellules), nous voyons émerger très concrètement l'idée que la « médecine anti-âge » peut se lire, dans une certaine mesure, comme une médecine « contre le corps humain » et son bon fonctionnement.

(iii) Une volonté de contrôler le temps

Enfin, en un sens, les allégations de certains partisans de la « médecine anti-âge » peuvent parfois être assimilées à une volonté de contrôler (voire de renverser) le cours du temps.

Deux éléments au moins posent problème ici, à deux échelles d'étude différentes.

Au niveau de l'espèce, Vijg et Campisi soulignent brièvement (peut-être trop brièvement, et bien qu'il soit d'une importance capitale) un point précis : il est essentiel de garder à l'esprit que le vieillissement et la longévité des espèces sont des caractères qui ont vraisemblablement été sélectionnés par l'évolution *sur le temps long*, à travers une accumulation de changements légers, subtils, et non grâce à quelques mutations ponctuelles associées à des effets considérables. En effet, d'après ces auteurs, de telles mutations (ponctuelles mais avec un effet très significatif sur la longévité) seraient probablement rapidement éliminées par la sélection naturelle, puisqu'un accroissement trop important de la longévité se ferait nécessairement au détriment de la reproduction et/ou de la survie des individus.

Nous retrouvons ici l'idée, très répandue dans la communauté des chercheurs travaillant sur le vieillissement, d'un « trade-off » entre longévité et reproduction qui, nous le verrons, n'est pas sans poser un certain nombre de problèmes. Mais quoiqu'il en soit, gardons à l'esprit que des interventions visant à modifier un gène déterminé ou une voie de signalisation particulière, ne modifieront probablement pas la longévité au même point que ce qui aura été atteint par les forces de pression de la sélection naturelle après plusieurs millions d'années.

Au niveau de l'individu, Vijg & Campisi soulignent l'importance d'événements stochastiques dans le processus de vieillissement. Ils évoquent l'existence d'une dérive stochastique (*a stochastic drift*) qui se traduit par l'accumulation de changements aléatoires au niveau de l'ADN et des protéines, conduisant à la constitution de tissus « mosaïques » et à des modèles d'expression des gènes de plus en plus aléatoires. Selon eux, cette accumulation entraînerait progressivement une défaillance des organes et des tissus et, à terme, conduirait à la mort des individus.

Une telle interprétation du vieillissement ne fait certainement pas consensus parmi les chercheurs ; cependant, il est presque unanimement acquis que le processus de vieillissement repose, au moins en partie, sur l'existence de phénomènes aléatoires, qui s'accroissent nécessairement avec le temps. En un sens donc, vouloir lutter contre le processus de vieillissement reviendrait à vouloir défier les probabilités, c'est-à-dire à vouloir lutter contre l'écoulement du temps lui-même.

D'autre part, outre ces critiques de fond et la mise en évidence d'incohérences dans les propos et dans les argumentaires des représentants de la « médecine anti-âge », la biologie du vieillissement peut aussi dénoncer la *forme* des discours qui sont véhiculés. De telles critiques visent alors davantage les procédés rhétoriques employés que la nature exacte des différents arguments. Une analyse fine et détaillée de ces procédés serait ici indispensable, mais elle nous éloignerait très certainement du cœur de notre analyse ; nous nous donc contenterons de mentionner quelques éléments.

Dans l'ensemble, il est évident que les discours des partisans de la « médecine anti-âge » témoignent d'une forme de militantisme¹. Aux attaques des « biogérontologues » traditionnels qui s'estiment seuls chercheurs « légitimes » dans le domaine, et qui les accusent d'exploiter l'ignorance et la crédulité du grand public, ils répondent par une autre forme de discrédit : en effet, la plupart du temps, les partisans de la « médecine anti-âge » reprochent aux biologistes « classiques » de vouloir à tout prix « maintenir une position obscure et dépassée selon laquelle le vieillissement est naturel et inévitable », et ce principalement « pour maintenir un contrôle unilatéral sur le financement de la recherche actuelle »².

Simultanément, ils se positionnent en pionniers d'un champ de recherche qui, selon eux, finira de toute façon par s'imposer, et proclament notamment qu'« en fin de compte, la vérité sur l'intervention en matière de vieillissement prévaudra ». Leur discours a ici une coloration politique :

*« En fin de compte, la vérité sur l'intervention en matière de vieillissement prévaudra. Mais cette vérité sera marquée par la campagne de propagande aujourd'hui financée par l'élite du pouvoir, qui dépend essentiellement d'un statu quo ininterrompu sur le concept du vieillissement – et ce, dans le seul but de maintenir un contrôle unilatéral du financement de la recherche actuelle. »*³

¹ Dans le sens que nous avons décrit précédemment : plutôt que d'examiner des hypothèses rigoureusement formulées ou de proposer des résultats scientifiques, les représentants de la médecine anti-âge semblent défendre, suggérer ou élaborer de nouvelles visions / conceptions / compréhensions du monde.

² American Academy of Anti-Aging Medicine. (2002). Cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.11 : Official position statement on the truth about aging intervention. Retrieved June 13, 2002, from <http://www.worldhealth.net/html/truth.html>

³ American Academy of Anti-Aging Medicine. (2002). Cité par Binstock, R. H. (2003), *op.cit.*, p.11 : Official position statement on the truth about aging intervention. Retrieved June 13, 2002, from <http://www.worldhealth.net/html/truth.html>

Plus concrètement, aussi bien l'utilisation de certaines expressions, que la tournure de certaines phrases, utilisées de façon récurrente, permettent aux représentants de la « médecine anti-âge » de véhiculer facilement un petit nombre d'idées simples, accessibles au grand public. Par exemple, dans un article de 2003, Herman T. Blumenthal dénonce l'utilisation récurrente de l'expression « *the aging process* » (au singulier), souvent associée à l'idée que *le* processus de vieillissement est bien distinct *des* (multiples) pathologies (au pluriel) ; de même, nous avons déjà mentionné l'utilisation fréquente de l'expression « vieillissement intrinsèque », qui renvoie à l'hypothèse (non démontrée) d'un processus de vieillissement *unique*, indépendant de toute pathologie :

« Il y a plus d'un demi-siècle, deux slogans dominaient le discours : « le processus de vieillissement (au singulier) » et « le vieillissement n'est pas une maladie ». Le premier reposait sur la croyance qu'on finirait par découvrir un mécanisme unique qui expliquerait les manifestations nombreuses et variées du vieillissement. Comme il est apparu par la suite qu'il n'existait pas de cause moléculaire ou cellulaire unique du vieillissement, ce point de vue a été abandonné. Cependant, l'expression au singulier [= le processus de vieillissement] est encore fréquemment rencontrée. »¹

Par ailleurs, nous pouvons également évoquer l'existence d'un certain nombre de publications scientifiques (ou pseudo-scientifiques) qui ne semblent pas toujours s'inscrire dans le respect des règles tacites de la déontologie scientifique. Par exemple, les auteurs de certaines d'entre-elles ont très nettement tendance à s'auto-citer, ou à ne citer que certains auteurs (toujours les mêmes) ; certains préfèrent s'appuyer presque exclusivement sur des sources déjà anciennes, faisant fi de découvertes et de publications plus récentes qui risqueraient de fragiliser leurs propos – ou qui pourraient les contredire^{2,3}.

¹ Blumenthal, H. T. (2003). The aging–disease dichotomy: true or false?. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), M138-M145. Ici, p.139 (nous soulignons)

² Par exemple, en 2006, le biologiste moléculaire britannique Robin Holliday publie un article intitulé « Aging is no longer an unsolved problem in biology », en écho à la conférence inaugurale de Peter Medawar au University College de Londres, en 1951, intitulée « Aging : an unsolved problem in biology. Même s'il n'est pas officiellement partisan de la « médecine anti-âge » (il publie d'ailleurs en 2009 un article relativement critique à son égard intitulé « The extreme arrogance of anti-aging medicine »), le cœur de son propos l'en rapproche incontestablement. Or, sur les 26 références citées, un tiers d'entre elles ont été publiées plus de 10 ans auparavant. En outre, il est premier auteur d'environ une référence sur cinq, ce qui pousse évidemment à s'interroger quant à l'objectivité de son analyse. Cet article est pour nous emblématique de la littérature fréquemment investie par la « médecine anti-âge ».

³ Nous ne faisons ici qu'amorcer la réflexion sur ce sujet ; une analyse plus poussée de ces différents procédés rhétoriques serait indispensable avant de prétendre en tirer de véritables conclusions. Cependant, le constat que nous formulons ici suffit à notre analyse.

Ainsi, à travers l'exemple emblématique de la constitution d'une « médecine anti-âge » aux États-Unis, depuis la fin des années 1980 et le début des années 1990, nous pouvons formuler la conclusion ci-dessous.

Conclusion de la Partie I

L'objectif de cette première partie était de présenter cette discipline scientifique complexe et variée que l'on nomme la « biologie du vieillissement » – une discipline qui relève de la recherche fondamentale et qui vise avant tout à comprendre *ce qu'est* le vieillissement et quels en sont les *mécanismes* sous-jacents. Pour ce faire, nous avons tâché de mettre en évidence et d'explicitier les principales théories et les principaux postulats qui structurent et orientent la recherche dans ce domaine. Nous avons montré qu'au sein de ce cadre théorique et conceptuel (pourtant relativement contraignant), de nouveaux modèles de vieillissement continuent de voir le jour : nous avons pris l'exemple du modèle de vieillissement en deux phases de Tricoire et Rera.

Plus que toute autre chose, il nous a semblé indispensable de bien distinguer cette « biologie du vieillissement » académique (qui constitue notre objet de recherche) d'autres approches, courants ou domaines de recherche dont le vieillissement est également le principal objet d'étude, et avec lesquels la biologie du vieillissement est susceptible d'être confondue : médecine anti-âge, mais aussi biologie de la longévité, biogérontologie, collectif SENS, etc. En effet, de telles approches ne vont pas sans poser un certain nombre de problèmes, tant d'un point de vue théorique qu'au niveau de leurs conséquences pratiques. En particulier, nous avons vu qu'elles pouvaient servir de terreau au développement d'une certaine forme de militantisme. Il est cependant important de rester pleinement conscient des nombreux rapports que ces différents domaines entretiennent avec la biologie du vieillissement proprement dite. En particulier, il nous semble essentiel de garder en tête les liens qui existent entre la biologie du vieillissement et la médecine anti-âge nord-américaine (liens théoriques ou de filiation ; liens concrets). Certes, il est vrai que de tels liens peuvent dynamiser la biologie du vieillissement, voire l'enrichir, mais ils sont également susceptibles de brouiller notre analyse et de remettre en question sa pertinence.

Gardons donc à l'esprit que notre travail d'analyse porte bien sur la « biologie du vieillissement » telle que nous l'avons présentée – et non sur des disciplines ou des approches annexes. Cette biologie académique – et sa manière d'appréhender le phénomène qui constitue son objet d'étude – possède elle-même de nombreuses implications. Par ailleurs, ses résultats sont en permanence susceptibles d'être (ré)interprétés ; ceux-ci doivent donc toujours être formulés avec précaution, comme sera formulée avec précaution l'analyse que nous allons à présent en proposer.

Partie II : Analyse épistémologique et conceptuelle de la biologie contemporaine du vieillissement : caractéristiques principales et notions structurantes

Introduction

Cette seconde partie s'inscrit dans la lignée de la partie précédente : il s'agit toujours d'identifier le « style de pensée » qui structure, oriente et, en un sens, *contraint* la recherche en biologie contemporaine du vieillissement. Plus que le *contenu explicite* du discours véhiculé par la biologie du vieillissement, nous proposons de nous intéresser à son contenu *implicite*, ainsi qu'à sa formulation : que nous dévoilent-ils ? En particulier, que nous disent-ils du positionnement des biologistes face au vieillissement ?

Nous porterons donc une attention particulière au langage utilisé : aux expressions utilisées, au vocabulaire domaine, aux notions structurantes. Ceci nous permettra d'identifier, d'une part, quelques caractéristiques de la biologie du vieillissement, puis, d'autre part, quelques notions récurrentes et structurantes du domaine, dont nous verrons qu'elles méritent d'être examinées.

1 Quelques caractéristiques de la biologie du vieillissement

Dans ce chapitre, nous proposons d'énumérer et d'examiner quelques caractéristiques du domaine : une forme de « pathologisation » du vieillissement par la biologie, l'exploitation d'un parallèle entre vieillissement et cancer, une conception singulière du corps vieillissant que nous qualifierons de « holiste », et une attention particulière pour la temporalité.

1.1 Une certaine forme de « pathologisation » du vieillissement

Au cours de notre analyse de la littérature scientifique publiée dans le domaine, et en particulier en portant notre attention sur la sémantique utilisée, nous avons tout d'abord relevé un aspect particulier de la biologie du vieillissement : nous voulons parler ici du recours très fréquent¹, si ce n'est systématique, au vocabulaire de la pathologie².

¹ Parmi les articles que nous avons étudiés, nous retrouvons de façon quasi-systématique l'un ou l'autre des aspects ou éléments contribuant à une forme de « pathologisation » du vieillissement évoqués dans cette section.

² C'est un constat que font plusieurs auteurs, et notamment : Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019). Is Aging Biology Ageist?. *The Journals of Gerontology: Series A*.

Concrètement, ceci se traduit de plusieurs manières : par la multiplication de termes relevant du champ lexical de la pathologie, tels que « dérégulation », « altération », « dysfonctionnement », « dommages », ou encore « thérapeutiques » ; par la formulation de certaines théories et/ou hypothèses de travail (nous verrons, par exemple, que plusieurs auteurs exploitent une analogie entre vieillissement et cancer) ; par les approches choisies pour appréhender le phénomène, souvent d'abord utilisées pour l'étude de certaines maladies.

Prenons quelques exemples précis, à commencer par l'article emblématique de Carlos Lopez-Otin et al de 2013, intitulé « The Hallmarks of ageing »¹. En écho à l'article de Hanahan et Weinberg de 2000, « The Hallmarks of cancer »², dont les auteurs énuméraient les six principales « caractéristiques » (*hallmarks*) du développement d'une tumeur, Lopez-Otin et ses co-auteurs listent neuf caractéristiques du vieillissement qu'ils estiment fondamentales. Ces caractéristiques sont les suivantes : instabilité génomique, attrition des télomères, altérations épigénétiques, perte de protéostase, dérégulation de la détection de nutriments (*nutrient sensing*), dysfonctionnement des mitochondries, sénescence cellulaire, épuisement des cellules souches et altération de la communication intercellulaire.

Si les notions d'« altération », de « dérégulation », de « dysfonctionnement » sont, sans aucun doute, des notions empruntées à la sémantique de la pathologique, celles d'« épuisement », d'« attrition », de « perte » sont plus emblématiques d'un « déclin », d'une diminution de capacité ou de fonctionnalité. Néanmoins, elles sont plus généralement utilisées pour qualifier un organisme malade. Quant à la notion d'« instabilité », elle renvoie à la vulnérabilité³ d'un organisme dont le fonctionnement n'est plus tout à fait celui d'un organisme « normal » (l'organisme dans son état dit « normal » étant en général, à l'inverse, caractérisé par une certaine forme d'homéostasie ou de régulation interne⁴).

L'article de Judith Campisi et Paul Yaswen de 2009, « Aging and cancer cell biology »⁵, est un autre exemple intéressant, ne serait-ce que parce qu'il est construit sur un parallèle entre la biologie cellulaire du cancer et celle du vieillissement. Les auteurs y décrivent les deux phénomènes (cancer et vieillissement) avec des termes empruntés au champ lexical de la pathologie. Par exemple, tous deux sont décrits en termes de « dommages » (« genomic damage », « macromolecular damage », « DNA damage », etc.), et de « facteurs de risque ».

¹ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

² Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.

³ Nous évitons ici, à dessein, la notion de « fragilité », à manipuler avec précaution, à laquelle nous consacrerons toute une section.

⁴ « Avec Cannon, cette coordination, cette constance du milieu intérieur deviendra l'« homéostasie ». Le concept de régulation est l'un de ceux sur lesquels repose la biologie moderne, dans ses aspects les plus variés ». Jacob F. (1970), *op.cit.*, p.208

⁵ Campisi, J., & Yaswen, P. (2009). Aging and cancer cell biology, 2009. *Aging cell*, 8(3), 221-225.

Nous partirons ici d'un simple constat : celui de l'utilisation (abondante et récurrente) du vocabulaire de la pathologie en biologie du vieillissement. En ce sens, nous souhaitons nous distinguer (dans un premier temps, du moins) des propos tenus par Alan A. Cohen, Mélanie Levasseur, Parminder Raina, Linda P. Fried et Tamas Fulop, cinq représentants majeurs de la biologie contemporaine du vieillissement, qui formulent des observations similaires dans un article de 2019 intitulé « Is Aging Biology Ageist ? »¹. En effet, dans leur article, ces auteurs adoptent une posture essentiellement « critique »² puisqu'ils dénoncent l'utilisation, en sciences, d'un vocabulaire qui, bien que censé être parfaitement objectif, trahit pourtant l'existence de biais culturels et sociaux. En biologie du vieillissement, ces biais se traduisent par l'utilisation de termes que les auteurs jugent *négativement connotés*, tels que celui d'« immunosénescence » (au lieu « d'immunomodulation ») ou de « déclin lié à l'âge » (pour désigner les « changements » liés à l'âge). Plus généralement, les auteurs dénoncent la tendance des biologistes actuels à mettre l'accent sur les déclin fonctionnels au cours du vieillissement plutôt que sur les processus d'adaptation biologique et de sélection ou de composition des populations. Selon eux, un tel discours ne traduit pas la réalité mais révèle une forme « d'âgisme » (ensemble de préjugés modernes contre les personnes âgées) véhiculée par la société actuelle et que l'on retrouve jusque dans la biologie contemporaine. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point³.

Pour notre part, nous verrons qu'en effet, l'utilisation du vocabulaire de la pathologie en biologie du vieillissement ne semble pas (ou pas toujours) aller de soi. Cependant nous préférons, dans un premier temps, rester fidèle aux recommandations de Spinoza, telles qu'il les formule dans son *Traité politique* ou selon la formule condensée passée à la postérité : « ni rire, ni pleurer, ni haïr mais comprendre ». Aussi, avant de chercher à critiquer et/ou à questionner l'utilisation d'un tel vocabulaire en biologie du vieillissement, nous allons d'abord tenter d'en comprendre les raisons sous-jacentes et de l'explicitier du mieux possible.

Pour structurer le premier temps de notre réflexion, c'est-à-dire la compréhension du recours fréquent à un tel vocabulaire), il nous semble légitime de répondre *a minima* aux deux points de questionnement suivants :

- Pourquoi constatons-nous un tel recours, l'utilisation d'un tel vocabulaire ? Est-ce par absence d'alternative ? S'agit-il du seul vocabulaire disponible en biologie pour décrire un phénomène physiologique qui évolue dans le temps ?
- Sommes-nous ici confrontés à une simple question de vocabulaire, de sémantique, ou bien ce recours au champ lexical de la pathologie est-il le reflet d'un certain « style de pensée » (pour

¹ Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019). *Op.cit.*

² Plus loin dans notre travail, nous serons amenés à examiner plus en détails cette notion de « critique ». Ici, il s'agit simplement d'indiquer que les auteurs énoncent un jugement défavorable.

³ Voir *infra*, Partie III, section 1.4

reprandre la terminologie de L. Fleck) qui serait dominant en biologie du vieillissement aujourd'hui ?

Pour des raisons qui, nous l'espérons, deviendront vite évidentes, nous commencerons par répondre à la seconde question, c'est-à-dire que nous essaierons de déterminer si ce vocabulaire est la preuve de l'existence d'un certain « style de pensée » en biologie du vieillissement – un « style de pensée » que l'on pourrait alors qualifier « d'âgisme » à l'instar des cinq auteurs cités précédemment, ou plus simplement de « pathologisation du vieillissement », comme nous choisissons de le faire ici.

Pour la notion de « style de pensée », rappelons que nous reprenons la définition qu'en donne Ludwik Fleck dans son ouvrage de 1934, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, c'est-à-dire que nous utilisons un terme qui « englobe à la fois les concepts et les pratiques partagées au sein d'une communauté scientifique donnée » (nous citons ici Ilana Löwy dans sa Préface¹). D'où l'importance de porter notre attention à la fois sur la littérature scientifique et sur le discours des scientifiques du domaine.

Si nous poussons un peu plus loin notre analyse de la sémantique des articles publiés en biologie du vieillissement, nous voyons émerger au moins deux thématiques qui nous paraissent bien révéler l'existence d'une certaine forme de « pathologisation du vieillissement ».

En effet, d'une part, nous trouvons de façon récurrente l'idée de *prévention*. Ainsi, la biologie du vieillissement ne se structure pas (ou pas uniquement) autour d'une simple volonté de *compréhension* du phénomène (des mécanismes sous-jacents et/ou du processus de vieillissement en général), elle est aussi tournée vers l'action, ce qui se traduit par une forme d'*anticipation*. Nous retrouvons ici, en quelque sorte, l'attitude que la biologie pourrait adopter face à n'importe quelle pathologie.

Cette thématique de la prévention se traduit par exemple par des expressions telles que *prevent ageing*, ou *delay age-related degeneration*, ou encore par une référence au rôle des télomères qui sont décrits comme des agents « protecteurs », ou comme une « protection de l'organisme ».

D'autre part, le vocabulaire de la *thérapeutique* est également complètement réinvesti. L'article de Vijg et Campisi n'évoque-t-il pas clairement un « remède » contre le vieillissement (a *cure for ageing*) ? Dans celui de Lopez-Otin de 2013, les auteurs parlent « d'identifier des cibles pharmaceutiques pour améliorer la santé humaine durant le vieillissement, avec le minimum d'effets secondaires »² - nous voyons bien ici l'utilisation d'expressions directement empruntées à la pathologie.

¹ Fleck, L. (1934). *Genèse et développement d'un fait scientifique*. Paris : Flammarion, 2008. Préface, p.XXVII, note de bas de page n°22.

² Texte original : “*identifying pharmaceutical targets to improve human health during ageing with minimal side effects*”

Vient ensuite la question du « pourquoi ? », à laquelle il nous semble que nous puissions répondre en identifiant au moins 3 raisons :

La première est une raison *pratique*, pragmatique, stratégique, invoquée par les biologistes eux-mêmes¹ lorsque nous leur avons fait remarquer ce choix particulier de vocabulaire. Selon eux, pour obtenir des financements pour leur recherche, il est impératif d'évoquer des possibilités d'action concrètes – d'où l'évocation de « stratégies de prévention », voire de « stratégies thérapeutiques » contre le vieillissement, même si celles-ci restent de l'ordre de la pure spéculation. L'horizon de la recherche semble-t-il, pour qu'elle puisse être financée, doit rester *l'action*.

Or il est naturel qu'en parlant de « prévention » et de « traitement » du vieillissement, celui-ci soit finalement décrit en termes de pathologie.

La seconde est une raison plus *théorique*, mais non moins stratégique. Il se trouve qu'en biologie, si l'étude du vieillissement est longtemps restée marginale², la description, l'étude et l'analyse de pathologies remonte à plusieurs siècles³. Le cadre de la pathologie (et donc la sémantique associée) est donc extrêmement bien construit et défini, ce qui le rend très facile à (ré)utiliser.

La troisième raison est une raison de fond – et c'est la raison qui nous semble la plus légitime : nous dirons qu'il s'agit d'une raison *biologique* ou *physiologique*. En effet, d'un point de vue biologique, il semble qu'il existe un réel parallèle entre vieillissement et maladie, ou, en tout cas, que la frontière entre vieillissement et pathologie soit compliquée à identifier. Comme les deux raisons évoquées précédemment, cette raison-ci ne permet pas réellement de *justifier* l'utilisation du vocabulaire de la pathologie en biologie du vieillissement, mais elle l'explique en partie, puisqu'elle montre qu'il existe un espace de confusion *de fait*. Sans trop rentrer dans le détail, nous soulignons ici simplement quelques points :

Premièrement, de nombreuses manifestations du vieillissement se confondent avec les symptômes de pathologies liées ou non à l'âge (et inversement) : déclin fonctionnel, instabilité génomique, etc. C'est-à-dire que le vieillissement physiologique de l'organisme se traduit par tout un éventail de manifestations qui *pourraient bien* être des « symptômes » d'une pathologie bien identifiée (détérioration de telle ou telle fonction, altération de tel ou tel mécanisme, dysfonctionnement de telle ou telle voie de signalisation moléculaire), mais que l'on préfère expliquer exclusivement en évoquant l'âge chronologique de l'individu.

¹ Michael Rera, entre autres, nous a fait cette remarque à plusieurs reprises.

² Nous renvoyons le lecteur à la première partie de ce chapitre.

³ Voir par exemple : Mirko Grmek (1995). *Histoire de la pensée médicale en occident*, vol.1. Paris : Seuil.

Deuxièmement, il existe en outre un certain nombre de pathologies avérées très fortement liées à l'âge et tellement fréquentes qu'il est délicat de les dissocier d'un processus « normal » de vieillissement. En quelque sorte et dans une certaine mesure, il semble que le vocabulaire utilisé pour les analyser finisse par « déteindre » sur la description que l'on fait du processus de vieillissement.

Nous pensons par exemple au cancer de la prostate, le cancer le plus fréquent chez les hommes (nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum), qui survient chez environ deux tiers des hommes âgés de 65 ans et plus¹.

Nous pouvons également évoquer le cas de la maladie d'Alzheimer, que l'on a longtemps confondu avec la « démence sénile », associée à l'âge chronologique. C'est ce que constate Frédéric Balard dans son article de 2019 intitulé « Le cerveau au grand âge » :

« Pendant des années, les débats ont été importants entre les cliniciens et les anatomopathologistes, pour déterminer si la maladie d'Alzheimer constituait une entité distincte ou non de la démence sénile. En raison de la similitude des manifestations anatomopathologiques entre maladie d'Alzheimer et démence sénile et du fait de l'absence de données d'incidence par âge, on parlait de démence sénile de type Alzheimer. C'est à la fin des années 1960 que fut remise en cause la séparation entre démence sénile et maladie d'Alzheimer (démence pré-sénile), reprenant l'idée qu'on observait beaucoup d'analogies en termes de symptômes et de modifications cérébrales entre les deux maladies. La définition anatomopathologique s'est imposée et dès le début des années 1980 le nom de maladie d'Alzheimer fut indifféremment appliqué aux formes séniles et préséniles de l'affection. »²

Le problème que soulèvent ces deux premiers points peut être formulé de la façon suivante : le vieillissement des cellules est aujourd'hui caractérisé par un certain nombre de grandes étapes³ qui sont relativement constantes, même en tenant compte d'un certain niveau de variabilité interindividuelle⁴. Parallèlement peuvent survenir des maladies qui ont des *causes premières* : par une cascade d'événements, ces maladies vont affecter ces mêmes cellules, au sein de tissus ou de sous-tissus particuliers. Or il se trouve que les effets de ces *causes premières* ont les mêmes « cibles » (c'est le terme employé en biologie, que nous reprenons) que ces fameuses caractéristiques du vieillissement⁵ qui ont été décrites et identifiées. D'un côté, donc, le temps a rendu ces cellules vulnérables (d'où l'apparition de quelques grandes caractéristiques du vieillissement cellulaire) ; de l'autre, ce sont les

¹ Ces chiffres sont fournis sur une page internet de l'Institut national du Cancer : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consultée le 14 février 2020)

² Balard, F. (2019). Le cerveau au grand âge. De la longévité à la maladie d'Alzheimer, les conceptions scientifiques de l'encéphale au prisme de l'âge. *Recherches sociologiques et anthropologiques*, (50-1), 97-118. (nous soulignons)

³ En anglais : *hallmarks*

⁴ Pour rappel : voir López-Otín et al. (2013), *Op. cit.*

⁵ En anglais : "*hallmarks of ageing*"

causes premières d'un certain nombre de maladies qui ont fait leur effet. Les biologistes font donc face à une simple convergence des effets, d'où une certaine ambiguïté, d'un point de vue épistémologique, pour distinguer ce qui relève du vieillissement de ce que l'on peut relier à telle ou telle pathologie¹.

Troisièmement, il se trouve que certains biologistes vont même jusqu'à décrire le vieillissement *comme* une pathologie, ou une accumulation de pathologies. Il n'est alors pas question de dénoncer une quelconque « pathologisation du vieillissement » puisque la description du vieillissement en termes de pathologie est plus que justifiée : pour de tels auteurs, il s'agit de l'exact positionnement à adopter face à ce phénomène. C'est le cas par exemple du biologiste David Gems qui définit le vieillissement de la façon suivante :

« Une façon de définir le vieillissement (c'est-à-dire la sénescence²) en termes biologiques est l'ensemble des pathologies qui augmentent avec l'avancée en âge ; la plupart de ces pathologies ont des origines endogènes, bien qu'elles puissent être fortement influencées par des facteurs environnementaux, et de nombreuses pathologies sénescents (mais pas toutes) peuvent contribuer à la mortalité. »³

Nous voyons que, face au phénomène de vieillissement, les biologistes peuvent adopter des positionnements très différents, de la position très radicale de David Gems (le vieillissement comme accumulation de pathologies) à d'autres positions beaucoup plus nuancées. Bien entendu, il est possible de ne pas être d'accord avec la conception du vieillissement de David Gems, mais nous ne pouvons faire autrement que de reconnaître qu'il existe bien, en biologie, une certaine ambiguïté à ce sujet.

Quelles qu'en soient les raisons, nous pensons donc avoir montré que la recherche en biologie du vieillissement contribuait à une forme de « pathologisation » du vieillissement, que reflètent à la fois le vocabulaire utilisé et le parallèle que font certains biologistes avec un certain nombre de pathologies avérées⁴. Nous pensons que cette « pathologisation » du vieillissement « colore », en un sens, les théories qui structurent et orientent la biologie du vieillissement, et ainsi qu'elle contribue à l'élaboration d'un certain « style de pensée » relativement contraignant, et surtout caractéristique de la recherche dans ce domaine. En outre, nous pensons qu'elle est également à l'origine d'un certain nombre de représentations du vieillissement véhiculées par la biologie.

¹ Nous remercions Jean Mariani de nous avoir aidée à formuler ce constat.

² Nous pouvons objecter ici que vieillissement et sénescence ne sont pas deux termes équivalents / interchangeables.

³ Gems, D. (2015). The aging-disease false dichotomy: understanding senescence as pathology. *Frontiers in genetics*, 6, 212. (Nous soulignons)

⁴ Et notamment avec le cancer, voir *infra*, Partie II, section 1.2

La question que nous posons alors est la suivante : pourquoi cela pose-t-il potentiellement problème ? Pourquoi ne peut-on pas s'en tenir au simple constat qu'il existe, en biologie, une frontière floue entre vieillissement et pathologie, qui se traduit par une description du vieillissement en des termes relevant de la pathologie ?

D'une part, nous pensons (avec une partie au moins des biologistes¹) qu'une telle description ne reflète pas la réalité. Car même s'il est vrai que la frontière entre vieillissement et pathologie est parfois difficile à identifier clairement, même s'il existe, ainsi que le formule Jean Mariani, une « ambiguïté épistémologique » qui tient à la convergence des cibles affectées à la fois par le simple passage du temps et par les causes premières d'un certain nombre de pathologies liées à l'âge, il nous paraît compliqué d'assimiler *complètement* le vieillissement à une maladie et l'étudier *exclusivement* comme tel, et ce quel que soit le chercheur, quelles que soient les théories auxquelles celui-ci choisit d'adhérer, quelles que soient les hypothèses de travail qu'il choisit de prendre pour point de départ.

Revenons brièvement sur ce que recouvre cette notion de « maladie ». Dans son chapitre du *Routledge Companion to Philosophy of Medicine*², Bjørn Hofmann rappelle la différence entre les trois termes anglais (*disease, sickness, illness*) que l'on confond en français sous la notion unique de « maladie »³. Le terme « disease » désigne la pathologie du point de vue des professionnels de santé : il s'agit alors d'une entité observable, qui peut être décrite, examinée, mesurée et qui est donc, en un sens, « objective ». La notion d'« illness », quant à elle, renvoie à l'expérience de l'individu qui se sent malade, c'est-à-dire à ses émotions et à son ressenti personnel, qui peut être très différent de celui des professionnels et auquel ceux-ci n'ont accès que par le truchement du récit de celui qui se dit malade. Enfin, la notion de « sickness » s'appuie sur les attentes et les normes sociales et politiques desquelles l'individu comme « malade » s'écarte : la reconnaissance d'une maladie au sens de « sickness » peut donner accès à un traitement ou à des droits économiques (congé maladie, par exemple) ou à l'exemption de certains devoirs. Notons en passant que, dans la littérature scientifique, c'est le terme de « disease » qui est préférentiellement utilisé par les auteurs qui s'interrogent sur les liens entre pathologie et vieillissement⁴.

Surtout, il importe ici de constater que, dans les trois cas (*disease, illness, sickness*), le statut de l'individu « malade » est particulier et permet de le distinguer du reste de la population, que ce soit du point de vue des médecins, de la société ou du malade lui-même. Comment soutenir, alors, l'idée qu'un phénomène physiologique qui affecte l'ensemble de la population, même en tenant compte de la

¹ Dont font partie les auteurs de l'article intitulé « Is Aging Biology Ageist ? ». *Op. cit.*

² Solomon, M., Simon, J. R., & Kincaid, H. (Eds.). (2016). *The Routledge companion to philosophy of medicine*. Taylor & Francis. Voir chapitre 2, p.16-26.

³ Pour les regrouper, on peut utiliser celle de « malady » en anglais, ce que fait Hofmann.

⁴ Nous pourrions nous interroger sur la pertinence de l'utilisation des deux autres notions (*sickness, illness*) pour examiner ce lien ; ce n'est cependant pas l'objet ici.

variabilité interindividuelle, puisse être qualifié de « maladie » ? Et puisque cela semble impossible, n'est-il pas erroné (au moins en partie) d'avoir recours au vocabulaire de la pathologie pour le décrire ?

Nous pourrions objecter qu'il serait peut-être plus exact de dire qu'en biologie, le vieillissement n'est pas *considéré comme* une maladie, mais qu'il est *étudié, analysé comme si c'était le cas*, c'est-à-dire avec les outils, le cadre conceptuel et, certes, le vocabulaire de la pathologie. Dès maintenant, nous pouvons renvoyer notre lecteur à notre réflexion sur les « notions clés » de la biologie du vieillissement¹ : peut-être la pathologie peut-elle être considérée, dans une certaine mesure, comme une sorte de *d'image*, ou de *métaphore* pour décrire le vieillissement ? Nous voyons bien qu'un tel parallèle (ou une telle image) est particulièrement *utile* ou *fonctionnel* ; c'est probablement ce qui justifie son existence, ce qui lui donne toute sa raison d'être.

Mais il est aisé de montrer que cette objection n'est pas complètement convaincante, en particulier parce que le parallèle est rapidement limité. Comment, par exemple, identifier un groupe « contrôle », c'est-à-dire un ensemble d'individus « sains », pour mettre en évidence les caractéristiques des « malades » ? En outre, encore faudrait-il parvenir à remonter jusqu'à un ou plusieurs facteurs causaux bien identifiés ; or nous avons vu que, malgré plusieurs décennies de recherche, les biologistes n'ont pas réussi à identifier ni un ni plusieurs mécanismes du vieillissement².

Il est intéressant de voir que cette tendance au niveau du vocabulaire, que nous avons qualifiée de « pathologisation du vieillissement », nous mène rapidement à des incohérences, voire à des contradictions plus ou moins grossières. Nous pensons par exemple à celle de « *healthy aging* » (vieillissement en bonne santé) qui devient ainsi un oxymore : car si le vieillissement est analysé en termes de pathologie, ou doit être appréhendé comme tel, à quoi pourrait bien correspondre un vieillissement « *en bonne santé* » ? Nous avons également relevé la notion de « *vieillesse intrinsèque* » qui apparaît, entre autres, lorsque l'on souhaite distinguer le vieillissement des pathologies liées à l'âge, et qui correspondrait à la composante « intrinsèque » (mais faut-il comprendre : génétique ? innée ? non-pathologique ?) du vieillissement : nous examinerons cette notion plus loin dans notre travail.

D'autre part, cette « pathologisation » du vieillissement par la biologie a évidemment des implications sociales et normatives. Nous ne ferons ici qu'énoncer quelques éléments de discussion, sur lesquels nous reviendrons dans notre troisième partie.

¹ Voir Partie II, second chapitre

² Ce qui ne veut évidemment pas dire qu'ils n'y parviendront jamais.

Il est bien sûr indéniable qu'un tel vocabulaire (celui de la pathologie) est extrêmement connoté – et connoté *négativement* – notamment parce qu'il véhicule l'image d'une vieillesse *pathologique*, caractérisé par un *déclin*, une *perte* ou une *détérioration* des capacités physiques et cognitives. L'organisme vieillissant est ainsi toujours appréhendé par comparaison à un organisme plus jeune, et donc emblématique de la santé – ou de la « bonne » santé – et qui, de fait, fixe la « norme » physiologique. Or une telle « connotation » peut avoir des implications sociales et normatives à plusieurs niveaux.

Avant toute autre chose, elle peut contribuer à créer une forme de confusion dans l'espace public. N'oublions pas que le discours des biologistes est appréhendé par la société comme un discours d'experts et qu'il est susceptible d'être pris en considération par les politiques publiques : il est donc essentiel de réfléchir en profondeur aux messages que l'on veut véhiculer, avant les véhiculer *de facto*. S'il peut être justifié et/ou nécessaire, au sein d'un laboratoire de biologie, d'étudier le vieillissement avec des techniques d'expérimentation, des notions et un cadre conceptuel emprunté au champ de la pathologie (mais encore cela reste-t-il à prouver), il est complètement différent de parler du vieillissement comme d'une pathologie, en particulier auprès du grand public (ouvrages de vulgarisation, conférences ouvertes à tous, etc), et il est certainement dangereux d'en faire un postulat théorique général, que l'on ne prend même plus la peine d'interroger.

Certes, il est vrai que la requalification de certains « états » en « maladies » est susceptible d'avoir des conséquences positives, à la fois sur les mentalités (transformation du regard que la société pose sur les individus « malades » ; déresponsabilisation des individus qui peuvent se sentir « coupable » de leur situation) et sur les aspects pratiques de prise en charge (recherche et diffusion éventuelle de propositions thérapeutiques – traitement, prise en charge psychologique ; ouverture de certains droits économiques et sociaux, etc.). C'est d'ailleurs ce que note brièvement Bjørn Hofmann dans son chapitre du « Routledge Companion to Philosophy of Medicine » :

« [Une telle qualification] peut aussi avoir des aspects positifs, tels qu'une attention accrue, une dispense de travail ou un soutien financier. »¹

Ceci explique en partie les débats qui peuvent être animés autour de ce qu'il faut – ou, à l'inverse, qu'il ne faut pas – inclure dans le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (DSM), ouvrage de référence publié par l'American Psychiatric Association².

Cependant, il nous semble que les conséquences néfastes de l'assimilation du vieillissement à une pathologie sont certainement plus nombreuses que les potentiels avantages que pourraient en retirer les personnes âgées (qui restent à montrer).

¹ *Ibid.*, p.17

² Pensons, par exemple, aux discussions et débats qui ont conduit au retrait de l'homosexualité du DSM-III en 1987.

En outre, les discours qui traitent du vieillissement comme d'une forme de pathologie – qu'il faudrait apprendre à traiter, voire à éradiquer – ne peuvent que donner davantage de poids aux théories véhiculées par la médecine dite « anti-âge », qui, nous l'avons vu, reste relativement controversée. Celle-ci constitue ainsi comme un adversaire de taille pour ce que nous appelons prudemment la « biologie du vieillissement » *fondamentale* ou *académique*, dont l'objectif avoué n'est pas de *lutter* contre le vieillissement mais plutôt de *l'étudier*, de le *comprendre*, ou plus simplement d'apprendre à *l'appréhender*.

En un sens donc, et dans une certaine mesure, la critique formulée par Cohen, Levasseur, Raina, Fried et Fulop, qui dénoncent une forme « d'âgisme » en biologie du vieillissement, est peut-être justifiée. Cet « âgisme » serait responsable d'un certain nombre de « mauvaises orientations » de la recherche sur le vieillissement, qui ne correspondraient pas aux attentes réelles de la société actuelle :

« S'abstenir de faire de telles distinctions pourrait conduire à des interventions qui amélioreraient les marqueurs superficiels de vieillissement, tout en nuisant à la santé sous-jacente. D'autant plus que les priorités de santé des personnes âgées (autonomie, fonction, absence de souffrance, etc.) sont souvent très différentes des objectifs des biologistes du vieillissement (diminution des maladies, prolongation de la vie). »¹

Les auteurs soulignent donc l'importance des interactions qui existent et doivent exister entre la recherche en biologie et les représentations du vieillissement dans la société. Il est en particulier indispensable que la recherche scientifique soit consciente du poids de nos représentations culturelles pour qu'elle puisse avancer dans une direction qui corresponde aux réels besoins de la société contemporaine.

« Les questions que nous nous posons, les expériences que nous menons et la façon dont nous interprétons les résultats reflètent toutes nos présupposés culturels. De nombreuses recherches montrent aujourd'hui combien, en tant que société, nous dévalorisons les personnes âgées et les considérons comme des fardeaux devant être minimisés. De fait, les personnes âgées constituent l'un des groupes les plus stéréotypés de notre société, l'accent étant mis sur les déficits, les déclinés et les aspects négatifs du vieillissement. »²

Mais alors, que faire ? Et dans quel but ? Face au constat de l'importance du discours « biomédical » dans les réflexions sur le vieillissement au sein de la société, la question est très concrète : faut-il amorcer un travail sur la sémantique utilisée par la recherche scientifique dans ce domaine ? L'idée serait de

¹ *Op. cit.*, p.1

² *Ibid.*, p.2

permettre une modification, voire une évolution, du discours sur le vieillissement, qui s'étendrait ensuite progressivement aux domaines conjoints et à la société dans son ensemble. En biologie, il s'agirait par exemple de décrire une seconde (ou une troisième, ou... une dernière ?) « phase de vie ». L'organisme en fin de vie ne serait pas considéré comme engagé dans une phase de déclin, de détérioration, de dysfonctionnement (assimilable à une forme de pathologie) ; il entrerait simplement dans une ultime phase de *développement physiologique*, de *transformation* dont l'objectif serait, par exemple, de le « préparer » à mourir¹. Une autre solution, suggérée par les auteurs de l'article que nous avons déjà mentionné à plusieurs reprises, serait de reprendre et de modifier tout un ensemble de termes à connotation très négative : nous pourrions, par exemple, parler d'« immunomodulation » et de « changements liés à l'âge », au lieu d'employer ceux d'« immunosénescence » et de « déclin liés à l'âge ». Enfin, au lieu de comparer systématiquement des individus âgés à des individus plus jeunes, en considérant systématiquement ces derniers comme la « norme » (c'est-à-dire l'idéal à atteindre), il pourrait être plus utile d'examiner les différences entre les « physiobiographies », c'est-à-dire les trajectoires de vie de différents individus (de la naissance à la mort), pour repérer celles qui semblent les plus « réussies » et pour en faire autant de pistes de recherche.

Plutôt que d'en souligner ses limites, nous pourrions aussi, à l'inverse, voir cette « pathologisation du vieillissement » par la biologie comme *un* point de vue, *une* perspective sur le vieillissement (parmi d'autres), susceptible d'orienter la recherche et donc d'aller dans le sens d'un réel progrès. Or, comme l'écrit très bien Andrew S. Reynolds dans son ouvrage de 2018 intitulé *The third lens*, une approche d'un phénomène physiologique est toujours sélective, et donc à la fois incomplète et imparfaite. Selon ses termes :

« [...] aucune approche isolée ne peut être complète, car chaque « perspective » est sélective. [...] [Chacune de] ces perspectives sont des « outils » différents, et tout comme il n'y a pas d'outil universel qui soit optimal pour chaque tâche, nous ne devrions pas nous attendre à trouver une perspective ou une approche qui soit universellement ou canoniquement correcte. »²

Tout l'enjeu alors serait de s'assurer d'être toujours conscient des limites de *cette* perspective en particulier, mais aussi d'entretenir et de conserver d'autres perspectives, concurrentes³.

¹ Prenons garde cependant de ne pas tomber dans une forme de téléologie : il ne s'agit pas de comprendre le « sens » de la fin de vie (comme s'il existait une entité supérieure qui déciderait de l'évolution de chaque organisme), mais simplement d'envisager d'autres façons (peut-être plus neutres) de l'appréhender.

² Reynolds, A. S. (2018). *The third lens: metaphor and the creation of modern cell biology*. University of Chicago Press, p.112

³ Nous reviendrons sur ce point.

1.2 Un parallèle très fort entre cancer et vieillissement

Dans la lignée de ce constat (*i.e.* celui du fait qu'il existe, dans la littérature biologique, une forme de « pathologisation » du vieillissement), une autre caractéristique de la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement est l'exploitation d'un parallèle (réel ou supposé) entre cancer et vieillissement. Nous allons en développer ici les aspects principaux, et formuler quelques pistes de réflexion.

L'existence d'un lien entre cancer et vieillissement est d'abord issue d'un constat au niveau sociétal, étroitement lié au phénomène couramment désigné comme celui de *transition démographique* qui concerne de nombreux pays européens et extra-européens. En effet, l'explosion, relativement récente, de la prévalence du cancer dans les pays développés s'explique en partie par le vieillissement rapide de leurs populations respectives : la probabilité de développer un cancer augmente de façon drastique avec l'âge. Tel que le formulent les auteurs d'un article de 2012 sur l'oncologie des « séniors » :

*« Les personnes âgées sont davantage susceptibles de développer un cancer que les personnes plus jeunes. »*¹

Plus précisément, l'incidence des cancers et la mortalité liée au cancer augmentent de façon exponentielle chez les individus âgés de 50 à 85 ans : c'est ce que notent, parmi d'autres, les auteurs d'un article de 2006 intitulé « Cancer in the elderly » :

*« Il faut s'attendre à ce que le nombre de personnes âgées atteintes d'un cancer augmente considérablement en raison du vieillissement général de la population et du fait que l'incidence et la mortalité du cancer augmentent de façon exponentielle dans les groupes d'âge de 50 à 85 ans. »*²

Ainsi, en 2009, un article de Benjamin D. Smith et al. estimait qu'aux États-Unis, 50% des cancers étaient diagnostiqués chez des individus âgés de plus de 65 ans. Du fait de l'importante augmentation du nombre de personnes âgées, les auteurs de l'article prévoient que cette proportion devrait atteindre les 70% en 2030³.

¹ Hurria, A., Browner, I. S., Cohen, H. J., Denlinger, C. S., DeShazo, M., Extermann, M., ... & Keating, N. L. (2012). Senior adult oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(2), 162-209.

² Berger, N. A., Savvides, P., Koroukian, S. M., Kahana, E. F., Deimling, G. T., Rose, J. H., ... & Miller, R. H. (2006). Cancer in the elderly. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 117, 147. (nous soulignons)

³ Smith, B. D., Smith, G. L., Hurria, A., Hortobagyi, G. N., & Buchholz, T. A. (2009). Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *Journal of clinical oncology*, 27(17), 2758-2765.

Cette explosion du nombre de cancers, et son lien évident avec le vieillissement de la population, ont conduit à une prise de conscience collective de la nécessité de trouver ou de développer des moyens concrets pour faire face à cette « épidémie de cancer »¹ chez les personnes âgées, au niveau mondial. Cette prise de conscience est visible dans la littérature scientifique depuis plusieurs années, comme en témoigne, par exemple, cet article de 2000 dans lequel son auteur, Benjamin J. Kennedy, écrit :

*« La population mondiale vieillit. Un âge avancé est associé à une augmentation de l'incidence du cancer, en particulier des cancers du sein, du poumon, de la prostate et du côlon. [...] Médecins et oncologues doivent se préparer à une augmentation du nombre de cancers chez les personnes âgées. »*²

En parallèle, une telle prise de conscience a engendré une explosion de la recherche contre le cancer depuis les années 2000.

En France, celle-ci fait particulièrement suite au « Sommet mondial contre le Cancer » qui s'est tenu le 4 février 2000, à Paris. Sur son site internet, l'INCa (Institut National du Cancer) en relaie les conséquences au niveau national : en France, en 2002, Jacques Chirac fait de la lutte contre le cancer l'une des trois priorités de son second mandat. L'année suivante, il lance le premier « Plan de mobilisation nationale contre le cancer », qui introduit 70 mesures. L'INCa est officiellement créé en 2005. En 2009 est lancé un deuxième « Plan Cancer » (2009-2013) qui comprend 30 mesures et 118 actions concrètes. Celui-ci sera suivi d'un troisième « Plan Cancer » entre 2014 et 2019. Cette explosion de la recherche sur le cancer sur le territoire français reflète une tendance et des préoccupations que l'on observe au niveau mondial.³

Ainsi, le vieillissement de la population, et donc l'augmentation de la proportion de personnes âgées, plus susceptibles de développer un cancer, rend évidente l'existence d'un lien entre cancer et vieillissement d'un point de vue démographique, à l'échelle de la société.

Cependant, ce n'est pas tant ce lien qui nous intéresse ici, ni même les préoccupations que celui-ci engendre au niveau des politiques publiques. En ce qui nous concerne, nous voulons rendre compte de ce que nous croyons être une seconde caractéristique de la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement : l'existence et l'exploitation d'un lien entre cancer et vieillissement dans un certain nombre d'articles scientifiques.

Notons bien que cette caractéristique de la littérature scientifique est évidemment liée, mais pas exclusivement, au phénomène démographique que nous venons de souligner.

¹ Une expression qui peut paraître étonnante (puisque un cancer n'est pas une maladie contagieuse), mais qui est pourtant abondamment utilisée, tant dans la littérature scientifique que non-scientifique, sans être questionnée plus avant.

² Kennedy, B. J. (2000). Aging and cancer. *Breast Cancer*, 14(12). (nous soulignons)

³ Voir le site internet de l'INCa et en particulier : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Dates-cles> (consultée le 19 février 2020)

Rappelons également que nous proposons ici une analyse de la *littérature* scientifique, et des *articles publiés* en biologie du vieillissement, et non d'éventuelles observations ou d'informations recueillies en entretiens : en effet, la question du rapport entre cancer et vieillissement n'a pas été spontanément évoquée par les biologistes que nous avons eu l'occasion de rencontrer, et nous avons choisi de ne pas aborder nous-mêmes le sujet (le but de ces entretiens étant de parvenir à identifier ce qui pouvait ressortir de *leur discours*, au cours d'entretiens laissés « libres »).

L'exemple emblématique du lien entre cancer et vieillissement dans la littérature scientifique est probablement l'article de Carlos López-Otín et al, de 2013, intitulé « The hallmarks of aging », que nous avons déjà évoqué¹. Rappelons que celui-ci fait écho au célèbre article de 2000 de Douglas Hanahan et Robert Weinberg, devenu emblématique de la recherche sur le cancer², qui avait pour titre « The hallmarks of cancer »³. Hanahan et Weinberg y faisaient état de six caractéristiques principales (hallmarks) du cancer au niveau cellulaire, soit six altérations de la physiologie cellulaire qui conduiraient collectivement au développement d'une tumeur : autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, évitement de l'apoptose, acquisition d'un potentiel de réplication illimité, angiogenèse soutenue, invasion des tissus et métastases. D'après eux, ces six capacités seraient communes à la plupart, sinon la totalité des cancers chez l'humain.

En 2011, ces mêmes auteurs publient un second article intitulé « The hallmarks of cancer : the next generation »⁴, avec un succès comparable⁵, dans lequel ils étendent à dix le nombre de ces caractéristiques.

Carlos López-Otín et al. rappellent dans quelle mesure ces deux articles ont permis au domaine de la recherche sur le cancer de prendre un essor considérable. Selon eux, cette caractérisation du cancer en six puis en dix « hallmarks » aura permis « de conceptualiser l'essence du cancer et ses mécanismes sous-jacents »⁶. C'est fort de ce constat qu'ils proposent d'adopter la même démarche dans le cadre de la recherche sur le vieillissement, en proposant, à leur tour, neuf « caractéristiques » (« hallmarks ») du vieillissement, soit, de manière similaire, neuf altérations de la physiologie cellulaire qu'ils estiment fondamentales dans le processus de vieillissement.

Mais l'article de Carlos López-Otín et al. ne constitue qu'un exemple parmi d'autres. D'après notre revue de la littérature, de nombreux autres articles révèlent (*i.e.* font état de, s'appuient sur, analysent

¹ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

² Google scholar fait état de 32377 citations au 19 février 2020

³ Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.

⁴ Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.

⁵ Google scholar fait état de 40953 citations au 19 février 2020

⁶ En anglais : “*This categorization has helped to conceptualize the essence of cancer and its underlying mechanisms*”

ou soutiennent) un parallèle entre cancer et vieillissement. Nous donnerons divers exemples pour illustrer les considérations qui vont suivre.

Les questions que nous nous posons, et qui vont guider notre réflexion, sont les suivantes : Quelle est la nature de ce lien entre cancer et vieillissement ? Plus précisément, quels sont les fondements scientifiques éventuels qui sous-tendent l'existence d'un tel lien entre cancer et vieillissement ? Par ailleurs, pourquoi une telle quantité d'articles s'appuient-ils ou évoquent-ils simplement ce lien ? Quel est l'intérêt pour la recherche ? En outre, quelles sont les implications de l'existence ou de l'hypothèse de l'existence d'un lien entre cancer et vieillissement ? Enfin, quelles sont les limites de ce parallèle ? Quelles sont les critiques que l'on peut formuler ?

Nous allons tâcher de répondre à ces questions, dans l'ordre.

Quel est la nature de ce lien entre cancer et vieillissement ? Quels sont les fondements scientifiques éventuels qui sous-tendent l'existence d'un tel lien ?

Dans la littérature scientifique, il est possible d'identifier au moins quatre types de rapport différents entre cancer et vieillissement, selon les fondements biologiques que l'on considère en priorité.

Premièrement, vieillissement et cancer sont souvent considérés comme deux phénomènes physiologiques clairement distincts, mais dont l'un serait la cause, sinon *a minima* un facteur de risque, du développement de l'autre.

Nous avons déjà vu que la probabilité de développer un cancer augmente fortement avec l'âge, et même de façon quasi-exponentielle au-delà de 50 ans :

« Chez la plupart des espèces de mammifères qui ont été suffisamment étudiés, l'incidence du cancer augmente avec une cinétique globalement exponentielle, en commençant aux environs du milieu de la durée de vie. »¹

Ainsi, le vieillissement est souvent considéré comme l'un des *facteurs de risque* contribuant au développement d'un ou plusieurs cancers. C'est par exemple ce qu'observent Berger et al. en 2006 :

« L'avancée en âge est un facteur de risque élevé de cancer, les personnes de plus de 65 ans représentant 60% des tumeurs malignes nouvellement diagnostiquées et 70% de tous les décès

¹ Campisi, J., & Yaswen, P. (2009). Aging and cancer cell biology, 2009. *Aging cell*, 8(3), 221-225. (nous soulignons)

par cancer. Le taux d'incidence du cancer ajusté à l'âge est de 2151 pour 100 000 habitants pour les plus de 65 ans, contre 208 pour 100 000 pour les moins de 65 ans. »¹

Du point de vue inverse, de nombreux cancers sont aujourd'hui considérés, en partie du moins, comme des « maladies liées à l'âge »².

Il est bien entendu très différent de dire que le vieillissement représente un « facteur de risque » pour le développement d'un cancer (une formulation qui peut permettre de rendre compte, très simplement, d'une certaine vulnérabilité, ou d'une forme de « fragilisation » de l'organisme avec l'avancée en âge³) ou de considérer qu'il existe une relation *causale* entre certains processus physiologiques du vieillissement et le développement d'un cancer. Dans le second cas, l'idée principale est que certains phénomènes physiologiques, qui surviennent « naturellement » au cours du vieillissement d'un organisme, contribuent, dans une certaine mesure, au développement d'une tumeur cancéreuse. C'est ce qu'observent par exemple Paul Yaswen et Judith Campisi lorsqu'ils écrivent :

« Le vieillissement est associé à des changements parfois remarquables dans la structure et la fonction des tissus, qui peuvent également contribuer au développement du cancer. »⁴

Parmi ces phénomènes physiologiques liés au vieillissement et susceptibles de contribuer au développement d'un cancer, nous pourrions citer l'accumulation de dommages et de lésions de l'ADN, la détérioration progressive des mécanismes permettant leur réparation, l'altération de la communication intercellulaire, ou encore diverses modifications épigénétiques, qui sont autant de phénomènes pouvant conduire à la prolifération de cellules cancéreuses.

D'autres équipes ont également mis en évidence le rôle de certaines protéines que l'on pourrait dire « caractéristiques » du vieillissement – c'est-à-dire dont la concentration dans certains tissus augmente avec l'âge – et qui sont impliquées dans le développement de certains cancers. Yaswen et Campisi donnent l'exemple de SIRT1, dont la concentration augmente avec l'âge, dans certains tissus, qui pourrait favoriser la survie de cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses :

« On peut s'attendre à ce que l'expression de SIRT1 augmente dans les tissus vieillissants, où elle pourrait augmenter le taux de survie des cellules endommagées et le risque de cancer. »⁵

¹ Berger, N. A., Savvides, P., Koroukian, S. M., Kahana, E. F., Deimling, G. T., Rose, J. H., ... & Miller, R. H. (2006). Cancer in the elderly. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 117, 14

² En anglais : “*age-related diseases*”. Franceschi, C., et al. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Frontiers in medicine*, 5, 61.

³ Nous reviendrons ultérieurement sur la notion de « fragilité », qui est également utilisée en gériatrie.

⁴ Campisi, J., & Yaswen, P. (2009), p.222

⁵ *Ibid.*, p.223

Deuxièmement, cancer et vieillissement sont considérés par de nombreux articles comme deux phénomènes *analogues*.

La démarche n'a rien de spécialement original en soi : la philosophie des sciences regorge d'exemples de raisonnements par analogie entre des domaines de recherche parfois très éloignés¹. Pensons par exemple à la méthode des analogies physiques de Maxwell, qui a conduit celui-ci à l'élaboration des célèbres équations de l'électromagnétisme, équations qui portent aujourd'hui son nom.

Dans les articles scientifiques que nous avons étudiés, cette analogie repose le plus souvent sur l'hypothèse de l'existence d'une « biologie commune » au cancer et au vieillissement, comme en témoigne le titre de l'article de Judith Campisi et Paul Yaswen : « Aging and cancer cell biology »².

D'un point de vue concret (la « biologie commune » étant alors entendue comme l'ensemble des phénomènes physiologiques considérés), celle-ci repose, d'une part, sur l'existence d'un certain nombre de facteurs de risque communs, tels que le phénomène d'inflammation – comme l'expriment Yaswen et Campisi :

*« Vieillissement et cancer ont également en commun l'inflammation comme important facteur de risque. »*³

- ou encore la baisse de la performance des mécanismes de réparation de l'ADN et des télomères (qui est alternativement citée, soit comme une manifestation du vieillissement parmi d'autres, soit comme l'un de ses facteurs de risque) :

*« Les modèles murins de réparation de l'ADN – ou de maintien des télomères – défectueux corroborent l'idée selon laquelle des dommages génomiques complexes peuvent être à l'origine du développement de cancers, ainsi que de phénotypes de vieillissement qui peuvent être sans rapport avec le cancer. »*⁴

D'autre part, l'hypothèse d'une « biologie commune » au cancer et au vieillissement est sous-tendue par l'existence de phénomènes physiologiques communs au vieillissement et au développement d'une tumeur cancéreuse, à différentes échelles.

Ainsi, Paul Yaswen et Judith Campisi soulignent l'existence de « voies de signalisation » (en anglais : « pathways ») impliquées à la fois dans le processus de vieillissement et dans le développement du cancer⁵. Ils donnent l'exemple de la voie insuline / IGF1, qui est l'un des « pathways » les plus étudiés

¹ Hesse, M. B. (1965). *Models and analogies in science*.

² Campisi, J., & Yaswen, P. (2009), *Op. cit.*

³ Campisi, J., & Yaswen, P. (2009), p.222

⁴ *Ibid.*, p.222 (nous soulignons)

⁵ Texte original, en anglais : « *Longevity pathways intersect with cancer pathways* »

dans les études sur la longévité et qui pourraient être impliquée dans le développement de certains cancers :

« Est-ce qu'une réduction de l'activité de la voie insuline/IGF1 et/ou une augmentation de l'activité de FOXO favoriseraient la longévité et la survie sans cancer chez l'homme ? Deux études récentes suggèrent que cela pourrait être le cas. »¹

D'un point de vue théorique (la « biologie » étant alors entendue comme discipline, comme approche), l'hypothèse d'une « biologie commune » au cancer et au vieillissement repose sur la possibilité d'élaborer un cadre théorique commun. Plus spécifiquement, il s'agit en fait de réinvestir celui, bien établi, de la biologie du cancer, pour appréhender le vieillissement. C'est ce que proposent Carlos López-Otín et al. dans leur article « The Hallmarks of cancer ». Comparons la figure principale de l'article avec celle de celui d'Hanahan et Weinberg :

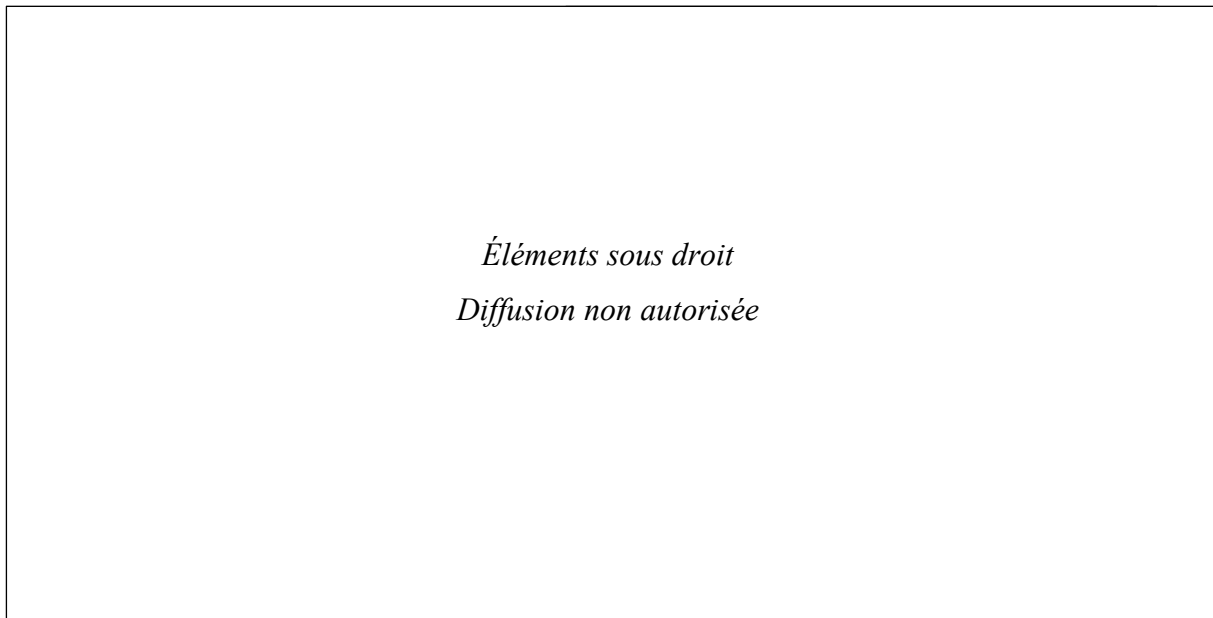


Figure 4 – À gauche, les « hallmarks of cancer » de Hanahan et Weinberg (2000) ; à droite les neuf « hallmarks of aging » de Carlos López-Otín et al. (2013)

Si les grandes caractéristiques (*hallmarks*) identifiées ne sont certes pas les mêmes, on voit bien ici l'importance de l'analogie, qui permet de réutiliser un cadre de pensée pour étudier deux phénomènes distincts. Dans les deux cas, il s'agit de caractériser le phénomène étudié en mettant en évidence un petit nombre d'altérations de la physiologie cellulaire, considérées comme fondamentales, qui contribuent collectivement au processus.

¹ *Ibid.*, p.222

Et puisque nous travaillons dans le cadre de l'hypothèse d'une « biologie commune » au cancer et au vieillissement, notons au passage que certaines caractéristiques relevées par les auteurs respectifs des deux articles sont relativement proches : par exemple, l'altération de la communication intercellulaire¹ dans le processus de vieillissement, fait écho à l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance² que relèvent Hanahan et Weinberg dans le développement du cancer.

Troisièmement, cancer et vieillissement sont parfois aussi présentés comme deux phénomènes physiologiques radicalement opposés.

En réalité, il nous semble que cette vision du rapport entre cancer et vieillissement peut être rapprochée de la précédente, puisqu'elle est une autre exploitation possible du recours à l'analogie (la première étant la mise en évidence d'une « biologie commune »). Par définition, toute analogie est toujours limitée : elle n'est qu'un outil pour appréhender deux phénomènes qui partagent des caractéristiques communes. En aucun cas et à aucun moment il ne s'agit de soutenir ou de prouver qu'il existe une identité parfaite entre les deux phénomènes considérés comme *analogues*.

Dans les faits, il se trouve que l'analogie entre vieillissement et cancer, sur laquelle s'appuie la littérature, peut aussi permettre d'étudier le vieillissement *par contraste* avec le cancer, c'est-à-dire de mettre en lumière tout ce en quoi ces deux phénomènes *diffèrent*.

L'idée principale qui sous-tend cette troisième conception du lien entre vieillissement et cancer est bien le constat d'une réelle opposition : alors que le développement d'un cancer repose, d'une part, sur l'existence d'un avantage sélectif acquis par un petit nombre de cellules, leur permettant d'échapper aux différents systèmes de surveillance de l'organisme et ainsi de proliférer aux dépens des cellules « normales » environnantes, le vieillissement est, au contraire, caractérisé par une perte des aptitudes cellulaires. C'est ce que notent Jan Vijg et Judith Campisi dans leur article de 2008 :

*« Le cancer est parfois considéré comme le contraire du vieillissement car il suppose une croissance plus vigoureuse. En effet, la sénescence cellulaire, c'est-à-dire l'arrêt irréversible de la croissance, était autrefois considérée comme un modèle de vieillissement in vivo ; on sait maintenant qu'il s'agit d'une réponse au stress, qui va dans le sens d'une suppression des tumeurs [a stress and tumor suppressive response]. »*³

¹ En anglais : « *altered intercellular communication* »

² En anglais : « *insensitivity to anti-growth signals* »

³ Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071, p.6 (nous soulignons)

On retrouve l'idée d'une opposition entre cancer et vieillissement dans l'article de Lopez-Otin et al., dans lequel, cependant, les auteurs soulignent l'existence d'une origine commune aux deux phénomènes : l'accumulation de dommages cellulaires.

En effet, si celle-ci est largement considérée comme un processus fondamental dans le vieillissement de l'organisme, ces mêmes dommages peuvent également procurer des avantages aberrants à certaines cellules, et ainsi conduire au développement d'une tumeur. Ainsi, vieillissement et cancer peuvent être considérés comme deux manifestations *différentes* du même processus sous-jacent :

« *Par conséquent, cancer et vieillissement peuvent être considérés comme deux manifestations différentes du même processus sous-jacent – à savoir : l'accumulation de dommages cellulaires.* »¹

Enfin, la quatrième exploitation d'un lien entre cancer et vieillissement par la littérature scientifique est celle d'une compétition, ou d'un équilibre possible entre les deux phénomènes, que sous-tendent un ensemble de termes tels que celui de « trade-off »² (équilibre, compromis) ou encore celui de « double-edged sword » (lame à double tranchant).

Celle-ci repose sur l'existence d'un ensemble de phénomènes physiologiques à double tranchant. Par exemple, la compétition intercellulaire est un mécanisme essentiel pour les organismes complexes, pluricellulaires, puisqu'elle permet l'élimination des cellules non fonctionnelles au cours de la vie. Elle peut ainsi être considérée comme une forme de protection, à la fois contre le vieillissement et contre le cancer. Cependant, on sait aujourd'hui que le développement d'un cancer repose sur l'acquisition d'un avantage sélectif conféré à un petit nombre de cellules qui prolifèrent aux dépens des cellules saines environnantes. Nelson et Masel qualifient ces cellules de « cellules tricheuses »³ : en effet, alors que ces cellules devraient être éliminées (car endommagées), elles semblent tirer parti de cette compétition intercellulaire pour proliférer. Ainsi :

« *La concurrence intercellulaire s'avère être une arme à double tranchant ; si elle permet d'éliminer les cellules endommagées, elle peut aussi permettre aux cellules tricheuses [cheating cells] de prospérer* »⁴

Ainsi, l'intérêt de la compétition intercellulaire repose sur un fragile équilibre : elle doit être à la fois suffisamment efficace pour protéger l'organisme d'un vieillissement trop précoce (qui serait la conséquence d'une accumulation de dommages cellulaires), mais néanmoins rester modérée pour ne pas

¹ López-Otin, C. et al. (2013) *Op. cit.*, p.1194 (nous soulignons)

² Un terme sur lequel nous reviendrons plus en détail, voir *infra*, Partie II, section 2.7

³ En anglais : « *cheating cells* »

⁴ Baillon L. Basler K. (2014) Reflections on cell competition. *Semin Cell Dev Biol* 32. 137-144. Cité par Nelson & Masel, p.12982.

constituer, pour les cellules tricheuses, un moyen trop efficace de proliférer aux dépens des autres cellules et de former une tumeur.

De même, la découverte de l'existence d'une limite à la prolifération des cellules (limite de Hayflick), qui a été associée au phénomène d'attrition des télomères, permet, d'une part, de maîtriser le risque qu'une mutation puisse conduire au développement d'un cancer, mais entraîne les cellules, d'autre part, dans un état de sénescence qui participe au vieillissement des tissus, et de l'organisme dans son ensemble. Cette limite entretient donc l'existence d'un équilibre entre cancer et sénescence cellulaire, comme le soulignent plusieurs articles :

« La télomérase est une arme à double tranchant. Lorsqu'elle est surexprimée, elle permet d'améliorer les processus qui nécessitent une prolifération cellulaire importante, comme la cicatrisation des plaies ; en revanche, simultanément, elle permet aux cancers de stabiliser leurs télomères et ainsi de proliférer indéfiniment. »¹

« Limiter le nombre de réplifications somatiques réduit la probabilité globale qu'une mutation conduisant à un cancer puisse apparaître ; ce mécanisme, comme le mécanisme de compétition intercellulaire étudié ici, sous-tend l'existence d'un compromis entre cancer et sénescence cellulaire. »²

En résumé, dans la littérature scientifique, le rapport entre cancer et vieillissement peut être envisagé d'au moins quatre manières différentes : le vieillissement peut être considéré (1) comme une cause, ou un facteur de risque du développement du cancer, (2) comme un phénomène analogue, qui repose sur une « biologie commune », (3) comme un phénomène opposé au cancer, même s'ils possèdent éventuellement une origine commune, ou enfin (4) comme un phénomène en compétition avec le cancer : les deux phénomènes représentent alors deux évolutions possibles du même organisme.

Pourquoi une telle quantité d'articles s'appuient-ils ou évoquent-ils simplement ce lien ? Quel est l'intérêt pour la recherche ?

L'évocation et l'exploitation récurrentes d'un lien entre vieillissement et cancer par de nombreux articles scientifiques s'explique par un triple intérêt (au moins) pour les chercheurs. Nous allons voir que ce

¹ Campisi, J., & Yaswen, P. (2009), p.222 (nous soulignons)

² Nelson P. & Masek J. (2017) Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging. *PNAS* 114(49) : 12982-12987, p.12986 (nous soulignons)

triple intérêt fait écho aux trois raisons que nous avons précédemment évoquées pour justifier l'existence d'une « pathologisation » du vieillissement par la littérature scientifique.

L'intérêt est d'abord méthodologique : la littérature scientifique publiée sur le cancer est extrêmement abondante¹, et regorge à la fois de considérations théoriques et de stratégies expérimentales mises au point pour l'étudier. L'hypothèse de l'existence d'un lien entre vieillissement et cancer permet d'exploiter, voire de réinvestir, une partie de cette littérature pour servir la recherche sur le vieillissement, à la fois d'un point de vue théorique (récupération d'un cadre de pensée, d'approches particulières, de notions pertinentes, d'hypothèses de travail, etc.) et d'un point de vue pratique (réinvestissement d'outils, de stratégies expérimentales, etc.).

L'hypothèse d'un lien entre vieillissement et cancer a également une valeur heuristique, puisqu'elle ouvre nécessairement de nouvelles pistes de réflexion. Très grossièrement, nous avons vu que l'analogie entre cancer et vieillissement pouvait être exploitée d'au moins deux façons : d'un côté, elle peut aider à mettre en évidence l'existence d'une biologie « commune » aux deux phénomènes (facteurs de risque et phénomènes physiologiques communs) ; de l'autre, elle peut permettre de s'interroger sur les limites d'une telle comparaison, en se concentrant sur leurs principales différences.

En ce sens, l'analogie entre cancer et vieillissement peut et doit être considérée comme *une* « perspective », comme *un* « point de vue » sur le vieillissement, *un* « angle d'attaque » pour l'étudier. Aussi ne doit-elle pas être considérée comme davantage que ce qu'elle est, c'est-à-dire comme *une* perspective parmi d'autres, qu'il peut être judicieux d'exploiter, mais dont il faut tenir compte des limites. C'est le point de vue que défend Andrew S. Reynolds dans son ouvrage *The Third Lens*, dans lequel il explore et interroge l'utilisation de métaphores en biologie cellulaire, lorsqu'il écrit :

*« Je partage son opinion [=celle de Cor van der Weele] selon laquelle aucune approche isolée ne peut être complète, car chaque « perspective » est sélective. Ou, en utilisant une métaphore alternative, nous pourrions dire que ces perspectives sont des « outils » différents, et tout comme il n'y a pas d'outil universel qui soit optimal pour chaque tâche, nous ne devrions pas nous attendre à trouver une perspective ou une approche qui soit universellement ou canoniquement correcte. »*²

Enfin, l'intérêt est communautaire ; nous faisons ici référence à des éléments de la sphère sociale. En effet, il semble évident que le fait de rapprocher l'étude du vieillissement de la recherche sur le cancer

¹ Le 20 février 2020, 4 030 652 occurrences pour « cancer » avec PubMed, contre 426 393 pour « aging » (soit environ 10 fois moins)

² Reynolds, A. S. (2018). *The third lens: metaphor and the creation of modern cell biology*. University of Chicago Press, p.112. (nous soulignons)

lui donne un poids considérable, susceptible d'ouvrir la voie à la création de nouvelles équipes, à la rédaction de nouveaux projets, et pouvant donner accès à de nombreuses sources de financement¹.

Quelles sont les implications de l'existence ou de l'hypothèse de l'existence d'un lien entre cancer et vieillissement ? Par conséquent, quelles sont les limites de ce parallèle ? Quelles sont les critiques que l'on peut formuler ?

Dans la section précédente, nous avons déjà souligné les implications et les dangers éventuels d'une « pathologisation » du vieillissement par la biologie (confusion dans l'espace public, diffusion d'une image négative de la vieillesse et de la fin de vie, conséquences sociales, etc.). Ici, notons bien qu'il s'agit de rapprocher un phénomène physiologique considéré comme « normal » par la majorité de la population (le vieillissement), d'une « pathologie » avérée (le cancer).

Ceci exige évidemment de bien (re)définir la frontière entre le « normal » et le « pathologique ». En l'occurrence, on pourrait s'interroger sur au moins deux aspects : le vieillissement est-il réellement, exclusivement un phénomène « normal » ? Certaines de ses manifestations ne peuvent-elles pas être considérées comme relevant du « pathologique » ? À l'inverse, dans quelle mesure pourrait-on considérer certains cancers, extrêmement répandus chez les personnes âgées (par exemple le cancer de la prostate chez les hommes), comme une évolution possible et presque « naturelle » de l'organisme ? Quelles que soient les réponses que l'on apporte à ces questions, il reste que l'hypothèse d'un lien entre cancer et vieillissement participe à la construction et à la diffusion d'une vision pathologique du vieillissement, dont nous avons déjà montré qu'elle ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes.

Au-delà de cette « pathologisation » du vieillissement, la recherche sur le vieillissement par *analogie* avec celle sur le cancer pose également des problèmes plus généralement liés, quant à eux, à l'utilisation d'analogies. L'un des points sur lesquels nous pouvons nous interroger est par exemple le suivant : les similarités entre les deux phénomènes existent-ils réellement ? Ne sont-elles pas artificiellement

¹ En France, au moment où nous rédigeons cette section, la fondation ARC, qui se dit « 100% dédiée à la recherche sur le cancer », avait annoncé vouloir mettre en place un programme sur le thème « Cancer et vieillissement ». Un colloque de lancement était prévu le 8 avril 2020 : l'objectif annoncé était de pouvoir y « réunir les équipes médicales et scientifiques nationales investies sur cette thématique » (avec les possibilités de collaborations que l'on imagine) et « d'identifier les programmes de recherche initiés ou futurs ainsi que les ressources et les infrastructures existantes », le tout afin de « définir le cadre scientifique d'une action de financement qui [serait] lancée pendant l'été 2020 ». Le calendrier a été quelque peu bouleversé par la pandémie de Covid-19. Sources : <https://www.fondation-arc.org/la-fondation-arc> et <https://www.fondation-arc.org/cancerageing>, consultées le 20 février 2020.

introduites par le biais des biologistes du vieillissement, un peu trop désireux de leur trouver des points communs¹ ?

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, il est absolument nécessaire de rester conscient des limites de ce qui n'est rien de plus qu'une *analogie*, c'est-à-dire une perspective, une approche, un point de vue parmi d'autres. Une position extrême consisterait à vouloir faire de la recherche sur le vieillissement un sous-domaine de la recherche sur le cancer, de l'y inclure.

Par ailleurs, et c'est le point que nous voulons particulièrement développer ici, l'hypothèse d'un lien entre cancer et vieillissement révèle ou implique une attitude particulière des biologistes face au vieillissement. Plusieurs aspects sont à relever ici :

Avant toute chose, rappelons que le cancer n'est pas une maladie comme une autre. Même si l'on en connaît de mieux en mieux les mécanismes sous-jacents, même si l'on a fait d'énormes progrès pour maîtriser l'évolution de la maladie, le cancer reste actuellement l'une des plus grandes menaces pour l'être humain. Menace universelle, certes, puisque tous – jeunes et moins jeunes, hommes et femmes, de tous les pays et de tous les milieux – y sont potentiellement exposés, bien qu'inégalement². Ainsi, établir un parallèle entre cancer et vieillissement met en partie l'accent sur l'universalité de la menace et notre dénuement face à celle-ci.

À ce constat, objectif, s'ajoute le poids des représentations que la plupart des gens associent à cette maladie³.

Cependant, l'attitude face au(x) cancer(s) a beaucoup évolué au cours des dernières décennies. D'une part, la menace du cancer n'a plus la même portée qu'auparavant. Bien que toujours présente, elle est aujourd'hui de mieux en mieux maîtrisée. Laurent Alexandre, dans son livre *La défaite du cancer*, publié en 2014⁴ va même jusqu'à qualifier le cancer de « maladie chronique », une maladie qui, selon lui, sera « maîtrisée en 2030 ».

Ainsi, rapprocher l'étude du vieillissement du domaine de la recherche sur le cancer peut nourrir (peut-être abusivement) l'espoir que l'on parvienne, bientôt, à en comprendre les mécanismes sous-jacents et à trouver des moyens de contrôler sa progression (stratégies thérapeutiques, préventives, etc.).

¹ Par exemple López-Otín et al., dont l'article « The hallmarks of aging » fait écho à celui d'Hanahan et Weinberg sur la biologie du cancer (voir *supra*). Il n'est pas évident que la même approche (celle de faire reposer l'étude du cancer sur un petit nombre de caractéristiques cellulaires) puisse être employée pour appréhender le vieillissement de façon pertinente.

² Voir par exemple : Smedley, B. D., & Haynes, M. A. (Eds.). (1999). *The unequal burden of cancer: an assessment of NIH research and programs for ethnic minorities and the medically underserved*. National Academies Press.

³ Sur son site internet, l'INCa évoque « une symbolique puissante, associée à des évocations particulièrement sombres » (<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>, consultée le 21 février 2020)

⁴ Alexandre L. (2014) *La défaite du cancer*. Paris : Editions JC Lattès.

Par ailleurs, Siddharta Mukherjee, dans sa récente *Biographie du Cancer*¹, souligne une forme de subjectivation de la maladie, souvent décrite et considérée comme *sujet* ou *acteur*. En témoigne un ensemble de verbes d'action utilisés dans le langage courant : si l'on « attrape » une grippe, un rhume, un virus, on dit aujourd'hui d'une tumeur qu'elle *envahit* le cerveau, ou du cancer qu'il *progresses*.

Or, adopter une telle attitude vis-à-vis du vieillissement relève presque du non-sens : comment pourrait-on subjectiver un phénomène intrinsèquement lié à l'évolution de notre organisme ? L'idée d'un vieillissement comme d'un phénomène *étranger*, qui « corrompt »² ou « empoisonne »³ l'organisme a depuis longtemps été abandonnée : par le simple fait qu'il existe, c'est le corps tout entier qui « vieillit ».

Enfin, impossible de ne pas noter, avec l'avancée de la recherche, la fragmentation progressive du cancer en une multitude de pathologies parfois très différentes : de la recherche sur le cancer la biologie est progressivement passée à l'étude *des cancers*, au sein de laquelle chaque sous-domaine est de plus en plus spécialisé. Cette évolution est relatée sur le site de l'INCa :

« Sur le plan médical, le mot « cancer » désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres. C'est pourquoi on ne devrait pas parler du cancer, mais des cancers, au pluriel. »⁴

À trop vouloir exploiter l'analogie entre cancer et vieillissement, ne risque-t-on d'aller, de même, vers une forme de fragmentation, une individualisation des processus de vieillissement ? Le cas échéant, resterait-on fidèle à la réalité ?

En résumé nous avons montré, d'une part, que le lien entre cancer et vieillissement présent dans la littérature scientifique peut s'expliquer par la mise en évidence de quatre types de rapport possibles entre cancer et vieillissement, selon les phénomènes physiologiques que l'on considère. D'autre part, nous avons vu que l'existence d'un tel lien pouvait avoir au moins un triple intérêt pour les chercheurs – à la fois méthodologique, heuristique et communautaire. Enfin, nous pensons en avoir suffisamment exposé les implications sociales et normatives, pour conclure qu'un tel rapprochement exige d'être manipulé avec précaution, en restant pleinement conscient de ses limites.

¹ Mukherjee S. (2010) *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*. Paris : Flammarion, 2013.

² Cf. Paracelse

³ Cf. Metchnikoff

⁴ <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>, consultée le 21 février 2020

1.3 Une conception « holiste » du corps vieillissant

La troisième caractéristique de la biologie du vieillissement que nous avons relevée n'a rien à voir avec les deux premières. Nous voulons parler ici de la conception du corps (et en particulier la conception du corps *vieillissant*), dont nous pensons qu'elle constitue à la fois une caractéristique du domaine (caractéristique qui fonde, en partie, sa singularité) et une porte d'entrée pour le comprendre.

Nous proposons de structurer notre réflexion en trois temps. Dans un premier temps, nous tâcherons de mettre en évidence toute la complexité associée à l'étude du vieillissement en biologie. Nous verrons que le vieillissement est un phénomène qui ne peut se comprendre ni même simplement s'appréhender qu'à travers une approche multidimensionnelle, c'est-à-dire à la fois dans la durée et à plusieurs niveaux de l'organisme, correspondant à autant d'échelles biologiques. Nous pourrions donc attendre des scientifiques qui en font leur objet d'étude d'être tout naturellement portés vers une approche analytique, à la fois réductionniste et mécanistique, c'est-à-dire vers une décomposition systématique du vieillissement en une série de manifestations discrètes, qu'il est ensuite plus facile de classer, d'organiser, de hiérarchiser. Une telle approche serait plus en accord avec l'approche « classique » de la biologie contemporaine.

Dans un second temps, nous montrerons cependant que, paradoxalement, face à une telle complexité, la biologie du vieillissement semble au contraire caractérisée par une volonté de tendre vers une approche « holiste » - il nous faudra alors définir avec précision ce que recouvre un tel qualificatif. Nous verrons que c'est en ce sens que nous pensons pouvoir parler d'une « conception particulière (ou singulière) du corps » dans ce domaine – c'est-à-dire distincte de l'approche « classique » de la biologie. Nous nous interrogerons également sur les raisons qui expliquent une telle tendance, et sur ses implications.

Dans un troisième temps, nous verrons que ces deux aspects – d'une part, l'extrême complexité qui appelle une approche multidimensionnelle et en particulier multi-échelle ; d'autre part, cette volonté de tendre vers une vision « holiste » ou plus simplement « globale » du phénomène – peuvent à la fois ouvrir de nouvelles pistes de recherche, mais aussi générer un certain nombre de confusions que nous examinerons minutieusement.

1.3.1 Une étude complexe, à plusieurs échelles

L'étude du vieillissement en biologie est toujours complexe et, nous l'avons déjà mentionné, multidimensionnelle : elle nécessite, d'une part, une inscription dans la durée (on considère un organisme qui vieillit, qui *évolue*, qui *devient*¹ et qui doit donc en permanence être reconsidéré) ; d'autre

¹ D'où la pertinence de s'appuyer sur les philosophies de Nietzsche et de Bergson, entre autres.

part, elle demande de prendre en compte des phénomènes extrêmement divers qui interviennent à des niveaux très différents. Il s'agit en effet d'embrasser d'un seul regard à la fois les dommages causés aux molécules d'ADN ou d'ARN, les possibles dérégulations d'un certain nombre de mécanismes ou « programmes » cellulaires, mais aussi d'éventuels dysfonctionnements au niveau des grands « systèmes » de l'organisme (système immunitaire, métabolisme, fonctions endocrines, etc.), sans oublier de considérer la détérioration de l'organisme dans son ensemble, voire la perturbation des interactions entre l'organisme et son environnement.

Ainsi, l'une des principales difficultés pour comprendre le vieillissement en biologie semble être celle de parvenir à identifier un niveau d'étude qui soit réellement pertinent : faut-il se placer à l'échelle moléculaire ? cellulaire ? au niveau des organes ? des tissus ? des systèmes ? faut-il considérer l'organisme dans son ensemble ? Faut-il prendre en compte les interactions que celui-ci entretient avec son environnement ? Existe-t-il une échelle intermédiaire – une échelle « méso » (de « mésoscopique »), pour reprendre les termes de la physique – qui n'ait pas nécessairement de signification biologique mais qui permette de rendre compte du phénomène de façon pertinente ?

C'est la réponse des biologistes à cette série de questions, c'est-à-dire l'approche qu'ils choisissent d'adopter, individuellement et/ou collectivement, qui nous mène à cette problématique plus générale qui est la nôtre : quelle est la conception du corps qui prédomine en biologie du vieillissement ?

Parmi tous les articles publiés récemment en biologie du vieillissement que nous avons examinés¹, il est certain qu'un grand nombre d'entre eux adoptent une approche analytique, c'est-à-dire qu'ils se focalisent principalement sur un unique aspect, ou sur un petit nombre de manifestations, discrètes, du phénomène, et ce pour de multiples raisons tout à fait légitimes. Certains, par exemple, se focalisent sur des mutations précises de l'ADN mitochondrial dans les muscles squelettiques² ; d'autres examinent en détails le rôle de l'activité d'un gène spécifique dans le processus de vieillissement³.

À l'inverse, d'autres articles (moins fréquents, et plutôt de l'ordre de « reviews ») proposent et élaborent des approches plus intégrées du phénomène. Dans la plupart des cas il s'agit, dans un premier temps, de recenser ou de rappeler les principales manifestations ou caractéristiques du vieillissement biologique, puis, dans un second temps, de les classer en différentes catégories voire de les hiérarchiser selon différents critères. Selon les articles, l'objectif peut être de distinguer les causes des conséquences, d'ordonner les caractéristiques du vieillissement dans le temps (c'est-à-dire d'identifier celles qui

¹ Nous renvoyons le lecteur à la constitution de notre corpus, explicitée en Introduction.

² Hiona, A., Sanz, A., Kujoth, G. C., Pamplona, R., Seo, A. Y., Hofer, T., ... & Servais, S. (2010). Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS one*, 5(7).

³ Van Remmen, H., et al. (2003). Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. *Physiological genomics*, 16(1), 29-37.

surviennent en premier, en second, et ainsi de suite), ou encore de les catégoriser spatialement, voire d'identifier différentes échelles d'étude.

C'est le cas par exemple de l'article de Zhang et al., intitulé « The four layers of aging » et publié en 2015¹, qui sera notre point de départ pour étayer l'hypothèse d'une conception particulière du corps en biologie du vieillissement.

Dans cet article, l'idée des auteurs est de décomposer l'étude du vieillissement, non pas en une série de manifestations discrètes et indépendantes, mais en quatre couches [*layers*] distinctes, correspondant à autant d'échelles biologiques différentes.

La première couche correspond à l'organisme, pris dans son ensemble : à cette échelle, le vieillissement se manifeste principalement par une détérioration physique progressive, un déclin fonctionnel, une fragilité ou une vulnérabilité accrue face aux maladies. Selon les auteurs de l'article (R. Zhang, H-Z Chen et D-P Liu), cette couche inclut également la détérioration progressive des tissus.

La seconde couche regroupe les grands « systèmes » qui sont sensés assurer le maintien de l'homéostasie de l'organisme : système immunitaire, métabolisme, système endocrinien. C'est à ce niveau que se manifestent, avec l'avancée en âge, des phénomènes tels que ceux d'« inflammaging », de dérégulation métabolique, ou de dysfonctionnement endocrinien. Les auteurs font en particulier référence à quatre voies de signalisation que l'on sait fortement impliquées dans le processus de vieillissement : la voie insuline-IGF1 (IIS pathway)², celle des sirtuines³, la voie MAP K⁴, et la voie mTOR⁵.

La troisième couche correspond à l'échelle cellulaire. Elle permet d'identifier et de regrouper tous les programmes cellulaires associés de près ou de loin au processus de vieillissement, que ce soit à l'échelle d'une cellule individuelle ou d'une population de cellules. Le vieillissement à ce niveau-ci inclut par exemple : l'augmentation du nombre de cellules sénescents avec l'âge, tous les éventuels

¹ Zhang, R., Chen, H. Z., & Liu, D. P. (2015). The four layers of aging. *Cell systems*, 1(3), 180-186.

² La voie de signalisation insuline / IGF1 est une voie métabolique très conservée, également impliquée dans de nombreux autres processus physiologiques, tels que la croissance, le développement, la longévité et le comportement. Parmi les diverses voies de signalisation impliquées dans le vieillissement, la voie insuline / IGF1 est la mieux caractérisée ; sa régulation négative permet de prolonger la durée de vie de plusieurs espèces.

³ Les sept sirtuines (nommées SIRT1, SIRT2, etc.) sont des enzymes qui interviennent dans différents processus physiologiques, dont la sénescence cellulaire, l'inflammation, la biogenèse mitochondriale, la résistance au stress et l'apoptose. D'après Zhang et al, « *Les sirtuines sont une famille de protéines désacylases NAD+- dépendantes et de ribosyltransférases ADP. Conformément aux effets pro-longévité des sirtuines chez les levures, les vers et les mouches, les souris transgéniques Sirt6 et les souris qui surexpriment la protéine Sirt1 dans le cerveau ont une durée de vie prolongée* » (nous traduisons)

⁴ D'après Zhang et al, « *L'activation de la MAP kinase prolonge la durée de vie des vers et des mouches* » (nous traduisons)

⁵ La protéine mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) est un enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases qui interagit avec de multiples voies de signalisation et intervient dans divers processus cellulaires (prolifération, croissance, mobilité, survie), ainsi que dans les processus de transcription et de biosynthèse des protéines.). D'après Zhang et al, « *la voie mTOR est activée par les nutriments (par exemple, les acides aminés) ou des signaux hormonaux (par exemple, l'insuline et les facteurs de croissance). La régulation négative de mTOR prolonge universellement la durée de vie des organismes modèles, y compris les mammifères.* » (nous traduisons)

dysfonctionnements de la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries, qui induisent ensuite une augmentation de la concentration en espèces réactives de l'oxygène (ROS), la réponse du réticulum endoplasmique au stress cellulaire, le déclin de la capacité cellulaire à dégrader spécifiquement certaines protéines, etc.

La quatrième couche est constituée du protéome et associée au maintien et à la régulation de la production des biomolécules (acides nucléiques et protéines). À cette échelle, le vieillissement est caractérisé, entre autres, par la production de protéines chaperonnes défectueuses, par un mauvais repliement ou par l'agrégation de certaines protéines, ou encore par des dysfonctionnements de la protéolyse.

Au regard de la problématique qui nous intéresse, la démarche des auteurs est intéressante pour plusieurs raisons.

D'une part, elle illustre parfaitement cette complexité que nous évoquions précédemment.

Avec une telle approche, le vieillissement se traduit bien par l'apparition progressive de dysfonctionnements à plusieurs niveaux, c'est-à-dire de modifications ou d'altérations au sein de chaque couche (dysfonctionnements intra-couches). Cependant, les auteurs montrent bien qu'il est également nécessaire de prendre en compte les connexions qui existent *entre* les couches, connexions qui sont d'ailleurs elles-mêmes susceptibles d'être perturbées avec l'avancée en âge (dérèglements inter-couches). Notons également que cette représentation du corps vieillissant est non restrictive et non exhaustive ; elle est donc ouverte à une complexité qui pourrait bien se révéler encore plus grande. En effet, elle pourrait facilement permettre de prendre en compte d'autres manifestations du vieillissement, non évoquées par les auteurs (dont ils n'auraient peut-être pas connaissance ou qui n'auraient pas encore été identifiées).

Avec un tel modèle, nous voyons bien qu'il semble illusoire d'espérer parvenir, un jour, à isoler une *unique* cause qui, prise isolément, pourrait être considérée comme entièrement responsable du phénomène de vieillissement¹. Par ailleurs, si la division en quatre couches permet, en un sens, de « classer » les différentes manifestations du vieillissement, il semble extrêmement difficile, sinon impossible, de distinguer les causes des conséquences : en effet, pour un phénomène aussi complexe et interconnecté que le vieillissement, une cause peut très bien devenir conséquence d'une autre chaîne d'événements, et inversement un effet peut devenir une cause. Plus généralement, un même événement peut être à la fois cause et conséquence selon la chaîne de causalité que l'on considère. En effet, la représentation du vieillissement proposée par les auteurs montre bien combien chaque couche a une influence sur toutes les autres, et inversement.

¹ Conformément à la « geroscience hypothesis », que nous avons évoquée précédemment.

Cette complexité se reflète également dans les implications conceptuelles du modèle soulevées ou simplement suggérées par les auteurs.

Par exemple, ceux-ci s'interrogent sur la pertinence de l'hypothèse de l'existence d'un « programme » de vieillissement – hypothèse dont nous avons vu qu'elle était loin d'être partagée par l'ensemble de la communauté scientifique, quelle que soit l'époque que l'on considère. Or les auteurs de cet article montrent que l'idée d'un « vieillissement programmé » ne peut être correctement défendue, *a minima* en ce qui concerne les organismes les plus développés. Ils s'appuient pour cela sur un certain nombre d'arguments : (1) les dommages causés au niveau de la couche 4 (au niveau du protéome), le sont principalement par des éléments exogènes (agents environnementaux) – et pourtant ces dommages n'en restent pas moins un véritable moteur (une « *driving force* ») du vieillissement ; (2) au niveau des couches 2 et 3, un certain nombre de mécanismes impliqués dans le vieillissement (par exemple le phénomène d'inflammation) sont en réalité à double tranchant : essentiels pour la survie de l'organisme, en particulier à un âge jeune, ils se révèlent de plus en plus délétères au fur et à mesure de l'avancée en âge ; (3) au niveau de la couche 1 (l'organisme considéré dans son ensemble), la possibilité d'une vulnérabilité de l'organisme qui augmenterait avec l'âge de façon programmée va complètement à l'encontre des idées de Darwin (qui vont au contraire toujours dans le sens de la survie des plus adaptés) : ainsi le vieillissement pourrait-il plus justement être considéré comme un sous-produit (*byproduct*) de la vie plutôt qu'un « programme » sélectionné à dessein¹.

Cette complexité est également parfaitement évidente aux yeux des auteurs au moment où ils examinent l'utilité de leur modèle pour la conception de nouvelles stratégies de lutte contre le vieillissement, et/ou contre l'apparition de maladies liées à l'âge (que l'on choisisse ou non de les rattacher au vieillissement en tant que tel). Pour cela, ils envisagent différentes actions possibles au niveau de chacune des couches, et donc à chacune de ces échelles. Selon eux, des mécanismes d'action visant les couches 1, 2 et 3 ne seraient pas les plus adaptés pour lutter contre le vieillissement ; ils proposent donc de se focaliser sur la couche 4 (à l'échelle des biomolécules) et d'« exploiter les mécanismes adaptatifs *naturels* de l'organisme »², évitant ainsi de détériorer ou d'avoir des effets sur certaines de ses fonctions essentielles.

Cependant, et d'autre part, si le but premier des auteurs semble être de « mettre de l'ordre » dans toute cette complexité, ce qui passe pour eux par la mise en évidence de différentes échelles d'étude qui se révèlent être toutes pertinentes pour comprendre, expliquer, analyser le vieillissement, nous voyons bien que leur démarche est avant tout une tentative d'*intégration* des multiples manifestations *du* vieillissement ou *associées au* vieillissement. En ce sens, elle s'inscrit parfaitement dans la volonté d'étudier le vieillissement avec une perspective « holiste », au sens de vue d'ensemble.

¹ Philosophiquement parlant, nous sommes plutôt contre cette vision que nous considérons comme dangereuse. Nous pensons (et nous le développerons plus loin), qu'il est au contraire plus que jamais nécessaire de considérer le vieillissement comme faisant pleinement partie de la vie – qu'il existe ou non une forme de « programme » de vieillissement inscrit dans l'organisme.

² “*utilize the body's adaptive mechanisms*”

En un sens donc, nous pensons que cet article peut être révélateur d'une forme de tension, voire d'un paradoxe. Car il est important de noter que la décomposition de l'organisme en quatre couches (ou davantage), même si elle offre un cadre conceptuel pour penser le vieillissement *dans son ensemble*, reste fondamentalement une approche *analytique*, c'est-à-dire une étude de phénomènes discrets, de manifestations qu'il est possible de distinguer clairement les unes des autres. Or, nous voudrions montrer que bien souvent la biologie du vieillissement est davantage caractérisée par une volonté de tendre vers une conception et une compréhension du corps *la plus « holiste » possible* – même si elle n'est pas nécessairement « holiste » *de fait*.

Nous verrons cependant que, même si à première vue elle semble s'y opposer, cette approche « holiste » n'est pas complètement incompatible avec l'approche mécaniste et réductionniste caractéristique de la biologie contemporaine. C'est d'ailleurs ce que soulignent Matteo Mossio et Jon Umerez dans leur chapitre intitulé « Réductionnisme, holisme et émergentisme » du *Précis de philosophie de la biologie* co-dirigé par Thierry Hoquet et Francesca Merlin. Pour Mossio et Umerez en effet, il est essentiel de distinguer le choix du « système pertinent » de celui du « niveau de description ». Ainsi :

*« Une approche holiste peut invoquer un système plus étendu et englobant sans que cela implique nécessairement un changement du niveau de description. Ainsi, une critique holiste d'un réductionnisme génétique peut, en principe, invoquer l'extension du système pertinent au-delà des seules limites des mécanismes génétiques tout en restant compatible avec un réductionnisme moléculaire, en faisant donc uniquement appel à des entités moléculaires. »*¹

À ce stade de notre réflexion, il est important de nous focaliser sur le terme de « holisme » et de montrer à quel point celui-ci est conceptuellement complexe. Nous allons en proposer une analyse, afin de déterminer dans quelle mesure nous pensons qu'il permet de qualifier (de façon pertinente) l'attitude des biologistes du vieillissement face au corps vieillissant.

1.3.2 Une vision du corps qui se veut « holiste »

Dans ce second temps de notre réflexion donc, nous voudrions montrer que la biologie du vieillissement, face à la complexité du phénomène qu'elle considère, est caractérisée par une volonté de tendre vers une conception et une compréhension « holiste » de l'organisme vieillissant. Mais pour nous interroger sur les raisons d'une telle tendance, ainsi que sur ses implications, une question s'impose : que voulons-

¹ Mossio, M., & Umerez, J. (2014) « Réductionnisme, holisme et émergentisme », in Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). *Précis de philosophie de la biologie*. Paris : Vuibert. Ici, p.163 (nous soulignons)

nous dire lorsque nous parlons de « holisme » ou d'approche « holiste » ? À quoi renvoie précisément, pour nous, ce qualificatif ?

Avant toute autre chose, il n'est pas inutile de rappeler que l'utilisation de la notion de « holisme » n'est pas restreinte au domaine biomédical, c'est-à-dire qu'elle ne renvoie pas exclusivement à une conception du corps ou de l'organisme. En sociologie par exemple, l'analyse de phénomènes individuels qui passe par une attention portée à la société ou au fonctionnement du groupe social dans son ensemble (Durkheim), et plus généralement l'explication du local ou de l'individuel par le collectif (Durkheim, Dilthey, Parsons) peuvent également être qualifiées de démarches « holistes ».

Afin de nous restreindre progressivement au domaine biomédical, nous proposons de nous tourner vers Anne Harrington, qui, dans son ouvrage *Holism in German Culture from Wilhelm II to Hitler*, publié en 1996, rend compte de l'histoire du holisme tel qu'il se développe en Allemagne à partir des années 1920 jusqu'à la fin de la seconde guerre mondiale. Pour ce faire, elle retrace et s'appuie sur les biographies respectives du biologiste Jakob von Uexküll (1864-1944), du neurologue et psychiatre Constantin von Monakov (1853-1930), du psychologue Max Wertheimer (1880-1943) et du neuropsychiatre Kurt Goldstein (1878-1965).

Comme elle le souligne dès l'introduction, il n'est évidemment pas possible de considérer le courant de pensée « holiste » comme un phénomène intellectuel de spécificité allemande. En l'occurrence, le terme même de « holisme » a été forgé par l'homme d'état sud-africain Jan Christiaan Smuts, dans son ouvrage *Holism and Evolution*, publié en 1926, pour désigner « la tendance dans la nature à constituer des ensembles qui sont supérieurs à la somme de leurs parties, au travers de l'évolution créatrice »¹. En biologie cependant, la définition n'est pas tout à fait la même, puisque le « holisme » doit être distingué de l'« émergentisme ». Alors que ce dernier « consiste [bien] à affirmer que le tout est plus que *la somme de ses parties* », le holisme, quant à lui « affirme que le tout est plus que *chacune de ses parties* »². La distinction est importante.

Par ailleurs, Anne Harrington rappelle qu'il est impossible de faire abstraction de l'influence considérable qu'auront eu, dans l'histoire de la pensée « holiste », des philosophes scientifiques anti-mécanistes de traditions française (Henri Bergson et son *Évolution Créatrice*, par exemple) ou anglaise (Alfred North Whitehead et sa « philosophie du processus »). Cependant, à notre connaissance, rares sont les auteurs qui se sont penchés avec tant de soin et de façon si éclairante sur l'histoire, même partielle, du holisme ; c'est pour cette raison que nous pensons que l'ouvrage d'Anne Harrington peut constituer, pour nous, un point de départ pertinent.

¹ Jan Smuts (1926) *Holism and Evolution*. Londres : Macmillan & Co Ltd.

² Mossio, M., & Umerez, J. (2014), *op.cit.* p.162-163

Soulignons cependant les limites d'un tel choix : la notion de « holisme », dans le contexte dans lequel Anne Harrington choisit de l'appréhender, permet avant tout de qualifier une certaine conception « médicale » du corps. Ainsi, parmi les quatre scientifiques qu'elle a choisis pour illustrer son histoire du holisme en Allemagne, seul l'un d'entre eux est biologiste. Et en réalité, Jakob von Uexküll, puisque c'est de lui dont il s'agit, appartient au domaine de la « biologie comportementale » : en d'autres termes, à travers l'étude des invertébrés, c'est la question du comportement en général qui l'intéresse. Les trois autres – Monakov (neurologue, neuropathologiste, psychiatre), Wertheimer (psychologue), Goldstein (neuropsychiatre) – sont de véritables médecins, praticiens : leur positionnement philosophique puise dans la réalité concrète de la relation patient-médecin. En ce qui nous concerne, nous envisagerons toujours le concept de « holisme » dans le contexte bien particulier de la *biologie*, et plus particulièrement de la biologie du vieillissement. Nous verrons dans quelle mesure l'analyse d'Anne Harrington peut néanmoins nous être utile et pertinente.

Dès les premières pages, Anne Harrington présente la notion de holisme comme un terme conceptuellement complexe et ambigu. Selon elle :

*« A certains égards, le holisme s'est avéré être un phénomène pluraliste et même, parfois, source de querelle. »*¹

Une position qu'elle ne tarde pas à nuancer cependant, puisqu'il est possible, selon elle, d'en identifier certaines caractéristiques récurrentes, et d'en tirer une « grille conceptuelle cohérente »² permettant de distinguer ce qui relève effectivement, ou non, d'une approche holiste :

*« À d'autres égards, [le holisme] est toujours resté un [concept] étonnamment consistant [a surprisingly close-knit concept] : l'existence de certains thèmes et problèmes récurrents constituait une grille conceptuelle cohérente dont l'architecture, sans être trop rigide, pouvait permettre de distinguer les innovations et les développements théoriques qui se situaient « à l'intérieur » de cette grille de celles et ceux qui la menaçaient. »*³

Ce sont ces caractéristiques qu'elle s'attache à mettre en évidence. Ainsi, dans l'Allemagne du début du XX^e siècle, Anne Harrington identifie trois formes de « holisme », qui renvoient à autant d'approches ou de perceptions différentes de l'organisme. Ainsi, il peut s'agir, alternativement :

- (1) de « comprendre des processus physiologiques apparemment discrets en fonction de leur rôle dans le fonctionnement global de l'organisme »⁴ ;

¹ Harrington, A. (1999). *Reenchanted science: Holism in German culture from Wilhelm II to Hitler*. Princeton University Press. Introduction, p.xxi

² En anglais: "coherent conceptual grid"

³ *Ibid.*, Introduction, p.xxi

⁴ *Ibid.*, Introduction, p.xvii : "to understand apparently discrete physiological processes in terms of their roles in the total functioning of the organism" (traduction par nos soins)

- (2) « de résister à la tendance de l'époque à traiter les phénomènes corporels et les phénomènes mentaux comme des catégories ontologiques distinctes », et au contraire « d'ancrer l'esprit dans le corps et de réanimer le corps avec l'esprit »¹ ;
- (3) de « souligner l'inadéquation de la conception selon laquelle le "tout" ne pourrait être considéré qu'au niveau de l'organisme individuel » ; et par conséquent, de soutenir « que les processus et le comportement de l'organisme n'ont de sens que lorsqu'ils sont étudiés dans le cadre d'un système plus vaste, que ce système soit le monde immédiat vécu par l'organisme, la nature comme un "tout" ou (dans certains cas) la logique cosmique du processus évolutif au sens large »²

De façon similaire, en biologie du vieillissement, il nous semble que le terme de « holisme » peut avoir au moins quatre significations différentes.

Premièrement, il s'agit de toujours considérer l'organisme dans son ensemble, comme un tout, et donc, en écho à la première forme de « holisme » relevée par Anne Harrington, de replacer des phénomènes physiologiques discrets dans le contexte plus large du fonctionnement global de l'organisme. Il s'agit donc d'adopter une approche que nous pouvons qualifier d'« intégrée » ou d'« intégrative » du vieillissement³.

À première vue et intuitivement, cette approche « intégrée » ou « intégrative » du vieillissement semble justifiée : le vieillissement étant, la plupart du temps, compris comme un phénomène physiologique global (on parle du vieillissement *de l'organisme*), dont les conséquences vont porter, non pas sur une partie seulement, mais bien sur la totalité de l'organisme⁴. Ainsi, en biologie, même dans les articles les plus analytiques⁵, l'étude du vieillissement n'est jamais *exclusivement* réduite à l'une ou l'autre de ses manifestations ; ou si elle l'est, la plupart du temps, les résultats sont ensuite (re)formulés en considérant à nouveau l'organisme dans son ensemble.

¹ *Ibid.*, Introduction, p.xvii : “to resist the tendency of the time to treat bodily phenomena and mental phenomena as separate ontological categories” ; “to reground the mind in the body and to reanimate the body with the mind” (traduction par nos soins)

² *Ibid.*, Introduction, p.xvii : “emphasiz[e] the inadequacy of thinking that the "whole" could be considered merely at the level of the individual organism” ; “that organismic processes and behavior only make sense when studied as part of a larger system, whether that system be the immediate lived world of the organism, nature as a "whole," or (in some cases) the cosmic logic of the evolutionary process writ large” (traduction par nos soins)

³ *De facto*, nous retrouvons l'existence d'une telle approche dans les propos de Fabienne Aujard qui, au cours de notre entretien du 17 octobre 2019, a déclaré faire de la « biologie intégrée », ou adopter « une approche intégrative », une position que l'on retrouve dans certaines de ses publications, de façon explicite ou implicite. Voir notamment : Noiret, A., Puch, L., Riffaud, C., Costantini, D., Riou, J. F., Aujard, F., & Terrien, J. (2020). Sex-specific response to caloric restriction after reproductive investment in *Microcebus murinus*: an integrative approach. *Frontiers in Physiology*, 11, 506.

⁴ En 2020 cependant, Maël Lemoine propose de distinguer le « vieillissement de l'organisme » (*organismal aging*) du « vieillissement local » (*focal aging*). Voir Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 1-30.

⁵ Voir ci-dessus notre brève liste d'articles focalisés sur un unique aspect, ou sur un petit nombre de manifestations du vieillissement.

Par exemple, nous avons précédemment évoqué l'article publié par Hiona et al., en 2010, dans lequel les chercheurs s'intéressent au rôle joué par des mutations très précises de l'ADN mitochondrial. Or le point essentiel, pour eux, est de parvenir à montrer que ces mutations peuvent être causales dans l'apparition de la sarcopénie, une « syndrome gériatrique global » qui se traduit par une diminution de la masse, de la force et des capacités musculaires avec l'avancée en âge¹. De façon très générale :

« Nos résultats suggèrent que l'accumulation de mutations de l'ADN mitochondrial et le dysfonctionnement respiratoire associé peuvent conduire à l'activation du phénomène d'apoptose et, ainsi, à la perte de cellules irremplaçables dans les tissus sensibles. Ils peuvent donc contribuer de façon significative au processus de vieillissement. »²

Cette volonté de replacer un phénomène précis, discret, observé à l'échelle cellulaire, dans le cadre plus général du vieillissement de l'organisme, dans sa globalité, n'est-elle rien de plus qu'une stratégie rhétorique, permettant d'accroître l'intérêt de leur découverte et de toucher un public plus large (*i.e.* l'ensemble des biologistes du vieillissement) ? Peut-être. Mais cette tendance à toujours considérer l'organisme dans son ensemble se justifie aussi dans les faits puisque, en termes de vieillissement, il n'y a vraisemblablement pas de phénomène qui soit réellement isolé. Un effet à un endroit de l'organisme peut avoir des conséquences très éloignées.

À l'échelle des organes, les scientifiques décrivent une interdépendance, ou une correspondance des organes : il semble en effet qu'il n'y ait pas d'organe, dans l'organisme, qui soit réellement isolé et indépendant, et ceci est particulièrement vrai dans le cadre du vieillissement. Nous pourrions, ici, mentionner l'idée de « vieillissement métastatique », qui permet à Khan, Singer et Vaughan de désigner le fait que le vieillissement d'un organe ou d'un tissu peut accélérer le vieillissement d'autres organes (ou d'autres tissus) à d'autres endroits de l'organisme³.

La seconde forme de holisme mise en avant par Anne Harrington revient à considérer comme un ensemble « les phénomènes corporels et les phénomènes mentaux ».

Il est relativement aisé de comprendre comment une telle conception du vieillissement peut se concrétiser en gériatrie. Ainsi par exemple, en 1986, dans son ouvrage intitulé *Vieillesse de demain : vieillir et être vieux*, préfacé par Georges Canguilhem, le médecin français Henri Péquignot notait l'importance du psychisme de la personne âgée pour le physiologiste, évoquant l'existence de « cercles vicieux » entre l'état psychologique et la physiologie de celui qu'il nomme le « vieillard » :

¹ Depuis 2016, la sarcopénie est qualifiée de « maladie » par l'OMS

² Hiona et al. (2010), *Op.cit.*, conclusion

³ Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017). Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging cell*, 16(4), 624-633.

« [...] l'état du vieillard apparaît ainsi, si l'on ose dire, comme l'aboutissement d'un grand nombre de cercles vicieux. Le physiologiste, qui étudie en série les sujets âgés, risque de ne pas distinguer toujours ce qui est exogène et surajouté, ce qui serait réversible par une hygiène de vie d'adulte, ce qui est aggravé à la fois par un statut sociologique et un psychisme particulier. Les analyses qui précèdent nous renvoient donc au psychisme du vieillard : cause de certains cercles vicieux qui le font victime lui-même. Nous en avons décrit les facteurs initiaux : appauvrissement des apports intellectuels et affectifs, rétrécissement du cercle social, perte de l'intérêt et de la curiosité, raréfaction de l'exercice mental, entraînant à son tour une diminution des capacités d'acquisition. »¹

Mais rappelons que la notion de « holisme » doit ici nous servir à caractériser la *biologie* du vieillissement : or, peut-elle, en biologie, renvoyer à la volonté de tenir compte d'une intrication des aspects physiologiques et psychologiques du vieillissement d'un organisme ?

Rappelons que la biologie contemporaine du vieillissement repose en grande partie sur l'utilisation d'« animaux modèles » (drosophile, souris, microcèbe, etc.). Ainsi, une solution serait d'évaluer dans quelle mesure il est possible de reconnaître (et d'évaluer) chez de tels « animaux modèles » l'existence de phénomènes psychologiques ou mentaux – sans pour autant remettre en question leur statut de « modèles ». Peut-être serait-il plus pertinent d'évoquer, non pas « l'état psychologique » de l'animal vieillissant, dont il est évidemment difficile de rendre compte, mais plutôt son *comportement*². La frontière cependant paraît poreuse : car aujourd'hui, en laboratoire, un certain nombre de tests comportementaux ont pour objectif annoncé d'évaluer l'intensité de certaines *émotions* – par exemple, le degré de dépression ou d'anxiété chez la souris. Bien sûr, il s'agit toujours de mesurer, de quantifier ou d'évaluer des *comportements* que l'on sait (ou que l'on croit) liés à telle ou telle émotion³ ; mais en utilisant des substantifs aussi connotés que ceux de « dépression » ou d'« anxiété », il semble que l'idée sous-jacente soit bien de pouvoir identifier et qualifier une forme de « statut psychique » de ces individus. Dans ce cas, cette deuxième forme de « holisme » pourrait éventuellement permettre de qualifier l'approche de la biologie contemporaine du vieillissement.

¹ Péquignot, H. (1986). *Vieillesse de demain: vieillir et être vieux*. Vrin, p.108.

² Il ne nous semble assez naturel de devoir faire intervenir ici la notion de « comportement », compte tenu du fait, déjà évoqué, que Jakob von Uexküll était par ailleurs qualifié de « biologiste comportementaliste ».

³ Par exemple, l'« Open Field Maze » qui est l'un des tests plus utilisés pour évaluer le degré d'anxiété des animaux de laboratoire. La locomotion, la durée d'immobilité, la préférence ou l'aversion pour tel ou tel objet placé dans le labyrinthe sont des exemples de paramètres qui peuvent être mesurés. Voir entre autres : Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (96), e52434.

Troisièmement, lorsque nous disons que la biologie du vieillissement est caractérisée par une tendance à adopter ou à revendiquer une approche « holiste » du vieillissement, nous renvoyons également à cette volonté de prendre en compte, au-delà de l'organisme, l'ensemble des interactions que celui-ci entretient avec son environnement – interactions qui sont elles aussi susceptibles d'être modifiées ou bouleversées avec l'avancée en âge. Et ici, nous faisons écho à la troisième forme de « holisme » mise en évidence par Anne Harrington dans le contexte de la médecine allemande du début du XXème siècle – un « holisme » qui revenait à considérer « que les processus et le comportement de l'organisme n'ont de sens que lorsqu'ils sont étudiés dans le cadre d'un système plus vaste »¹.

Pour désigner ces interactions, il est courant aujourd'hui d'utiliser la notion d'« exposome », introduite par Christopher Wild dans un article de 2005 intitulé : « Complementing the Genome with an Exposome : the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology »². Sous la plume de Christopher Wild, la notion d'« exposome » renvoie à « tout ce qui n'est pas génétique », c'est-à-dire à l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux auxquelles l'individu est soumis tout au long de sa vie, depuis sa conception jusqu'au moment du décès (développement *in utero* inclus) :

« Dans sa forme la plus complète, la notion d'exposome renvoie aux expositions environnementales tout au long de la vie (y compris les éléments liés au mode de vie), à partir de la période prénatale ».

Dans le cadre particulier du vieillissement, les « interactions de l'organisme avec son environnement » peuvent évidemment renvoyer à des éléments multiples et extrêmement variés : les organismes alentours, qu'ils appartiennent à la même espèce (et donc potentiellement au même « groupe » d'individus) ou à des espèces différentes, avec lesquels l'organisme est en interaction ; les organismes ou micro-organismes avec qui l'organisme vit en symbiose (par exemple, les bactéries qui constituent le microbiote humain³) ; le milieu de vie compris comme un ensemble de contraintes physiques ; la nourriture, c'est-à-dire les nutriments que l'organisme absorbe, et dont il se nourrit, etc.

À ces trois formes de « holisme » en biologie du vieillissement qui, nous l'avons vu, font toutes plus ou moins écho aux trois figures du « holisme » médical allemand du début du XXème siècle, mises en

¹ *Ibid.*, Introduction, p.xvii : “*emphasiz[e] the inadequacy of thinking that the "whole" could be considered merely at the level of the individual organism*” ; “*that organismic processes and behavior only make sense when studied as part of a larger system, whether that system be the immediate lived world of the organism, nature as a "whole," or (in some cases) the cosmic logic of the evolutionary process writ large*” (traduction par nos soins)

² Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.

³ Rappelons ici que la composition du microbiote intestinal évolue au cours du vieillissement. Voir : O'Toole, P. W., & Jeffery, I. B. (2015). Gut microbiota and aging. *Science*, 350(6265), 1214-1215.

évidence par Anne Harrington, nous souhaitons en ajouter une quatrième. Peut-être, en effet, pourrions-nous également parler d'une approche « holiste » d'un point de vue temporel.

Nous pourrions ici nous inspirer de la gériatrie, et plus particulièrement de l'attitude adoptée par les gériatres à l'égard des patients âgés. Ainsi, pour la seconde fois, nous pouvons faire référence à Henri Péquignot, qui soulignait, dans son ouvrage de 1986, la particularité de l'« étude » biologique ou physiologique du vieillard, qui la distingue en particulier de celle de l'enfant :

« Il n'en est pas de même lorsqu'on étudie le vieillard dont on ne peut faire qu'il n'ait toute sa vie derrière lui. Il n'est pas plus légitime de le décrire et de l'expliquer, en ne l'observant qu'au moment de sa vieillesse, qu'il ne le serait de décrire et d'expliquer une cité ou un peuple sans connaître son histoire. On conçoit l'ampleur et la complexité d'une étude qui devrait joindre l'observation de chacun des individus sur lesquels seraient fondés des lois statistiques, l'histoire de ses modes de vie, de ses activités, de ses accidents, de sa pathologie personnelle, pour tout dire de son existence entière.

Le vieillard est une résultante. »¹

« Résultante » ou « produit »² de sa vie passée – quel que soit le terme que l'on utilise, le fait est qu'évaluer l'état de santé d'une personne âgée nécessite, pour le médecin, de prendre en compte le poids de sa vie passée.

Mais l'approche de la biologie du vieillissement va plus loin. Car si la gériatrie tient compte des éléments passés de la vie de l'individu, elle reste une spécialité médicale focalisée sur la vieillesse, c'est-à-dire sur la dernière partie de la vie. À l'inverse, la biologie du vieillissement est susceptible de s'intéresser à la vie *tout entière* : il ne s'agit pas seulement d'expliquer le vieillissement d'un individu à la lumière de son passé, mais bien de considérer le vieillissement, et donc la vie d'un organisme, dans sa totalité, de la naissance à la mort.

C'est par une telle approche que les auteurs Cohen, Levasseur, Raina, Fried et Fülöp, dans leur article intitulé « Is Aging Biology ageist ? », proposent de « cartographier les trajectoires de changement tout au long de la vie d'un individu »³. Rappelons qu'ils introduisent la notion de « physiobiographie » pour qualifier cette description biologique « holiste », au sens de « globale », qui prend en compte la totalité de la vie d'un individu.

¹ *Ibid.*, p.94 (nous soulignons)

² C'est Canguilhem qui parle du corps comme d'un « produit », dans son texte intitulé « La santé, concept vulgaire ou question philosophique », in *Écrits sur la médecine*. Voir p.59 : « *ce corps est, à la fois, un donné et un produit. Sa santé est, à la fois, un état et un ordre* » ; « *Le corps est un produit dans la mesure où son activité d'insertion dans un milieu caractéristique, son mode de vie choisi ou imposé, sport ou travail, contribue à façonner son phénotype, c'est-à-dire à modifier sa structure morphologique et partant à singulariser ses capacités.* » (Canguilhem G. *Écrits sur la médecine*. Paris : Éditions du Seuil, 2002)

³ Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2020). *Op.cit.*

1.3.3 Un « holisme » qui s'oppose à d'autres approches plus classiques en biologie

En réalité, dans le cadre de notre analyse de la biologie du vieillissement, il nous semble que la notion de « holisme » puisse renvoyer à des significations et à des réalités très différentes, que les quatre dimensions que nous venons d'évoquer ne suffisent pas à épuiser. Aussi nous semble-t-il indispensable de poursuivre notre analyse conceptuelle.

À nouveau, c'est dans l'ouvrage d'Anne Harrington que nous allons puiser des éléments pour nourrir notre réflexion. Selon elle en effet, la possibilité d'établir une « grille conceptuelle cohérente » permet d'identifier très clairement, à la fois ce qui relève du « holisme » et ce qui, à l'inverse, s'y oppose :

« L'existence de certains thèmes et problèmes récurrents constituait une grille conceptuelle cohérente dont l'architecture, sans être trop rigide, pouvait permettre de distinguer les innovations et les développements théoriques qui se situaient « à l'intérieur » de cette grille de celles et ceux qui la menaçaient. »¹

Ainsi dans cette section, nous allons adopter une approche inverse de la précédente, c'est-à-dire que nous allons décrire tout ce que le holisme *n'est pas*, en identifiant plus précisément ce à quoi il s'oppose.

Premièrement, le holisme s'oppose au mécanisme.

D'après l'ouvrage d'Anne Harrington, l'opposition est d'abord historique : en Allemagne au début du XXème siècle, l'approche « holiste » émerge très clairement en réaction aux philosophies mécanistes que les scientifiques germanophones font remonter aux travaux de Newton.

Toujours d'après Harrington, cette réaction s'inscrit dans le cadre d'une opposition plus globale à « la Machine », une image qui traduit en réalité diverses menaces pour le peuple allemand : d'une part, la montée en puissance de la technologie qui menace l'équilibre de l'économie allemande ; d'autre part, l'approche de plus en plus automatisée de l'évaluation de la vie humaine sous la République de Weimar ; enfin, la vision scientifique de la vie qui s'appuie sur un mélange de darwinisme et de biologie mécaniste et qui retire à l'existence humaine toute signification et toute orientation morale supérieure – ce que Uexküll appelle la « machine à gorilles » (Gorilla-Machine)².

Sur le plan scientifique, donc, le « holisme » s'oppose ainsi très clairement à l'idée, récurrente depuis les années 1890, selon laquelle toute science doit nécessairement se limiter à des explications mécanistes³. Les scientifiques « holistes » partagent en effet l'amère conclusion que formule Max Weber lors de sa conférence de 1918, selon laquelle « un certain type » de science mécaniste aurait conduit à

¹ *Ibid.*, Introduction, p.xxi

² Harrington (1996), *op.cit.*, p.83

³ *Ibid.*, Introduction, p.xvi : “all science must limit itself to mechanistic modes of explanation”

« désenchanter » le monde¹. Cependant, contrairement à Max Weber, ils proposent de puiser dans ce constat la force de proposer une alternative aux approches résolument mécanistes.

L'opposition est ensuite évidemment à comprendre en termes de positionnement philosophique ; c'est bien sûr cet aspect qui est pertinent pour notre propos. Ainsi, dans l'ouvrage d'Anne Harrington, l'opposition du « holisme » au mécanisme peut prendre plusieurs aspects, dont nous ne saurions dresser une liste exhaustive ; nous allons simplement en exhiber quelques exemples. En réalité, la question que nous nous posons ici est la suivante : parmi les différentes formes d'opposition du « holisme » aux philosophies mécanistes, quelles sont celles que l'on peut (plus ou moins aisément) transposer à la biologie, et en particulier à la biologie du vieillissement ?

D'une part, et dans la lignée des scientifiques « holistes » germanophones du début du XX^e siècle, s'opposer au mécanisme en biologie pourrait se traduire par le refus de réduire le tout aux parties, et inversement.

À plusieurs reprises, Anne Harrington souligne l'importance de la philosophie de Goethe pour les scientifiques « holistes »². En effet, Goethe fut l'un des premiers à développer une vision de la « globalité » (*das Ganze*, en allemand ; traduit par « wholeness » en anglais). Selon lui, dans un être vivant, « les parties ne peuvent être la mesure du Tout, ni le Tout la mesure des parties » :

*« Dans tout être vivant, nous trouvons que ces choses que nous appelons parties sont inséparables du Tout, à un tel point qu'elles ne peuvent être conçues que dans et avec ce dernier ; et les parties ne peuvent ni être la mesure du Tout, ni le Tout être la mesure des parties. Ainsi [à son tour] un être vivant bien délimité [un Tout organique] participe à l'Infini [le Tout englobant] ; il a quelque chose de l'infini en lui-même. »*³

Dans le cadre de la médecine « holiste », de nombreux exemples historiques permettent d'illustrer cette impossibilité *de facto* de vouloir réduire le « tout » (*i.e.* l'organisme tout entier) aux parties : il « suffit »⁴ de constater, chez les patients, l'existence de propriétés émergentes, qui ne peuvent se réduire à des explications mécanistes.

¹ *Ibid.*, Introduction, p.xvi : “This book tells the story of a group of German-speaking scientists who, in the early decades of the twentieth century, effectively agreed with Weber's conclusion that a certain kind of mechanistic science had “disenchanted” the world.”

² *Ibid.* Voir en particulier p.4, la section intitulée « The original Goethean vision of ‘Wholeness’ »

³ Cité par Anne Harrington, et selon la note de bas de page : « Cited in Meyer-Abich (1960, 297). The original citation reads: “In jedem lebendigen Wesen sind das, was wir Teile nennen, dergestalt unzertrennlich vom Ganzen, daß sie nur in und mit demselbem begriffen werden können, und es können weder die Teile zum MaS des Ganzen noch das Ganze zum MaB der Teile angewandt werden, und so nimmt... ein eingeschränktes lebendiges Wesen teil an der Unendlichkeit, es hat etwas Unendliches in sich.” »

⁴ Nous mettons des guillemets car ce constat n'a évidemment rien d'évident : voir l'histoire du patient Schneider de Goldstein, in Harrington (1996), *op.cit.*, p.146 et suivantes.

Dans les travaux de Kurt Goldstein, ce peut être par exemple la « *capacité du cerveau à « récupérer » des capacités* » - une capacité qui « *semble incompatible avec un modèle mécaniste* »¹ ; ou encore la mise en place de stratégies de compensation qui permettent parfois de masquer un vrai handicap, comme dans le cas du patient Schneider. Ce peut être plus généralement ce que Goldstein appelle la capacité « d'actualisation » du cerveau, qui permet d'éviter des réactions catastrophiques :

*« Le cerveau humain a un besoin fondamental de « s'actualiser » selon son essence intérieure. »*²

En biologie du vieillissement, nous avons déjà vu à plusieurs reprises que, s'il est possible d'identifier et d'isoler un certain nombre de mécanismes distincts impliqués dans le vieillissement, la compréhension du vieillissement d'un organisme en tant que phénomène physiologique « global » dépasse de loin ce niveau d'explication.

D'autre part, et toujours dans la lignée des scientifiques « holistes » germanophones du début du XXème siècle, l'opposition de la biologie aux approches de types mécanistes peut se traduire par la reconnaissance d'une spécificité des êtres vivants – et notamment, par le refus de réduire le vieillissement d'un organisme à une compréhension énergétique.

À la fin du XIXème siècle, les scientifiques mécanistes s'appuient sur la première loi de la thermodynamique, qui suppose que « la quantité de force qui peut être mise en action dans l'ensemble de la Nature est constante, et ne peut être ni augmentée ni diminuée ». En d'autres termes, « toutes les formes d'énergie (mécanique, cinétique, thermique) sont équivalentes et peuvent être transformées les unes en les autres »³. Une conséquence directe de cette loi est l'idée que la vie – et en particulier la vie humaine – peut être absolument réduite à des explications physico-chimiques. Autrement dit, comprendre la vie ne nécessite en aucune façon de recourir à un principe ou à des forces spécifiques au vivant. Les défenseurs de la philosophie « mécaniste » (Helmholtz, Du Bois-Reymond, Virchow, entre autres), revendiquent donc une « unification de la science » sous les lois, supposées universelles, de la physique.

Cependant, cette conception du vivant va rapidement poser problème, puisqu'elle peine à expliquer certains phénomènes, tels que la croissance ou le vieillissement des organismes vivants :

*« Les machines sont des créations statiques qui ne grandissent pas et n'évoluent pas avec le temps – contrairement aux organismes. »*⁴

¹ *La nature humaine à la lumière de la psychopathologie*, traduction, présentation et notes, travail réalisé avec Agathe Camus et Charlotte Gilart de Keranflec'h, et la collaboration de Vincent Barras, à paraître aux Belles Lettres, coll. Médecine et sciences humaines, p.18

² *Ibid.*, p.150

³ *Ibid.*, p.8 (nous traduisons)

⁴ *Ibid.*, p.10

Ainsi pour Uexküll, au début du XX^{ème} siècle, les animaux sont très clairement « plus que des machines »¹, en particulier parce qu'ils sont caractérisés par des « propriétés extra-mécaniques de potentialité et de créativité autodirigée »².

Aujourd'hui, en biologie du vieillissement, il nous semble que plusieurs éléments vont dans le sens de la prise en compte d'une spécificité du vivant. Nous pensons par exemple au rejet, sinon au questionnement, de l'hypothèse de l'existence d'un « programme de vieillissement », qui décrirait le vieillissement comme une succession de phénomènes physico-chimiques au sein de l'organisme – succession prévisible car se déroulant toujours selon le même « plan ». Certes, le rejet d'une telle hypothèse peut se justifier par la découverte du rôle essentiel joué par des événements stochastiques, tout au long de la vie ; mais ce rejet peut aussi traduire une reconnaissance du caractère hautement imprévisible de l'évolution de la matière vivante.

Nous pouvons également évoquer la place de la dimension individuelle du vieillissement d'un organisme, qui peut se traduire en biologie par la prise en compte du comportement, voire de l'état « psychologique », d'animaux pourtant considérés comme des « modèles ».

Deuxièmement, le holisme s'oppose également au réductionnisme.

Si cette deuxième opposition est bien présente, quoique de façon plus discrète, dans l'ouvrage d'Anne Harrington, c'est un constat que formule très clairement Agathe Camus dans son introduction à la récente traduction en français de l'ouvrage de Kurt Goldstein, *La nature humaine à la lumière de la psychopathologie*³. Dans ce texte, Agathe Camus s'interroge sur la pertinence du choix terminologique que font certains auteurs ou commentateurs lorsqu'ils qualifient Goldstein de médecin et de scientifique « holiste ». C'est à partir de cette interrogation qu'elle analyse plus précisément ce que recouvre la notion de « holisme », en partant du contexte particulier de l'œuvre de Goldstein pour atteindre un niveau de compréhension plus général.

Comme dans l'ouvrage d'Anne Harrington, Agathe Camus note l'opposition du holisme au mécanisme, qui, nous l'avons vu, peut se traduire chez Goldstein par la « *capacité du cerveau à « récupérer » des capacités* », par exemple. Cette approche particulière du corps « *ouvre la voie à une thérapeutique active pour un être envisagé dans son entier* ». L'approche proposée par Goldstein est ainsi « *une exigence clinique* » : il s'agit de « *mettre en œuvre une conception du soin holistique et orientée vers l'individu* ».

¹ “more than machines”. *Ibid.*, p.72

² “extramechanistic properties of potentiality and self-directing creativity”. *Ibid.*, p.72

³ *La nature humaine à la lumière de la psychopathologie*, traduction, présentation et notes, travail réalisé avec Agathe Camus et Charlotte Gilart de Keranflech, et la collaboration de Vincent Barras, à paraître aux Belles Lettres, coll. Médecine et sciences humaines.

Mais plus importante encore, Agathe Camus souligne l'opposition du holisme au réductionnisme¹. Cette opposition se traduit, chez Goldstein, par l'impératif clinique d'une « attention élargie » du médecin dans l'exercice de son activité : cet « élargissement » exige prendre en compte, « *outré la lésion, la nature de la maladie, l'état du reste du cerveau, la constitution physiologique, et ainsi de suite* ». ²

Nous avons souhaité creuser plus loin dans cette direction. En biologie du vieillissement, lorsque nous évoquons une approche et une compréhension « holiste » de l'organisme, est-ce pour marquer une opposition par rapport à une approche qui serait « réductionniste » ? Et dans ce cas, à défaut de définir le « holisme », en quoi consiste plus spécifiquement le « réductionnisme » en biologie ?

Au chapitre 8 du *Routledge Companion to Philosophy of Medicine*³, Holly K. Andersen distingue trois formes de réductionnisme :

- (1) la réduction d'un système en ses composants élémentaires et leur organisation ;
- (2) la réduction d'un ensemble de modèles en un modèle unique qui les incorpore et les unifie ;
- (3) la réduction entendue comme simplification d'un phénomène complexe (par exemple une maladie), par sa réduction à un petit nombre de facteurs causaux⁴.

Selon ses termes :

« La réduction peut impliquer un zoom avant pour se placer à des échelles ou des niveaux d'organisation plus petits [1]. Elle peut impliquer la réduction de nombreux modèles à un seul modèle inclusif pour un même phénomène [2]. Enfin, elle peut se traduire par une réduction du degré de complexité qui est nécessaire pour l'expliquer ou le contrôler [3]. » ⁵

En biologie du vieillissement, il nous semble que la tendance à adopter une approche « holiste » s'oppose principalement au troisième type de réductionnisme qu'Holly Andersen met en évidence : il s'agit bien, en général, de ne pas *réduire* le vieillissement à un petit nombre de facteurs causaux⁶, mais de construire une image plus globale du phénomène, appréhendé dans toute sa complexité.

C'est ce type de « holisme » que revendiquent (sans le nommer) Zhang et al. dans leur article de 2015, lorsqu'ils soulignent qu'une trop grande quantité d'articles sont encore focalisés sur quelques manifestations discrètes du vieillissement :

¹ En ce qui concerne Goldstein, le « holisme » s'oppose même plus précisément au localisationnisme, mais ce terme trop attaché à l'étude du cerveau pour être pertinent pour notre analyse.

² Hécaen, H., & Lanteri-Laura, G. (1977). *Evolution des connaissances et des doctrines sur les localisations cérébrales*. Brouwer. Cité par Agathe Camus, *op.cit.*, p.18.

³ Holly K. Andersen (2016) *Reductionism in the Biomedical Sciences*. In: The Routledge Companion to Philosophy of Medicine. Routledge.

⁴ Notons au passage qu'il est intéressant de constater que, pour illustrer son propos, Holly Andersen choisit l'exemple de la maladie de Parkinson, une maladie très clairement liée à l'âge (dont la prévalence augmente très nettement avec l'âge), et qui bouleverse / impacte / modifie l'organisme dans son ensemble.

⁵ *Ibid.*, p.88

⁶ C'est la démarche que proposent les partisans d'une « médecine anti-âge » (Aubrey de Grey, par exemple), à laquelle nous avons vu que la biologie du vieillissement « académique » s'oppose.

« De nombreuses études valorisent ces différentes manifestations du vieillissement en tant que processus distincts et négligent largement leurs connexions inhérentes. »¹

Cette tendance « holiste » en biologie du vieillissement peut également s’opposer, au moins en partie, au réductionnisme de type (1). En effet, comme nous l’avons déjà souligné, si la décomposition de l’organisme en ses composants élémentaires, ou en différentes « couches » peut permettre d’en faciliter l’étude, elle ne suffit pas pour appréhender le phénomène dans toute sa complexité.

En revanche, il nous semble que le deuxième type de réductionnisme mis en évidence par Holly Andersen n’est pas pertinent pour notre étude : même si la question peut se poser, le problème principal de la biologie du vieillissement n’est pas, à notre avis, celui de pouvoir réduire un ensemble de modèles à un modèle unique permettant d’appréhender le phénomène.

Deux points nous paraissent essentiels ici :

D’une part, Holly Andersen montre très clairement que le réductionnisme est *nécessaire, indispensable* en sciences médicales et en biologie.

Et de fait, en biologie contemporaine, nous pensons pouvoir affirmer sans risque que l’approche réductionniste – c’est-à-dire à la fois la décomposition d’un système (tel que l’organisme) en ses composants élémentaires et la réduction d’un phénomène complexe (tel que le vieillissement) à un petit nombre de facteurs causaux – est devenue la norme, principalement parce qu’elle a pu maintes fois prouver qu’elle était une démarche à la fois efficace et fructueuse.

Mais d’autre part, Holly Andersen précise d’elle-même, à la fin du chapitre, qu’une telle approche ne peut être ni exclusive ni définitive en sciences biomédicales :

« La réduction seule ne peut pas être un tel outil, dans les sciences biomédicales. [...] Elle doit être associée à l’intégration – une stratégie permettant de se concentrer sur la bonne échelle d’étude ; l’une fait un zoom avant et l’autre un zoom arrière, et avec les deux outils, on peut trouver le bon niveau auquel décrire et expliquer, mais aussi contrôler et intervenir ».

Ainsi selon elle, toute approche réductionniste (« zoom in ») en sciences biomédicales doit nécessairement s’accompagner de la démarche inverse, c’est-à-dire de l’intégration des différents éléments identifiés en une vision globale du phénomène (« zoom out »).

De la même manière, Agathe Camus évoque « une forme de holisme, ou, plus précisément, une « approche holistique » en biologie », qu’elle définit de la façon suivante : « suivre la marche inverse,

¹ *Op. cit.*, p.180

c'est adopter, dans le processus de connaissance, une dynamique descendante (« top-down »), dynamique holiste par excellence »¹.

Plus encore que l'approche « holiste », c'est peut-être plus précisément cette dynamique (*zoom in / zoom out ; bottom-up / top-down*) qui est caractéristique de la biologie du vieillissement.

Enfin, troisièmement, le holisme s'oppose parfois plus généralement aux approches de type « analytique » - un autre qualificatif qu'Agathe Camus oppose à celui de « holiste ».

Ainsi, à travers la notion de « holisme » transparait une volonté de *ne pas séparer*, *ne pas fragmenter*, *ne pas décomposer* (même si nous pouvons avoir envie de le faire, par commodité) différents éléments, à plusieurs échelles. Car en effet, comme l'écrit François Jullien :

« Vieillir, on le sait, ne se laisse pas décomposer en traits ou qualités, séparables mais accolés les uns aux autres, dont la totalité ferait le vieillissement : je peux passer en revue autant d'aspects divers que je veux (les yeux, le teint, la peau, la vue, ...), si longue que soit l'énumération, elle ne pourra encore rien saisir – ou si superficiellement – de la transition qui opère. »²

Notons bien, cependant, que ces deux types d'approche (approche « holiste » ; approche analytique), bien qu'elles s'opposent parfois, ne sont pas pour autant incompatibles ; en réalité, peut-être sont-elles plus complémentaires qu'opposées. Chez Goldstein par exemple, Agathe Camus souligne que « *les approches globalistes [holistes] et localisationnistes [réductionnistes] [...] ne se contredisent pas* »³, au contraire : Goldstein défend l'idée qu'une combinaison des deux approches – c'est-à-dire un mélange d'analyse et de regard holiste – doit être employée.

Rappelons que, pour Holly Andersen, l'approche « réductionniste » en science biomédicales ne peut être ni exclusive ni définitive. De même, en biologie, l'approche « holiste » à elle seule est insuffisante pour atteindre un degré de compréhension suffisant d'un phénomène aussi complexe que le vieillissement.

Précisons donc notre positionnement. Certes, nous soutenons qu'il existe, en biologie du vieillissement, une certaine *tendance* « holiste » ; mais il nous est évidemment impossible d'ignorer ce qui caractérise la recherche en biologie contemporaine, c'est-à-dire avant tout une approche analytique, réductionniste, mécaniste. Comme l'écrit Garland Allen :

¹ *Op. cit.*, p.24

² Jullien, F. (2009). *Les transformations silencieuses*. Grasset. Ici p.57

³ *Ibid.*, p.17

« Une grande partie de la recherche en biologie aujourd'hui, que ce soit en biologie moléculaire, organisationnelle ou en biologie des populations, vise avant tout à dévoiler le mécanisme explicatif par lequel un processus biologique se déroule. »¹

Ce n'est que dans un deuxième mouvement que cette approche « classique » peut s'accompagner de la démarche inverse, comme c'est le cas – croyons-nous – en biologie du vieillissement.

Au lieu de parler de « holisme » et de tendance « holiste » en biologie du vieillissement – puisque le terme semble reposer sur une opposition un peu trop marquée aux approches réductionniste, mécaniste et analytique – peut-être pourrions-nous emprunter à Garland Allen la notion de « matérialisme holistique » (*holistic materialism*).

Dans un article de 2005 intitulé « Mechanism, vitalism and organicism in late nineteenth and twentieth-century biology: the importance of historical context »², Allen distingue en effet deux types de « holisme »³ : un « holisme » qu'il qualifie de « holisme non-matérialiste » (qui correspond au vitalisme) et un « holisme matérialiste », qui se subdivise en « matérialisme dialectique » et « matérialisme holistique ». Pour Allen, c'est ce « matérialisme holistique » qui correspond à ce que l'on appelle communément « holisme ».

Or il est intéressant de constater que, pour Allen, cette approche « matérialiste holistique » d'un système complexe n'exclut en aucun cas de commencer par une décomposition réductionniste et analytique de celui-ci en ses différents composants – les « matérialistes holistiques » insistent même, au contraire, sur l'importance de bien distinguer, en amont les différents niveaux d'organisation d'un système complexe ; simplement, cette première étape est considérée comme insuffisante :

« L'approche holistique n'empêche pas de commencer par une décomposition analytique et réductionniste d'un système complexe en ses éléments constitutifs ; simplement, elle souligne que cela n'est pas suffisant »⁴

En effet, l'existence, entre autres, de propriétés dites émergentes (par exemple, chez Golstein, la « capacité du cerveau à « récupérer » des capacités ») nécessite ensuite de se (re)placer à une autre échelle d'étude, supérieure à la première.

¹ Allen, G. E. (2005). Mechanism, vitalism and organicism in late nineteenth and twentieth-century biology: the importance of historical context. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(2), 261-283. Ici, p.264

² *Ibid.*

³ *Ibid.*, p.266

⁴ *Ibid.*, p.267

Pour les « matérialistes holistiques », pour expliquer de telles propriétés, il est inutile de vouloir introduire une quelconque « force » ou « propriété » supplémentaire mystérieuse, qui serait caractéristique de la matière vivante (c'est la solution que propose le vitalisme) ; les interactions des parties au sein du système, d'après les lois universelles de la physique et de la chimie, suffisent.

Simplement, les « matérialistes holistiques » notent que même la plus parfaite connaissance des composants d'un niveau inférieur et de leurs interactions reste insuffisante pour prédire l'apparition de ces propriétés émergentes ; c'est pour cela qu'il est indispensable de se (re)placer à un niveau supérieur (en l'occurrence, celui de l'organisme global) pour comprendre parfaitement le système dans son ensemble.

« Pour les biologistes holistes, les systèmes complexes (même très simples) présentent des propriétés émergentes qui sont le produit des parties individuelles et de leurs interactions (ce que nous appelons aujourd'hui « effets synergiques » est un exemple de propriétés émergentes). Pour de tels penseurs holistes attachés aux explications matérialistes, les propriétés émergentes n'avaient rien de mystérieux, puisqu'elles résultaient de l'interaction très matérielle des parties de n'importe quel système. Seulement, les propriétés émergentes ne pouvaient pas être prédites à partir de la connaissance des seuls composants individuels d'un système donné. Les explications pertinentes à un niveau d'étude donné devaient être dérivées de l'étude de ce niveau même et non pas simplement en isolant ses composants appartenant au niveau inférieur. »¹

Ainsi, la notion de « matérialisme holistique » que propose Garland Allen semble refléter relativement bien la dynamique que nous pensons caractéristique de la biologie du vieillissement, et en particulier ce double mouvement – d'une part, de « décomposition » (réelle ou fictive) de l'organisme en ses différents composants ou en différentes « couches », et d'un phénomène comme le vieillissement en un panel de phénomènes discrets ; d'autre part, et plutôt dans un second temps, d'appréhension de cet organisme et/ou de ce phénomène dans leur ensemble, compris comme des totalités.

1.3.4 Raisons et implications d'une telle tendance

Avant d'en examiner les implications, nous pouvons nous interroger sur les raisons qui expliquent cette tendance « holiste » en biologie du vieillissement.

Premièrement, celle-ci peut être considérée comme une forme de réponse à la complexité du phénomène (complexité que nous avons déjà suffisamment soulignée). Certes, l'approche analytique est

¹ *Ibid.*, p.268

probablement plus pratique et plus fructueuse (en se concentrant sur un phénomène précis, il est plus facile d'accumuler des données et *in fine*, d'obtenir une forme de « résultats »), mais que permet-elle réellement de dire du vieillissement *dans sa globalité* ? En ce sens, l'approche « holiste » a le mérite d'appréhender le vieillissement d'un organisme dans son ensemble, c'est-à-dire dans toute sa complexité, sans rien omettre et sans rien isoler.

Deuxièmement, peut-être cette tendance est-elle la conséquence d'une influence de la gériatrie, finalement l'une des rares spécialités médicales à toujours considérer l'individu dans sa totalité.

Du côté de la gériatrie en effet, Henri Péquignot soulignait déjà en 1986 l'importance de considérer le vieillard comme une « résultante »¹, et de l'appréhender dans toutes ses dimensions, en tenant compte, par exemple, de ce qu'il appelait « le psychisme du vieillard ».

Dans sa préface à l'ouvrage de Péquignot, Canguilhem écrit de même :

*« Pour l'inventaire de cette situation [i.e. l'évaluation de l'état de santé du vieillard], l'expérience du médecin est irremplaçable, à la condition toutefois que cette expérience sache prendre en compte, chez le vieillard, tout ce que son mal à vivre comporte d'irréductible à un simple déficit de nature physique. »*²

Il est certain qu'il y existe une zone d'interaction entre ce qui est pertinent pour l'analyse biologique du phénomène *stricto sensu* et ce qui l'est pour le médecin qui fait face à un individu vieillissant, engagé dans son rapport au monde, aux autres et à soi-même.

Pour étayer l'hypothèse d'une influence de la gériatrie, il faudrait néanmoins supposer, d'une part, que les interactions entre gériatres et biologistes du vieillissement sont suffisamment nombreuses pour que les premiers puissent être suspectés d'avoir influencé les seconds ; d'autre part, que les biologistes aient eu des raisons suffisantes d'être influencés de cette façon – et donc peut-être argumenter que la recherche en biologie est toujours, *in fine*, orientée vers l'homme (ce qui n'a rien d'évident).

Troisièmement, il est possible que cette tendance soit en réalité une forme d'anthropomorphisme, c'est-à-dire qu'elle soit le reflet de notre *propre* expérience du vieillissement, en tant qu'individu.

Consciemment ou non, nous sentons bien que le vieillissement est un phénomène complexe mais global, que nous ne pouvons ni réduire au constat de quelques manifestations concrètes (des cheveux qui blanchissent, des articulations qui se grippent, etc.) ni même décomposer facilement pour mieux l'appréhender (par exemple, en séparant le vieillissement physique de sa dimension psychologique).

En réalité, les diverses manifestations « discrètes » du vieillissement que nous pouvons pointer du doigt (comme celles que nous venons d'évoquer) ne suffisent pas, pour la plupart, à modifier radicalement ce

¹ Voir *supra*.

² Péquignot H. (1986), *op. cit.*, Préface de Georges Canguilhem, p.IV

que nous sommes. À moins d'un accident majeur, même s'il est certain que nous vieillissons sans cesse, nous restons « globalement » le même individu. C'est l'accumulation de tels événements, conduisant progressivement à des altérations plus « globales » de l'organisme (modification de notre rapport au temps, de notre rapport aux autres, de notre façon d'interagir avec le monde extérieur) que seules, tôt ou tard, nous serons en mesure de percevoir. C'est en tout cas l'idée que formule Atul Gawande dans son ouvrage *Being mortal*, lorsqu'il écrit :

« Le déclin du corps progresse comme une plante grimpante. D'un jour à l'autre, les changements peuvent être imperceptibles. Vous vous y adaptez. Puis quelque chose se produit qui rend finalement évident que les choses ne sont plus ce qu'elles étaient. »¹

Ce que nous *percevons* du vieillissement est donc toujours plus ou moins de l'ordre du « global » et nous comprenons ainsi (parce que nous en faisons l'expérience, en nous-mêmes et à travers nos proches) que nous avons affaire à un phénomène qui ne s'appréhende, ne se comprend que dans sa totalité. Et il est plus que probable que cette connaissance intime du vieillissement ait une influence sur la branche de la recherche biologique qui en a fait son objet d'étude.

Avant toute chose, nous souhaitons formuler une mise en garde.

En effet, parler d'une approche (ou d'une tendance) « holiste » en biologie du vieillissement n'est pas complètement anodin ; surtout, le choix de cette terminologie ne se réduit pas à un simple arbitrage, que ce soit sur le plan scientifique ou philosophique.

En particulier, tout le livre d'Anne Harrington met en avant les liens étroits qui existent entre le positionnement théorico-philosophique de ces scientifiques et intellectuels « holistes » (qu'ils soient biologistes, neurologues, psychologues, psychiatres, etc.) et leurs opinions et éventuels engagements politiques. Faut-il pour autant en déduire qu'il existe un lien entre cette tendance « holiste » de la biologie du vieillissement contemporaine et une éventuelle prise de position intellectuelle (philosophique ? politique ?) des biologistes qui l'illustrent voire la revendiquent ? Il nous semble qu'*a minima*, la question mérite d'être posée.

Certes, il n'est pas question d'assimiler cette tendance « holiste » à une préférence des biologistes du vieillissement pour telle ou telle orientation politique. Peut-être peut-on simplement rappeler que la biologie du vieillissement, même purement « académique », semble parfois reposer sur une certaine « idéologie »² – une caractéristique étonnante pour un domaine qui se veut scientifique.

¹ Gawande, A. (2014). *Being mortal: Medicine and what matters in the end*. Metropolitan Books, p.42

² La notion d'« idéologie » est ici à comprendre dans le sens d'une vision / conception / compréhension du monde. Sur la notion d'« idéologie » dans les sciences de la vie, voir Canguilhem, G. (1977). *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie: nouvelles études d'histoire et de philosophie des sciences*. Paris : Vrin. Voir aussi nos notes sur la notion de « militantisme », cf. *infra*, Partie I, section 2.5

Cette « guerre idéologique » est particulièrement féroce entre opposants et partisans de la « médecine anti-âge ». Et en effet, choisir de s'opposer, individuellement mais surtout collectivement, à la constitution et à l'élaboration d'une médecine dite « anti-âge » – c'est-à-dire renoncer à l'idée (certes, séduisante) selon laquelle le vieillissement pourrait être réduit à un petit nombre de facteurs causaux qu'il serait possible de neutraliser pour lutter efficacement contre le phénomène dans son ensemble (voire pour le supprimer complètement) – c'est choisir de répondre à une question qui possède une dimension sociale et politique. En choisissant collectivement de renoncer à une « médecine anti-âge » (ou au contraire, en décidant de l'accepter, voire de l'encourager), c'est le regard que la société pose sur le vieillissement, et donc sur les personnes âgées, que l'on est susceptible de modifier. Nous reviendrons sur ce point¹.

Sur le plan scientifique, cette approche « holiste » peut avoir de nombreuses implications, positives et négatives.

Sur le versant positif, notons qu'elle ouvre certainement la voie à de nouvelles pistes de recherche.

En effet, refuser de restreindre l'étude du vieillissement à l'analyse de phénomènes cellulaires ou moléculaires discrets, et au contraire reconnaître l'importance de considérer l'organisme dans son entier, c'est accepter de prendre pour point de départ des phénomènes « globaux », tels que des modifications du comportement, des changements dans les interactions de l'organisme avec son environnement, des altérations de la chronobiologie, etc². L'exploration de tels phénomènes peut évidemment ramener les biologistes, dans un second temps, à l'étude de phénomènes microscopiques, avec une approche plus « classique ».

Rappelons-nous également que Garland Allen avait souligné l'importance que cette approche « holiste » (ou « matérialiste holistique ») soit précédée et accompagnée d'une démarche plus analytique, et en particulier d'une décomposition de l'organisme en différentes « couches » ou échelles d'étude. Ce double mouvement (de décomposition et de recombinaison) peut également ouvrir de nouvelles pistes de recherche. Par exemple, il est possible d'explorer des analogies entre les différents niveaux d'étude : comprendre les phénomènes qui ont lieu à tel niveau peut potentiellement permettre d'expliquer ceux qui se produisent à un autre niveau (que celui-ci soit supérieur ou inférieur au premier).

¹ Voir *infra*, Partie III, section 1.4

² Les travaux de Fabienne Aujard sont un bon exemple de ce type d'approche. Voir par exemple : Aujard, F., Cayetanot, F., Bentivoglio, M., & Perret, M. (2006). Age-related effects on the biological clock and its behavioral output in a primate. *Chronobiology international*, 23(1-2), 451-460 ; Némoz-Bertholet, F., & Aujard, F. (2003). Physical activity and balance performance as a function of age in a prosimian primate (*Microcebus murinus*). *Experimental gerontology*, 38(4), 407-414.

Sur le versant négatif cependant, nous pensons que cette tendance « holiste » peut être à l'origine d'un certain nombre de confusions.

Nous voulons ici faire référence à des confusions de deux ordres au moins : d'une part, des phénomènes cellulaires que l'on voudrait un peu hâtivement lier au vieillissement global de l'organisme ; d'autre part, des phénomènes observables au niveau populationnel que l'on aimerait pouvoir utiliser pour interpréter le vieillissement d'un unique individu.

La plupart du temps, les confusions du premier type (phénomènes cellulaires / vieillissement de l'organisme) sont relativement faciles à repérer, car les auteurs eux-mêmes sont conscients du risque qu'ils prennent lorsqu'ils établissent de tels parallèles.

Par exemple, dans un article de 2009, Philippe Huneman s'interroge sur les notions de « mort » et d'« individualité biologique »¹. Pour ce faire, il distingue différents niveaux d'étude internes à l'organisme, comme autant d'échelles auxquelles peuvent être comprises les notions de « mort » et d'« individualité » : (a) le niveau cellulaire ; (b) le niveau de l'« organisme immédiat » ; (3) le niveau de l'« individu réfléchi » (qui met en avant le rôle du système immunitaire). Cependant, cette décomposition de l'organisme en plusieurs niveaux d'étude et, surtout, le mouvement de « recomposition » qui la suit directement (caractéristique de la dynamique « holiste » que nous évoquions précédemment), semblent conduire à une certaine forme de confusion.

En effet, Philippe Huneman rappelle dans un premier temps, avec raison, qu'il existe des interactions entre des phénomènes (liés au vieillissement) observables au niveau cellulaire et l'état fonctionnel de ce qu'il appelle « la totalité de l'organisme » :

« Plus généralement, les signaux qui induisent le suicide cellulaire renvoient à la totalité de l'organisme, lequel prescrit en quelque sorte, selon son état fonctionnel et/ou développemental, quelles cellules doivent se tuer. »²

Mais Huneman va plus loin dans son raisonnement : au lieu de s'en tenir au simple constat de ces interactions, ce sont pour lui la vie et la mort de l'organisme qui peuvent s'expliquer par l'existence de tels phénomènes cellulaires, comme en témoignent par exemple les deux citations suivantes :

« Une économie de la mort cellulaire s'avère donc la condition de l'individu vivant »³

« La mort cellulaire préserve aussi l'individu durant cette vie »⁴

Ce qui l'amène à formuler la conclusion suivante :

¹ Huneman, P. (2009). L'individualité biologique et la mort. *Philosophie*, (3), 63-90.

² *Ibid.*, p.75

³ *Ibid.*, p.77

⁴ *Ibid.*, p.79

« En résumé, la mort de l'organisme s'explique donc par une compréhension des processus de la mort cellulaire »¹

Nous comprenons bien qu'en passant un peu hâtivement d'une échelle biologique à une autre (et en particulier d'un niveau inférieur à un niveau supérieur), il peut sembler assez naturel d'espérer que la compréhension de certains phénomènes cellulaires puisse permettre d'expliquer le vieillissement et la mort de l'organisme tout entier. Malheureusement, bien souvent, les phénomènes considérés n'ont pas grand-chose à voir les uns avec les autres², et la conclusion est alors erronée. Notons que Philippe Huneman lui-même s'interroge :

« De quoi parlons-nous lorsque nous parlons de mort cellulaire ? Est-ce la même mort que dans le sens usuel de mort, à savoir « mort d'un individu » ? »³

Notons bien que cet article de Philippe Huneman n'est pas un cas isolé : par exemple, nous retrouvons cette même forme de confusion sous la plume de Jean-Claude Ameisen, dans son ouvrage sur l'apoptose – ou « mort cellulaire programmée »⁴ - publié en 2003 et intitulé *La sculpture du vivant*. Jean-Claude Ameisen y formule très clairement l'hypothèse selon laquelle il pourrait y avoir une certaine forme d'identité entre des phénomènes cellulaires comme l'apoptose et le contrôle du vieillissement et de la mort de nos organismes :

« Dans leur ensemble, ces résultats sont en train de remettre en question plusieurs notions longtemps prédominantes en matière de vieillissement. Premièrement, certaines des mécanismes qui participent au contrôle de notre vieillissement et de notre longévité pourraient être les mêmes que ceux qui contrôlent la vie et la mort de nos cellules. Deuxièmement, ce ne sont peut-être pas tant le stress, les agressions de l'environnement (et en particulier les dérivés toxiques de l'oxygène) qui seraient la cause directe du vieillissement, mais plutôt la manière dont nos cellules répondent à ces agressions (en particulier dans tous les cas où ces agressions n'entraînent pas d'altérations génétiques qui risquent de conduire au cancer). Si le suicide cellulaire est un mécanisme extrêmement efficace de prévention des cancers, c'est sa mise en jeu « normale » mais « excessive » qui accélérerait « inutilement » la survenue de notre vieillissement. Et une atténuation sélective de certaines des réponses « normales » mais «

¹ *Ibid.*, p.76

² En l'occurrence, la biologie du vieillissement a cessé depuis un moment de considérer le phénomène d'apoptose comme une piste envisageable pour comprendre le vieillissement.

³ *Ibid.*, p.77

⁴ Dit simplement, l'apoptose est une forme de mort cellulaire (parmi d'autres) au cours de laquelle c'est la cellule qui déclenche son autodestruction. Actuellement, Jean-Claude Ameisen est l'un des plus grands spécialistes de l'apoptose.

excessives » de nos cellules aux agressions pourrait peut-être retarder le vieillissement sans pour autant augmenter le risque de survenue des cancers. »^{1,2}

À nouveau, nous pensons que cette forme de confusion peut être une conséquence (certes négative) d'une approche « holiste » en biologie du vieillissement, en particulier lorsque celle-ci n'est pas employée avec suffisamment de précautions. À la décharge de ces auteurs, nous devons cependant reconnaître qu'il existe de nombreux éléments qui contribuent à sous-tendre et entretenir de telles confusions. En particulier, la terminologie choisie pour évoquer les phénomènes de « mort », de « vieillissement » ou encore de « suicide » cellulaires (trois termes qui renvoient à une évolution « globale » de l'organisme) peut très certainement être remise en question³.

Le deuxième type de confusion possible (phénomènes populationnels / vieillissement d'un organisme individuel) est lié à la volonté de s'appuyer sur l'existence de phénomènes au niveau populationnel (c'est-à-dire en considérant un groupe composé de plusieurs organismes) pour expliquer le vieillissement d'un unique individu.

Par exemple, l'article de Nelson et Masel de 2017 intitulé « Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging » tente d'expliquer le vieillissement des organismes multicellulaires par la sélection permanente de ses cellules somatiques. Selon les auteurs, la compétition intercellulaire permettrait à la fois d'éliminer les cellules non fonctionnelles, et de sélectionner en priorité les cellules les plus à même de coopérer les unes avec les autres.

In fine, le but des auteurs est de montrer que la compétition intercellulaire rend inévitable le vieillissement des organismes multicellulaires ; à nouveau donc, nous pourrions y voir une confusion entre des phénomènes qui se produisent à l'échelle cellulaire, et d'autres qui engagent l'organisme tout entier.

Mais le point essentiel ici est le suivant : en réalité, l'ensemble de l'article s'appuie sur un parallèle entre la théorie de l'évolution de Darwin (qui repose sur un principe de sélection naturelle des organismes les plus adaptés) et un phénomène de sélection des cellules somatiques au sein d'un organisme multicellulaire :

¹ Ameisen, J. C. (2003). *La sculpture du vivant : le suicide cellulaire ou la mort créatrice*. Éditions du Seuil.

² La confusion devient parfaitement évidente lorsque l'explication est simplifiée et vulgarisée pour s'adresser à un public encore plus large. Ainsi, le 19 juillet 2018, Jean-Claude Ameisen intervient sur France Culture dans une émission de Raphaël Bourgois, à laquelle on donne ensuite le titre suivant : « Vivre c'est avoir réussi pendant un temps à ne pas déclencher son autodestruction ». Si cette affirmation est peut-être justifiée à l'échelle des cellules, reconnaissons qu'elle peut facilement prêter à confusion : si « vivre » renvoie généralement à l'organisme tout entier, il semble délicat de transposer telle quelle le reste de cette phrase à l'échelle de l'organisme.

³ À ce sujet, nous renvoyons le lecteur à l'article d'Andrew Reynolds : Reynolds, A. S. (2014). The deaths of a cell: how language and metaphor influence the science of cell death. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 48, 175-184. En particulier, Andrew Reynolds souligne que le recours à de telles « métaphores » peuvent être « trompeuses » (en anglais, p.182 : « metaphors can be misleading »)

« Les théories actuelles [du vieillissement] [...] sont construites sur des modèles de sélection entre organismes multicellulaires. Cependant, une compréhension complète du vieillissement nécessite également d'examiner le rôle de la sélection somatique au sein d'un organisme. La sélection entre les cellules somatiques (i.e. la compétition intercellulaire) peut retarder le vieillissement en éliminant les cellules non fonctionnelles. »¹

Ainsi, tout au long de l'article, les notions de « sélection », de « compétition », de « fitness », sont un écho permanent à la théorie de Darwin, comme en témoignent les extraits suivants :

« Rôle de la sélection somatique au sein d'un organisme »

« L'aptitude [fitness] d'un organisme multicellulaire ne dépend pas seulement du degré de fonctionnalité de ses cellules individuelles, mais aussi de la façon dont les cellules fonctionnent ensemble. »

« Par conséquent, la compétition intercellulaire semble détenir le potentiel de l'immortalité. En éliminant continuellement les cellules endommagées, un organisme multicellulaire pourrait se conserver indéfiniment – mais il faudrait pour cela que la sélection pour le faire soit, d'une manière ou d'une autre, assez forte. »

Si, à première vue, le parallèle semble fructueux, nous pensons qu'il peut être, de même, à l'origine de certaines confusions. En particulier, plusieurs auteurs, dont Georges Canguilhem, ont montré (certes, dans un autre contexte) que l'assimilation d'un organisme (composé de plusieurs cellules) à un groupe d'individus (composé de plusieurs organismes) n'avait rien d'évident².

Ainsi, nous avons vu que plusieurs raisons pouvaient permettre de justifier et même d'encourager le recours à une approche « holiste » en biologie du vieillissement (i.e. la volonté de considérer le vieillissement de manière globale, dans toute sa complexité ; l'influence de la gériatrie ; la perception intime, individuelle que nous avons du vieillissement).

Sur le plan scientifique, nous pensons avoir montré qu'une telle approche pouvait être intéressante, en particulier parce qu'elle ouvrait la voie à de nouvelles pistes de recherche.

Cependant, nous ne pouvons qu'insister à nouveau sur l'importance d'y avoir recours avec précaution, en faisant particulièrement attention à ne pas confondre des phénomènes qui se produisent à l'échelle cellulaire, à l'échelle de l'organisme, ou à l'échelle d'une population toute entière d'individus.

¹ Nelson, P., & Masel, J. (2017). Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(49), 12982-12987. Abstract.

² Voir par exemple : « Le problème des régulations dans l'organisme et dans la société », in Canguilhem G. *Écrits sur la médecine*. Paris : Éditions du Seuil, 2002.

1.4 Une place fondamentale de la temporalité

La quatrième et dernière caractéristique de la biologie contemporaine du vieillissement que nous avons identifiée et que nous souhaitons mettre en évidence est peut-être aussi la plus évidente, du moins à première vue. Il s'agit de cette attention particulière que les spécialistes du domaine portent à la temporalité.

Le temps – ou la temporalité, ou la composante temporelle – est en effet une dimension essentielle de la biologie du vieillissement, que l'on se place d'un point de vue théorique ou dans une perspective plus pratique. Ceci s'explique relativement facilement, pour des raisons diverses et qui peuvent être formulées de plusieurs façons.

Tout d'abord, rappelons que le vieillissement est un phénomène qui ne peut se comprendre, ni même simplement s'appréhender, que dans la durée. Contrairement à la vieillesse, ou au fait d'*être* « vieux » (c'est-à-dire d'avoir acquis, une fois pour toutes, le *statut* d'individu âgé), le vieillissement en tant que tel ne peut être véritablement observé si l'on se contente de considérer un individu donné, à un instant donné. Pour en faire le constat, il est impératif d'opter pour l'une des trois approches suivantes :

- (1) Observer un même individu (ou un même groupe d'individus) sans interruption pendant un temps donné ;
- (2) Observer et *comparer* un même individu (ou un même groupe d'individus) à deux instants distincts, séparés par une durée non négligeable. Dans ces deux premiers cas, on parle d'analyse longitudinale ;
- (3) Comparer entre eux deux individus (ou deux groupes d'individus) distincts mais qui, en général, partagent un certain nombre de caractéristiques (par exemple : même espèce, même famille, etc.). L'idée est alors de comparer un individu (ou un groupe d'individus) d'un certain âge par rapport à un individu (ou à un groupe d'individus) plus âgé(s) ; il est donc impératif que ces deux individus (ou l'ensemble des individus de chacun des deux groupes) aient des âges chronologiques strictement différents. Il peut s'agir, par exemple, de comparer deux générations successives au sein d'une même famille. Dans ce troisième cas, on parle plutôt d'analyse transversale.

Par ailleurs, en un sens et dans une certaine mesure, le temps qui s'écoule peut être considéré comme une *condition nécessaire* au processus de vieillissement. C'est en effet parce que temps passe que le processus de vieillissement peut avoir lieu, et qu'il peut être observé, à plusieurs niveaux ; à l'inverse, sans écoulement du temps, l'existence du vieillissement reste purement théorique, voire hypothétique.

Enfin, d'un point de vue plus théorique, le vieillissement peut être considéré comme un phénomène *orienté* – et orienté, d'ailleurs, dans le sens d'un déclin, d'une dégradation, d'une détérioration. Il s'agit ici d'un constat que l'on retrouve dans de nombreux articles scientifiques, qu'il y soit formulé explicitement ou de façon plus implicite. Par exemple dans l'article de 2017 de Kahn, Singer et Vaughan, que nous mentionnerons à plusieurs reprises dans cette section :

« *Le vieillissement biologique est associé à une réduction du potentiel réparateur et régénérateur des tissus et des organes [...], une diminution des réserves physiologiques.* »¹

Cette place centrale de la temporalité se révèle également dans la pratique. Rappelons ici que la biologie du vieillissement est une branche de la biologie qui, plus encore que toutes les autres, exige des expériences sur le temps long – voire très long. Nous reviendrons sur quelques exemples.

Par ailleurs, nous verrons que, bien souvent, les stratégies expérimentales que mettent au point les biologistes du vieillissement nécessitent, pour être réellement pertinentes, de prendre en compte une grande partie, si ce n'est la totalité, de la vie de des individus considérés : aussi les approches longitudinales (définies plus haut) y sont-elles au moins aussi importantes que les approches transversales, sinon davantage – bien qu'elles soient souvent plus coûteuses et/ou plus difficiles à mettre en œuvre.

Dans l'ensemble, cette place centrale de la temporalité, en biologie du vieillissement, soulève plusieurs interrogations, telles que : à quelle(s) forme(s) de temporalité la biologie du vieillissement s'intéresse-t-elle / prête-t-elle réellement attention ? À partir de quand vieillit-on ? Ou en d'autres termes : à partir de quand peut-on réellement parler de vieillissement ? Le vieillissement est-il un phénomène quantifiable, mesurable (puisque le *temps* lui-même, ou l'écoulement du temps, peut évidemment être quantifié / mesuré) ? Le vieillissement est-il seulement un phénomène linéaire, uniforme ? Le vieillissement « normal » peut-il être défini comme (ou assimilé à) un vieillissement qui respecte une certaine temporalité (on parlerait alors d'un vieillissement « au bon rythme ») ? Etc.

Ces diverses interrogations vont nous permettre de structurer notre réflexion, en trois temps.

Nous montrerons, dans un premier temps, que l'attention toute particulière de la biologie du vieillissement à la temporalité peut prendre plusieurs formes – en d'autres termes : qu'elle peut se traduire, ou se manifester, de plusieurs façons, que nous expliciterons relativement brièvement. Nous soulignerons que cette attention particulière est également associée à des contraintes pratiques, et qu'elle

¹ Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017). Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging cell*, 16(4), 624-633. Ici, p.624

est susceptible de mener à certaines formes de confusions. Nous verrons qu'elle exige une rigueur toute particulière de la part des chercheurs, dans le choix et la mise en place de stratégies expérimentales, et plus spécifiquement dans la définition des phénotypes étudiés.

Par la suite, nous montrerons plus en détails que l'attention particulière de la biologie du vieillissement au passage du temps et à la temporalité fait émerger de nouveaux questionnements – et peut apporter de nouvelles réponses – quant à la nature même du phénomène de vieillissement. En particulier, dans le second temps de notre analyse, nous verrons qu'à la question « Le vieillissement est-il un phénomène mesurable, quantifiable ? », la biologie du vieillissement peut répondre en proposant deux types d'« outils » ou d'« instruments » de mesure du temps qui passe – biomarqueurs du vieillissement et « horloges du vivant ».

La présentation de ces deux types d'« instruments » de mesure nous permettra, dans un troisième et dernier temps, d'apporter des éléments de réponse aux questionnements que nous aurons précédemment soulevés – et ainsi d'éclairer, plus précisément, la nature et les caractéristiques du phénomène de vieillissement.

1.4.1 Une attention à la temporalité qui peut se manifester de plusieurs façons

L'attention particulière de la biologie du vieillissement à la dimension temporelle du phénomène peut prendre plusieurs formes, c'est-à-dire qu'elle peut se traduire, ou se manifester, de différentes façons, que nous allons expliciter une à une.

Une question de seuil : à partir de quand vieillit-on ?

Avant tout, l'attention particulière de la biologie contemporaine à la dimension temporelle du phénomène de vieillissement est souvent associée à des questions de limites, ou de « seuils », dans un souci de clarification conceptuelle, ou plus simplement, de définition. Le plus souvent, il s'agit de répondre à la question suivante : à partir de quand vieillit-on ? En d'autres termes, à partir de quand (de quel stade, de quelle étape de la vie, de quel événement) peut-on réellement parler de vieillissement ?

Or, sur ce point précis, Cohen et al. montrent bien, dans un article de 2020, qu'il n'existe pas de consensus parmi les chercheurs. En effet, à la question « Quand commence le vieillissement ? » (« *When does aging begins ?* »), les auteurs observent une distribution relativement uniforme des réponses des 37 spécialistes du domaine ayant participé à leur enquête, allant de « la formation des gamètes », en

passant par « le moment de la conception », « la naissance », « l'âge de la maturité sexuelle », jusqu'à « un âge plus avancé »¹.

Par ailleurs, il semble qu'en réalité, la question de savoir quand *commence* le vieillissement renvoie elle-même à plusieurs préoccupations distinctes. Certes, il s'agit de déterminer *à partir de quand* un individu donné vieillit (sous réserve que le processus de vieillissement ait effectivement un début, et que celui-ci puisse être identifié), mais nous pouvons également nous interroger de la façon suivante : une fois commencé, le processus de vieillissement se déroule-t-il en une phase unique, sans transition particulière ? Ou bien, au contraire, peut-il être décomposé en plusieurs phases distinctes ?

À cette interrogation également, les réponses des différentes équipes de recherche sont loin de faire consensus. Par exemple, rappelons que le modèle de Tricoire et Rera proposait de décrire le processus de vieillissement en deux phases, séparées par un phénomène de transition irréversible (phénomène associé à une augmentation drastique de la perméabilité intestinale²). En 2015, à la fin de leur article, les auteurs précisent que leur modèle théorique (et la modélisation mathématique associée) peut aussi être considéré comme un simple point de départ et éventuellement adapté à de nouvelles constatations expérimentales. En particulier, ils envisagent qu'à l'avenir, le processus de vieillissement puisse être découpé en plusieurs phases, associées à l'évolution de plusieurs systèmes, ou de plusieurs organes. L'idée serait alors de parvenir à identifier les différents phénomènes de transition, ou les différents « seuils » séparant ces phases les unes des autres :

« Le modèle 2PAC que nous avons mis en œuvre ici est basé sur notre interprétation de nos propres données expérimentales, qui mettent en évidence deux phases [de vieillissement] distinctes. Cependant, [ce modèle] peut être facilement prolongé/étendu en des modèles plus complexes, incluant un nombre de phases plus élevé [...] Nous pouvons imaginer que plusieurs événements consécutifs, caractérisés par des paramètres t_0 et k différents, puissent se produire au cours du vieillissement. »³

Nous verrons plus loin que l'identification de « biomarqueurs » du vieillissement ou d'« horloges du vivant » peut également permettre de proposer des éléments de réponse. Par exemple, en 2019, l'analyse

¹ Cohen, A. A., et al. (2020). Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mechanisms of ageing and development*, 191, 111316. Voir en particulier la figure 4A.

² Rera, M., Clark, R. I., & Walker, D. W. (2012). Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(52), 21528-21533 ; Tricoire, H., & Rera, M. (2015). A new, discontinuous 2 phases of aging model: Lessons from *Drosophila melanogaster*. *PloS one*, 10(11), e0141920. Voir aussi notre présentation du modèle de Tricoire et Rera, cf. *infra*, Partie I, section 2.4

³ Tricoire, H., & Rera, M. (2015), *op.cit.*, p.10

du protéome du plasma sanguin de nombreux individus aura permis à Lehallier et al. de mettre en évidence l'existence de trois « vagues » de vieillissement distinctes au cours de la vie d'un individu :

*« En examinant en profondeur le protéome plasmatique de l'individu vieillissant, nous identifions des changements ondulatoires au cours de la vie humaine. Ces changements sont le résultat de clusters de protéines évoluant selon des schémas distincts, et faisant émerger trois vagues de vieillissement. »*¹

Ainsi, les auteurs identifient trois « seuils » distincts, relativement consistants d'un individu à l'autre, que l'on observe en moyenne à 34, 60 et 78 ans.²

De même, nous verrons qu'en voulant définir des « horloges » du vivant - par exemple, les « horloges » épigénétique ou télomérique – il est souvent indispensable de distinguer différentes « périodes » au cours de la vie d'un individu dont, généralement, une période dite « de fin de vie », parfois assimilable à la phase de vieillissement proprement dite. L'idée est alors de montrer que les caractéristiques de ces « horloges » diffèrent selon les périodes, et que le passage d'une période à une autre correspond à l'existence d'un (ou plusieurs) « seuil(s) » dans le cours biologique de la vie des individus.

Tout l'enjeu de la biologie du vieillissement est précisément de pouvoir prouver l'existence de tels « seuils » - par exemple, en pointant explicitement le début de la phase de « déclin » physiologique que l'on assimile au processus de vieillissement – ou, par contraste, de justifier de l'existence de plusieurs « périodes » associées à des caractéristiques distinctes. Dans certains cas, ceci peut aller jusqu'à la définition de « phénotypes » distincts, tel que le phénotype « Smurf » que proposent Tricoire et Rera.

Mais l'attention de la biologie du vieillissement à la dimension temporelle du phénomène ne peut se réduire à une simple question de « seuils ». Elle traduit également un certain rapport au passé des individus (que nous allons à présent expliciter) ainsi qu'à leurs perspectives d'avenir (sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement).

Un rapport particulier au passé : une volonté de prendre en compte la totalité de la vie de l'individu vieillissant

Dans un ouvrage de 1986, le médecin français Henri Péquignot soulignait l'importance pour un gériatre de toujours prendre en compte la totalité de la vie d'un vieillard, qu'il décrivait comme (ou assimilait à) « une résultante » :

¹ “three crests at ages 34, 60 and 78”. Lehallier, B., et al. (2019). Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nature medicine*, 25(12), 1843-1850. Ici, p.7

² *Ibid.*, p.5

« Il n'en est pas de même lorsqu'on étudie le vieillard dont on ne peut faire qu'il n'ait toute sa vie derrière lui. Il n'est pas plus légitime de le décrire et de l'expliquer, en ne l'observant qu'au moment de sa vieillesse, qu'il ne le serait de décrire et d'expliquer une cité ou un peuple sans connaître son histoire. On conçoit l'ampleur et la complexité d'une étude qui devrait joindre l'observation de chacun des individus sur lesquels seraient fondés des lois statistiques, l'histoire de ses modes de vie, de ses activités, de ses accidents, de sa pathologie personnelle, pour tout dire de son existence entière.

Le vieillard est une résultante. »¹

De façon similaire, en 1988, dans son texte intitulé « La santé, concept vulgaire ou question philosophique », Canguilhem décrit le corps – et, en particulier, le corps vieillissant, ou qui aurait déjà vieilli – comme un « produit », façonné à la fois par son milieu caractéristique et par son mode de vie :

« Le corps est un produit dans la mesure où son activité d'insertion dans un milieu caractéristique, son mode de vie choisi ou imposé, sport ou travail, contribue à façonner son phénotype, c'est-à-dire à modifier sa structure morphologique et partant à singulariser ses capacités. »²

De même, la biologie contemporaine du vieillissement a ceci de particulier que, plus encore que toutes les autres branches de la biologie, elle prend soin de toujours considérer, dans la mesure du possible, la totalité du passé de l'individu. À ce sujet, notons plusieurs points.

Premièrement, la notion de « passé » est ici à comprendre au sens très large, c'est-à-dire qu'elle se déploie à la fois :

- dans le temps : ainsi, la biologie du vieillissement peut tenir compte de conditions ou d'événements qui remontent parfois jusqu'à la période intra-utérine. Par exemple, Blackburn, Epel et Lin, en 2015, rappellent qu'un raccourcissement des télomères chez un nouveau-né (qui est alors considéré comme un signe de vieillissement précoce, ou accéléré) peut être associé à un niveau élevé de stress maternel pendant la grossesse :

« Chez les humains, des associations entre le niveau de stress et la longueur des télomères peuvent être observées dès le début de la vie. [Selon certaines études], la longueur des télomères chez les nouveau-nés humains était plus courte en proportion du niveau de stress subi par la mère pendant sa grossesse. »³

¹ Péquignot, H. (1986). *Vieillesse de demain : vieillir et être vieux*. Vrin, p.94 (nous soulignons)

² Canguilhem G. *Écrits sur la médecine*. Paris : Éditions du Seuil, 2002, p.59

³ Entringer, S., et al. (2011). Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(33), E513-E518. Cité par Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193-1198. Ici, p.1197

- dans toutes les dimensions, y compris extra-biologiques : la biologie du vieillissement tient fréquemment compte des aspects sociaux et/ou psychologiques du passé de l'individu, au moins dans une certaine mesure. Ici rappelons qu'en gériatrie, Péquignot insistait pour prendre en compte ce qu'il appelait « le psychisme du vieillard »¹

Deuxièmement, nous verrons, dans la suite de cette section, que c'est précisément la prise en compte de ce « passé », dans sa globalité, qui permet aux biologistes d'expliquer certaines déviations des « horloges » biologiques, ou plus généralement de justifier de l'existence de profils de vieillissement inhabituels, voire pathologiques.

Enfin, troisièmement, notons qu'en réalité, ce rapport particulier au passé de l'individu vieillissant n'est que le reflet d'une volonté plus générale de prendre en compte, *in fine*, la totalité de la *vie* de ce même individu – afin de pouvoir appréhender le processus de vieillissement *dans sa globalité*. Ceci se traduit, dans la pratique, par une préférence des biologistes du vieillissement pour des analyses longitudinales, et réalisées sur un temps long. Lorsque c'est possible, de telles études doivent avoir lieu sur une période suffisamment longue pour couvrir la totalité de la vie du (ou des) individu(s) considéré(s) – de leur naissance à leur mort. C'est par exemple le cas des expériences menées par l'équipe de Michael Rera.

Ce qu'il est intéressant de constater, c'est que ce rapport particulier au *passé* des individus vieillissant s'accompagne quasi-systématiquement du mouvement inverse, c'est-à-dire d'une prise en considération de leurs perspectives *futures*.

Un rapport particulier au futur : une volonté de prévention

En effet, l'attention particulière de la biologie du vieillissement à la temporalité se traduit également par un souci constamment renouvelé de *prévention* ou, à défaut, d'*anticipation*, que l'on retrouve dans une grande partie des articles scientifiques qui constituent notre corpus, bien qu'elle y soit formulée de différentes façons.

Flatt et Partridge, dans leur article de 2018, évoquent par exemple une possibilité de « prévention de la morbidité tardive chez l'homme »². Souvent, il est plus simplement question de mettre en place des « stratégies thérapeutiques » ou des « interventions » pour lutter contre tel ou tel aspect indésirable du

¹ Péquignot, H. (1986). *Vieillesse de demain: vieillir et être vieux*. Vrin, p.108.

² Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC biology*, 16(1), 1-13. Ici p.8

processus de vieillissement. Ainsi, Vijg et Campisi s'interrogent en 2008 sur la plausibilité « des interventions biomédicales pour retarder considérablement le vieillissement » :

« Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes fondamentaux du vieillissement rendent aujourd'hui difficile d'ignorer la question de savoir si des interventions biomédicales visant à repousser le vieillissement de façon significative sont scientifiquement plausibles. »¹

De façon similaire, en 2013, Lopez Otin et al. examinent successivement diverses « interventions pharmacologiques »² ou autres « interventions susceptibles d'étendre la durée de vie humaine en bonne santé »^{3,4}.

L'idée sous-jacente est cependant toujours la même, à savoir qu'une meilleure compréhension du processus de vieillissement et de l'évolution d'un individu vieillissant (compréhension que promet la biologie du vieillissement) devrait/pourrait permettre de détecter, le plus en amont possible, un individu dont l'évolution s'éloignerait du statistiquement *normal*. Plus concrètement, nous verrons plus loin qu'il s'agit de pouvoir distinguer un individu vieillissant *normalement* (c'est-à-dire qui suivrait le plus fidèlement possible la trajectoire biologique moyenne des individus de son espèce) d'un vieillissement potentiellement pathologique (*i.e.* qui s'éloignerait de cette même moyenne), et ce suffisamment tôt pour qu'il soit encore possible de lui proposer des possibilités d'intervention. Flatt et Partridge notent ainsi :

« La prévention de la morbidité en fin de vie chez les humains [*prevention of late-life morbidity*] impliquerait idéalement de pouvoir proposer des interventions qui pourraient commencer au plus tôt à l'âge moyen. »⁵

La plupart du temps, lorsque cette idée de « prévention » ou d'« anticipation » n'est pas explicitement mentionnée, l'attention particulière de la biologie du vieillissement aux perspectives futures d'un individu donné se traduit par l'utilisation de notions ou d'expressions connexes, souvent clairement porteuses de sens. C'est le cas par exemple de la notion d'« individu à risque », que l'on retrouve de façon récurrente dans la littérature scientifique.

Ainsi, en 2009, Horne et al. annoncent vouloir « améliorer l'identification des personnes à risque »⁶. En 2014, Pinto et al. parlent plus simplement d'« identifier les patients à risque » ; dans leur article, ils

¹ Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071. Ici p.1065

² En anglais : “*pharmacological interventions*”

³ En anglais : “*interventions that might extend human healthspan*”

⁴ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

⁵ C'est-à-dire aux alentours de la cinquantaine. Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.8

⁶ “*improve identification of at-risk individuals*”. Horne, B. D., May, H. T., Muhlestein, J. B., Ronnow, B. S., Lappé, D. L., Renlund, D. G., ... & Bair, T. L. (2009). Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *The American journal of medicine*, 122(6), 550-558.

évoquent diverses « stratégies pour identifier les patients à haut risque de mortalité »¹. En 2009, Fisher et al. s'intéressent plus spécifiquement aux « personnes asymptomatiques à haut risque [de mortalité] ».²

Avec cette notion, la mort est conçue comme une menace, à laquelle certains individus (en l'occurrence, les individus les plus âgés) sont plus exposés, ou plus vulnérables, que les autres – et qu'il est indispensable de mettre au point des stratégies pour l'anticiper, voire la repousser.

Le rôle de la biologie du vieillissement est alors réduit à un simple rôle d'identification des individus *les plus susceptibles de mourir*, à courte échéance – c'est-à-dire dont les perspectives futures sont les plus réduites. Sur ce point précis, nous pouvons nous interroger de plusieurs façons :

- Est-il réellement *pertinent* de parler de « risque » pour désigner l'horizon, l'aboutissement de toute vie humaine (c'est-à-dire la mort) ?
- Est-il seulement *souhaitable* de parvenir à identifier des individus qui seraient plus « à risque de mourir » que d'autres ? Que faire alors d'une telle information ?³

Par ailleurs, la notion d'« individu à risque » peut ici être clairement reliée à celle d'individu « fragile » (nous reviendrons ultérieurement sur cette notion de « fragilité »), qui permet de qualifier un état propre à la vieillesse – mais aussi distinct du normal que du pathologique.

Ainsi, l'article de Daniel Dreuil et Dominique Boury, rédigé dans le cadre d'une réflexion au sein du groupe d'études « La philosophie au sens large » animé par Pierre Macherey, distingue trois catégories de personnes âgées :

« On distingue dorénavant trois populations de personnes âgées : le groupe des personnes âgées vigoureuses, d'un côté, celui des personnes malades et dépendantes à l'autre extrémité et, entre les deux, les personnes âgées fragiles. [...] Selon l'outil, on évalue la proportion des personnes âgées fragiles à 15 ou 20% des personnes de plus de 65 ans et à 30 ou 40% des plus de 75 ans. Environ une personne de plus de 85 ans sur deux est fragile. Cette population forme la cible d'action privilégiée de la médecine gériatrique, en termes de prévention, de dépistage et d'action précoce ainsi que de suivi. »⁴

¹ “*identifying patients at risk*”; “*strategies to identify those patients at high risk of mortality*”. Pinto, J. M., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Schumm, L. P., & McClintock, M. K. (2014). Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PloS one*, 9(10), e107541.

² “*asymptomatic people at high risk*”. Fischer, K., Kettunen, J., Würtz, P., Haller, T., Havulinna, A. S., Kangas, A. J., ... & Smit, S. (2014). Biomarker profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy for the prediction of all-cause mortality: an observational study of 17,345 persons. *PLoS Med*, 11(2), e1001606.

³ Sur ces questionnements, nous renvoyons à notre publication collective : Gaille, M., et al. (2020). Ethical and social implications of approaching death prediction in humans-when the biology of ageing meets existential issues. *BMC Medical Ethics*, 21(1), 1-13.

⁴ Dreuil, D., & Boury, D. (2010). Autour du vieillissement : le normal, le pathologique et le fragile. *Actualité de Georges Canguilhem. Éthique & Santé*, 7(1), 36-41.

De même, l'idée ici est que cette troisième catégorie de personnes âgées (celle des personnes âgées dites « fragiles ») serait particulièrement ciblée par la biologie du vieillissement, qu'elle bénéficierait en priorité, et concrètement, de ses avancées.

Ainsi, en un sens, parler d'individus « à risque » ou « fragiles » dans la littérature scientifique reviendrait à construire ou à créer, presque de toutes pièces, une catégorie ou un type d'individus qui pourrait tout particulièrement bénéficier de stratégies de prévention ou d'anticipation, que pourrait mettre au point la biologie du vieillissement.

Une approche essentiellement statistique, où le temps est une variable essentielle

Enfin, au-delà de cette attention particulière qu'elle accorde au *passé*, ainsi qu'aux perspectives *futures* des individus, la place centrale que la biologie du vieillissement confère à la dimension temporelle du phénomène peut se traduire par une utilisation abondante, mais particulière, des approches statistiques : le plus souvent, sinon systématiquement, le temps y est considéré comme une variable essentielle.

Il n'est pas inutile de rappeler ici que l'existence même de la biologie du vieillissement repose sur l'hypothèse fondamentale selon laquelle le vieillissement serait un phénomène *universel* , vécu par la totalité des représentants d'une espèce, et même par tous les individus de toutes les espèces vivantes, à la seule condition que ceux-ci ne meurent pas prématurément.

Au-delà de cette hypothèse, dans plusieurs des articles scientifiques publiés en biologie du vieillissement que nous avons analysés, les auteurs prennent soin de préciser qu'ils s'intéressent au vieillissement *sain* ou *normal* , c'est-à-dire du vieillissement d'un individu en l'absence de toute pathologie qui soit clairement identifiée. C'est le cas par exemple de Jones, Goodman et Kobar qui précisent dans l'*abstract*, puis dans l'introduction de leur article de 2019, qu'ils vont « se concentrer sur le vieillissement humain en bonne santé »¹.

Dans ces articles, il s'agit bien de comprendre comment *la plupart* des individus vieillissent, c'est-à-dire de répondre à des questions du type : à quoi ressemble l'évolution biologique de *la plupart* des représentants de telle ou telle espèce ? ou encore : quelles sont les caractéristiques que l'on retrouve chez *le plus grand nombre* d'individus, à tel ou tel moment de leur vie ?

L'utilisation d'approches *statistiques* est ainsi à la fois essentielle et parfaitement justifiée – mais elle n'est pas, en tant que telle, une particularité de la biologie *du vieillissement* . L'originalité ici reste que le *temps* (ou la dimension temporelle) est non seulement *une* variable, mais surtout *la* variable dont il

¹ “*healthy human aging*”. Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobar, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging cell*, 14(6), 924-932.

faut nécessairement tenir compte. Car *in fine*, ces approches doivent refléter une certaine dynamique ; elles permettent de décrire une trajectoire (c'est-à-dire une fonction du temps) qui peut être (ou ne pas être) moyennée sur une population d'individus.

C'est ainsi que Lehallier et al. justifient, au moins en partie, leur analyse protéomique du processus vieillissement (que nous décrirons plus loin dans cette section) qui compte parmi les différentes approches *omics* possibles. Selon eux, de telles approches permettent, mieux que d'autres, de rendre compte de l'aspect « dynamique » d'un tel phénomène, qui s'inscrit nécessairement dans la durée :

« Les études génétiques humaines ont mis en évidence relativement peu de facteurs modificateurs du vieillissement, mais d'autres approches de type « omics », qui mesurent des modifications ou des produits génétiques plus dynamiques, ont fourni des informations précieuses. »¹

Or, en regardant comment *la plupart* ou *un grand nombre* des individus vieillissent, l'idée est de pouvoir définir, décrire, et enfin comprendre comment vieillit l'individu *moyen* – ce représentant hypothétique d'une espèce donnée, voire de toutes espèces. Notons bien qu'alors le *sain* ou le *normal* est clairement identifié au (statistiquement) *moyen*, un constat récurrent en biologie, et que l'on retrouve très fréquemment en biologie du vieillissement : en particulier, il permet de justifier que l'on puisse établir des profils de vieillissement *moyens* et ainsi définir des « horloges » du vivant – dont nous verrons plus loin qu'elles ne reflètent souvent guère plus que des moyennes.

Or cette assimilation du *normal* au *moyen* ne va pas sans poser un certain nombre de problème. Canguilhem l'avait déjà décrite, et dénoncée, en 1943, dans sa thèse de médecine intitulée *Le Normal et le Pathologique*. Au chapitre 3 de la deuxième partie, il rappelle que « la norme [donc le normal] ne se déduit pas de la moyenne, mais se traduit dans la moyenne »². En un sens, d'après Canguilhem, vouloir identifier le *normal* au *moyen* serait une forme de retour à l'« homme moyen » de Quêtelet. Or, celui-ci ne décrit qu'un homme « médiocre » ; par ailleurs, sa description ne tient pas compte de « l'activité sociale » des individus et de l'existence de « normes collectives de vie », qui sont susceptibles d'apporter des variations à la « normativité biologique humaine »³. Aussi, à la fin de ce troisième chapitre, Canguilhem recommande de « tenir les concepts de norme et de moyenne pour deux concepts différents dont il [...] paraît vain de tenter la réduction à l'unité par annulation de l'originalité du premier » : il ajoute que « cette pensée est plus vraie encore de l'homme que de l'animal », puisque le premier « se révèle actuellement comme la seule espèce capable de variation »⁴.

¹ Lehallier et al. (2019), *op.cit.*, p.2

² Canguilhem G. (1943) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF, 1966, p.103-104

³ *Ibid.*, p.106

⁴ *Ibid.*, p.116

En biologie du vieillissement, de telles considérations peuvent nous pousser à nous interroger sur la pertinence de l'utilisation des approches statistiques (et en particulier des approches fondées sur l'analyse de données massives), au moins dans une certaine mesure. Ne faudrait-il pas systématiquement envisager que le vieillissement puisse comporter une part, non négligeable, d'individuel, de psychologique ou de social – et ainsi qu'il reflète, irréductiblement, le *vécu* d'un individu ?

À ce stade de notre analyse, retenons que la place toute particulière que la biologie du vieillissement accorde à la dimension temporelle du phénomène peut prendre plusieurs formes, et se manifester de différentes façons : elle peut se traduire par un questionnement quant à l'existence de « seuils » au cours de la vie des individus, mais aussi par un rapport particulier à leur passé, ainsi qu'à leurs perspectives futures (le plus souvent, dans un souci d'anticipation, voire de prévention). En outre, elle peut également permettre de justifier d'une utilisation abondante des diverses approches statistiques disponibles (*big data, omics*), au sein desquelles le temps reste impérativement une variable essentielle.

Cependant, cette place toute particulière de la temporalité est également associée à un certain nombre de contraintes pratiques, et peut rendre délicate le choix et la mise en place de stratégies expérimentales adaptées.

Des contraintes pratiques : « bien vieillir », une performance qui s'évalue dans la durée

En premier lieu, nous avons déjà mentionné que la biologie du vieillissement, plus encore que d'autres branches de la biologie, nécessite souvent de mener des expériences sur le temps long, voire très long. Rappelons simplement que l'idée est de pouvoir considérer le vieillissement d'un individu, ou d'un groupe d'individus, dans son intégralité – de la naissance à la mort. Ceci peut sembler relativement facile pour des chercheurs qui travaillent sur des organismes modèles dont la durée de vie n'excède pas quelques jours, quelques semaines, voire quelques mois. C'est évidemment plus compliqué dès que l'on souhaite s'intéresser à des organismes plus complexes : par exemple, la durée de vie moyenne d'une souris de laboratoire est plutôt de l'ordre de 2 ans (plus ou moins selon les lignées et selon les conditions de captivité).

Mais plus encore, il semble, au moins à première vue, que les performances visées par les chercheurs portent davantage sur la longévité que sur le vieillissement proprement dit d'une espèce ou d'un individu. Pensons par exemple à l'article fondamental de Kenyon et al., publié en 1993, qui présentait

« un mutant de *C. elegans* vivant deux fois plus longtemps que le type sauvage »¹. Plus récemment, de nombreux articles ont été publiés qui visent principalement à rendre compte de l'extension significative de la durée de vie (lifespans) ou de la durée de vie en bonne santé (healthspan) chez tel ou tel organisme modèle².

Peut-être de telles performances (liées à une augmentation de la durée de vie, ou de la durée de vie en bonne santé) sont-elles simplement plus faciles à évaluer (et donc plus fréquemment mentionnées) ? Quoiqu'il en soit, à première vue, il semble qu'une amélioration de la *longévité* d'une espèce (c'est-à-dire une augmentation de la durée de vie moyenne de cette espèce) soit plus facilement valorisable qu'une amélioration dans l'évolution même des représentants de celle-ci (*i.e.* qui modifierait le processus de vieillissement en tant que tel). Très concrètement, rappelons que certains records de longévité sont salués par des récompenses qui peuvent s'élever à plusieurs millions de dollars : c'est le cas par exemple du prix de la Souris Mathusalem (Methuselah Mouse Prize, ou Mprize), cofondé par Aubrey de Grey et David Gobel, qui a atteint 3 millions de dollars en 2005.

Par ailleurs, si nous avons évoqué plus haut des « contraintes » pratiques, notons que celles-ci peuvent également se manifester sur un plan plus « théorique ».

Principalement, et peut-être justement parce que l'accent est un peu trop souvent mis sur des questions de longévité (et non de vieillissement), il est impératif pour les chercheurs du domaine de parvenir à éviter un certain nombre de confusions, notamment dans la mise au point de leurs stratégies expérimentales.

En particulier, dans le cadre plus spécifique d'analyses *génétiques* du phénomène de vieillissement, Angela Brooks-Wilson rappelle qu'il est absolument indispensable de définir le (ou les) phénotype(s) d'intérêt très en amont, avec le plus de rigueur possible. De telles études peuvent en effet porter sur la longévité maximale d'une espèce, ou sur sa durée de vie moyenne ; elles peuvent également être davantage focalisées sur le processus de vieillissement en tant que tel et ainsi alternativement : mesurer l'âge à l'apparition de la première pathologie, ou bien définir un profil de vieillissement « réussi », ou encore évaluer le « bien-être » des individus vieillissant (le sens de la notion de « bien-être » est alors à préciser). D'autres phénotypes peuvent également être utilisés avec pertinence, à condition de les définir avec la plus grande précision possible :

« La définition précise du phénotype est particulièrement importante dans les études génétiques ; elle affecte l'interprétation et la signification des résultats, ainsi que la possibilité de leur

¹ Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., & Tabtiang, R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454), 461-464.

² Quelques exemples récents : Eisenberg, T., et al. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nature medicine*, 22(12), 1428-1438 ; Bárcena, C., et al. (2019). Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nature medicine*, 25(8), 1234-1242. ; Catterson, J. H., et al. (2018). Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension. *Current Biology*, 28(11), 1714-1724 ; Bitto, A., et al. (2016). Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *elife*, 5, e16351.

comparaison avec les résultats d'autres études. Les études sur la longévité peuvent porter sur la longévité extrême (définie comme le fait de vivre au-delà d'un âge extrême spécifique) ou l'âge au décès. Les études sur le vieillissement en bonne santé peuvent examiner l'âge d'apparition de la maladie [age to onset disease], le vieillissement réussi [successful aging] ou le bien-être [wellness] (qui peut également avoir des significations variées), mais aussi d'autres phénotypes. »

Notons qu'un certain nombre de termes – et notamment, les notions de « vieillissement sain »¹ ou de « vieillissement réussi »² – semblent précisément avoir été forgés dans le but d'éviter de telles confusions, mais que ceux-ci conservent souvent une certaine forme d'ambiguïté. Et bien que cette ambiguïté ne soit pas forcément, ou pas systématiquement, un frein à la recherche scientifique³, elle appelle néanmoins une attention toute particulière de la part des chercheurs.

À ce stade de notre raisonnement, nous pensons avoir montré que la place centrale de la dimension temporelle, en biologie du vieillissement, non seulement se manifeste de plusieurs façons, mais qu'elle crée aussi un certain nombre de contraintes, à la fois théoriques et expérimentales.

Dans la suite de notre réflexion, nous aimerions prouver à notre lecteur que cette place centrale de la temporalité a aussi un intérêt en tant que telle, et notamment une valeur heuristique. En effet, elle permet de faire émerger de nouveaux questionnements quant à la nature du phénomène de vieillissement et même, dans une certaine mesure, d'y apporter des éléments de réponse.

1.4.2 Le vieillissement est-il un phénomène quantifiable ? Quelques exemples d'instruments de mesure du temps qui passe, à l'échelle de l'organisme

La place centrale de la dimension temporelle, en biologie du vieillissement, peut permettre de faire émerger de nouveaux questionnements, tels que :

- Le vieillissement est-il un phénomène mesurable / quantifiable ?
- Y a-t-il un sens à parler de vieillissement biologique (*versus* chronologique) ?

¹ En anglais : « *healthy aging* ». Voir par exemple : <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ageing-healthy-ageing-and-functional-ability> (consulté le 3 décembre 2020). La notion de vieillissement en bonne santé ("*healthy aging*") est au cœur des travaux de l'OMS sur le vieillissement pour la période de 2015 à 2030

² En anglais : « *successful aging* ». La notion de « vieillissement réussi » ("*successful aging*") a été introduite et définie par Rowe et Kahn, dans un article publié en 1987 : Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237(4811), 143-149.

³ Ce constat fait écho à notre réflexion sur l'utilisation de « notions floues » (« notions pivot ») en biologie du vieillissement. Voir *infra*, Partie II, section 2.8

- Comment définit-on alors un vieillissement sain ? pathologique ? Quel rapport avec un vieillissement accéléré, ralenti, « exceptionnel » ? « Bien vieillir » signifie-t-il vieillir « au bon rythme » ?
- Le vieillissement est-il un phénomène (ou un processus) constant ? linéaire ? uniforme ?
- Quelle est la part d'influence des facteurs non biologiques ? En d'autres termes : quelle est la place du vieillissement *vécu* dans la compréhension biologique du phénomène ?

Dans ce second temps de notre analyse, nous allons principalement montrer de quelle façon la biologie du vieillissement répond à la première de ces questions (« Le vieillissement est-il mesurable, quantifiable ? »), en exposant les différents « outils » ou « instruments » de mesure de l'écoulement du temps dont elle dispose, à l'échelle de l'organisme. Nous verrons par la suite que l'examen minutieux de tels « instruments » permet à son tour de répondre, au moins en partie, aux autres questions que nous venons de soulever.

« Le vieillissement est-il un phénomène quantifiable ? » À cette première question, la biologie du vieillissement répond en proposant deux types d'« outils » ou d'« instruments » de mesure de l'écoulement du temps, à l'échelle de l'organisme. Il s'agit, d'une part, des « biomarqueurs de risque de survenue de mort imminente » (que nous qualifierons, plus simplement, de « biomarqueurs de mort imminente ») ; et d'autre part, de ce que nous avons choisi d'appeler des « horloges du vivant » ou « horloges biologiques ».

Des biomarqueurs du vieillissement et/ou de risque de survenue de mort imminente

On désigne généralement sous le nom de « biomarqueur » une molécule biologique contenue dans le sang, les fluides ou les tissus organiques qui signale un fonctionnement anormal de l'organisme, une condition particulière ou une maladie. Ainsi, la présence de tel ou tel biomarqueur peut permettre de détecter – et, selon sa concentration dans le sang, dans un fluide ou dans un tissu particulier, de mesurer ou d'évaluer – le risque d'un individu face à telle ou telle maladie, voire de prédire la réponse de son organisme à tel ou tel traitement. Par exemple, le taux de cholestérol sanguin peut permettre d'évaluer le risque, pour un individu donné, de développer une maladie cardio-vasculaire¹.

L'objectif des quelques pages qui vont suivre sera de pointer l'existence de « biomarqueurs de risque de survenue de mort imminente » (toutes causes de décès confondues) et d'en expliciter l'utilisation, en biologie du vieillissement. La principale originalité de tels « biomarqueurs » est ici de permettre de

¹ Fischer, K., et al. (2014), *op.cit.*, p.12 (Voir l'encadré « Editor's summary »)

raisonner « à rebours », c'est-à-dire de pouvoir prédire (et donc d'anticiper) la mort d'un individu donné, quelle qu'en soit la cause, à relativement courte échéance.

Dans le cadre de notre analyse plus générale de la biologie contemporaine du vieillissement, l'utilisation de tels biomarqueurs est d'autant plus intéressante et représentative du domaine qu'elle est relativement récente : ainsi, en 2014, Fischer et al. notaient encore l'absence d'un biomarqueur *unique* qui aurait permis de prédire avec pertinence un risque accru de mort imminente, toutes causes confondues, pour un individu donné. Selon ces auteurs, les quelques biomarqueurs proposés par la littérature existante permettaient principalement d'évaluer l'état physiologique *global* d'un individu donné et, dans certains cas en effet, son risque de décès, mais toujours avec un pouvoir prédictif relativement faible :

« Les biomarqueurs moléculaires existants pour la mortalité toutes causes confondues présentent toutefois un faible pouvoir prédictif et une discrimination du risque limitée. »¹

L'existence et l'utilisation de tels biomarqueurs nous engagent à formuler plusieurs questions, et parmi elles : pourquoi de tels articles sont-ils publiés ? Quel est (ou quels sont) leur(s) objectif(s) sous-jacent(s) ? Par ailleurs, comment de tels articles se positionnent-ils par rapport au reste de la littérature scientifique publiée dans ce domaine (plus précisément : s'inscrivent-ils dans la continuité des articles publiés précédemment ? constituent-ils une forme de rupture épistémologique ?) ? Enfin, au sujet des biomarqueurs en tant que tels : de quoi s'agit-il réellement ? quelles sont leurs caractéristiques ? Que mesurent-ils ?

Dans cette section, sans prétendre pouvoir répondre de façon exhaustive à l'ensemble de ces questions, nous proposons de formuler quelques éléments de réponses.

Premièrement, nous pouvons souligner la diversité de ces articles. Bien que nous choissions de les regrouper au sein d'une même catégorie, nous devons reconnaître qu'en réalité : (1) ces articles rassemblent autant d'études menées chez l'homme que chez l'animal ; (2) ils s'appuient alternativement, soit sur l'utilisation d'examen cliniques routiniers, soit au contraire sur des protocoles de recherche très expérimentaux ; (3) ils utilisent des cohortes plus ou moins grandes, allant de très petits échantillons (composés d'un ou deux individus) à de très larges cohortes (plusieurs milliers d'individus).

Ainsi, Horne et al. dans leur article de 2009 intitulé « Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests »², regroupent les résultats d'une étude menée chez l'homme, sur de très larges cohortes³, à partir d'examen cliniques routiniers. En 2014, Pinto et al., dans un article intitulé « Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults »⁴ présentent les conclusions d'une

¹ *Ibid.*, p.2

² Horne, B.D., et al. (2009), *op.cit.*

³ N = 71 921, N = 47 458 et N = 16 372

⁴ Pinto, J.M. et al. (2014), *op.cit.*

étude, également menée chez l'homme, mais qui s'appuie sur une cohorte de taille plus faible (bien que conséquente : de l'ordre de 3000 individus), avec une visée davantage prospective : les tests utilisés nécessitent d'être d'abord pensés, conçus, avant de pouvoir être mis en place. Enfin, les expériences réalisées par l'équipe de Michael Rera, que nous avons suivie pendant notre terrain d'observation, portent toutes sur l'animal (principalement la drosophile) et nécessitent de recourir à l'utilisation de très larges cohortes, rendues évidemment possibles par le choix d'un organisme modèle adapté ; elles requièrent, en outre, la mise au point de protocoles de recherche expérimentale adaptés¹.

In fine, nous pouvons distinguer deux principaux types d'approche :

- D'une part, l'utilisation d'études menées sur de larges (voire très larges) cohortes, permettant de mesurer simultanément les taux de (très) nombreux biomarqueurs (parfois simultanément dans différents fluides, différents tissus, à différents endroits de l'organisme), chez de très nombreux individus. L'approche est alors essentiellement *statistique* : il s'agit de moyenner les résultats d'un très grand nombre d'observations sur de très nombreux patients, à partir d'un très large spectre de biomarqueurs potentiels. Elle est aussi généralement *prospective* : souvent, les auteurs n'ont pas formulé d'hypothèse ou de postulat de départ ; simplement, grâce au traitement d'un très grand nombre de données (*big data*), ils espèrent pouvoir faire émerger de *nouvelles* corrélations.
- D'autre part, un certain nombre d'études reflétant davantage une démarche de recherche dite « fondamentale ». Celles-ci s'appuient alors sur des connaissances déjà existantes, c'est-à-dire qu'elles s'inscrivent dans la continuité des recherches menées précédemment dans le domaine. Souvent, elles nécessitent d'avoir recours à des animaux modèles « classiques », bien qu'elles puissent aussi avoir lieu sur des patients (plus rare, cependant).

Deuxièmement, au-delà de la grande diversité des articles publiés, et donc des études présentées, notons également la grande diversité de ces « biomarqueurs de risque de survenue de mort imminente » considérés par les auteurs – diversité qui se manifeste à plusieurs niveaux :

- Une diversité, d'abord, dans la nature du biomarqueur considéré : si, dans de nombreux articles, il est bien question de biomarqueur *moléculaire* (le biomarqueur est alors une *molécule* contenue dans le sang, les fluides ou les tissus, par exemple : citrate, albumine, etc.), dans certains cas, la notion de « biomarqueur » peut aussi renvoyer à un dysfonctionnement sensoriel (tel la perte de

¹ Voir notamment : Rera, M., Clark, R. I., & Walker, D. W. (2012). Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(52), 21528-21533.

l'odorat¹), ou à une dérégulation systémique (par exemple, une augmentation drastique de la perméabilité intestinale²), ou encore à un déclin physiologique évalué à l'échelle globale de l'organisme (voir en particulier les instruments de mesure de la fragilité, chez l'homme ou chez l'animal, souvent associés à une mesure du risque de décès³).

- Une diversité, ensuite, au niveau de la localisation du biomarqueur : selon les articles, selon le (ou les) biomarqueur(s) considéré(s), celui-ci (ou ceux-ci) peu(ven)t être détecté(s), ou mesuré(s) à différents endroits de l'organisme (qu'il s'agisse d'un fluide, d'un tissu, ou d'un organe particulier), ainsi qu'à différentes échelles (moléculaire, cellulaire, organique, systémique, etc.) Cette pluralité dans la *localisation* des biomarqueurs de risque de survenue de mort imminente est intéressante pour au moins deux raisons : d'une part, elle tend plutôt à confirmer l'idée d'un déclin *global, général* de l'organisme, qui s'inscrit dans le temps mais aussi dans l'espace ; d'autre part, elle révèle une vision (ou une conception, ou une appréhension) particulière de la mort et/ou du vieillissement – perçu comme un phénomène, ou un processus, qu'il serait important de localiser. Est-ce par commodité, ou bien faut-il y voir, la preuve de l'influence de « vieilles idées préscientifiques », comme la conception du vieillissement de Linné, qui associait la bile noire à la vieillesse, mais situait le principe vital dans le centre cérébral⁴ ? Nos recherches, à ce jour, ne nous permettent pas de nous prononcer avec certitude sur ce sujet.
- Une diversité, enfin, dans la diversité des phénotypes considérés, associés à la présence de tel ou tel biomarqueur : ici, nous devons souligner que ces objets biologiques que nous avons appelés « biomarqueurs de risque de survenue de mort imminente » nécessiteraient d'être encore divisés et requalifiés en : biomarqueurs de vieillissement, biomarqueurs de vieillissement précoce ou accéléré, biomarqueur de fin de vie, biomarqueur de survenue de mort imminente. De l'une à l'autre de ces sous-catégories, notons que l'échelle temporelle peut être très différente : par exemple, la notion de « fin de vie » s'étend-elle à quelques jours, quelques mois, quelques années ? À quelle échéance nous renvoie l'idée d'un risque de mort « imminente » ? Dans tous les cas cependant, ces « biomarqueurs de risque » ont ceci de

¹ Pinto, J.M. et al. (2014), *op.cit.*

² Rera, M., Clark, R. I., & Walker, D. W. (2012), *op.cit.*

³ Voir notre développement sur la notion de fragilité, cf. *infra*, Partie II, section 2.6

⁴ von Linné, C. (1805) *Abrégé du Système de la nature, de Linné, histoire des mammifères ou des quadrupèdes et cétacées*, traduction de J.-E. Gilibert. Lyon : chez l'éditeur, 1805, p.22 : « *La tristesse accompagne la vieillesse ; elle rend sombre, mélancolique ; elle suppose une bile noire, l'atrabile : dans cette état l'acide prédomine, les solides sont trop roides, les organes sont refroidis, les artères battent avec lenteur ; la respiration est lente, profonde, gênée, orthopnique ; l'homme soupire, la constipation est marquée ; on cherche le repos, la solitude ; c'est un état de mort anticipée.* » « *Les organes des sens sont de vraies machines physiques, appliquées aux extrémités de certaines branches nerveuses, la plupart assez voisines du centre cérébral où paroît résider le principe vital, ou le foyer de toutes les sensations.* »

commun qu'ils prennent pour point de référence le décès de l'individu considéré – à l'inverse des « horloges du vivant » que nous exposerons par la suite, qui mesurent le temps écoulé depuis la naissance de ce même individu.

Troisièmement, mentionnons également la diversité des objectifs poursuivis et/ou effectivement atteints par les auteurs de tels articles.

En effet, les objectifs *annoncés* par les auteurs sont principalement de deux types : bien entendu, il s'agit le plus souvent, avant toute autre chose, d'*augmenter les connaissances* sur le processus de vieillissement et sur ce déclin global de l'organisme qui, tôt ou tard, le mène irrémédiablement à sa mort.

Par exemple, Coburn et al., dans un article de 2013, reconnaissent que, si les mécanismes de mort cellulaire sont aujourd'hui abondamment décrits et relativement bien compris, la succession d'étapes conduisant à la mort d'un organisme reste encore assez mal connue :

« *Contrairement aux mécanismes de mort cellulaire, les mécanismes d'épuisement systématique qui sous-tendent la mort d'un organisme restent mal compris.* »¹

Un tel constat leur permet de justifier l'intérêt de leur propre article, qui met en évidence, chez le nématode *C. elegans*, l'existence d'une cascade de mort cellulaire s'accompagnant d'une vague intense de fluorescence bleue au niveau des cellules intestinales. Ce phénomène, qui précède, et donc annonce, la « mort imminente » d'un individu donné, témoignerait de l'existence d'un mécanisme particulier, proche des processus de propagation nécrotique observés chez les mammifères, qui nécessiterait d'être investigué plus en détails.

En outre, dans la plupart de ces articles, il est question de proposer *des possibilités d'intervention* pour contrer – ou ralentir, ou atténuer – tel ou tel aspect indésirable du processus de vieillissement, sinon le vieillissement en tant que tel. Souvent en effet, un article qui décrit l'existence et/ou l'utilisation de tel ou tel « biomarqueur de vieillissement » ou « biomarqueur de mort imminente » s'inscrit dans une logique préventive, voire *curative*. C'est un point que nous avons déjà évoqué lorsque nous avons décrit ce rapport particulier des biologistes du vieillissement aux perspectives futures des individus considérés – rapport qui passe, rappelons-le, par un souci constamment renouvelé de *prévention* ou d'*anticipation* du phénomène².

¹ Coburn, C., et al. (2013). Anthranilate fluorescence marks a calcium-propagated necrotic wave that promotes organismal death in *C. elegans*. *PLoS Biol*, 11(7), e1001613. Ici, p.2

² Voir *supra*.

Mais au-delà de ces deux aspects (augmentation des connaissances ; mise au point de stratégies d'intervention), à travers l'utilisation de tels biomarqueurs, la biologie contemporaine du vieillissement semble se doter d'une certaine valeur *heuristique*. En effet, parce qu'elle propose de « mesurer » ou de « quantifier » le vieillissement et l'approche de la mort, elle devient une biologie que l'on pourrait qualifier d'*informative*, c'est-à-dire susceptible de nous fournir des informations supplémentaires sur l'état physiologique d'un individu donné. Car de tels biomarqueurs peuvent être utilisés comme de véritables « instruments de mesure » de quelque chose : degré de fragilité d'un individu, temps de vie restant, réponse probable à tel ou tel traitement, etc. Toute la question est alors de savoir ce que le médecin, le biologiste, ou le chercheur peut – et devrait – *faire* de telles informations : par exemple, faut-il informer un individu âgé de sa mort « imminente » ? Un patient de son degré de « fragilité » - en particulier dans le cas où aucune « solution » concrète ne peut être envisagée ?

En résumé : diversité des articles, diversité des biomarqueurs, diversité des objectifs poursuivis par les auteurs – nous voyons bien que la notion de « biomarqueur de risque de mort imminente », ou de « biomarqueur du vieillissement » recouvre une réalité multiple et protéiforme, qu'elle renvoie à l'existence de très nombreux « instruments de mesure » ou « de quantification » du phénomène. Quoiqu'il en soit, ceux-ci sont à distinguer d'un autre type d'« outil » ou d'« instrument » que nous pouvons qualifier d'« horloges du vivant » ou « horloges biologiques », qui feront l'objet du développement qui va suivre.

Des « horloges biologiques » ou « horloges du vivant »

Ces « horloges biologiques » ou « horloges du vivant » représentent, à nos yeux, le second type d'« instrument » de mesure du temps qui passe et donc, potentiellement, de *quantification* de l'évolution du processus de vieillissement, à l'échelle de l'organisme.

L'hypothèse sous-jacente est que le temps qui passe *marque* – physiquement, de façon concrète – les organismes vivants : il est donc possible d'*observer* ou de *lire* l'écoulement du temps au sein d'un organisme, à différents endroits et/ou à différentes échelles, à la seule condition de savoir *où* regarder. L'idée est aussi de pouvoir suivre l'évolution d'un individu donné, sur un temps plus ou moins long, puis de pouvoir la comparer aux trajectoires suivies par d'autres individus, ou à l'évolution *moyenne* des représentants d'une espèce.

Avant de rentrer dans le détail de l'existence et du fonctionnement de telles « horloges », notons bien ce qui différencie ces « horloges biologiques » des « biomarqueurs » que nous évoquions précédemment. Nous avons vu qu'un « biomarqueur de risque de survenue de mort imminente » doit pouvoir permettre de d'*anticiper* le décès d'un individu – c'est-à-dire à la fois de détecter son entrée

dans une phase de « fin de vie » et, si possible, d'annoncer l'« imminence » de sa mort. Pour une « horloge biologique » ou « horloge du vivant », la démarche est toute autre : il s'agit de mesurer, ou *a minima* de rendre compte, du temps *écoulé*, depuis la naissance. Ainsi, pour un « biomarqueur », le point de référence est avant tout le décès de l'individu ; pour une « horloge », c'est le moment de sa naissance. Notons également qu'il existe une littérature scientifique relativement abondante sur l'existence d'« horloges » au sein des organismes, qui renvoie à un tout autre type d'objet biologique, principalement investi par la chronobiologie. De telles « horloges » ne doivent pas être confondues avec l'objet de notre attention. En effet, si nos « horloges » du vivant permettent de mesurer le temps qui passe à l'échelle de la vie d'un individu, les « horloges » de la chronologie permettent principalement de rythmer les jours et les nuits, ainsi que l'alternance des saisons, et ainsi d'expliquer un certain nombre de phénomènes comme le décalage horaire ou la dépression saisonnière¹.

Dans les pages qui vont suivre, nous nous proposons de présenter trois exemples de telles « horloges », relativement variés, bien que collectivement représentatifs de ce type d' « instrument de mesure ». Nous parlerons ainsi successivement : (1) de l'horloge télomérique, (2) de l'horloge épigénétique et enfin (3) de l'horloge protéomique². Nous verrons par la suite que l'examen successif de ces différentes « horloges » permettra d'apporter un certain nombre d'éléments quant à la nature même du processus de vieillissement et ainsi de répondre, au moins partiellement, aux questions soulevées au début de cette partie.

(1) Une horloge télomérique

Comme nous l'avons déjà mentionné³, on appelle « télomères » les extrémités des chromosomes d'une cellule eucaryote. Ils sont constitués de séquences répétitives de l'ADN, *a priori* non codantes (chez l'homme : répétition du motif TTAGGG), qui protègent l'information génétique à plusieurs titres, et de différentes façons.

L'hypothèse de l'existence d'une « horloge télomérique » peut être formulée de différentes façons, selon l'échelle à laquelle on choisit de se placer.

Mais principalement, elle renvoie au phénomène dit d'« attrition des télomères » (ou « attrition télomérique »), observable à l'échelle cellulaire. La réplication de l'ADN des cellules (de mammifères,

¹ À ce sujet, voir par exemple Klarsfeld, A. (2009). *Les horloges du vivant : comment elles rythment nos jours et nos nuits*. Odile Jacob.

² Ici, nous ne rentrerons pas outre mesure dans le détail biologique du fonctionnement de telles horloges ; nous nous contenterons d'en exposer les principaux éléments, ainsi qu'à ceux que nous croyons utiles à notre analyse du domaine.

³ Voir *supra*, Partie I, section 2.3.5

principalement) est, en effet, toujours imparfaite : à chaque division cellulaire, l'ADN polymérase¹ ne duplique pas la totalité des séquences télomériques ; elle en omet une certaine fraction. Ce défaut de réplication engendre un raccourcissement progressif (une « attrition ») de la longueur des télomères. Après un certain nombre de réplifications, les cellules dont les télomères ont suffisamment raccourci pour atteindre une taille critique (appelée « limite de Hayflick », du nom de celui qui, en 1961, a pour la première fois observé ce phénomène dans des populations de fibroblastes²) cessent de se diviser : elles entrent dans un état dit de « sénescence » et finissent par mourir.

La longueur moyenne des télomères d'une cellule permet ainsi d'accéder, dans une certaine mesure, à l'âge de celle-ci – en donnant une indication du nombre de divisions cellulaires déjà effectuées. Certains auteurs préfèrent parler d'une « horloge répllicative » (*“replicative clock”*³).

À une échelle supérieure – en l'occurrence, celle des organes ou des tissus – l'hypothèse de l'existence d'une « horloge télomérique » est quelque peu différente : elle repose sur l'idée que le vieillissement d'un tissu ou d'un organe serait lié au potentiel réplcatif des cellules qui le constituent. Ainsi, une mesure de la longueur moyenne des télomères d'une population de cellules constitutives d'un organe (ou d'un tissu, ou d'un fluide) permettrait d'estimer le nombre *moyen* de divisions cellulaires déjà effectuées, et donc d'évaluer le potentiel réplcatif de cet organe, tissu ou fluide. Dans une certaine mesure, ceci permettrait de formuler une estimation de son âge chronologique. Éventuellement, et peut-être pour certains organes ou tissus plus que d'autres, il serait ensuite possible d'en déduire l'âge de l'individu – bien que le passage à une telle conclusion ne soit pas si aisé.

À l'échelle de l'organisme enfin, différentes équipes de recherche ont récemment montré que la longueur moyenne des télomères des cellules sanguines (et en particulier des leucocytes) était liée à l'âge chronologique d'un individu :

*« La longueur moyenne des télomères des leucocytes [leukocyte telomere length : LTL] ou des cellules mononucléées sanguines périphériques [peripheral blood mononuclear cells : PBMC] reflète les influences systémiques sur le maintien des télomères dans d'autres tissus et, surtout, le statut sénescence des cellules circulantes du système immunitaire. »*⁴

¹ L'ADN polymérase est une enzyme qui catalyse la réplication de l'ADN, au cours de la division cellulaire. Elle intervient aussi dans des processus de réparation et de recombinaison de l'ADN.

² Les fibroblastes sont les principales cellules du tissu conjonctif, tel que le derme de la peau, les tendons ou la paroi des veines et des artères.

³ Voir par exemple : Bekaert, S., De Meyer, T., & Van Oostveldt, P. (2005). Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer research*, 25(4), 3011-3021.

⁴ Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193-1198. Ici, p.1196

Ainsi, le raccourcissement progressif des télomères de ces cellules pourrait constituer un bon indicateur de suivi de l'évolution du processus de vieillissement à l'échelle de l'organisme : c'est souvent en ce sens que les auteurs parlent d'une « horloge » télomérique.

Avant toute autre chose, nous pouvons formuler quelques précisions sur le fonctionnement de l'« horloge télomérique » proprement dite.

Notons principalement que la longueur moyenne des télomères d'une population de cellules donnée, et donc la mesure du temps indiquée par l'« horloge télomérique » correspondante, dépend de deux facteurs :

- La longueur moyenne *initiale* des télomères, fixée pendant la période intra-utérine ;
- Le taux d'attrition, à partir de la naissance¹.

Si l'examen des télomères de jumeaux aura permis de montrer que la longueur moyenne des télomères était, dans une large mesure, déterminée génétiquement², les chercheurs ont aussi montré que c'est principalement le taux d'attrition qui détermine l'évolution de l'individu et qui fixe, dans une certaine mesure, la durée de sa vie :

« La longueur des télomères ne permet pas à elle seule de prédire la durée de vie, mais le taux de variation de la longueur des télomères [telomere rate of change (TROC)] le permet. »³

Métaphoriquement, on peut assimiler le taux d'attrition des télomères à la vitesse à laquelle tournent les aiguilles de l'horloge télomérique correspondante.

Or ce taux serait une fonction :

- Du sexe de l'individu considéré, d'une part : ainsi, dans l'hypothèse où l'attrition télomérique jouerait un rôle essentiel dans le vieillissement des individus, la différence de longévité entre hommes et femmes s'expliquerait, non par une différence dans la longueur moyenne des télomères à la naissance, mais par une différence de taux d'attrition de ceux-ci, au cours de leur vie (*i.e.* en moyenne, ce taux serait plus élevé chez les hommes que chez les femmes)⁴.

¹ Bekaert, S., De Meyer, T., & Van Oostveldt, P. (2005), *op.cit.*, p.3015

² Vulliamy, T. J., Knight, S. W., Mason, P. J., & Dokal, I. (2001). Very short telomeres in the peripheral blood of patients with X-linked and autosomal dyskeratosis congenita. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 27(2), 353-357. Cité par Bekaert, S., De Meyer, T., & Van Oostveldt, P. (2005), *op.cit.*, p.3015

³ Bekaert, S., De Meyer, T., & Van Oostveldt, P. (2005), *op.cit.*, p.3016. Les auteurs s'appuient ici principalement sur : Haussmann, M. F., et al. (2003). Telomeres shorten more slowly in long-lived birds and mammals than in short-lived ones. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 270(1522), 1387-1392.

⁴ Stindl, R. (2004). Tying it all together: telomeres, sexual size dimorphism and the gender gap in life expectancy. *Medical hypotheses*, 62(1), 151-154.

- De la période de la vie considérée, d'autre part : il est probable, en effet, que le taux d'attrition évolue (augmente et/ou diminue selon les périodes) au cours de la vie d'un individu. Selon certaines études, il serait beaucoup plus élevé à la naissance (jusqu'à quatre fois plus)¹.

En outre, ce taux pourrait être modifié (positivement ou négativement) par plusieurs types de facteurs : des facteurs environnementaux – notons en particulier que le stress oxydatif accélère l'attrition des télomères *in vivo* et *in vitro* – mais aussi sociaux, ainsi que des différences de mode de vie. C'est ce que constatent Blackburn et al. en 2015 lorsqu'ils écrivent :

*« Les autres facteurs signalés comme étant associés à la longueur des télomères vont de facteurs sociaux et environnementaux aux facteurs liés au mode de vie, tels que le tabagisme ou l'exercice physique. »*²

Ou encore :

*« [Certaines] études fournissent des preuves que le stress psychologique chronique pourrait être un facteur causal du raccourcissement des télomères chez l'homme. »*³

Attention, toutefois, à toujours considérer l'hypothèse de l'existence d'une « horloge télomérique » avec une certaine prudence, en particulier lorsqu'elle est utilisée pour mesurer/quantifier le processus de vieillissement. Car si cette hypothèse peut sembler séduisante, les chercheurs eux-mêmes reconnaissent que la réalité est, *de facto*, plus complexe. Blackburn et al. écrivent ainsi :

*« L'idée d'une horloge mitotique qui tournerait en permanence est également trop simpliste. »*⁴

Plusieurs points en effet peuvent nous pousser à relativiser et à rester prudents quant au bien-fondé d'une telle « horloge » :

Premièrement, notons bien que la longueur des télomères dépend toujours (i) de l'espèce : ainsi, pour certains auteurs, le phénomène d'attrition des télomères – considéré dans le cadre du vieillissement « normal » - serait même une caractéristique spécifiquement humaine. En effet :

« Les télomères raccourcissent tout au long de la vie humaine, y compris pendant la partie de la vie où l'individu vieillit. En revanche, le raccourcissement critique des télomères semble être négligeable au cours du vieillissement normal des modèles animaux, pour la plupart beaucoup plus éphémères, utilisés pour les études du vieillissement en laboratoire. »

¹ Voir par exemple : Frenck, R. W., Blackburn, E. H., & Shannon, K. M. (1998). The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(10), 5607-5610.

² Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015), *op.cit.*, p.1197 (nous soulignons)

³ *Ibid.*, p.1197 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.1194

Ainsi, par exemple :

« Les souris et les rats de laboratoire meurent normalement de vieillesse avec des télomères intacts et relativement longs »¹

Mais elle dépend aussi (ii) du tissu considéré ; (iii) de la cellule ; et même (iv) du chromosome au sein de la cellule !

Aussi, il n'est absolument pas évident que la mesure de la longueur *moyenne* des télomères d'une population de cellules donnée, dans un organe ou un fluide donné, puisse être considérée comme une technique *générale* de quantification du phénomène de vieillissement, à l'échelle de l'organisme.

Deuxièmement, gardons à l'esprit qu'il s'agit toujours mesures *moyennes* – le plus souvent, les chercheurs s'appuient sur la longueur moyenne des télomères des leucocytes. Au-delà de l'existence d'une certaine corrélation entre cette longueur moyenne et l'âge chronologique de l'individu considéré, le choix d'une telle mesure s'explique aussi par des raisons de faisabilité et de coût :

« La longueur moyenne des télomères [mean LTL²] moyen est généralement la mesure effectuée pour des raisons de faisabilité et de coût ; on ignore à quel point la mesure des télomères les plus courts, qui exige davantage de moyens, apportera des informations utiles pour de nombreuses études cliniques. »³

Nous pouvons donc nous interroger : à quel point cette mesure est-elle *scientifiquement* pertinente ? Quel est le degré de fiabilité de l'information récoltée ? Cette information a-t-elle réellement un sens à l'échelle de l'individu ?

Pour garantir la fiabilité de cette quantification potentielle du degré de vieillissement d'un individu, une idée avancée par les auteurs serait de combiner cette mesure avec d'autres informations sur l'état physiologique de l'individu, d'autres indicateurs, ou d'autres mesures réalisées à des échelles différentes :

« Les mesures de la longueur des télomères ont un pouvoir prédictif beaucoup plus important lorsqu'elles sont associées à d'autres facteurs. »⁴

(2) Une horloge épigénétique

¹ *Ibid.*, p.1195 (nous soulignons)

² LTL pour « leukocyte telomere length », voir *supra*.

³ *Ibid.*, p.1196 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.1196 (nous soulignons)

Le second exemple d'« horloge biologique » qui peut être utilisé pour mesurer ou quantifier le processus de vieillissement, chez un individu donné, est l'horloge dite « épigénétique ».

On parle de « modifications épigénétiques » pour désigner l'ensemble des modifications possibles de l'ADN et de l'expression des gènes qui n'altèrent pas la séquence nucléotidique mais qui sont néanmoins transmises d'une cellule à l'autre, au cours de la division cellulaire. Contrairement aux modifications génétiques, de telles modifications sont généralement réversibles.

On parle de « profil épigénétique » pour désigner l'ensemble des caractéristiques de l'ADN (associées à de telles modifications) qui sont spécifiques à une cellule, un organe, un tissu ou un individu. La marque épigénétique la plus étudiée est le profil de méthylation de l'ADN, c'est-à-dire la présence (ou non) de groupements méthyle¹ au niveau des dinucléotides CpG, généralement associée à une répression transcriptionnelle.

Tout comme l'expression des gènes diffère d'une population de cellule à une autre, d'un tissu à l'autre, et d'un individu à l'autre, le « profil de méthylation » diffère également selon la cellule, le tissu, l'organe ou l'individu que l'on considère. En outre, les chercheurs ont montré que ce « profil » évoluait au cours de la vie d'un individu donné :

« L'un des phénomènes associés au vieillissement est un changement dans les schémas de modifications épigénétiques. »²

Plus spécifiquement :

- Le taux *global* de méthylation de l'ADN évolue avec l'âge : très faible avant la naissance, il augmente progressivement au cours de la première année de vie. À l'âge adulte, il reste relativement constant, puis il décroît en moyenne, pendant une période dite « de fin de vie ».
- En parallèle, la variabilité des profils de méthylation augmente progressivement avec l'âge, d'un tissu à l'autre, d'un individu à l'autre.

Ces observations très générales ont été confirmées par de nombreuses études. Ainsi :

« Les études par puces à ADN [microarray studies] ont confirmé une diminution de la méthylation de l'ADN avec l'âge, tandis que l'analyse de sites spécifiques a indiqué une augmentation de la variabilité des profils de méthylation de l'ADN avec l'âge. »³

Cependant, quelques-unes des évolutions possibles du profil de méthylation semblent particulièrement caractéristiques de l'avancée en âge : elles sont observées au niveau de certains sites bien précis de

¹ Terme de chimie organique : un groupement méthyle est un radical composé d'un atome de carbone et de trois atomes d'hydrogène (CH₃-).

² Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging cell*, 14(6), 924-932. Ici p.924

³ *Ibid.*, p.925

l'ADN (on parle de « *site-specific patterns* »), mais elles sont aussi relativement constantes d'un individu à l'autre, et relativement bien corrélées à l'âge chronologique de l'individu considéré. Les modifications de tels sites sont à l'origine du concept d'« horloge épigénétique ».

Pour présenter ce second type d'« horloge », nous allons principalement nous appuyer sur un article de Jones, Goodman et Kobor, publié en 2015 et intitulé « DNA methylation and healthy human aging »¹. L'intérêt principal de cet article, outre son approche à la fois complète et synthétique du sujet, tient à la volonté affichée des auteurs de rendre compte du vieillissement *en tant que tel* : ceux-ci précisent qu'ils s'intéressent à l'évolution des profils de méthylation associée à un vieillissement *sain*, c'est-à-dire qu'ils excluent volontairement les changements épigénétiques directement et explicitement liés à la présence de telle ou telle pathologie (par exemple, au développement d'un cancer). Une littérature abondante a été publiée sur le lien entre profil de méthylation et pathologie, mais elle dépasse le cadre de leur étude – et de notre analyse.

Pour ces auteurs donc, deux phénomènes permettent d'expliquer l'évolution des profils de méthylation, avec l'âge :

- La dérive épigénétique, d'une part : elle repose sur l'idée que le profil de méthylation d'une cellule n'est jamais reproduit de façon parfaitement fidèle, au cours de la division cellulaire. Globalement, cette dérive va dans le sens d'une perte progressive de méthylation de l'ADN, mais aussi d'une augmentation de la variabilité des profils, à plusieurs niveaux : variabilité d'une cellule à une autre, variabilité interindividuelle, etc.
- L'horloge épigénétique proprement dite, d'autre part, dont nous avons vu qu'elle repose sur l'hypothèse qu'il existe, toutefois, des modifications associées à des sites plus spécifiques et, corrélativement, des positions dans le génome qui sont davantage susceptibles d'être modifiées (*i.e.* méthylées / déméthylées) au cours de la vie. Par exemple, l'augmentation des taux de méthylation sur les sites cibles des protéines Polycomb semble étroitement liée l'âge.

La différence entre ces deux phénomènes, qui contribuent tous deux à une évolution des profils de méthylation, avec le temps, peut ainsi être résumée de la façon suivante :

« La dérive épigénétique reflète une diminution globale de la stabilité et de la précision de la méthylation de l'ADN avec l'âge. [...] L'horloge épigénétique, en revanche, est un potentiel biomarqueur du vieillissement, car elle rend compte de modifications épigénétiques fonctionnelles liées à l'âge qui sont communes à tous les individus. »²

¹ Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015), *op.cit.*

² *Ibid.*, p.928

Notons bien toute la *valeur heuristique* de cette horloge, qui renvoie à plusieurs éléments.

Avant tout, et parce que les modifications du « profil de méthylation » liées à l'âge sont relativement constantes d'un individu à l'autre, cette « horloge épigénétique » peut permettre de fournir une estimation de l'« âge épigénétique » d'un individu donné, par comparaison (explicite ou implicite) à une « horloge » de référence. Cette « horloge » de référence, dont l'existence est principalement théorique, reflète alors l'évolution *moyenne* du profil épigénétique des cellules constitutives de tel ou tel tissu, pour les représentants d'une espèce donnée.

Cependant, la valeur heuristique de cette « horloge épigénétique » va au-delà : celle-ci peut permettre de *suivre*, sur un temps plus ou moins long, l'évolution d'un individu donné et, peut-être, de signaler son entrée dans une phase dite « de fin de vie ». Elle peut aussi permettre de distinguer différents profils de vieillissement, et en particulier des profils d'un vieillissement qui serait considéré comme « précoce » ou « accéléré ».

En outre, puisqu'on sait que le profil de méthylation peut être modifié par la présence de telle ou telle pathologie, l'« horloge épigénétique » pourrait également permettre de suivre l'apparition et le développement de telle ou telle maladie, ainsi que, par exemple, la réponse de l'organisme à tel ou tel type de traitement. Éventuellement, elle pourrait permettre de *prédire* l'évolution d'un individu et ainsi de s'orienter vers une stratégie thérapeutique plus adaptée.

De même que pour l'horloge dite « télomérique », avant d'adopter une posture critique, nous nous proposons de souligner quelques points, plus spécifiquement liés au fonctionnement de cette « horloge » :

Premièrement, il est vrai que le phénomène de dérive épigénétique est principalement lié à des modifications *intrinsèques* (et en particulier, à un dysfonctionnement progressif de la « machinerie épigénétique »).

L'« horloge épigénétique », quant à elle, repose de même sur des modifications *internes* (modifications qui sont, dans une certaine mesure, prévisibles – car liées à l'avancée en âge), mais différents types de facteurs *externes* sont également susceptibles de la modifier et, en un sens, de la « dérégler » : des facteurs environnementaux certes (comme la fumée de cigarette), mais aussi des facteurs sociaux, voire psychologiques. Une expérience traumatisante, par exemple, comme un abus dans l'enfance, peut modifier les profils de méthylation des cellules d'un individu, sur le long terme¹. Ainsi, contrairement à

¹ Voir par exemple : Essex, M. J., Thomas Boyce, W., Hertzman, C., Lam, L. L., Armstrong, J. M., Neumann, S. M., & Kobor, M. S. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child development*, 84(1), 58-75.

la simple dérive épigénétique, il semble que cette « horloge » permette de refléter, dans une certaine mesure, l'évolution *vécue* d'un individu donné. C'est un point sur lequel nous reviendrons.

Deuxièmement, de même que le taux d'attrition des télomères évolue (positivement ou négativement) avec le temps, l'« horloge épigénétique » ne renvoie pas à un phénomène ou à une évolution constant(e) de l'organisme. Certaines périodes de la vie, comme la petite enfance, la puberté ou la période dite « de fin de vie » sont associées à des changements épigénétiques plus rapides, ou plus marqués.¹

Troisièmement, il est intéressant de constater que cette « horloge épigénétique » reste pertinente à différentes échelles, bien qu'elle puisse y être interprétée de façon légèrement différente.

Par exemple, à l'échelle cellulaire : les cellules souches pluripotentes, c'est-à-dire non différenciées et susceptibles d'évoluer (de se différencier) pour se transformer en (presque) n'importe quel type cellulaire, ont un « âge épigénétique » proche de zéro². À chaque étape de différenciation, leur « âge épigénétique » augmente. Ainsi, une cellule complètement différenciée aura un « âge épigénétique » plus élevé que celui de toutes les cellules dont elle dérive. Par conséquent, même à l'échelle cellulaire, un suivi de l'« horloge épigénétique », qui s'appuierait également sur un examen du profil de méthylation, permettrait de rendre compte d'une *évolution*, c'est-à-dire d'une certaine forme d'écoulement, irréversible³, du temps.

Enfin, quatrièmement, en proposant de distinguer la dérive épigénétique de l'« horloge épigénétique » proprement dite, les auteurs Jones, Goodman et Kobor font apparaître un nouveau questionnement sur le rôle causal (*versus* corrélatif) de la méthylation de l'ADN, en ce qui concerne sa relation à l'âge des individus⁴.

En un sens, une simple « dérive épigénétique » aurait pu être considérée comme un « marqueur » de l'âge d'un individu : ainsi, l'augmentation de la variabilité des profils de méthylation avec l'âge, ne serait qu'un sous-produit du processus de vieillissement lui-même.

Cependant, la cohérence de l'« horloge épigénétique » avec le temps, la constance de son évolution, d'un individu à un autre, irait plutôt dans le sens de l'existence d'un mécanisme épigénétique lié à l'âge, qui serait commun à tous les individus – qu'il faudrait prendre soin d'investiguer.

¹ Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015), *op.cit.*, p.929

² Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, 14(10), 3156.

³ Les phénomènes de dédifférenciation sont très rares, voire inexistant, dans le cadre d'une évolution normale et *saine* d'un tissu ou d'un organisme.

⁴ Ce questionnement est soulevé par les auteurs eux-mêmes : voir p.924 : “An appealing hypothesis is that epigenetic drift is a marker of age, suggesting that increases in variability with age are a by-product of the aging process itself. The consistency of the epigenetic clock, however, points to a common age-related epigenetic mechanisms across individuals.”

De même que pour l' « horloge télomérique », prenons garde toutefois de toujours considérer cette « horloge épigénétique » avec prudence :

Premièrement, si les auteurs parlent d'une « horloge épigénétique » ou d'un « âge épigénétique » comme d'une caractéristique associée à tel ou tel individu, gardons à l'esprit que le profil épigénétique d'une cellule dépend du type cellulaire, certes, ainsi que d'un certain nombre de caractéristiques de l'individu, mais surtout, et avant toute autre chose, du *tissu* considéré, au sein d'un organisme. Jones, Goodman et Kobor notent ainsi que « le tissu d'origine est la principale différence entre les profils de méthylation de l'ADN de différents échantillons, qu'ils proviennent du même individu ou d'individus différents ». ¹

Aussi, nous pouvons nous interroger : jusqu'à quel point la mesure d'une telle caractéristique, qui reste avant tout liée au tissu considéré, peut-elle permettre de rendre compte d'un phénomène aussi complexe que le vieillissement – phénomène qui affecte l'organisme dans son ensemble, à toutes les échelles, et dans toutes les dimensions ?

Deuxièmement, de même que pour l' « horloge télomérique », rappelons que l' « horloge épigénétique » repose sur des mesures *moyennes*, réalisées à partir de populations de cellules. Or ceci peut être à l'origine de plusieurs types d'erreurs.

Principalement, rappelons que ces populations sont souvent composées de plusieurs types cellulaires. Or, le lignage cellulaire étant l'un des déterminants majeurs du profil de méthylation de l'ADN d'une cellule donnée, la composition cellulaire d'une population (*i.e.* la présence et la fréquence de tel ou tel lignage) peut faire significativement varier son profil épigénétique *moyen*. Par conséquent, certaines modifications de l' « horloge épigénétique » pourraient être causées, non par des modifications du profil épigénétique des cellules considérées, mais par un changement dans la composition cellulaire de cette population.

*« La composition cellulaire est une source de confusion majeure pour les études épigénétiques, car le lignage cellulaire est un déterminant majeur du profil de méthylation de l'ADN. »*²

Pour les auteurs Jones, Goodman et Kobor, il est également indispensable de prendre en compte cette composition cellulaire lorsque l'on souhaite comparer des individus entre eux. ³

Troisièmement, rappelons qu'il s'agit toujours de comparer le profil épigénétique d'un individu donné à un profil *moyen* ou *de référence*.

¹ Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015), *op.cit.*, p.924 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.929

³ *Ibid.*, p.929

Or, n'y a-t-il pas là une forme de paradoxe ? Au moment où les chercheurs établissent ce profil *moyen*, ou *de référence*, ont-ils pour objectif de gommer toutes les différences interindividuelles, afin de mieux pouvoir, dans un second temps, les mettre en évidence chez un individu donné ? Cette démarche a-t-elle un sens en biologie du vieillissement ? Ou bien, comme nous le faisons remarquer précédemment, n'est-il pas indispensable de reconnaître, dans une certaine mesure, la particularité de l'évolution physiologique, et donc du vieillissement, d'un individu donné ?

(3) Une horloge protéomique

Dans un article de 2019 intitulé « Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan »¹, Lehallier et al. décrivent un troisième type d'« horloge biologique » susceptible d'être associé au processus de vieillissement : une horloge « protéomique ».

L'identification et la description d'une telle horloge repose principalement sur une analyse du protéome du plasma sanguin – c'est-à-dire de l'ensemble des protéines exprimées dans cette fraction liquide du sang que l'on appelle le plasma, au sein duquel les cellules sanguines sont en suspension – et en particulier sur l'identification de modifications (progressives ou brutales) de ce protéome, au cours de la vie de l'individu.

Le choix fait par les auteurs de considérer le *protéome* du *plasma sanguin* n'est pas anodin. Ils soulignent en effet deux points :

D'une part, il semble justifié de s'intéresser au *protéome* en particulier. En effet, les études précédemment réalisées, portant sur des modifications *génétiques* liées au vieillissement, ont finalement été assez peu fructueuses ; à l'inverse, les approches plus récentes de type « omics » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.) permettent généralement de mieux rendre compte de changements *dynamiques* associés au vieillissement. En l'occurrence, il est bien connu que la composition *protéique* des cellules, des fluides et des tissus (leur protéome, donc) varie énormément avec l'âge.

Par ailleurs, les protéines étant des régulateurs directs des différentes voies cellulaires, il est plus que probable qu'un suivi de cette composition permette de mettre en évidence différents processus biologiques complexes impliqués dans le processus de vieillissement.

¹ Lehallier, B., et al. (2019). Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nature medicine*, 25(12), 1843-1850.

D'autre part, il semble également justifié de s'intéresser au sang, ou au plasma sanguin, en priorité. En effet, celui-ci est un fluide particulièrement intéressant pour ce type d'analyse, principalement parce qu'il contient des protéines provenant de presque toutes les cellules et de tous les tissus constitutifs de l'organisme. Il permet donc de fournir des informations sur l'état physiologique *global* de celui-ci.

Ainsi, de même que l'analyse de la composition du sang d'un individu est très souvent utilisée pour identifier des « biomarqueurs » associés à la présence de telle ou telle pathologie et/ou pour mieux en comprendre la biologie sous-jacente, il est presque certain que le vieillissement d'un organisme puisse être observé à des travers des modifications protéomiques du sang – même dans le cas où ces modifications reflètent, peut-être, tel ou tel aspect du vieillissement plus spécifiquement associé à un type de cellule, ou de tissu.

Pour souligner l'intérêt du plasma sanguin, dans le cadre particulier de la biologie *du vieillissement*, les auteurs mentionnent également plusieurs expériences, parfois très antérieures à leur article, qui tendent à confirmer la place centrale du sang dans le processus de vieillissement (voir en particulier, les expériences de parabiose hétérochronique¹).

Pour mettre au point leur « horloge protéomique », Lehallier et al. ont ainsi mesuré les taux plasmatiques de 2925 protéines dans le sang de 4623 individus adultes.

Ces analyses leur auront permis de formuler plusieurs constats, mais surtout d'identifier et de décrire une « horloge protéomique » du plasma sanguin, indépendante du sexe de l'individu considéré et composée de 373 protéines. Selon les auteurs, cette horloge est « extrêmement pertinente » (*highly accurate*) si l'on veut suivre l'évolution d'un individu, avec le temps : par exemple, elle permet d'estimer, avec une très grande précision, l'âge chronologique d'un individu sain pris au hasard.

Plus récente, et donc moins étudiée, que les deux horloges précédentes (télomérique et épigénétique) ; nous nous contenterons de souligner quelques points, qui montrent que cette « horloge protéomique » n'en est pas moins pertinente :

Premièrement, il semble qu'une telle horloge reflète relativement bien l'état physiologique global de l'individu considéré : d'après les auteurs, une déviation de l'« horloge protéomique » d'un individu donné (par rapport à une horloge moyenne, ou de référence) pourrait généralement être associée à des changements au niveau de tel ou tel paramètre clinique et/ou fonctionnel. Dans certains cas, une telle déviation pourrait s'expliquer par la présence d'une situation pathologique clairement identifiée (maladie d'Alzheimer, trisomie 21, etc.)

¹ Références 2 à 10 de l'article de Lehallier et al. (2019), *op.cit.* Une expérience de parabiose hétérochronique consiste à relier le sang de deux individus, l'un jeune et l'autre plus âgé, en continu.

Deuxièmement, contrairement à l'« horloge télomérique » par exemple, dont nous avons vu qu'elle pouvait parfois être perçue comme spécifiquement *humaine*, il semble que cette « horloge protéomique » soit relativement conservée, au moins chez certaines espèces.

Par exemple, les auteurs évoquent une « horloge protéomique » du plasma sanguin chez la souris qui reposerait sur les taux mesurés de 172 protéines, dont 46 seraient communes à l' « horloge protéomique » humaine.

Enfin, troisièmement, il semble que cette horloge permette bien de distinguer différents profils de vieillissement : normal, accéléré, décéléré – aussi bien chez l'homme que chez la souris :

« La modélisation linéaire standard de l'évolution du protéome plasmatique au cours de la vie humaine a révélé des trajectoires de vieillissement bien établies, permettant éventuellement de mettre en évidence un vieillissement accéléré et décéléré chez l'homme et la souris. »¹

Ce qui fait bien d'elle un outil ou un « instrument de mesure » potentiellement pertinent pour suivre le processus de vieillissement d'un individu donné, tout au long de sa vie.

D'après Lehallier et al., une telle « horloge protéomique » pourrait même être utilisée pour développer des outils concrets (par exemple des « signatures protéomiques ») utilisables à des fins diagnostiques et, potentiellement, thérapeutiques – c'est-à-dire permettant d'identifier et, éventuellement, de proposer des stratégies d'intervention concrètes pour lutter contre le vieillissement et/ou les maladies liées à l'âge (*“to be considered when developing proteomic signatures for diagnostics purposes”² ; “when considering the use of blood or blood products to treat aging and age-related diseases”³*).

Mais l'aspect le plus intéressant de cette « horloge », sur lequel nous reviendrons, est probablement le fait qu'elle reflète un écoulement du temps « biologique » non linéaire, non uniforme.

Les auteurs pointent en effet l'existence de trois « crêtes » ou « seuils », associés à des vagues de modifications protéomiques importantes, survenant respectivement à 34, 60 et 78 ans⁴, et relativement constantes d'un individu à un autre⁵. Il semble, en outre, que ces différentes « vagues » de modifications du protéome plasmatique puissent être associées à des processus biologiques distincts :

- À 34 ans, il est principalement question d'une « dérégulation des protéines impliquées dans les voies structurelles » ;

¹ *Ibid.*, p.4

² *Ibid.*, p.4 (nous soulignons)

³ *Ibid.*, p.7

⁴ *“three crests at ages 34, 60 and 78”*. *Ibid.*, p.5

⁵ *“robustness of these age-related waves”*. *Ibid.*, p.5

- À 60 ans, les changements protéomiques portent principalement sur l'activité hormonale, les fonctions de liaison des protéines entre elles, et les voies de signalisation sanguines ;
- À 78 ans, les processus les plus affectés par les changements protéomiques sont toujours majoritairement associés aux voies de signalisation sanguines, mais aussi à la signalisation des protéines morphogénétiques osseuses.

En résumé, les auteurs concluent que le vieillissement est un phénomène essentiellement dynamique, non linéaire, et caractérisé par des « vagues » de changements dans la composition du protéome plasmatiques qui reflètent des changements complexes dans un certain nombre de processus biologiques.¹

(4) Un score d'âge biologique

Avant de montrer comment et dans quelle mesure l'examen minutieux de telles « horloges » peut permettre d'apporter des éléments de réponse aux différentes questions soulevées au début de cette section – et ainsi d'éclairer, au moins en partie, la nature même du processus de vieillissement – nous souhaiterions présenter un dernier type d'« instrument » de mesure du temps biologique. Nous verrons que ce dernier type d'« instrument » peut, en un sens, être comparé aux différentes « horloges » que nous venons de présenter mais que, dans une certaine mesure, il s'en distingue.

Nous voulons ici parler des « scores d'âge biologique », du type de celui que proposent S. Kahn, B. Singer et D. Vaughan dans un article de 2017 intitulé « Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans »².

Comme les différentes « horloges » que nous venons de présenter, un tel « score d'âge biologique »³ a pour principal objectif de mesurer, ou de quantifier le passage du temps, au cours de la vie d'un organisme vivant. Les auteurs, Kahn, Singer et Vaughan vont plus loin cependant. En effet, leur article de 2017 traduit à la fois :

- Une volonté de prendre en compte le vieillissement *dans toutes ses dimensions* – c'est-à-dire, principalement, temporelle et spatiale. Ainsi, la notion de « metastatic aging », utilisée par les auteurs, renvoie à l'idée que le vieillissement d'un tissu, à un endroit de l'organisme, peut favoriser (c'est-à-dire accélérer) le vieillissement d'autres tissus, par le biais de différents processus :

¹ “These results show that aging is a dynamic, non-linear process characterized by waves of changes in plasma proteins that reflect complex shifts in biological processes”. *Ibid.*, p.5

² Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017), *op.cit.*

³ En anglais : “biological age score” en anglais, abrégé BAS

« Le vieillissement métastatique – le phénomène par lequel le vieillissement d'un tissu accélère le vieillissement d'autres tissus – peut se produire par l'intermédiaire des jonctions gap et de la signalisation ROS, ou via des miRNA sécrétés dans le sang qui favorisent la sénescence dans les tissus éloignés. »¹

- Une volonté, également, de prendre en compte non seulement les aspects moléculaires et/ou cellulaires du vieillissement (qui sont souvent au cœur du concept d'« horloge biologique », mais aussi, on l'a vu, de l'idée de « biomarqueur de vieillissement »), mais aussi la dimension physiologique et/ou fonctionnelle du phénomène.

Ainsi, le « score d'âge biologique » que proposent Khan, Singer et Vaughan repose non seulement sur les principales « hallmarks » du vieillissement (qui sont, essentiellement, des caractéristiques cellulaires ou moléculaires), mais aussi un certain nombre de « modifications organo-physiologiques associées au vieillissement »² : déclin cognitif, détérioration du système cardio-vasculaire, du système pulmonaire, etc.

Plus généralement, donc, l'article de Kahn, Singer et Vaughan reflète une volonté de prendre en compte *toute la complexité* du phénomène de vieillissement, qui se manifeste à toutes les échelles, et dans toutes ses dimensions. Ce « score d'âge biologique » se veut donc *le plus intégratif possible*, l'objectif des étant de :

« Trouver un cadre permettant de saisir toute la complexité du processus de vieillissement en un unique score intégratif de vieillissement biologique »³

Il nous a semblé inutile, à ce stade de notre réflexion, de présenter dans le détail la composition et la détermination du « score d'âge biologique » associé à un individu donné, à un instant donné. Principalement, nous retenons que l'article de Khan, Singer, et Vaughan est intéressant à plusieurs titres :

Premièrement, à plusieurs reprises dans leur article, les auteurs s'interrogent sur la simple *possibilité* de quantifier un phénomène aussi complexe que le vieillissement. En particulier, ils notent que le « vieillissement sain » ou « en bonne santé » d'un organisme ne se réduit certainement pas à une simple mesure de sa longévité :

¹ *Ibid.*, p.625

² En anglais : « *organ-physiological changes of aging* »

³ *Ibid.*, p.630 (nous soulignons)

« Longévité et vieillissement en bonne santé [healthy aging] ne sont peut-être pas synonymes, ce qui fait de la durée de vie un phénotype particulièrement compliqué à étudier. »¹

En outre, selon eux, il n'est pas certain qu'un *unique* « outil » ou « instrument de mesure » puisse être suffisamment intégratif pour rendre compte, de façon pertinente, d'un phénomène aussi complexe que le vieillissement. Ainsi, ils constatent :

« Bien que de nombreuses recherches se soient concentrées sur la quantification du vieillissement biologique, l'existence d'un score complet et intégratif incluant biomarqueurs moléculaires et paramètres fonctionnels physiologiques fait encore défaut. »²

Cependant, le « score d'âge biologique » qu'ils proposent dans leur article semble relativement bien correspondre à une telle description.

Deuxièmement, de façon très générale, les auteurs énumèrent les trois caractéristiques qui, selon eux, font d'un « score d'âge biologique » un instrument valide de quantification du processus de vieillissement. Celui-ci doit, avant tout, être fortement corrélé à l'âge chronologique (dimension *statistique*) ; il doit pouvoir permettre de prédire (avec une relative certitude) le déclin lié à l'âge des systèmes organiques et, plus généralement, le déclin physiologique global d'un organisme (dimension *prédictive*) ; enfin, il doit pouvoir être mesuré/déterminé grâce à des techniques certes fiables, mais surtout peu invasives, et facilement réalisables (dimension *pratique, interventionniste*)³. Or, le « score d'âge biologique » qu'ils proposent répond à ces différentes exigences.

Troisièmement, dans leur article, les auteurs soulignent également l'utilité d'un tel « score d'âge biologique », ce qui se traduit par une formulation explicite de ses objectifs sous-jacents. Son utilisation par la biologie du vieillissement, devrait en effet permettre :

- (i) D'encourager la recherche sur le vieillissement aux niveaux moléculaire et cellulaire ;
- (ii) De quantifier le vieillissement au sein de cohortes humaines (cohortes de patients) ;
- (iii) D'évaluer plus finement les effets de la présence de telle ou telle mutation au niveau d'un gène particulier, ou de tel ou tel polymorphisme, sur le vieillissement et la longévité ;
- (iv) De faciliter l'évaluation de l'efficacité de telle ou telle thérapie visant à promouvoir un vieillissement *sain* chez l'homme.⁴

¹ *Ibid.*, p.629

² *Ibid.*, p.629

³ *Ibid.*, p.629

⁴ *Ibid.*, p.630

Au-delà de ces trois aspects, quelques-unes des caractéristiques du « score d'âge biologique » que proposent Kahn, Singer et Vaughan nous ont semblé à la fois particulièrement pertinentes et représentatives des préoccupations des chercheurs en biologie contemporaine du vieillissement :

Premièrement, comme les « horloges » évoquées précédemment, il permet de distinguer différents « profils » de vieillissement : normal, accéléré, « exceptionnel » (ou ralenti) :

« [Un tel score] pourrait être utile aux chercheurs qui cherchent à caractériser le vieillissement normal, accéléré et exceptionnellement réussi [exceptionally successful]. »¹

Deuxièmement, de même que pour les « horloges » télomérique, épigénétique et protéomique, ce « score d'âge biologique » s'appuie initialement sur des mesures *moyennes* réalisées à partir de grosses cohortes. Plus encore, il a pour objectif annoncé de *combinaison*, d'*intégrer* un très grand nombre de caractéristiques (cellulaires, moléculaires, mais aussi physiologiques et fonctionnelles) du vieillissement : il s'agit donc d'aller encore un peu plus loin dans l'idée d'identifier un phénomène qui serait *commun* à tous les représentants d'une espèce.

Ainsi, au-delà de cette volonté clairement affichée de *quantifier* le vieillissement (de le réduire à une simple *mesure*) il s'agirait ainsi et surtout de *gommer* les différences interindividuelles, pour n'en conserver que les aspects les plus universellement partagés.

Enfin troisièmement, on retrouve, tout au long de leur article, cette volonté de prédiction, et d'anticipation, que nous avons déjà évoquée à plusieurs reprises. Ici, il n'est question que de « trajectoires » (ou de ruptures de trajectoire) de la vie d'un individu. Concrètement, ceci se traduit par un nécessaire suivi *longitudinal* des participants, c'est-à-dire par des mesures répétées chez le même individu, séparées par des intervalles de temps non négligeables².

« Biomarqueurs de risque de survenue de mort imminente », ou « biomarqueurs du vieillissement », d'une part ; « horloges biologiques » (télomérique, épigénétique, protéomique) ou autre « score d'âge biologique », d'autre part : tous ont pour objectif d'évaluer le passage du temps au sein d'un organisme vivant et ainsi, en un sens, de quantifier le processus de vieillissement. Tous s'inscrivent dans une logique de prévention, d'anticipation – avec, souvent, l'espoir de perspectives thérapeutiques. Enfin, tous ont une valeur heuristique difficilement contestable : *a minima*, ils produisent une information quant à l'état physiologique de l'individu considéré. De nouvelles questions se posent alors

¹ *Ibid.*, p.624 (nous soulignons)

² “*participant-level longitudinal follow-up with repeated measures in the same individual*”. *Ibid.*, p.629

nécessairement : que faire d'une telle information ? Est-elle à communiquer au patient ? Est-elle utile pour le médecin (par exemple, faut-il l'intégrer à un souci diagnostique plus large) ? Est-elle un outil pour la société, à l'échelle populationnelle ? Dans cette section, nous n'avons pas souhaité poursuivre notre réflexion dans cette direction¹.

Dans le troisième et dernier temps de notre analyse, nous proposons plutôt de montrer en quoi ces différents instruments de mesure ou de quantification du processus de vieillissement, à l'échelle d'un organisme, peuvent permettre de répondre aux questions soulevées au début de cette section – et notamment : quelle est la nature du phénomène de vieillissement ? Y a-t-il un sens à parler de vieillissement biologique (*versus* chronologique) ? Comment distingue-t-on un vieillissement sain d'un vieillissement pathologique ? Le vieillissement est-il un processus constant / linéaire / uniforme ? Quelle est, enfin, la part d'influence des facteurs non biologiques ?

1.4.3 Une composante qui fait émerger de nouveaux questionnements – et apporte des éléments de réponse quant à la nature du processus de vieillissement

Nous nous proposons d'examiner une à une les questions formulées ci-dessus.

- (i) Comment définir un vieillissement sain, normal, pathologique ?

Les « biomarqueurs du vieillissement » que nous avons présentés et, surtout, les « horloges biologiques » évoquées ci-dessus, sont très souvent associés à la notion d'« âge biologique ». L'« âge biologique » serait même l'information principalement / essentiellement disponible à la lecture de telles « horloges ». Selon l'instrument de mesure utilisé, les auteurs parlent parfois plus spécifiquement d'un « âge épigénétique », d'un « âge télomérique », ou d'un « âge protéomique » - en référence aux horloges épigénétique, télomérique ou protéomique respectivement.

Avant toute autre chose, notons que cette notion d'« âge biologique » n'est pas récente. Par exemple, elle apparaît déjà en 1963, dans un article du docteur François Bourlière², qui relève un phénomène qu'il qualifie de « vieillissement différentiel ». Bourlière constate en effet que la rapidité d'évolution du

¹ Une fois de plus, nous renvoyons notre lecteur en particulier à cet article que nous avons co-signé : Gaille, M., Araneda, M., Dubost, C., Guillermain, C., Kaakai, S., Ricadat, E., ... & Rera, M. (2020). Ethical and social implications of approaching death prediction in humans-when the biology of ageing meets existential issues. *BMC Medical Ethics*, 21(1), 1-13.

² Bourlière, F. (1963). Les méthodes de mesure de l'âge biologique chez l'Homme. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*, 4(4), 561-583

processus de vieillissement diffère d'un individu à un autre, et même d'une fonction à une autre¹ au sein du même individu :

« La vitesse du vieillissement des diverses fonctions n'est pas uniforme chez un même individu, chacune ayant un rythme qui lui est propre. Par ailleurs, une même fonction ne vieillit pas forcément à une vitesse comparable chez divers sujets appartenant à une même population. C'est ce que l'on appelle le phénomène de vieillissement différentiel. »²

C'est pour rendre compte de ces différences de « vitesse de vieillissement » que Bourlière mobilise alors la notion d'« âge biologique ». Il explique qu'en réalisant un certain nombre de tests et/ou de mesures physiologiques sur un individu donné, à un instant donné, il est possible d'estimer son « âge biologique ». Celui-ci dépend : d'une part, de son âge chronologique (*i.e.* du nombre d'années écoulées depuis sa naissance), mais aussi, d'autre part, de la vitesse de progression du processus de vieillissement, au sein de son organisme :

« Une fois terminée la « batterie » de tests dont nous venons de parler, nous disposons donc, pour chaque personne examinée, d'une série de chiffres exprimant ses performances mesurables et permettant de dire, par comparaison avec des courbes standard, si pour l'ensemble de ses fonctions et aptitudes, ou seulement pour certaines d'entre elles, le sujet est en avance ou en retard sur l'« horaire moyen » de vieillissement de l'ensemble de la population. En réalité, nous ne disposons encore d'aucune courbe de référence idéale exprimant le rythme « normal » du vieillissement physiologique. »³

Notons bien que l'idée centrale ici est de pouvoir *comparer* les caractéristiques d'un individu d'un certain « âge chronologique » et, en particulier, l'information fournie par son « horloge biologique » à un instant donné – son « âge biologique » donc – avec les caractéristiques *moyennes* d'un individu du même âge. Une telle comparaison sous-entend l'établissement préalable d'une « horloge biologique » *moyenne*, ou *de référence*, à partir de mesures réalisées chez un très grand nombre d'individus sains. Cette « horloge »-ci reste donc une horloge essentiellement fictive, qui repose sur des statistiques obtenues à partir de la manipulation de données massives.

Surtout, la notion d'« âge biologique » permet d'introduire une nouvelle définition de la notion de vieillissement « normal », qui repose essentiellement sur une comparaison des âges chronologique et biologique d'un individu donné, à un instant donné : un individu vieillirait « normalement » tant que

¹ Aujourd'hui on parlerait plutôt des différents « systèmes ». On dirait ainsi plutôt : « d'un système à un autre »

² Bourlière, F. (1963), *op.cit.* (nous soulignons)

³ *Ibid.* (nous soulignons)

son « âge biologique » (indiqué par son « horloge biologique ») resterait en accord avec son « âge chronologique ».

Un vieillissement « normal » serait ainsi, avant toute autre chose, un vieillissement « statistiquement normal » - c'est-à-dire : suffisamment proche du vieillissement *moyen* d'un individu du même âge.

À l'inverse, le vieillissement d'un individu serait qualifié de « pathologique » à partir du moment où ses âges chronologique et biologique ne coïncideraient pas, ou plus. En d'autres termes, un vieillissement pathologique se traduirait par un écart, ou une déviation, par rapport à cette « horloge » *moyenne* ou *de référence* que nous évoquions précédemment.

Dans la plupart des articles, les auteurs évoquent ainsi des « profils de vieillissement » différents – normal, ralenti, accéléré – selon la déviation observée, ou non, par rapport à l'« horloge biologique » de référence. Par exemple, Kahn, Singer et Vaughan proposent que leur « score d'âge biologique » soit utilisé pour distinguer et/ou caractériser un vieillissement normal, accéléré ou exceptionnel :

« [Celui-ci] pourrait être utile aux chercheurs qui cherchent à caractériser le vieillissement normal, accéléré et exceptionnellement réussi, ainsi qu'à évaluer l'effet des interventions visant à moduler le vieillissement humain »

De même, les modélisations de l'évolution du protéome plasmatique au cours de la vie et la mise au point d'une « horloge protéomique » par Lehallier et al. laissent à penser qu'il puisse exister différents types de vieillissement – notamment, accélérés ou décélérés – aussi bien chez l'homme que chez la souris :

« La modélisation linéaire standard de l'évolution du protéome plasmatique au cours de la vie humaine a révélé des trajectoires de vieillissement bien établies, permettant éventuellement de mettre en évidence un vieillissement accéléré et décéléré chez l'homme et la souris. »

Plusieurs questions restent néanmoins en suspens :

Premièrement : la notion d'« âge biologique » est-elle réellement pertinente ? Nous avons vu que, dans la plupart des cas, ces « horloges » dépendent très fortement du tissu, de la population de cellules ou de l'organe considéré(e). Souvent, elles se concentrent sur *un* aspect du processus de vieillissement, *un* fluide ou *un* organe, qui est alors supposé refléter le phénomène de vieillissement *dans son ensemble*.

Or, il n'est pas complètement certain qu'une information reposant essentiellement sur quelque chose d'aussi précis qu'un profil de méthylation, une mesure de la longueur moyenne des télomères des leucocytes, ou une analyse de la composition du protéome du plasma sanguin, suffise à rendre compte d'un phénomène aussi général que l'écoulement du temps et le processus de vieillissement au sein d'un organisme vivant.

Deuxièmement, pour décrire et surtout *qualifier* le vieillissement d'un individu, nous parlons ici essentiellement d'*écart*, ou de *dévi*ation, par rapport à une trajectoire de vieillissement considérée comme « standard » : mais est-il équivalent de parler d'un vieillissement *accéléré* et d'un vieillissement *décéléré* ou *ralenti* ?

Il semble à première vue que la réponse à cette question soit négative : en effet, dans les différents articles que nous avons analysés, un vieillissement *accéléré* est presque toujours considéré comme un vieillissement « pathologique » ou, *a minima*, problématique ; à l'inverse, un vieillissement *décéléré* ou *ralenti* sera généralement qualifié de « réussi » ou d'« exceptionnel »¹.

Cependant, dans les deux cas, il s'agit bien d'une *dévi*ation (quantitative) à partir d'un profil de vieillissement considéré comme « normal » (car *statistiquement* normal) : est-il si évident d'en conclure qu'un vieillissement *décéléré* serait nécessairement « exceptionnel », « réussi », et donc vraisemblablement « souhaitable » ? À l'inverse, un vieillissement *accéléré* est-il toujours « pathologique » ?

Troisièmement : plus généralement, « bien vieillir » peut-il se réduire à une question de rythme ?

Avec la notion d'« âge biologique », toute la différence entre un vieillissement normal, pathologique ou exceptionnellement réussi semble reposer sur l'hypothèse que le vieillissement d'un organisme vivant a lieu dans tous les cas, et toujours de façon relativement similaire – et ainsi, que le seul et unique paramètre susceptible de varier est la vitesse à laquelle il se déroule. Ainsi, un vieillissement ne sera considéré comme « réussi » que si cette vitesse est *la plus réduite possible*.

Or, une telle approche nous semble très réductrice : la rapidité, plus ou moins grande, du processus de vieillissement est-elle le seul et unique paramètre à prendre en compte pour pouvoir qualifier un tel phénomène de « pathologique » ou au contraire d'« exceptionnel » ? Ne peut-on envisager le vieillissement d'un organisme qui serait, peut-être, relativement rapide, mais parfaitement en accord avec, par exemple, le *ressenti* de l'individu considéré ?

(ii) Le vieillissement est-il un phénomène constant, linéaire, uniforme ?

De telles « horloges biologiques » sont révélatrices d'inégalités, à plusieurs niveaux :

- Des inégalités entre les individus :

Nous avons vu que l'un des principaux intérêts de l'utilisation de ces « horloges » était de pouvoir détecter un profil de vieillissement qui s'écarterait du « statistiquement *normal* ». En effet, d'un individu

¹ Souvenons-nous de Kahn, Singer et Vaughan qui énuméraient les possibilités de vieillissement normal, accéléré ou exceptionnellement réussi (“*characterize normal, accelerated, and exceptionally successful aging*”)

à l'autre, il semble que l'évolution et la vitesse de progression du processus de vieillissement ne soient jamais rigoureusement identiques.

Par exemple, Jones, Goodman et Kobor soulignent une « variabilité interindividuelle significative »¹ dans l'évolution des profils de méthylation : concrètement, l'épigénome de certains individus serait « plus en accord avec leur âge chronologique que d'autres »².

Plus généralement, dans leur article de 2017, Kahn, Singer et Vaughan distinguent trois trajectoires hypothétiques de vieillissement représentant respectivement 1) la trajectoire d'un individu vieillissant « normalement » (*normal ager*) ; 2) celle d'un individu vieillissant « mieux » (c'est-à-dire moins vite) que la moyenne (*super ager*) ; enfin 3) celle d'un individu vieillissant plus rapidement que la moyenne (*accelerated ager*)³.

Bien entendu, dans certains cas, un profil de vieillissement accéléré peut être expliqué par la présence d'une pathologie particulière (de type *progeria* par exemple), mais ce n'est pas toujours le cas. Certains auteurs choisissent ainsi de se focaliser plus spécifiquement sur des individus ou des groupes d'individus dont le profil de vieillissement est atypique – que celui-ci soit simplement constaté (par exemple, des individus à la longévité exceptionnelle) ou qu'il ait révélé par l'utilisation de telle ou telle horloge. Wagner et al. notent ainsi :

*« Il est important de noter que les individus qui dépassent l'espérance de vie statistique, et en particulier les groupes d'âge les plus âgés [...], présentent un ensemble différent de maladies liées à l'âge, si on les compare aux cohortes d'étude dont l'espérance de vie est égale ou inférieure à cette valeur. »*⁴

- Des inégalités au sein de l'organisme :

Nous avons vu que ces « horloges » pouvaient également permettre de mettre en évidence, au sein d'un même organisme, des systèmes, organes, tissus, cellules ou populations de cellules, vieillissant plus ou moins « vite » que d'autres.

Par exemple, Blackburn et al. en 2015 rappellent que, si dans la plupart des cellules humaines, on observe un phénomène d'« attrition » des télomères – *i.e.* ceux-ci raccourcissent avec le temps – ce raccourcissement ne s'effectue pas toujours au même rythme, à la même vitesse, selon le fluide, le tissu ou l'organe considéré. En effet, la vitesse ou le *taux* d'attrition dépend notamment du niveau de télomérase qui est variable d'une population de cellules à une autre :

« En général, bien que dans les cellules de la plupart des tissus humains, les télomères raccourcissent tout au long de la vie humaine, l'idée d'une horloge mitotique qui tournerait en

¹ “significant interindividual variability”. Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015), *op.cit.*, p.926

² “some people’s epigenome is more concordant with their chronological age than others”. *Ibid.*, p.926

³ Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017), *op.cit.*, Figure 2, p.626

⁴ Wagner, K. H., Cameron-Smith, D., Wessner, B., & Franzke, B. (2016). Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients*, 8(6), 338. Ici, p.5

permanence est également trop simpliste. Elle est fortement perturbée, entre autres, par les niveaux d'activité variables de la télomérase – et donc par les capacités, également variables, de reconstitution de la longueur des télomères – dans les cellules souches. »¹

De même, l'« horloge épigénétique » de Jones, Goodman et Kobor est toujours associée à un tissu particulier : en effet, rappelons que la première cause de différence entre deux profils de méthylation est le tissu d'origine – peu importe alors que les échantillons proviennent du même individu ou de deux individus différents.

« Tout comme les profils d'expression des gènes diffèrent d'un tissu à l'autre, les profils de méthylation de l'ADN diffèrent également. En fait, le tissu d'origine est la principale source de différence entre les profils de méthylation de l'ADN de différents échantillons, qu'ils proviennent du même individu ou d'individus différents. »²

Ainsi, il est possible que l'« âge épigénétique » d'un individu – et donc, peut-être, son « âge biologique » – soit mieux corrélé à son âge chronologique lorsqu'il est mesuré au niveau de certains sites, ou de certains tissus, plutôt que d'autres :

« Une caractéristique importante de l'horloge épigénétique est qu'elle peut être spécifique à un tissu, ce qui signifie que différents sites peuvent être mieux corrélés à l'âge dans certains tissus plutôt que d'autres. »³

- Des inégalités au cours de la vie d'un individu donné :

Enfin et surtout, il semble que ces « horloges » ne reflètent jamais un écoulement du temps qui soit parfaitement *linéaire*, tout au long de la vie d'un individu : en effet, à la lecture de ces « horloges », certaines périodes de la vie semblent associées à une accélération, ou au contraire à décélération du processus de vieillissement.

Par exemple, nous avons vu que le taux d'attrition des télomères évoluait au cours de la vie⁴ : selon certaines études, il serait même jusqu'à quatre fois plus élevé à la naissance que pendant le reste de la vie.

De même, l'horloge épigénétique ne semble pas rythmer linéairement le temps : d'après Jones, Goodman, et Kobor, certaines périodes de la vie, comme la petite enfance, la puberté et la « fin de vie » seraient associées à une accélération des changements épigénétiques :

¹ Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015), *op.cit.*, p.1194

² Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015), *op.cit.*, p.924

³ *Ibid.*, p.924 (nous soulignons)

⁴ Voir *supra*

« On peut s'attendre à ce que certaines périodes de la vie, telles que la petite enfance, la puberté et un âge avancé, soient associées à une accélération des changements épigénétiques. »¹

De façon similaire, nous avons vu que l'« horloge protéomique » de Lehallier et al. reposait essentiellement sur la mise en évidence de changements du protéome plasmatique que les auteurs qualifient d'« ondulatoires » (« *undulating changes during the human lifespan* »²), au cours de la vie humaine. Lehallier et al. pointent en effet l'existence de « centaines de protéines dont les taux plasmatiques évoluent par vagues », avec le temps (« *hundreds of proteins changing in waves throughout age* »³). Plus spécifiquement, ils identifient trois « crêtes » aux âges respectifs de 34, 60 et 78 ans, relativement constantes d'un individu à un autre, et associées à des modifications affectant des voies biologiques distinctes. Ils en concluent que le vieillissement est un processus essentiellement « dynamique et non linéaire » et « caractérisé par des vagues de changements dans les protéines plasmatiques ».⁴

Ces trois types d'inégalités permettent donc de répondre, au moins en partie, à la question « Le vieillissement est-il un phénomène constant, linéaire, uniforme ? » – et d'y répondre *négativement* :

- Le vieillissement n'est pas un phénomène *constant* : son évolution n'est pas prévisible, puisqu'elle diffère d'un individu à l'autre, selon ses prédispositions génétiques, certes, mais aussi selon son milieu de vie et les caractéristiques de son environnement (physique, social, psychologique) ;
- Le vieillissement n'est pas *uniforme* : il n'affecte pas tous les organes, tissus ou fluides de l'organisme au même rythme, ni à la même vitesse. En particulier, certaines populations de cellules semblent plus marquées que d'autres par l'écoulement du temps ;
- Le vieillissement n'est pas *linéaire* : du point de vue de l'organisme, tout se passe comme si le temps ne s'écoulait pas linéairement. En effet, certaines périodes de la vie semblent associées à des changements significativement plus rapides, ou plus marqués que d'autres (petite enfance, puberté, fin de vie).

Selon les articles, ce constat (*i.e.* celui d'un vieillissement non constant, non linéaire, non uniforme) peut prendre plusieurs formes, être formulé de différentes façons.

Ainsi, certains auteurs se contentent de mentionner un écoulement du temps *différencié*, selon les organes et/ou selon les périodes de la vie. C'est par exemple le constat formulé par Bourlière dans son article de 1963⁵. D'autres auteurs rappellent que, si le vieillissement peut – sinon *doit* – être considéré

¹ Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015), *op.cit.*, p.926

² Lehallier, B., et al. (2019), *op.cit.*

³ *Ibid.*, p.5

⁴ *Ibid.*, p.5 (nous soulignons)

⁵ Voir *supra*.

comme un phénomène *non uniforme*, c'est avant tout parce qu'il dépend de (très) nombreux paramètres, à de nombreuses échelles. Notamment, Blackburn et al. soulignent que « la reconstitution des télomères et sa régulation font partie de vastes réseaux d'interactions cellulaires ».¹ D'autres auteurs encore préfèrent souligner l'influence de facteurs extérieurs, susceptibles d'accélérer ou de ralentir le processus : nous avons évoqué plus haut des facteurs environnementaux, certes, mais aussi sociaux, voire psychologiques².

Si le vieillissement d'un organisme est alors considéré comme un phénomène *non constant*, c'est avant tout parce qu'il est soumis à de multiples influences liées à l'environnement – et ainsi, que son évolution n'est pas prévisible, qu'elle diffère d'un individu à l'autre.

Enfin, certains auteurs, pour mieux rendre compte de la *non-linéarité* du phénomène, proposent de découper le processus de vieillissement en plusieurs « phases », correspondant à différentes périodes de la vie. En général, il est notamment question d'une phase dite « de fin de vie », souvent associée à une accélération du phénomène. C'est le cas par exemple de Tricoire et Rera, qui proposent de modéliser le vieillissement en deux phases, dont la deuxième est notamment caractérisée par une augmentation drastique de la perméabilité intestinale³. Rappelons que leur modélisation mathématique du processus de vieillissement est susceptible d'être adaptée pour permettre de rendre compte d'un vieillissement en trois ou quatre phases – voire davantage.

On retrouve, en un sens, cette idée d'un « découpage » du processus de vieillissement en plusieurs « phases » distinctes dans l'article de Lehallier et al., qui préfèrent évoquer plusieurs « vagues » de modifications dans la composition du protéome plasmatique, séparées par des « crêtes » bien identifiées, à 34, 60 et 78 ans.

Dans les deux cas, l'hypothèse est que *tous* les représentants d'une espèce passent par *toutes* ces phases. Tout l'enjeu est alors de parvenir à identifier le ou les moment(s) de « transition » (sinon, la ou les « crête(s) ») marquant le passage de l'individu d'une phase à une autre et, notamment, le moment de son entrée dans une phase dite « de fin de vie ».

Une question demeure évidemment en suspens. Nous avons vu que de telles considérations reposaient sur l'examen minutieux des « horloges biologiques » que nous avons introduites précédemment ; aussi, peut-on / doit-on vraiment considérer le phénomène de vieillissement *lui-même* comme un processus non-constant, non-linéaire, non uniforme ? Ou bien n'est-ce qu'un biais supplémentaire, introduit par l'instrument de mesure utilisé pour le quantifier (par exemple, le choix de telle ou telle horloge, au niveau de tel ou tel fluide ou organe) qui, *lui*, repose bien sur l'existence de phénomènes non constants / non linéaires / non uniformes ?

¹ Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015), *op.cit.*, p.1195

² Voir *supra*.

³ Voir *supra*.

- (iii) Quelle place des facteurs non-biologiques du vieillissement ? Dans quelle mesure la biologie du vieillissement rend-elle compte du vieillissement « vécu » ?

Cette dernière question porte plus spécifiquement sur le vieillissement *humain*. Avec le temps, il est évident que le vieillissement *biologique* (*i.e.* la dégradation physique, physiologique de notre organisme) influence notre vieillissement *vécu*, et la *perception* que nous avons du phénomène. Cependant, la réciproque n'a rien d'évident : notre perception du vieillissement peut-elle influencer / moduler le vieillissement biologique ? Quant à la biologie du vieillissement : tient-elle compte de cet aspect « vécu » du vieillissement ?

Une fois encore, l'examen minutieux des « horloges biologiques » que nous venons de présenter peut nous aider à répondre à ces questions.

En effet, toutes ces « horloges » sont le reflet de la dimension *biologique*, voire *génétique* du vieillissement : en se focalisant sur tel ou tel aspect du phénomène, tel ou tel organe, tel ou tel mécanisme, elles permettent de rendre compte de la façon dont l'écoulement du temps marque, concrètement, le corps des individus. Nous avons vu qu'un tel « marquage » pouvait être génétiquement programmé (taux d'attrition des télomères et limite de Hayflick ; évolution liée à l'âge des profils de méthylation ; évolution en plusieurs « vagues » de la composition du protéome), mais qu'il pouvait aussi dépendre de telle ou telle composante de l'environnement ou du « milieu de vie » de l'individu.

Or, la notion d'« environnement » ou de « milieu de vie » est ici à comprendre en un sens très large : elle peut renvoyer à l'environnement physique ou géographique, mais aussi au mode de vie de l'individu, ou à des circonstances particulières. Par exemple :

- L'« horloge épigénétique » peut être influencée par différents facteurs environnementaux (comme la fumée de cigarette) mais aussi sociaux, voire psychologiques. Par exemple, une situation traumatisante pendant l'enfance (violences répétées, abus) sera susceptible de modifier le profil de méthylation des cellules d'un individu, sur le long terme.
- De même, l'« horloge télomérique » – en fait, plus spécifiquement, le taux d'attrition des télomères – peut être modifiée par des facteurs environnementaux, certes, ou par des différences de genre, mais aussi par un contexte social ou un mode de vie particuliers. Nous avons vu, en outre, que de tels facteurs pouvaient avoir un impact parfois extrêmement précoce dans la vie de l'individu : ainsi, un raccourcissement des télomères, chez un nouveau-né (considéré comme un signe de vieillissement précoce) pourra être associé à un niveau trop élevé de stress maternel, pendant la grossesse.

Ainsi, il semble que le vieillissement biologique, tel que mesuré / évalué / quantifié par de telles « horloges », reflète également, au moins en partie, notre vieillissement *vécu* : très concrètement, l'« âge biologique » indiqué par ces « horloges » est susceptible d'être modulé par divers éléments, que ceux-ci soient liés au *passé* de l'individu ou à ses conditions de vie *actuelles*.

De l'utilisation de ces « horloges », nous pouvons donc déduire que la biologie du vieillissement, loin d'ignorer la part de vieillissement *vécu*, en tient pleinement compte ; mieux encore, que les biologistes non seulement connaissent, mais aussi s'intéressent aux facteurs non biologiques susceptibles de l'influencer, de le moduler.

Conclusion

Dans cette section, nous avons montré la place centrale de la temporalité en biologie du vieillissement, dont nous pensons qu'elle est une caractéristique du domaine. Nous avons vu que celle-ci pouvait prendre plusieurs formes, mais qu'elle était également à l'origine de diverses contraintes pratiques, que nous avons explicitées.

Nous avons ensuite montré que la biologie du vieillissement pouvait proposer différents types d'« outils » ou d'« instruments » pour quantifier l'évolution du phénomène de vieillissement : « biomarqueurs du vieillissement » d'une part, « horloges biologiques » d'autre part. Nous avons explicité dans quelle mesure ceux-ci pouvaient permettre de répondre, au moins en partie, à un certain nombre de questions portant sur la nature même du processus de vieillissement. Plus spécifiquement :

- (i) « Biomarqueurs » et « horloges biologiques » peuvent permettre de proposer une redéfinition de la notion de vieillissement « normal », de l'opposer à un vieillissement dit « pathologique », mais aussi de distinguer un vieillissement qui serait « accéléré », « ralenti », ou encore « exceptionnel » ;
- (ii) De tels « instruments de mesure » permettent également de considérer le vieillissement comme un phénomène non constant, non uniforme, non linéaire : celui-ci dépend de nombreux paramètres et diffère notamment d'un individu à l'autre, d'une population de cellules à une autre, et selon les périodes de la vie ;
- (iii) Enfin, « biomarqueurs » et « horloges biologiques » montrent bien dans quelle mesure le vieillissement est un phénomène, certes biologique, mais influencé / modulé / impacté par *l'expérience de vie* de l'individu – concrètement donc, par un ensemble de facteurs qui dépasse de très loin la dimension biologique.

Nous proposons de conclure cette section en formulant quelques mises en garde inspirées des articles que nous avons analysés :

Premièrement (et ceci n'est pas spécifique à la biologie du vieillissement), prenons garde aux diverses extrapolations, parfois un peu hâtives, et en particulier au passage de l'animal à l'homme. La temporalité n'est pas la même pour une drosophile, pour une souris, ou pour un être humain ; plus spécifiquement, le processus de vieillissement peut être très différent selon que l'on s'intéresse à telle ou telle espèce. C'est un constat que formulent notamment Blackburn, Epel et Lin dans leur article de 2015 lorsqu'ils écrivent que « l'extrapolation des résultats obtenus à partir de systèmes modèles de laboratoire peut », selon leurs termes, « poser des problèmes. »¹

Deuxièmement, nous devons également veiller à ne pas revenir à une forme de téléologie, en voulant donner un *sens* à des phénomènes naturels qui en sont dépourvus. À nouveau, cette mise en garde n'est pas spécifique à la biologie du vieillissement ; cependant, elle y est peut-être plus essentielle que pour d'autres branches de la biologie contemporaine.

En particulier, peut-être le concept d'« horloge biologique » n'est-il finalement qu'hypothétique ? Peut-être n'y a-t-il aucune raison *biologique* de considérer que l'écoulement du temps puisse s'inscrire, plus ou moins *linéairement*, au sein de l'organisme ? En ce sens, Blackburn, Epel et Lin écrivent en 2015 :

*« En général, bien que dans les cellules de la plupart des tissus humains, les télomères raccourcissent tout au long de la vie humaine, l'idée d'une horloge mitotique qui tournerait en permanence est également trop simpliste. »*²

Contrairement aux deux précédentes, notre troisième mise en garde est bien spécifique à la biologie du vieillissement. En effet, il nous paraît impératif de constamment nous interroger comme suit : y a-t-il seulement un sens à parler *du* vieillissement ?

C'est en effet l'une des caractéristiques de la biologie (et de la biologie du vieillissement, en particulier) que de parler du vieillissement comme d'*un* phénomène unique, universel, commun à tous les représentants de toutes (ou de presque toutes) les espèces. Or, ce postulat de départ ne va pas nécessairement de soi. Au-delà des inégalités entre les individus, entre les populations de cellules constitutives d'un même organisme, et au cours de la vie d'un individu, peut-être n'est-il finalement pas justifié de parler *du* vieillissement pour désigner un phénomène qui, au fond, diffère très fortement d'une espèce à une autre. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point³.

¹ Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015), *op.cit.*, p.1195

² *Ibid.*, p.1194

³ Voir notamment *infra*, Partie III, section 1.3

Soulignons pour terminer que cette liste de caractéristiques de la biologie contemporaine du vieillissement est bien entendu non exhaustive ; elle nous a cependant permis de dépasser la simple énumération des postulats et des théories récurrents dans ce domaine, et d'examiner, non seulement le *contenu* (explicite et implicite) des discours véhiculés par la biologie du vieillissement, mais aussi leur *formulation*. Celle-ci sera au cœur du chapitre qui va suivre, qui portera plus spécifiquement sur les notions structurantes du domaine.

2 Quelques notions structurantes de la biologie du vieillissement

2.1 De l'utilisation d'images, de métaphores, de concepts flous en biologie

Rappelons que l'un des principaux objectifs de notre analyse de la biologie du vieillissement contemporaine était, suivant la terminologie introduite par Ludwik Fleck, de rendre compte du « style de pensée » dominant de ce domaine. Cet objectif nous a conduit, dans un premier temps, à mettre en évidence les principales théories du domaine et les hypothèses de travail à partir desquelles les chercheurs construisent leurs expériences et mettent au point leurs stratégies expérimentales. Dans un second temps, nous avons également identifié un certain nombre de traits caractéristiques de la biologie du vieillissement (une forme de pathologisation du vieillissement ; l'existence d'un parallèle entre vieillissement et cancer ; une appréhension particulière du corps ; l'importance de la temporalité).

Nous aurions dû alors rendre compte d'un troisième temps de notre recherche, qui nous aurait permis de mettre en évidence de « concepts-clés » du domaine. Or, il se trouve qu'au lieu de parvenir, comme nous l'espérons, à une liste plus ou moins exhaustive de concepts scientifiques rigoureusement définis, dont nous aurions pensé qu'ils structurent la recherche dans ce domaine, en réalité nous avons été confrontés à un éventail de « notions » relativement peu, sinon mal définies, pourtant abondamment employées par les chercheurs et visiblement *efficaces* pour décrire, analyser ou représenter tout ou partie du phénomène.

Parmi ces « notions », qu'il nous a semblé difficile de qualifier, sinon de regrouper sous un même qualificatif (ce sera précisément l'objet de cette partie), nous en avons sélectionné six, sur lesquelles nous allons nous focaliser. Il s'agit des notions suivantes : usure ; erreur ; maladaptation ; vieillissement intrinsèque ; fragilité ; compromis (ou plutôt son équivalent anglais : *tradeoff*). Celles-ci sont les notions auxquelles nous estimons avoir été le plus régulièrement confrontés au cours de notre revue de la littérature et/ou au cours des échanges (formels et informels) que nous avons eus avec des biologistes. Il est vraisemblable qu'il puisse exister d'autres notions récurrentes en biologie du vieillissement ; pourtant, nous pensons n'avoir omis aucune « notion-clé » du domaine, au sens où nous l'entendons (*i.e.* que nous allons préciser, dans les pages qui vont suivre).

Nous pensons donc que ces six notions, à elles seules, sont bien *représentatives* du « style de pensée » du domaine, et ce sous plusieurs aspects :

D'une part, il s'agit d'un éventail de notions relativement variées, c'est-à-dire plus concrètement d'origines et de natures diverses. Certaines sont issues de domaines connexes, parfois très liés à la biologie du vieillissement (c'est le cas de la *gérontologie*, dont est issue la notion de « fragilité »), parfois plus éloignés (c'est le cas de la *cybernétique*, sur laquelle repose la théorie de l'information, où

l'on retrouve la notion « d'erreur ») ; d'autres sont simplement tirées d'expressions ou de situations de la vie courante (la notion « d'usure » est un bon exemple) ; d'autres encore dérivent bien de certaines notions « clés » de la biologie mais ont été reprises, réinterprétées, retravaillées dans un autre contexte ou avec une autre perspective (nous verrons l'exemple de la notion de « maladaptation », qui dérive du concept « d'adaptation », très utilisé en biologie évolutionniste en particulier).

D'autre part, nous pensons que ces notions partagent certaines caractéristiques qui les rendent particulièrement pertinentes. Toutes ont en commun le fait qu'elles semblent constituer de véritables « outils de réflexion » pour penser le vieillissement en biologie : bien que peu ou mal définies, l'ensemble de ces notions donnent en effet l'impression d'être à la fois *opérationnelles*, *efficaces* et *fécondes* pour *dire quelque chose* du vieillissement. Si certaines sont vraisemblablement utilisées avant tout à l'oral (la notion de « maladaptation » par exemple), dans la majorité des cas, on les retrouve également dans la littérature scientifique publiée sur le sujet. Ainsi, sans être unanimement définies ni même uniformément perçues, et donc comprises et interprétées, ce sont toutes des notions sur lesquelles les biologistes semblent s'entendre, sinon se retrouver.

Ce double constat – à la fois celui d'une grande diversité et celui de l'existence de points communs qui rendent ces notions particulièrement intéressantes pour notre analyse – soulève de nombreuses questions :

- (1) Que faire de cet « éventail » de notions ? Comment peut-on les qualifier ? De quelle(s) nature(s) sont-elles ? Peut-on les regrouper sous un seul qualificatif ?
- (2) Que nous disent-elles de la biologie du vieillissement contemporaine ?
- (3) Pourquoi de telles notions, pourtant mal définies, sont-elles utilisées ? Quel est leur intérêt ?

Prenons pour commencer la seconde de ces questions : que nous disent de telles notions de la biologie du vieillissement contemporaine ? Sans rentrer dans une analyse poussée de chacune d'entre elles (analyse que nous proposerons dans les pages qui vont suivre), il nous semble que ces notions, prises comme un ensemble, nous *disent quelque chose* de la biologie du vieillissement contemporaine – et c'est ce *quelque chose* qu'il s'agit alors pour nous d'identifier. Nous pouvons être tentés de répondre de plusieurs manières.

D'une part, en nous concentrant sur le caractère flou, indéfini, des notions que nous venons de souligner, nous pouvons considérer la biologie du vieillissement comme une discipline jeune, toujours en voie de constitution, mais aussi de séparation d'avec d'autres disciplines connexes (gérontologie, gériatrie, d'autres branches de la biologie, etc.). Il est d'ailleurs parfaitement justifié de considérer que la biologie

du vieillissement est une discipline relativement jeune, puisqu'il est vrai que celle-ci ne s'est réellement constituée qu'à partir des années 1980. Ainsi, en 1989, Léonard Hayflick écrivait :

« *Le vieillissement a acquis depuis peu droit de cité en tant que domaine d'étude scientifique. Il y a vingt ans, la recherche fondamentale en gérontologie n'occupait que quelques dizaines de personnes, et ceux qui s'aventuraient dans ce champ d'investigation, associé pendant des siècles à la magie noire, n'inspiraient guère le respect dans les milieux scientifiques.* »¹

Nous pouvons même aller plus loin et considérer la biologie du vieillissement comme une discipline aux frontières encore perméables, forcée d'emprunter des notions à d'autres domaines (ou plus simplement, au langage ordinaire²) pour décrire des phénomènes pourtant fondamentaux.

Enfin, puisqu'elle semble reposer sur une série de concepts peu ou mal définis et pourtant efficaces/opérationnels, nous pourrions aller jusqu'à qualifier la biologie du vieillissement de domaine relativement peu, sinon mal structuré.

D'autre part et à l'inverse, nous pouvons choisir de nous concentrer sur le caractère *efficace, opérationnel et fécond* de ces notions, pour voir au contraire la biologie du vieillissement comme une branche dynamique de la biologie contemporaine.

Ainsi, une seconde vision, plus positive, est de considérer la biologie du vieillissement comme une discipline active, en voie d'élaboration, comme un exemple emblématique de la science *se faisant*. Or, il se trouve qu'en cherchant à qualifier ces notions tour à tour d'« images », de « métaphores », de « concepts-flous », nous verrons que de nombreux auteurs ont souligné la place et l'importance de tel(le)s images/métaphores/concepts pour l'avancée de la science.

Mais la thèse que nous allons étayer d'arguments dans les pages qui vont suivre est plus précise et plus explicite : nous pensons que ces notions ont bien *quelque chose à dire* de la biologie du vieillissement (et non d'un quelconque domaine en cours de constitution), et du vieillissement en tant qu'objet de recherche.

À ce stade de notre analyse cependant, il apparaît surtout essentiel de parvenir à répondre à la question (1) : de quoi parlons-nous ? Quel est exactement notre objet d'étude ? À quoi correspond cet éventail de « notions » ? Nous allons ainsi proposer une analyse conceptuelle de ces notions, considérées comme un tout, avant de considérer isolément chacune d'entre elles.

¹ Hayflick L. (1989) « La biologie du vieillissement humain ». *Impact : science et société*, 153, p.5-19.

² Sur la relation entre langage ordinaire et connaissance, voir en particulier les travaux de Sandra Laugier, qui s'inspire des travaux de L. Wittgenstein, J.L. Austin et S. Cavell : Laugier, S. (2013). *Why we need ordinary language philosophy*. University of Chicago Press.

Même pour les notions d'« usure » ou de « maladaptation », il semble que nous pouvons rapidement écarter l'hypothèse qu'il puisse s'agir de véritables *définitions* du vieillissement, pour plusieurs raisons : Premièrement, aucune de ces notions ne semble faire l'unanimité ; au contraire, toutes sont le reflet de désaccords, sinon de discussions ou de débats, entre biologistes. Par exemple, nous verrons que la notion d'« usure », bien qu'employée abondamment par l'écophysiologiste Fabienne Aujard, est au contraire, pour Hervé Tricoire, « non pertinente » pour appréhender le vieillissement biologique.

Deuxièmement, aucune ne semble réellement objective, sinon représentative du phénomène *dans son ensemble* : au mieux, ces notions permettent de mettre l'accent sur *un* aspect du phénomène, parmi d'autres. Par exemple, la notion de « maladaptation » est focalisée sur les manifestations du vieillissement qui impactent la relation que l'organisme entretient avec son environnement.

Ainsi, il nous paraît clair que de telles notions ne peuvent être considérées, ni comme des « définitions », ni même comme des « explications » du vieillissement du point de vue de la biologie. Mais alors, que sont-elles ? Nous nous proposons ici d'examiner plusieurs possibilités, correspondant aux pistes élaborées et aux réflexions développées depuis le début du XX^{ème} siècle par divers auteurs relevant de la philosophie, de la philosophie des sciences et de l'histoire des sciences (Walter Gallie, Gaston Bachelard et Henri Bergson au XX^{ème} siècle ; et plus récemment : Andrew Reynolds, Ilana Löwy). Même s'il s'agit d'auteurs très différents, dont les domaines de compétences et les centres d'intérêt sont extrêmement variés, tous ont en commun de figurer parmi les auteurs que nous avons rencontrés (et dont les réflexions nous ont semblé pertinentes) dans le cadre de nos recherches visant à clarifier le statut de ces « notions ».

Nous avons fait le choix de présenter les réflexions de ces auteurs, non dans l'ordre chronologique, mais plutôt en procédant de la plus éloignée à la plus proche de la conception que nous nous faisons nous-mêmes des dites notions. Nous procéderons ainsi par réfutations successives, pour tenter de parvenir, *in fine*, à un degré de description qui nous convienne et qui rende compte à la fois de la complexité et de la fécondité de cet éventail de notions.

2.1.1 Des « concepts essentiellement contestés » ?

Dans un article de 1956¹, Walter Gallie introduit la notion de « concept essentiellement contesté » pour regrouper sous un même qualificatif un ensemble de termes pour lesquels « il n'existe aucun usage clairement définissable ». Il écrit alors :

¹ Gallie W.B. (1956) « Essentially contested Concepts », *Proceedings of the Aristotelian Society*, vol. 56, p. 167-198. L'article a été traduit de l'anglais par Olivier Tinland : Gallie, W. B., & Tinland, O. (2014). Les concepts essentiellement contestés. *Philosophie*, (3), 9-33.

« Lorsque nous examinons les différents usages de ces termes et les arguments typiques dans lesquels ils figurent, nous constatons aussitôt qu'il n'existe aucun usage clairement définissable de tels concepts, susceptible d'être établi comme correct ou normal. »¹

À première vue donc, la notion de « concept essentiellement contesté » pourrait être pertinente pour qualifier les termes que nous avons identifiés, en particulier parce qu'elle met l'accent à la fois sur leur caractère indéfini, sinon indéfinissable, et sur l'existence de désaccords qui existent à leur sujet.

Dans ce même article, Gallie énumère les caractéristiques de tels concepts :

« Pour être essentiellement contesté [...] un concept doit posséder les quatre caractéristiques suivantes. (I) Il doit être appréciatif [appraisive] au sens où il désigne ou accrédite un type d'accomplissement [achievement] qui est valorisé [valued]. (II) Un tel accomplissement doit comporter une complexité interne, puisque toute sa valeur lui est attribuée en bloc [as a whole]. (III) Toute explication de sa valeur doit par conséquent inclure une référence aux contributions respectives de ses différentes composantes ou caractéristiques [...] (IV) L'accomplissement accrédité doit être tel qu'il admet des modifications considérables à la lumière de circonstances changeantes [...] [qui]ne sauraient être prescrites ni prédites à l'avance. »²

À ces quatre conditions, Gallie en ajoute immédiatement une cinquième :

« [...] il nous faut ajouter [...] (V) que chaque partie reconnaît que son propre usage de ce concept est contesté par les usages d'autres parties »³

Puis, plus loin dans son article, il énumère également deux conditions supplémentaires :

« Il est nécessaire d'ajouter deux conditions supplémentaires. Il s'agit (VI) de la dérivation de tout concept de ce type à partir d'un modèle original dont l'autorité est reconnue par tous les utilisateurs concurrents de ce concept, et (VII) de la probabilité ou plausibilité, au sens approprié de ces termes, de l'affirmation selon laquelle la concurrence continue pour la reconnaissance entre les utilisateurs rivaux du concept rend possible le maintien ou le développement de l'accomplissement du modèle original de manière optimale. »⁴

À première vue, en passant rapidement en revue chacune de ces sept caractéristiques, il semble que certaines d'entre elles pourraient effectivement s'appliquer à notre éventail de notions. En particulier, nous nous retrouvons dans le constat et la reconnaissance d'une « complexité interne », qui est précisément une caractéristique du vieillissement lorsqu'il est envisagé « dans son ensemble [as a

¹ *Op. cit.*, p.10 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.13

³ *Ibid.*, p.13

⁴ *Ibid.*, p.19

whole] » (condition (II)). Toujours à première vue, la condition (III) peut également sembler pertinente, puisque la compréhension d'un phénomène tel que le vieillissement passe nécessairement par un examen des « contributions respectives de ses composantes ou caractéristiques ».

Cependant, il apparaît très vite que les notions que nous avons relevées, qui sont utilisées pour décrire, appréhender, comprendre ou analyser le vieillissement, ne sont nullement « appréciatives » et ne valorisent aucun « accomplissement » (condition (I)). Il est donc délicat, voire impossible, d'évoquer l'existence de « modifications considérables à la lumière de circonstances changeantes » (condition (IV)). Plus encore, l'idée « que chaque partie [puisse] reconnaître[re] que son propre usage de ce concept [soit] contesté par les usages d'autres parties » (condition (V)) est contraire à la démarche scientifique, qui recherche toujours une certaine forme d'objectivité.

Nous laissons délibérément de côté les conditions (VI) et (VII), qui s'interrogent sur la valeur de telles notions dans le cadre dans lequel elles sont employées. La question est pertinente, mais il faudrait la reformuler pour la faire correspondre au contexte de notre réflexion.

Ainsi, la notion de « concept essentiellement contesté » est-elle pertinente pour qualifier nos différentes notions ? Il semble que non. Car en réalité, les « concepts essentiellement contestés » dont parle Gallie permettent de faire référence à quelque chose de plus précis et de finalement très différent. Ceux-ci sont d'ailleurs issus de domaines bien identifiés (esthétique, philosophie politique, philosophie de l'histoire, philosophie de la religion), étrangers au contexte de la recherche scientifique. Tel que l'écrit Gallie :

« Les concepts que je me propose d'examiner concernent un certain nombre d'activités humaines organisées ou semi-organisées ; pour le dire dans des termes académiques, ils relèvent de l'esthétique, de la philosophie politique, de la philosophie de l'histoire ainsi que de la philosophie de la religion »¹

Gallie lui-même écarte explicitement de son analyse, non pas les concepts mais *a minima* les théories scientifiques :

« La compétition entre des hypothèses scientifiques donne satisfaction essentiellement parce qu'il existe des méthodes ou des principes généraux et reconnus pour départager des hypothèses rivales, bien que ces méthodes ou principes ne puissent faire l'objet d'une formalisation complète ou d'un accord définitif. Mais le cas des concepts essentiellement contestés est totalement différent : aucun d'entre eux, en raison de sa nature propre, ne succombe jamais – comme c'est finalement le cas de la plupart des théories scientifiques – à une défaite réelle ou judiciaire. »²

¹ *Ibid.*, p.10 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.18 (nous soulignons)

Ainsi, bien qu'au sujet de notre éventail de notions nous ne partagions pas complètement la vision de Gallie, selon laquelle il existe nécessairement et systématiquement, en sciences, « des méthodes ou des principes généraux et reconnus pour départager des hypothèses rivales », il est évident que les théories (et, dans une moindre mesure, les concepts) que l'on qualifie aujourd'hui de « scientifiques » ne peuvent reposer sur une « essentielle contestation » de l'ordre de celle que décrit Gallie.

En outre, même en supposant que cette notion de « concept essentiellement contesté » puisse s'appliquer à notre analyse, l'employer telle quelle reviendrait à omettre un point essentiel. En effet, il n'est jamais vraiment question, pour les notions qui nous intéressent, d'une « essentielle contestation », c'est-à-dire d'un essentiel *débat* entre plusieurs visions ou plusieurs définitions du même concept. Pour le dire différemment et peut-être plus clairement, contrairement aux « concepts essentiellement contestés » de Gallie, ce n'est pas l'existence d'une « contestation » qui rend nos différentes notions si particulièrement intéressantes.

Car ce qui les caractérise, c'est bien davantage leur *absence* de définition et parfois même l'absence de *tentative* de définition, à l'écrit et/ou à l'oral. Usure, maladaptation, erreur, fragilité, vieillissement intrinsèque, compromis : toutes ont en commun d'être (plus ou moins abondamment) employées, utilisées, que ce soit à l'écrit et/ou à l'oral, sans qu'il ne soit jamais *possible* de les définir avec précision, et parfois sans que les biologistes aient simplement *tenté* d'en proposer une définition¹.

2.1.2 Des images ?

Puisque la notion de « concept essentiellement contesté » ne semble pas pertinente pour notre analyse, nous nous proposons d'explorer une autre possibilité, qui est celle de considérer notre éventail de notions comme autant d'« illustrations » ou d'« images » du vieillissement.

En effet, l'utilisation de notions comme celles d'« usure » ou de « maladaptation » pourrait être un moyen (plus ou moins explicite) de *décrire* le vieillissement soit, dans le premier cas, en se focalisant sur l'aspect purement physique – ici, en le comparant à l'« usure » d'outils, de bâtiments, ou simplement d'objets du quotidien ; soit, dans le second cas, en se concentrant davantage sur l'aspect psychologique et social. Il s'agirait alors de faire écho à ce processus de désengagement progressif, à cette forme de retrait de certains individus âgés d'une société toujours en mouvement – un retrait qui serait, il est vrai, susceptible de résulter en une forme d'« inadaptation ».

¹ Cette dernière remarque est à réévaluer pour chacune de ces notions. Par exemple, plusieurs articles ont eu pour objet de proposer une ou plusieurs définitions de la notion de « fragilité » : dans ce cas, nous soulignons à la fois l'impossibilité de proposer une définition claire et unanime du concept de « fragilité » en biologie, mais surtout le fait que c'est précisément cette impossibilité qui le rend particulièrement opérant.

Or, la notion d'« image » et, plus particulièrement, son utilisation dans l'élaboration de la connaissance scientifique, ont été investies et travaillées par plusieurs auteurs. Déjà, dans son *Traité de l'Âme*, Aristote constatait que « l'âme ne pense pas sans image »¹. Depuis la fin du XIX^{ème} et le début du XX^{ème} siècles, les philosophes Pierre Duhem², Émile Meyerson³, Ernst Cassirer⁴ – et plus récemment Michel Bitbol⁵ ou encore Jean Leroux⁶ – se sont notamment intéressés à cette question⁷. Pour notre part, parce que ce sont leurs travaux qui ont vraisemblablement le plus enrichi notre réflexion et nourri notre analyse, ce sont principalement les philosophes Henri Bergson (1859-1941) et Gaston Bachelard (1884-1962) que nous allons convoquer⁸.

À première vue, Bergson et Bachelard développent deux conceptions plutôt antagonistes de l'« image » et de son rapport à l'élaboration de la connaissance. C'est un point que souligne notamment François Ide dans un article de 2008 intitulé « La question de l'image chez Bachelard et Bergson : problèmes et enjeux »⁹ ; mais pour Ide, il est clair que ces deux conceptions présentent néanmoins des points de convergence. Nous reprendrons ici quelques-uns des éléments soulevés par cet auteur. Dans le cadre de notre analyse cependant, nous aurons surtout à cœur de montrer en quoi ces deux conceptions, bien que distinctes, sont susceptibles de nourrir notre réflexion et d'éclairer notre compréhension de la nature de l'éventail de notions qui nous intéresse.

Pour respecter l'ordre chronologique, nous aborderons en premier lieu la philosophie de Bergson.

Avant toute autre chose, notons que Bergson prend soin de distinguer l'« image » de la « représentation » : alors que l'image nous place au plus près du réel, la représentation, parce qu'elle « creuse un écart entre ce qui est représenté et ce qui représente »¹⁰ risque plutôt de nous en éloigner. Or, pour Bergson, contrairement à la représentation, l'image est un moyen d'appréhender, d'approcher le réel, dans l'instant ; elle est une conséquence de la perception individuelle de la réalité par les sens,

¹ Aristote. *De l'âme*. Traduction inédite, présentation, notes et bibliographie par Richard Bodéüs, Paris : GF, 1993. III, 15

² Duhem s'intéresse davantage à la « représentation scientifique » qu'à la notion d'« image ». Voir Duhem, P. (1906). *La théorie physique. Son objet, sa structure*. ENS éditions, 2016.

³ Meyerson, É. (1907) *Identité et réalité*. Paris : Vrin, 1951.

⁴ Cassirer, E. (1929) *La philosophie des formes symboliques III*, traduction française de Claude Fronty, Paris : Editions de Minuit, 1972

⁵ Bitbol, M. (2010) *De l'intérieur du monde*, Paris, Flammarion.

⁶ Leroux, J. (1998). Les «Théories de L'image» De Helmholtz et de Hertz et les Motifs de Carnap Dans L'aufbau. In *The Paideia Archive: Twentieth World Congress of Philosophy* (Vol. 37, pp. 148-154).

⁷ Voir également : Bordron, J.-F. (2011) « Une science sans image est-elle possible ? », Actes Sémiotiques [En ligne], 114, 2011, URL : <https://www.unilim.fr/actes-semiotiques/2772>. Consulté le 22/09/2021.

⁸ Soulignons / rappelons ici que, d'une part, nous ne sommes pas spécialistes de la pensée de ces deux auteurs et, d'autre part, que notre objectif n'est pas de commenter leurs philosophies respectives, mais bien de comprendre la nature de ces différentes « notions ». Ainsi, comme indiqué en introduction, nous ferons alternativement référence, soit directement à l'œuvre de Gaston Bachelard et d'Henri Bergson, soit à des éléments de littérature secondaire qui nous aurons semblé pertinents et nous aurons permis, eux aussi d'alimenter notre réflexion.

⁹ Ide, F. (2008). La question de l'image chez Bachelard et Bergson : problèmes et enjeux. *Bachelard et Bergson : continuité et discontinuité*. Paris: PUF.

¹⁰ *Ibid.*, p.259

de l'ordre de l'« intuition » philosophique. Dans son ouvrage de 1896 intitulé *Matière et Mémoire*, il écrit en effet :

« J'appelle matière l'ensemble des images, et perception de la matière ces mêmes images, rapportées à l'action possible d'une certaine image déterminée, mon corps »¹

Ainsi, comme le résume François Ide :

« Pour Bergson [...] l'image est avant tout un moyen, notamment à travers la notion de « perception pure » développée dans *Matière et mémoire*, d'appréhender le réel pour le transformer ou en tout cas y moduler la fin et les moyens de notre action sur les choses. [...] Bergson y voit une instance d'homogénéisation du réel : désormais toutes les réalités qui m'apparaissent au travers de mes sens doivent être rassemblées sous la dénomination commune d'images. »²

C'est ce processus de « transformation », d'« homogénéisation » ou de « condensation » du réel qui conduit à la création d'images – images qui traduisent autant qu'elles condensent notre compréhension des réalités du monde.

À première vue, l'importance accordée à cette dimension *individuelle* et *perceptive* éloigne immédiatement notre éventail de notions de la conception bergsonienne de l'image. Mais poursuivons notre analyse.

En réalité, il semble que l'on puisse distinguer deux catégories différentes d'images chez Bergson. Ici, nous reprenons l'hypothèse que défend Jean-François Bordron, dans un article de 2011 intitulé « Bergson et les images : L'iconicité de la pensée dans « Le possible et le réel » »³. D'après Bordron, il est certain que l'on trouve dans la philosophie bergsonienne un *premier* type d'image, qui fait partie intégrante de la théorie de la perception développée par l'auteur : ce sont les « images » que nous évoquions précédemment, celles qui résultent d'un processus d'homogénéisation et de condensation du réel par l'esprit de l'individu qui le perçoit. Et en effet, ces « images »-ci relèvent davantage de l'intuition philosophique ; elles sont aussi strictement individuelles puisque non destinées à être partagées.

Cependant, dans son « Introduction à la métaphysique », Bergson lui-même annonce qu'il va laisser de côté cette première catégorie d'image pour introduire et analyser des images d'un *second* type. Il écrit :

¹ Bergson, H. (1896). *Matière et Mémoire*, Paris : PUF, «Quadrige », p.31

² *Ibid.*, p.258-259 (nous soulignons)

³ Bordron, J.-F. (2011). Bergson et les images : L'iconicité de la pensée dans « Le possible et le réel ». Dans : J. Bordron, *L'iconicité et ses images: Études sémiotiques* (pp. 101-120). Paris: PUF.

« Les images dont il est question ici sont celles qui peuvent se présenter à l'esprit du philosophe quand il veut exposer sa pensée à autrui. Nous laissons de côté l'image, voisine de l'intuition, dont le philosophe peut avoir besoin pour lui-même, et qui reste souvent inexprimée. »¹

Cette seconde catégorie d'images regroupe ainsi des « images expressives », qui servent à l'inverse à transmettre, à communiquer quelque chose. Plusieurs points sont ici à souligner :

Premièrement, dans cette même « Introduction à la métaphysique », Bergson souligne l'importance qu'il y a à recourir à une *multiplicité* d'images (de ce second type) pour rendre fidèlement compte de la réalité :

« En choisissant des images aussi disparates que possible, on empêchera l'une quelconque d'entre elles d'usurper la place de l'intuition qu'elle est chargée d'appeler, puisqu'elle serait alors chassée tout de suite par ses rivales. On remarquera donc que l'image unique, celle qui est au centre d'une philosophie, ou presque au centre puisqu'à la périphérie immédiate de l'intuition, est, quant à l'expression, dans une situation opposée à celles des images multiples. L'une est à peine exprimable, les autres au contraire semblent exprimer par excès, si bien qu'il est nécessaire de les faire se neutraliser, ou du moins se corriger, les unes les autres. »²

Nous voyons bien que ces images sont ainsi à considérer comme autant de perspectives *différentes* sur le réel, et que l'une ne peut jamais suffire à remplacer toutes les unes ; au contraire, elles se complètent et se corrigent mutuellement pour s'approcher au plus près de la réalité. C'est d'ailleurs ce qui les distingue le plus évidemment des images bergsoniennes relevant de la première catégorie. Comme le souligne Bordron :

« L'image dont le philosophe a besoin, celle qui est au plus près de son intuition, semble devoir rester unique ; l'image expressive est au contraire multiple, non par accident mais par nécessité d'adéquation avec son propos. »³

Deuxièmement, toujours à partir de la citation précédente, nous voyons également se dessiner les limites de l'utilisation de telles images, qui n'expriment jamais que « *par excès* » et qui doivent donc « *se neutraliser, ou du moins se corriger* » mutuellement. Ces images sont ainsi autant de points de départ ou d'outils, qui *disent quelque chose* de la réalité, mais qu'il faut toujours envisager dans leur ensemble et éventuellement parvenir à dépasser.

Or nous voyons bien qu'une telle conception de l'image n'est pas en adéquation avec notre éventail de notions, en particulier parce qu'elle ne permet pas de rendre compte de leur fécondité individuelle : en

¹ Bergson H. (1934) *La pensée et le mouvant*, Paris : PUF « Quadrige », p. 186, n. 1.(nous soulignons)

² « Introduction à la métaphysique », in *La pensée et le mouvant*, Paris, PUF, p. 185-186.)

³ Bordron, J.-F., *op.cit.* (nous soulignons)

effet, en ce qui nous concerne, *chacune* de ces « notions » est un outil *en soi*, porteur d'une certaine complexité qui la rend particulièrement efficace et pertinente. Il ne s'agit donc jamais de les écarter ou de les corriger, mais plutôt de parvenir à les investir pleinement, dans toute leur puissance d'analyse du phénomène.

Considérons à présent la compréhension bachelardienne de l'image.

D'après François Ide, celle-ci est à première vue très différente de la conception de l'image développée par Bergson, et ce en particulier parce qu'elle se déploie selon deux dimensions – ou plutôt, tel qu'il l'exprime, « selon deux pôles » : un pôle épistémologique et un pôle poétique.

Dans le domaine épistémologique, la vision de Bachelard est très critique puisque la notion d'« image » est utilisée pour désigner des représentations simples et naïves de phénomènes complexes. Elle est donc un « obstacle épistémologique », qu'il est nécessaire de dépasser pour pouvoir appréhender toute la complexité du réel¹. Par exemple, dans son œuvre posthume intitulée *Fragments d'une poétique du feu*, Bachelard écrit :

« On n'imagine pas les idées. Bien plus, quand on travaille dans un champ d'idées, il faut chasser les images. Inventer dans l'ordre des idées et imaginer des images sont des exploits psychologiques très différents »²

Ainsi pour Bachelard :

« L'image est ce qu'il faut dépasser, c'est un obstacle épistémologique en ce sens qu'elle représente simplement et naïvement, c'est-à-dire faussetment, des phénomènes complexes. »³

Cette conception fait partiellement écho à la seconde catégorie d'images bergsoniennes que nous venons d'évoquer. Mais alors que pour Bergson, la multiplication des images devait permettre de les « corriger », de « neutraliser » les unes en les confrontant avec les autres, pour Bachelard au contraire, l'utilisation d'images pour accéder à la connaissance ne peut être que temporaire, transitoire, car essentiellement insuffisante. Pour cet auteur en effet, il est toujours impératif d'aller *au-delà*, de « dépasser » la représentation simple et naïve que propose l'image pour appréhender le réel dans toute sa complexité. Alors que l'image bergsonienne péchait par excès, l'image pour Bachelard ne dit *pas assez*, ou *pas assez bien*. Pour cet auteur, donc :

« L'image est à proscrire si l'on veut étudier la véritable manifestation du réel. »⁴

¹ Voir principalement : Bachelard, G. (1938). *La formation de l'esprit scientifique : contribution à une psychanalyse de la connaissance*. Paris : Vrin, 1993.

² Bachelard, G. (1988) *Fragments d'une poétique du feu*, Paris : PUF, p. 32.

³ Ide, F. (2008), *op.cit.*, p.260 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.260

Cette conception de l'image nous place à nouveau à l'opposé des caractéristiques communes aux différentes notions que nous avons identifiées. Nous pouvons lui adresser les mêmes reproches que précédemment : de façon similaire, elle ne semble pas pouvoir rendre compte de la *complexité* et de la *fécondité* de chacune de nos « images » (si tant est qu'elles puissent être considérées comme telles) de la biologie du vieillissement, prise individuellement. Car nous avons vu qu'*a priori*, celles-ci sont loin d'être des « obstacles » à la connaissance, bien au contraire : ce sont de véritables outils pour la réflexion et la compréhension de ce phénomène complexe.

Ainsi, il nous semble que cette première compréhension bachelardienne de l'image ne nous permet pas d'avancer réellement dans notre analyse.

Cependant, sur le plan poétique, la conception de l'image que développe Bachelard est toute autre. Pour cet auteur, rappelons-le, « inventer dans l'ordre des idées et imaginer des images sont des exploits psychologiques très différents »¹. Ainsi, dans son introduction à *La poétique de l'espace*, Bachelard explique comment le philosophe doit savoir « oublier son savoir » pour accéder au domaine de l'imagination poétique :

« Un philosophe qui a formé toute sa pensée en s'attachant aux thèmes fondamentaux de la philosophie des sciences, qui a suivi, aussi nettement qu'il a pu, l'axe du rationalisme actif, l'axe du rationalisme croissant de la science contemporaine, doit oublier son savoir, rompre avec toutes ses habitudes de recherches philosophiques s'il veut étudier les problèmes posés par l'imagination poétique [...] Il faut être présent, présent à l'image dans la minute de l'image : s'il y a une philosophie de la poésie, cette philosophie doit naître et renaître à l'occasion d'un vers dominant, dans l'adhésion totale à une image isolée, très précisément dans l'extase même de la nouveauté d'image [...] La notion de principe, la notion de « base » serait ici ruineuse. Elle bloquerait l'essentielle actualité, l'essentielle nouveauté psychique du poème »²

Ainsi, comme le décrit très bien François Ide :

« Pour ce qui est de la poétique, l'image possède chez Bachelard une toute autre fonction ; Il faut savoir ici s'abandonner à l'expérience première, pure et naïve de l'image poétique pour autant que l'on sache en appréhender le rythme et la pulsation, ce sens particulier de la métaphore cher à Bachelard. »³

Il est intéressant de constater que nous retrouvons ici la dimension « naïve » (car « pure », parce que « première ») de l'image, qui n'est alors plus perçue comme un défaut : au contraire, il est ici justifié de

¹ Bachelard, G. (1988), *op.cit.*, p. 32.

² Bachelard, G. (1957) *La poétique de l'espace*, Paris : PUF, « Quadrige », 8e édition, 2001, p. 1 (nous soulignons)

³ Ide, F. (2008), *op.cit.*, p.260 (nous soulignons)

« s'abandonner à l'expérience première [...] de l'image poétique ». Cette conception de l'image relève donc plutôt de l'ordre de l'intuition et pourrait peut-être à nouveau être rapprochée de certains aspects de la compréhension de l'image développée par Bergson.

Au passage, notons que plusieurs auteurs, dont François Ide, soulignent également l'importance du caractère métaphorique de l'image bachelardienne, un aspect sur lequel nous reviendrons plus loin dans notre analyse.

Mais il nous semble que le point le plus intéressant ici est la distinction que Bachelard établit explicitement entre l'« imagination reproductrice » et l'« imagination créatrice »¹. Pour Bachelard en effet, alors que l'« imagination reproductrice » ne fait que reprendre et réassembler des « fragments du réel perçu » ou des « souvenirs de réel vécu »², l'imagination créatrice a au contraire « la faculté de déformer les images fournies par la perception » et « la faculté de nous libérer des images premières »³. Ainsi, sur le plan poétique, l'image bachelardienne, si elle peut être caractérisée par une certaine « naïveté », l'est également par son « imprévisible nouveauté » et sa « communicabilité »⁴ - deux aspects très certainement mélioratifs et qui la rendent créative et féconde. C'est donc peut-être davantage en ce sens que nos différentes « notions » de la biologie du vieillissement peuvent être assimilées à des « images ».

Revenons une dernière fois à l'analyse de François Ide, dont la conclusion se révèle particulièrement intéressante pour notre réflexion. À la fin de son article, celui-ci oppose les conceptions des deux philosophes de la façon suivante :

« Pour Bergson, l'image est une condition de possibilité essentielle de notre rapport au réel. Une forme pure de l'immanence. Pour Bachelard, l'image est toujours une forme impure qu'il faut dépasser pour parvenir à une connaissance rationnelle et scientifique où alors l'image est quelque chose qu'il faut travailler pour en extraire la quintessence poétique en une difficile alchimie. »⁵

En définitive, nous voyons bien que ni la conception de l'image que propose Bergson, ni celle de Bachelard, ne suffisent à rendre compte de façon satisfaisante du rôle et de l'importance de nos différentes « notions ». Deux options s'ouvrent alors à nous :

¹ Bachelard, G. (1942) *L'eau et les rêves*. Paris : Le livre de poche, 1993, p.210. Voir aussi la « Préface pour deux livres » qui inaugure *La terre et les rêveries de la volonté* : Bachelard, G. (1948), *La terre et les rêveries de la volonté*, Paris : Librairie José Corti, 2004, p.7-21

² Bachelard, G. (1948), *op.cit.*

³ Bachelard, G. (1943), *L'air et les songes*. Paris : Le livre de poche, 2001, p.5

⁴ *Ibid.*, p.265

⁵ *Ibid.*, p.261 (nous soulignons)

D'une part, nous pouvons considérer que notre éventail de « notions » de la biologie du vieillissement peut être effectivement appréhendé comme une série d'« images », en combinant les points de vue des deux philosophes. Nous n'avons certes pas affaire à des « formes pures de l'immanence », comme celles de la philosophie de Bergson, mais il est vrai que les multiplier permet d'avancer dans notre compréhension de la complexité du réel. Il ne s'agit pas non plus de « forme[s] impure[s] qu'il faut dépasser » mais la vision poétique de Bachelard n'en demeure pas moins intéressante : car peut-être le recours à de telles notions permet-il de « s'abandonner » à la force de l'imagination pour appréhender ce phénomène infiniment complexe qu'est le vieillissement ? Par exemple, peut-être qu'envisager, ne serait-ce qu'un instant, le vieillissement d'un tissu, d'une cellule, d'un organe, comme associé à une « erreur » (ou à une accumulation d'« erreurs ») de l'organisme peut-il permettre d'ouvrir de nouvelles perspectives, d'envisager de nouvelles pistes de recherche, ou de nouvelles façons d'appréhender le vieillissement ? Et peut-être que la recherche en biologie du vieillissement, s'il s'avère qu'elle repose (au moins en partie) sur l'utilisation d'images, a précisément pour effet de les « travailler pour en extraire la quintessence » - même s'il ne s'agit évidemment pas de « quintessence poétique » ?

D'autre part, et c'est l'attitude que nous allons adopter ici, nous pouvons plus simplement reconnaître que la notion d'« image » (d'après les arguments avancés précédemment) n'est pas suffisamment satisfaisante pour qualifier ces « notions-clés » de la biologie du vieillissement.

En effet, si l'assimilation de ces notions à des « images » n'est probablement pas à mettre définitivement de côté, il nous semble que c'est davantage l'une des *propriétés* de ces « images » - à savoir, leur caractère métaphorique, déjà évoqué précédemment - qui les rend particulièrement fécondes, utiles et opérationnelles. Ceci est peut-être particulièrement évident dans le cas des notions d'« usure », de « maladaptation », ou encore d'« erreur », qui reposent bien sur une modification de sens par substitution analogique.

À ce stade de notre réflexion donc, nous proposons d'explorer une troisième hypothèse, selon laquelle ces « notions-clés » de la biologie du vieillissement appartiendraient en réalité à une certaine catégorie d'images que propose l'analyse littéraire : les métaphores.

2.1.3 Des métaphores ?

En effet, une troisième possibilité est peut-être d'envisager notre éventail de « notions-clés » de la biologie du vieillissement comme une collection de « métaphores » permettant de décrire, d'appréhender, d'étudier ou d'analyser le vieillissement.

D'après le dictionnaire *Le Robert*, on appelle « métaphore » le procédé de langage qui consiste en une modification de sens (par l'emploi d'un terme concret pour exprimer une notion dans un contexte abstrait) par substitution analogique. Or, nous pensons qu'il peut être justifié d'envisager, au moins temporairement, qu'il puisse s'agir de « métaphores » du vieillissement, pour au moins deux raisons : La première et la plus évidente, tient à ce que nous avons nous-mêmes été interpellés par le caractère métaphorique d'au moins une partie de ces notions. Il est clair, en effet, que les notions d'« usure », d'« erreur » ou de « fragilité » (par exemple) n'ont pas pour objectif de rendre compte *littéralement* du processus de vieillissement. Le vieillissement n'est ni *littéralement*, ni *objectivement* un phénomène d'usure, mais on peut le penser comme tel pour l'analyser ; il n'est pas causé par une accumulation d'*erreurs* proprement dites, mais cette notion est un modèle pour comprendre, entre autres, ce qu'il advient aux échelles moléculaires et cellulaires ; enfin, une personne âgée n'est pas *littéralement* « fragile », mais la notion de « fragilité » est intéressante et nourrit la réflexion pour plusieurs raisons, en particulier parce qu'elle permet de rendre compte d'un certain degré de vulnérabilité.

La seconde raison est que l'utilisation de métaphores par les scientifiques en général, et par les biologistes en particulier, a été repérée et examinée par divers auteurs, en philosophie des sciences : la plupart du temps, ces auteurs (sur lesquels nous allons désormais nous appuyer) soulignent combien l'utilisation de métaphores est *intéressante* mais surtout *utile*, c'est-à-dire *efficace* et *productive* pour l'avancée de la science. Or, rappelons que le point commun à toutes les notions que nous avons identifiées (et ce qui permettait de justifier que l'on puisse envisager de les regrouper sous un unique qualificatif) était précisément leur *intérêt*, leur *fécondité* pour la recherche. Pourquoi donc ne pas explorer cette piste qui semble fructueuse ?

Pour cela, nous pouvons par exemple faire référence aux travaux d'Evelyn Fox Keller, qui a analysé en détails l'importance des métaphores dans le contexte de la génétique du XX^{ème} siècle, en particulier autour des notions de « gène » et d'« information génétique »¹.

Keller introduit son propos en soulignant la dimension performative de certains types de langage. Ceci n'a rien de nouveau : avant elle, d'autres auteurs ont déjà souligné combien le langage, dont la fonction initiale est simplement de *dire* ou de *décrire* quelque chose, peut dans certains cas être performatif², c'est-à-dire « réaliser un acte par le fait même de son énonciation »³ :

¹ Voir en particulier : Keller, E. F. (1995). *Refiguring life: Metaphors of twentieth-century biology*. Columbia University Press. Il s'agit de l'ouvrage sur lequel nous allons nous appuyer.

² Sur la performativité du langage, voir notamment : Austin, J. L. (1975). *How to do things with words*. Oxford university press.

³ Selon la définition du *Dictionnaire général des sciences humaines* (sous la direction de Georges Thinès et Agnès Lempereur), Éditions Universitaires, Paris, 1975

« La fonction du langage n'est pas toujours ou seulement descriptive ; elle est parfois performative, d'où le terme de « speech-act ». »¹

Mais Keller va plus loin : pour elle en effet, *tout* langage comporte une dimension performative :

« Depuis Austin, le caractère performatif du langage a été étendu par les philosophes et les théoriciens de la littérature bien au-delà du domaine du « speech-act ». En accord avec ces développements, je partirai du principe que tout langage est performatif et donc que tout langage, même le langage scientifique, peut et doit être soumis au critère de l'efficacité. »²

L'exemple sur lequel Keller s'appuie est celui de la génétique du XXème siècle, qui repose en particulier sur les notions de « gène » et d'« activité » d'un gène. Le point essentiel pour nous ici est le suivant : à plusieurs reprises, Keller insiste sur l'*efficacité* et la *productivité* de ces notions ou « métaphores », comme en témoigne par exemple la citation suivante :

« Le « discours sur l'action des gènes » - un discours qui était, pour la génétique, indéniablement productif. Il permettait aux généticiens de poursuivre leur travail sans s'inquiéter du manque d'information sur la nature de cette action – dans une mesure considérable, il a même occulté la nécessité de cette information. »³

Nous voyons ici que la notion d'« activité » (ou d'« action ») des gènes, sans être clairement définie ni même comprise, et peut-être précisément parce qu'elle n'est ni clairement définie ni parfaitement comprise, permet de recouvrir et de rendre compte d'une réalité complexe. Elle est donc un « outil », un « moyen » efficace pour les généticiens en ce qu'elle leur offre de poursuivre leurs recherches *en dépit de ce manque de clarté et d'information*.

Par ailleurs, Keller montre ensuite que de telles « métaphores » ont des conséquences directes sur l'avancée de la science, et ce sur plusieurs plans. D'une part, elles influencent, structurent et façonnent la science *en train de se faire*, aussi bien dans la formulation des théories sous-jacentes et des hypothèses de travail, que dans la mise au point de stratégies expérimentales. En s'appuyant à nouveau sur l'exemple de la notion d'« activité » d'un gène, elle écrit :

« Un tel lexique aura contribué à définir l'approche que [les biologistes] ont finalement choisi d'adopter : il aura permis de déterminer les questions qu'il était légitime de poser, les organismes qu'il était intéressant d'étudier, les expériences qu'il était pertinent de mener, et les explications qui pouvaient ou non être acceptées. »⁴

¹ *Op. cit.*, Préface

² *Ibid.*, Préface, p.X-XI (nous soulignons)

³ *Ibid.*, p.10 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.11 (nous soulignons)

D'autre part, ces métaphores ont évidemment une influence directe sur la façon dont nous *percevons* la réalité :

"Si, comme je l'ai soutenu, la façon dont nous parlons des objets d'étude scientifiques n'est pas simplement déterminée par les preuves empiriques, mais influence activement le type de preuves que nous recherchons (et donc que nous avons le plus de chances de trouver) – alors, nous devons prendre en compte d'autres facteurs si nous voulons comprendre la puissance et la persistance du discours sur l'action des gènes. »¹

Mais si la notion de « métaphore » telle que développée par Keller est incontestablement intéressante pour notre étude, nous souhaitons ici investir plus particulièrement les travaux d'Andrew Reynolds, qui prolongent et enrichissent son analyse. Reynolds va en effet plus loin, nous semble-t-il, dans la *caractérisation* des métaphores utilisées en sciences, mais aussi dans la *compréhension* de leur usage par les sciences en général (*i.e.* comprendre ce que l'utilisation abondante de métaphores en sciences veut dire).

Nous proposons de nous appuyer tout particulièrement (bien que pas exclusivement) sur son récent ouvrage intitulé *The Third Lens*, publié en 2018², dans lequel Andrew Reynolds examine le rôle et l'importance des métaphores dans la biologie cellulaire du XXème siècle, avant d'étendre son analyse à la question des métaphores en sciences *en général*.

Avant toute chose, notons qu'à la suite d'Evelyn Fox Keller, Andrew Reynolds souligne que l'usage de métaphores en sciences en général, et en biologie cellulaire en particulier, est intimement lié au contexte de la science *se faisant*, c'est-à-dire au cadre de théories et d'expériences scientifiques en cours d'élaboration :

« Je suppose que l'affirmation selon laquelle les métaphores sont toujours, en fin de compte, remplaçables par le langage littéral n'est plausible que tant que nous pensons à la science comme à un produit fini et non à la science en train de se faire. »³

Dans ce contexte, Andrew Reynolds souligne l'importance pour les chercheurs d'avoir recours à plusieurs, et même à une *multiplicité* de métaphores, comme à autant de perspectives sur un même phénomène. En effet, selon lui, aucune métaphore ne peut être complètement satisfaisante, puisqu'une perspective est toujours sélective. Il est donc essentiel d'accumuler les métaphores pour multiplier les

¹ *Ibid.*, p.35 (nous soulignons)

² Reynolds, A. S. (2018). *The third lens: metaphor and the creation of modern cell biology*. University of Chicago Press.

³ *Ibid.*, p.163 (nous soulignons)

approches, les visions, les conceptions d'un même phénomène et ainsi s'approcher au plus près de la réalité :

« Je partage son opinion [=celle de Cor van der Weele] selon laquelle aucune approche isolée ne peut être complète, car chaque « perspective » est sélective. Ou, en utilisant une métaphore alternative, nous pourrions dire que ces perspectives sont des « outils » différents, et tout comme il n'y a pas d'outil universel qui soit optimal pour chaque tâche, nous ne devrions pas nous attendre à trouver une perspective ou une approche qui soit universellement ou canoniquement correcte. »¹

D'après lui, comme d'après le philosophe Tudor Baetu auquel il fait référence à plusieurs reprises, ceci est particulièrement vrai en biologie, un domaine dans lequel les chercheurs sont aux prises avec des phénomènes particulièrement complexes. Il écrit ainsi :

« En fait, Baetu défend l'idée que la compréhension des phénomènes biologiques complexes exige une mosaïque de modèles et de techniques disparates. »²

Cette nécessité de multiplier les métaphores fait en partie écho à la seconde des deux conceptions bergsoniennes de l'image que nous avons évoquées précédemment : rappelons que chez Bergson, la multiplication d'images « disparates » et se corrigeant les unes les autres permettait d'être le plus en adéquation possible avec la réalité³. De même pour Andrew Reynolds, le recours à une multiplicité de métaphores engendre naturellement un excès d'information⁴. Ces différentes métaphores vont alors se compléter et se corriger mutuellement pour former une unique conception de l'objet ou du phénomène considéré :

« En ce qui me concerne, je préférerais parler métaphoriquement, non pas d'un point de vue unique, « de partout », mais de plusieurs points de vue provenant de plusieurs perspectives, tout en gardant à l'esprit qu'il peut y avoir d'importants chevauchements dans ce contexte pluraliste de points de vue. De sorte que nous n'avons pas à nous inquiéter d'une incommensurabilité relativiste ou d'une interruption du dialogue critique et constructif : de même, nous utilisons nos expériences provenant de plusieurs perspectives différentes pour assembler notre conception d'un objet singulier. »⁵

¹ *Ibid.*, p.112 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.109. Reynolds fait référence à l'article suivant : Baetu, T. M. (2014). Models and the mosaic of scientific knowledge. The case of immunology. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 45, 49-56.

³ Voir *supra*, Partie II, section 2.1.2

⁴ En anglais et selon ses termes : « plenty of overlap »

⁵ *Ibid.*, p.197 (nous soulignons)

Or il se trouve qu'en ce qui nous concerne, nous sommes bien face à un éventail de « notions », à caractère plus ou moins métaphorique, qui nous donnent accès à différentes perspectives sur le vieillissement, différentes interprétations qui sont autant de pistes de recherche pour la biologie du vieillissement *en train de se faire*. Poursuivons donc notre analyse et regardons plus en détails les points principaux que soulève Andrew Reynolds dans son analyse, pour voir dans quelle mesure celle-ci est susceptible de nourrir notre réflexion.

Premièrement, l'analyse d'Andrew Reynolds sur la place des métaphores en sciences, même s'il l'illustre par l'exemple de la biologie cellulaire du XX^{ème} siècle, a vocation à être très générale et c'est d'ailleurs précisément ce qui fait son intérêt. Dans cette optique, Andrew Reynolds énumère une liste des différents rôles des métaphores pour la science :

« Trois rôles fondamentaux ont été revendiqués pour les métaphores en sciences : (1) un rôle rhétorique ou de communication (qui aurait des objectifs pédagogiques et permettrait la communication avec des non-scientifiques) ; (2) une fonction heuristique dans la création de nouvelles idées et hypothèses ; et (3) une fonction cognitive ou théorique dans la formulation d'explications scientifiques. »¹

Lui-même va immédiatement en ajouter un quatrième, qu'il formule de la façon suivante :

« J'ai souhaité en ajouter un quatrième : (4) un rôle technologique en tant qu'outils cognitifs d'intervention et de manipulation. Ce quatrième outil, me semble-t-il, a été sous-estimé dans la littérature sur les métaphores scientifiques. »²

C'est ce quatrième aspect, moins reconnu et moins étudié par les auteurs qui se sont penchés sur le sujet, qu'il développe et sur lequel il se focalise dans l'ensemble de son ouvrage : l'intérêt des métaphores pour la science, d'après lui, ne se limite ni à leur potentiel explicatif (avec toute une dimension pédagogique), ni à leur éventuelle valeur heuristique, ni même à leur participation concrète à la formulation de théories scientifiques : ce sont de véritables « outils cognitifs » dont le rôle est technique, concret, *matériel*.

Ainsi, deuxièmement, Reynolds prolonge sa réflexion et souligne la nature performative et surtout *prescriptive* des métaphores en sciences. Celles-ci peuvent en effet, non seulement contribuer à modifier la façon dont nous *percevons* tel objet ou tel phénomène (un point déjà souligné par Keller), mais également faire évoluer le phénomène ou l'objet lui-même, afin de le faire davantage correspondre à l'image véhiculée par la métaphore :

¹ *Ibid.*, p.147

² *Ibid.*, p.147

« Les métaphores peuvent changer non seulement la façon dont nous pensons ou voyons les choses, mais elles peuvent conduire à un changement réel, matériel de la chose en question en nous encourageant à la remodeler, la reconstruire ou la restructurer afin qu'elle corresponde mieux à l'image promue par la métaphore. »¹

Et il nous semble en effet, qu'envisager le vieillissement tantôt comme un phénomène d'« usure », tantôt comme une forme de « maladaptation », aura, certes, des conséquences directes sur la façon dont nous le percevons, mais aussi que de telles « métaphores » iront jusqu'à influencer *ce que nous appelons le vieillissement* et donc ce que nous choisissons d'étudier.

Troisièmement, pour expliciter le rôle des métaphores en biologie cellulaire (et en science en général), Reynolds introduit ce qu'il appelle des « méta-métaphores » - un ensemble tout particulier de métaphores, différentes des précédentes, et dont la valeur est principalement explicative.

De ces « méta-métaphores », nous ne retiendrons que les deux principales : d'après Andrew Reynolds, en sciences, les métaphores peuvent être considérées alternativement, soit comme des « perspectives », soit comme des « outils » cognitifs ou conceptuels :

« Les deux discours les plus courants à ce sujet sont (I) que les métaphores fournissent une perspective nouvelle ou utile à partir de laquelle nous pouvons voir un sujet (ou alternativement une lentille ou un filtre à travers lequel nous voyons un objet), et (II) que [les métaphores] fonctionnent comme des outils cognitifs ou conceptuels. »²

Ceci ouvre deux nouvelles pistes à explorer pour notre analyse. Nous pouvons en effet nous interroger de la façon suivante : ces deux façons de comprendre ou simplement d'envisager le rôle joué par les métaphores en sciences peuvent-elles s'appliquer, au moins dans une certaine mesure, à notre éventail de « notions » de la biologie du vieillissement ?

Au moins dans une certaine mesure, il nous semble que la réponse est affirmative : aussi bien la métaphore de la « perspective » que celle de l'« outil » peuvent être réinvesties pour expliciter le rôle de chacune de nos différentes « notions ».

Il apparaît, en outre, que nous pouvons leur attribuer un intérêt supplémentaire : ces « méta-métaphores » permettent de faire émerger des différences notables *entre* les différentes « notions » que nous avons identifiées. Par exemple, la notion de « maladaptation » relève davantage de la *perspective* : elle nous permet d'appréhender le vieillissement d'un point de vue particulier, celui de la relation que l'organisme entretient avec son environnement. À l'inverse, nous avons déjà souligné que la notion

¹ *Ibid.*, p.141

² *Ibid.*, p.148 (nous soulignons)

d'« erreur » est plutôt un *outil*, efficace, pour expliquer/comprendre/modéliser les mécanismes du vieillissement aux échelles moléculaire et cellulaire.

Quatrièmement, et ce sera notre dernier point, Andrew Reynolds insiste sur l'ambiguïté des métaphores utilisées en sciences et le rôle fondamental de cette ambiguïté, qui est précisément ce qui les rend si efficaces. Par exemple, pour expliquer en quoi consiste le phénomène de « communication » intercellulaire (qui est une métaphore en soi) les chercheurs utilisent la notion de « signal », évidemment métaphorique. Or, selon Reynolds, qui fait d'ailleurs ici explicitement référence à Keller, c'est précisément de cette ambiguïté que le concept de signal tire toute sa puissance et toute sa fécondité :

« Il y a une ambiguïté générale dans le concept de signal tel qu'il apparaît dans les discussions sur la signalisation cellulaire et la transduction du signal ; et cette ambiguïté rappelle les concepts d'information moléculaire et de programme développemental ou génétique décrits par Evelyn Fox Keller. Mais comme Keller l'a fait valoir à propos du concept de programme, c'est de cette ambiguïté ou « ambivalence » que le concept de signal tire toute sa puissance. C'est cette ambiguïté de sens qui facilite le transfert métaphorique des concepts de l'électronique et de la cybernétique vers la biologie cellulaire. »¹

En particulier, Andrew Reynolds souligne que cette ambiguïté ou ambivalence va faciliter le transfert, la circulation d'un concept comme celui de signal, d'un domaine à un autre (ici : de l'électronique / la cybernétique à la biologie cellulaire). Nous verrons par la suite que cet aspect (cette ambiguïté qui facilite la circulation des concepts) est au cœur de la notion de « concept flou » (*'loose concept'*, ou concept frontière) développée par Ilana Löwy.

À ce sujet, nous pourrions également nous appuyer sur un autre texte d'Andrew Reynolds, un article de 2014 intitulé « The deaths of a cell: how language and metaphor influence the science of cell death »², dans lequel l'auteur fait (brièvement) référence à la notion de « concept nomade » (en anglais : *'nomadic concept'*) que développent les auteurs Sabine Maassen et Peter Weingart :

« La caractéristique la plus importante d'un terme ou d'une phrase en tant que métaphore est celle d'être « nomade » - c'est-à-dire d'être repris et de pouvoir interagir avec différents discours au fil du temps, montrant ainsi une grande malléabilité, à la fois active et passive. »³

Pour Reynolds, des concepts tels que celui de « programme », de « suicide » d'« exécution », d'« altruisme » ou encore de « contrôle social » sont de parfaits exemples de métaphores mais également de « concepts nomades » en ce qu'ils traversent la frontière qui sépare l'expérience humaine du discours

¹ *Ibid.*, p.123

² Reynolds, A. S. (2014). The deaths of a cell: how language and metaphor influence the science of cell death. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 48, 175-184.

³ *Ibid.*

scientifique, où devrait pourtant régner une plus grande précision, un plus haut degré de clarté et une plus forte objectivité.

Or précisément, dans l'examen des « notions-clés » que nous avons relevées en biologie du vieillissement, il nous semble que le caractère métaphorique n'est pas (en tout cas pas systématiquement) l'aspect le plus fondamental. C'est plutôt cette ambiguïté, cet aspect « flou », indéfini, et donc peut-être cette forme de liberté, cette capacité à circuler d'un domaine de recherche à un autre, d'un groupe de scientifiques à un autre mais aussi du registre de la vie courante au discours scientifique, qui nous apparaît ici comme pertinente. Pensons par exemple à la notion de « fragilité », dont nous montrerons la fécondité en biologie du vieillissement, mais qui circule déjà abondamment parmi les gériatres – et qui, par ailleurs, fait sens tant dans le contexte du langage ordinaire que dans celui du discours scientifique.

Aussi, plutôt que de parler de « métaphores », peut-être devrions-nous parler de « concepts-flous » (un terme que propose Ilana Löwy), sinon de concepts « ambigus » ou « complexes » ? C'est la quatrième et dernière possibilité que nous allons explorer à présent.

2.1.4 Des « concepts-flous » ?

Dans un article de 1992 intitulé « The strength of loose concepts – boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: the case of immunology »¹, Ilana Löwy expose, dans le contexte particulier de l'histoire de l'immunologie, l'existence de « concepts flous » (*'loose concepts'*) ou de « concepts frontières »² (*'boundary concepts'*). Ces concepts font selon elle partie des conditions permettant et facilitant la collaboration entre plusieurs communautés professionnelles distinctes (dans le cas de l'immunologie : entre médecins praticiens et scientifiques issus du domaine de la recherche fondamentale en biologie). Ces concepts sont pour elle des outils utiles et efficaces sur au moins deux plans : (1) l'avancée de la science et de la connaissance scientifique ; (2) la constitution et le développement d'une discipline, d'un domaine de recherche. C'est en considérant ces deux dimensions que nous pensons que la notion de « concept flou » (et dans une moindre mesure, celle de « concept frontière ») que développe Ilana Löwy pourrait être intéressante pour qualifier, sinon analyser, notre éventail de « notions-clés » de la biologie du vieillissement.

¹ Löwy, I. (1992). The strength of loose concepts—Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: The case of immunology. *History of science*, 30(4), 371-396.

² Une notion qu'elle emprunte aux auteurs Star et Griesemer, comme nous l'expliquerons plus loin. Voir : Star, S. L., & Griesemer, J. R. (1989). Institutional ecology, 'translations' and boundary objects: Amateurs and professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39. *Social studies of science*, 19(3), 387-420. <https://doi.org/10.1177/030631289019003001>

Ilana Löwy prend bien soin de se distinguer, d'une part, de la vision de Ludwik Fleck, selon qui le caractère flou, indéterminé d'un concept est toujours un frein à la recherche scientifique. Fleck utilise la métaphore du « bruit » ('noise'), empruntée à la physique¹, pour souligner que l'utilisation d'un concept flou, indéterminé, imprécis ne peut qu'interférer, empêcher, ralentir – en un mot, nuire – à la bonne transmission d'information :

« Fleck considérait la fluctuation de la signification des termes scientifiques comme du « bruit » - en fait, comme le résultat, parfois heuristiquement fécond mais toujours entièrement aléatoire, de l'impossibilité de transférer avec précision des termes d'un « style de pensée » à un autre – plutôt que comme un « signal » - un outil stratégique dans la construction de la connaissance scientifique. »²

D'autre part, Ilana Löwy prend également soin de distinguer son analyse d'un certain nombre d'études historiques portant sur la valeur heuristique de concepts *imprécis*, ou mal définis, que ce soit dans le contexte de la physique du XIX^{ème} siècle, ou dans celui de la génétique du XX^{ème}.

Dans ces études, souligne-t-elle, l'intérêt de tels concepts semble toujours limité au contexte de la découverte scientifique – un biais que souligne également Andrew Reynolds dans son ouvrage *The Third Lens*³ sur lequel nous nous sommes appuyés précédemment. Pour Ilana Löwy, l'intérêt de l'usage de « concepts flous » est bien plus vaste puisqu'ils ont pour elle un impact concret sur l'exercice de la science « en train de se faire » (elle évoque en particulier : l'organisation sociale du travail, la séparation en domaines d'expertise distincts, l'allocation de ressources, etc.) :

« De telles études, cependant, se sont concentrées sur l'investigation du rôle des termes imprécis dans la genèse de nouvelles idées scientifiques et n'ont pas examiné leur rôle possible dans l'organisation sociale du travail scientifique, la distribution des domaines d'expertise professionnelle ou l'allocation de ressources. »⁴

En outre, dans ces études, le caractère « flou », « imprécis » de tels concepts est toujours considéré comme temporaire, et donc destiné à être dépassé :

« De plus, dans ces études, l'utilisation de termes imprécis était perçue comme un phénomène transitoire : soit ceux-ci conduisaient à la cristallisation de concepts scientifiques bien définis, soit ils disparaissaient. »⁵

Une telle vision est évidemment contraire à l'hypothèse d'une efficacité, d'une « force » (*strength*) particulière des concepts flous, qui est celle qu'Ilana Löwy va défendre.

¹ Pour être plus précis : au sous-domaine de la physique que l'on appelle le « traitement du signal ».

² *Ibid.*, p.373

³ *Op.cit.*, voir par exemple p.2 ; p.147.

⁴ Löwy, I. (1992), *Op. cit.*, p.373

⁵ *Ibid.*, p.373

Par ailleurs, celle-ci s'appuie sur les théories d'un certain nombre d'autres auteurs qu'elle se propose de réinvestir, au moins partiellement.

D'une part, elle reprend en partie les travaux de Peter Galison¹, qui définit des « zones d'échanges » ou « zones d'interaction » (*trading zones*) entre des communautés ou « cultures » professionnelles distinctes (tout à l'inverse de Fleck, puis de Kuhn qui met au contraire en évidence une « incommensurabilité des paradigmes »). Mais Ilana Löwy va plus loin : pour elle, de telles zones sont susceptibles de devenir ce qu'elle appelle des '*pidgin zones*', c'est-à-dire des zones où il existe un consensus (partiel) sur la signification des termes communs. Plus encore, dans certains cas, ces zones peuvent être transformées en « zones créoles » (*creole zones*), c'est-à-dire se constituer comme une nouvelle culture scientifique, indépendante, distincte des communautés initialement en interaction.

D'autre part, Ilana Löwy s'appuie également (et même principalement) sur les travaux de Susan L. Star et James R. Griesemer qui, dans un article de 1989², introduisent la notion d'« objet frontière » (*boundary object*) : il s'agit selon eux d'objets concrets ou conceptuels, à la fois suffisamment solides ou « robustes » (Ilana Löwy reprendra ce critère en évoquant la « force » des concepts flous) mais aussi suffisamment souples ou « plastiques » pour pouvoir s'adapter facilement à différents « mondes sociaux ». Ainsi, la signification générale, communément acceptée, de tels « objets frontières » reste floue mais leur usage local, au sein d'une communauté déterminée, est clair et précis :

« Selon Star et Griesemer, les « objets frontières » [boundary objects] sont des objets concrets ou conceptuels à la fois suffisamment robustes pour conserver leur unité et suffisamment malléables pour pouvoir être manipulés dans différents « environnements sociaux ». Ils sont faiblement structurés dans leur usage commun, et deviennent fortement structurés quand leur usage devient spécifique. »³

À leur suite, Ilana Löwy introduit la notion de « concept frontière » (et non d'*objet* frontière), dont elle souligne l'importance dans la constitution et le développement d'une discipline particulière : l'immunologie. Ces « concepts frontières », selon elle, ont plusieurs utilités.

D'une part, ils facilitent la communication entre des communautés professionnelles distinctes (ou des « collectifs de pensée » distincts, pour reprendre la terminologie de Ludwik Fleck). Ceci fait écho au

¹ Galison P. (1991) "The trading zone : coordinating action and belief in modern physics", Conference at the Institut Henri Poincaré, Paris, 13 Decembre 1991. Cité par Löwy, I. (1992), *op. cit.* Voir aussi: Galison, P. (2010). Trading with the enemy. *Trading zones and interactional expertise: Creating new kinds of collaboration*, 25-52.

² Star, S. L., & Griesemer, J. R. (1989), *op.cit.*

³ Löwy, I. (1992), *op. cit.*, p.374

premier rôle des métaphores – un rôle rhétorique ou communicatif – mis en évidence par Andrew Reynolds.

« Les « concepts frontières » [...] sont des concepts grossièrement définis qui, précisément en raison de leur imprécision, sont adaptables à des environnements locaux et peuvent ainsi faciliter la communication et la coopération. »¹

Ainsi, ces « concepts frontières » favorisent les interactions hétérogènes, entre différentes communautés. Comme le formule Ilana Löwy, ce sont donc des outils efficaces pour le développement de « zones d'échange » ('trading zones') et la constitution de zones de consensus partiel sur la signification de certains concepts partagés ('pidgin zones') :

« Les « objets frontières » et les « concepts frontières » facilitent la constitution et le maintien d'interactions hétérogènes entre des groupes professionnels distincts. Ils peuvent donc être considérés comme des outils favorisant le développement de « zones d'échange » [trading zones] ou de « zones pidgin » [pidgin zones] entre différentes disciplines, spécialités ou sections professionnelles. »²

D'autre part, ces « concepts frontière » permettent et même facilitent la mise en place de stratégies expérimentales communes :

« L'existence de concepts flous, ou « frontières » [...] a rendu possible le développement de stratégies de recherche communes, « fédératrices ». »³

Mais poursuivons notre analyse et regardons de plus près les caractéristiques qu'Ilana Löwy attribue à de tels concepts : elle décrit des concepts « flous », mal définis⁴, mal circonscrits⁵, indéterminés ou imprécis⁶, mais aussi polysémiques⁷ et complexes. Cette essentielle complexité est évidemment à bien distinguer du caractère « essentiellement contesté » des concepts de Gallie, dont nous avons parlé plus haut. En outre, ces concepts n'en sont pas moins des concepts « efficaces », particulièrement opérationnels dans le contexte de la science « en train de se faire » :

« La complexité croissante du concept de « soi immunologique » n'a pas [...] diminué son efficacité dans la promotion de la collaboration entre différents groupes [professionnels distincts]. »⁸

¹ *Ibid.*, p.374

² *Ibid.*, p.375

³ *Ibid.*, p.371 (nous soulignons)

⁴ En anglais : "loosely-defined"

⁵ En anglais : "open ended"

⁶ Ilana Löwy utilise ici les notions de versatilité (*versatility*) et d'indétermination (*indeterminacy*).

⁷ Elle évoque leur polysémie (*polyphony of meaning*)

⁸ *Ibid.*, p.388

En ce sens, nous voyons bien que nous nous rapprochons de l'intérêt que présentent nos « notions » de la biologie du vieillissement, qui permettent à la fois d'avancer dans la compréhension du phénomène physiologique et de structurer la biologie du vieillissement en tant que discipline scientifique. Les notions de « concept flou » et de « concept frontière » développées par Ilana Löwy sont-elles ainsi pertinentes pour qualifier notre éventail de « notions-clés » de la biologie du vieillissement ? Pas tout à fait, semble-t-il.

Il est vrai que, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, Ilana Löwy souligne leur intérêt à au moins deux niveaux – l'avancée de la connaissance scientifique, d'une part ; le développement d'une nouvelle discipline, d'autre part – qui correspondent relativement bien aux domaines d'utilité que nous avons identifiés. Cependant, Löwy insiste particulièrement sur le fait que les concepts qu'elle analyse permettent la *collaboration* entre groupes professionnels *distincts*, menant à la mise au point de *stratégies expérimentales* communes et fédératives, tout en conservant les identités respectives des groupes en interaction. C'est ce qui ressort de la conclusion de cet article :

« L'efficacité d'un « concept frontière » donné est étroitement liée à sa capacité à faciliter le développement d'alliances hétérogènes intergroupes. De telles alliances permettent aux membres de groupes professionnels distincts de travailler ensemble et de développer des zones de collaboration efficace [...] sans pour autant les obliger à renoncer aux avantages de leurs identités de groupe respectives. »¹

Or, en ce qui concerne les « notions » que nous avons identifiées en biologie du vieillissement, s'il est vrai qu'elles sont parfois « empruntées » à des domaines de recherche connexes ou à la vie courante, s'il est possible qu'elles permettent de mettre au point des stratégies expérimentales originales, issues de l'interaction entre différents « collectifs de pensée » (selon la terminologie de Ludwik Fleck), rappelons que ce sont avant tout des « notions clés » qui structurent un domaine de recherche particulier : la biologie du vieillissement. Nous les avons identifiées précisément en tant que notions *structurantes, représentatives* du domaine, permettant de proposer des pistes de recherche fructueuses, certes, mais seulement pour renforcer l'identité et l'indépendance *de ce domaine*.

Il semble donc que notre éventail de « notions » de la biologie du vieillissement se distingue au moins en partie des « concepts flous » d'Ilana Löwy, même s'il en partage certaines caractéristiques. Face à ce constat, que faire ? Faut-il appréhender ces notions comme des notions hybrides – un mélange de

¹ *Ibid.*, p.391

« concepts flous » d’Ilana Löwy et de « métaphores » d’Andrew Reynolds ? Faut-il plutôt trouver, voire inventer, un nouveau concept pour les désigner ?¹.

Pour répondre à cette interrogation, il nous paraît indispensable d’avoir à l’esprit les trois aspects suivants :

Premièrement, nous avons bien compris que les « notions » qui nous intéressent ne sont pas tant utiles pour la *collaboration* entre groupes professionnels distincts que pour le développement de la connaissance *au sein d’un domaine identifié*, la biologie du vieillissement. En ce sens, la vision d’Ilana Löwy, qui insiste principalement sur l’aspect *collaboratif* des « concepts flous », ne permet pas de faire avancer notre analyse.

Deuxièmement, il nous semble que le caractère « flou », le degré d’incertitude lié à l’utilisation de nos « notions » est précisément ce qui les rend si *opérationnels*. Ceci pose évidemment la question du statut de la connaissance scientifique, de son degré de précision et de son objectivité. En ce sens, nous nous rapprochons de l’analyse des métaphores que propose Reynolds dans *The Third Lens*.

Troisièmement, il apparaît également, mais cela reste à étudier plus en détails et pourrait d’ailleurs faire l’objet d’un développement futur, que des « notions » du type de celles que nous avons identifiées pourrait être caractéristiques, non seulement de la biologie du vieillissement, mais de la biologie *en général*. Il nous semble en effet – mais, à nouveau, il faudrait proposer une analyse plus poussée – que l’ensemble du domaine (*i.e.* de la biologie) est caractérisé par l’utilisation plus ou moins abondante d’un certain nombre de notions ou de termes mal définis mais sur lesquels les biologistes semblent néanmoins s’entendre, et qui sont pour eux de véritables outils pour faire avancer la connaissance. L’utilisation de tels termes est peut-être en partie liée à la complexité des phénomènes étudiés, comme le suggère Tudor Baetu, auquel se réfère Andrew Reynolds à plusieurs reprises, mais nous ne sommes pas certains que cette complexité puisse être considérée comme la seule et unique justification.

Ainsi, une première solution serait en effet, comme nous l’évoquions plus haut, de considérer que les « notions » que nous avons mises en évidence sont en fin de compte à situer sur un spectre, ou sur un continuum, dont l’une des extrémités correspondrait aux « métaphores » d’Andrew Reynolds, et l’autre aux « concepts flous » d’Ilana Löwy. Car il nous semble que toutes ces notions empruntent, mais dans des proportions variées, certaines des caractéristiques mises en avant par l’un ou l’autre de ces deux auteurs. Ainsi, les notions de « maladaptation », d’« erreur », d’« usure » se rapprochent peut-être davantage de « métaphores » pour décrire le processus de vieillissement ; celles de « fragilité », de

¹ Nous répondrions ici à l’une des ambitions de la philosophie telle que Gilles Deleuze l’a définie, c’est-à-dire « former », « inventer », « fabriquer des concepts » (Voir : Deleuze, G., & Guattari, F. (2013). *Qu’est-ce que la philosophie ?* Paris : Éditions de Minuit.)

« vieillissement intrinsèque », de « *trade-off* » relèvent probablement davantage de « concepts frontières » ou de « concepts flous ».

Une seconde solution, également évoquée plus haut, serait d'introduire un nouveau concept pour désigner ces différentes notions et, surtout, pour les regrouper sous un unique qualificatif. Cette solution nous semble préférable puisqu'elle réduirait notre analyse à un *unique* objet d'étude. Aussi, nous proposons de qualifier ces notions de « notions pivot » (en partie, en référence à la position de « pivot » au sein d'une équipe de handball¹) pour rendre compte simultanément du fait qu'il s'agisse (1) de notions souvent opérationnelles à la frontière entre plusieurs disciplines ; (2) de notions offrant plusieurs perspectives sur un unique objet d'étude (permettant de « pivoter » autour de lui) ; (3) de notions « efficaces », d'« outils », permettant d'atteindre un but². Dans les sections qui vont suivre, nous mettrons ce concept de « notions pivot » à l'épreuve de la réalité associée aux différentes notions qu'il permet de qualifier.

Rappelons-nous à présent les questions auxquelles il s'agissait de répondre : (1) Que faire de cet « éventail » de notions ? Comment peut-on les qualifier et de quelle(s) nature(s) sont-elles ? Peut-on les regrouper sous un seul qualificatif ? (2) Que nous disent-elles de la biologie du vieillissement contemporaine ? (3) Pourquoi de telles notions, pourtant mal définies, sont-elles utilisées ? Quel est leur intérêt ?

Au terme de cette section, au sein de laquelle nous nous sommes principalement focalisés sur la question (1) et, dans une moindre mesure, sur la question (2), nous voyons bien qu'il n'est pas évident de répondre indépendamment à chacune de ces questions. En réalité, il nous semble qu'en voulant fournir la réponse à l'une d'entre elles, on apporte systématiquement un éclairage (plus ou moins significatif) pouvant contribuer à répondre aux deux autres.

¹ En handball, le « pivot » est un joueur indispensable de l'équipe, puisque c'est autour de lui que le jeu offensif s'organise. Il est alors situé au cœur de la défense adverse (c'est-à-dire le long de la zone des 6 mètres), où il peut alternativement : soit occuper la défense adverse (*i.e.* fixer les défenseurs adverses), soit se faire oublier de l'équipe adverse pour tenter de récupérer la balle et d'aller lui-même tirer. Dans ce cas, étant initialement placé dos au but, il lui faut généralement *pivoter* sur lui-même, d'où son nom. La métaphore sportive nous convient puisqu'elle fait écho au caractère *actif* (*i.e.* efficace et opérationnel) des notions que nous choisissons de qualifier de « notions pivot » ; en outre, elle peut permettre au lecteur de se construire une image mentale de ce que représente, pour nous, l'utilisation de telles notions en biologie. Cependant, bien que nous disions l'emprunter au handball, la notion de « pivot » peut également renvoyer au sens courant du terme. D'après la définition du *Larousse*, elle désigne principalement : (1) un palier à axe vertical, destiné à supporter une charge verticale (nous retrouvons l'aspect d'« outil ») ; (2) une base, un soutien essentiel, ce sur quoi tout repose, c'est-à-dire l'axe, la clé de voûte autour de quoi tout s'organise (nous retrouvons le caractère essentiel, central de nos notions). Voir <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pivot/61244>.

² Notons que nous réinvestissons ici les deux « méta-métaphores » introduites par A. S. Reynolds dans son ouvrage *The Third lens* pour expliciter l'utilisation de métaphores en sciences : selon lui, ces dernières peuvent être considérées alternativement comme des « perspectives » ou comme des « outils ». Voir *supra* : Reynolds, A. S. (2018), *op.cit.*

Dans les pages qui vont suivre, nous allons présenter et analyser ces notions une à une. À nouveau, gardons à l'esprit que cet « éventail » n'est pas destiné à être parfaitement exhaustif. Nous considérons cependant n'avoir laissé de côté aucune notion qui serait susceptible de jouer un rôle fondamental dans en biologie du vieillissement. Nous pensons en outre que les notions que nous allons présenter sont, au moins dans une certaine mesure, bel et bien représentatives d'un « style de pensée » particulier, caractéristique de la biologie du vieillissement, et donc qu'elles méritent d'être examinées.

Ce n'est qu'après les avoir présentées une à une que nous tâcherons de répondre plus précisément à la question (3), en nous demandant quel est l'usage, et surtout l'utilité ou l'intérêt de ces notions pour la biologie du vieillissement.

2.2 La notion d'« usure »

Parmi toutes ces « notions pivot », la première à avoir attiré notre attention est la notion « d'usure », dont nous verrons qu'elle est parfois associée (mais pas toujours) à celle de « déclin ». La question centrale est ici la suivante : quelle est la place de la notion d'« usure » en biologie du vieillissement ? Est-elle seulement une notion pertinente pour décrire, analyser, rendre compte du phénomène de vieillissement ?

Dans cette section, nous partirons de la notion d'usure et nous montrerons dans quelle mesure celle-ci est effectivement utilisée pour décrire le vieillissement, tant dans le langage courant (ou ordinaire) qu'au sein de diverses disciplines académiques. Nous nous demanderons alors quelle est réellement sa place en biologie du vieillissement, en nous appuyant : d'une part, sur notre revue de la littérature scientifique, et d'autre part, sur les propos énoncés par certains spécialistes du domaine et recueillis par nos soins. Nous montrerons ainsi que cette notion est loin de faire l'unanimité.

Nous tâcherons ensuite d'identifier les origines de la présence d'une telle notion en biologie : peut-elle être considérée comme un héritage du mécanisme de Descartes ? comme la résurgence d'une certaine forme de vitalisme ? Puis nous reviendrons au domaine de la biologie contemporaine pour tenter d'y évaluer la pertinence de la notion d'« usure », selon la signification qu'on lui donne. Nous aurons particulièrement à cœur de prouver son utilité, en dépit de son ambiguïté conceptuelle.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments d'analyse, nous nous demanderons enfin s'il est plus raisonnable de décrire le vieillissement biologique comme une forme de « déclin » plutôt qu'un phénomène d'« usure ».

Initialement, la notion d'« usure » semble être davantage un concept économique, lié à l'argent et au commerce. En effet, d'après le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (CNRTL), elle désigne d'abord (c'est-à-dire vers 1140) « l'intérêt perçu au-delà du taux légal ou habituel »¹. Au XVII^{ème} siècle, elle est définie comme un « intérêt de l'argent » ou un « usage du capital prêté, [une] jouissance de l'argent sans intérêt » (de *utor*, « se servir de »)². En anglais, l'expression qui traduit le plus fidèlement la notion d'« usure » est celle de « wear and tear ». De même, à l'origine, il ne s'agit pas d'une notion du milieu médical, mais d'un concept employé dans un contexte industriel, sinon assurantiel.

Cependant, c'est son usage ordinaire qui nous intéresse ici. Toujours d'après le CNRTL, la notion d'usure désigne le plus souvent une « altération », une « détérioration d'une chose matérielle, résultant d'un usage prolongé ou d'actions mécaniques ou chimiques ». Dans un second sens, elle peut permettre de désigner une diminution ou une altération (d'une qualité ou de la santé) : en l'occurrence, dans le contexte qui nous intéresse, elle désigne très généralement l'« affaiblissement insensible, [la] lente altération des forces vitales, des facultés intellectuelles, des réactions affectives d'une personne ».

Ainsi, la notion d'« usure » (tout comme son équivalent anglais) fait partie des expressions utilisées dans le langage courant pour décrire le vieillissement. Elle apparaît ainsi de façon récurrente dans le discours des personnes âgées. Tous, nous pouvons au moins vaguement nous représenter ce que veut dire une personne âgée qui avoue se sentir « usée »³ : nous la retrouvons, en ce sens, dans les entretiens réalisés par Rabab Chammem auprès de personnes âgées en Martinique⁴.

C'est également la notion « d'usure », parmi d'autres, que choisissent d'utiliser certaines compagnies d'assurance pour décrire à leurs clients le processus de vieillissement. Sur le site d'AXA Prévention, en réponse à la question « Qu'appelle-t-on âge biologique ? », dans la section consacrée au vieillissement du système cardio-vasculaire, nous lisons : « sous l'effet de l'usure, les parois du muscle cardiaque perdent leur élasticité »⁵.

Par ailleurs, c'est une notion que nous trouvons employée par des représentants d'autres disciplines académiques pour décrire le vieillissement (l'étude du phénomène ne relevant pas exclusivement, après tout, de la compétence des biologistes). En sociologie, elle est par exemple analysée par C. Rozotte pour parler du vieillissement cérébral dans le cadre de la maladie d'Alzheimer⁶. En ergonomie, Valérie Pueyo

¹ Geffrei Gaimar, *Hist. des Anglais*, éd. A. Bell, 6066. Cité sur le site internet du Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, consulté le 20 mai 2020 : <https://www.cnrtl.fr/etymologie/usure>

² Pascal, *8e Provinciale*, 28 mai, éd. Lafuma, p. 403b ; Rich. 1680 et Fur. 1690. De même, cité sur le site internet du CNRTL, le 20 mai 2020.

³ Encore que : est-ce une forme de lassitude ? La question garde tout son intérêt et mérite d'être posée.

⁴ Non publiés. Rabab Chammem a soutenu sa thèse le 21 mai 2021, sous la direction du Pr Anne-Marie Schott.

⁵ <https://www.axaprevention.fr/sante-bien-etre/bien- vieillir/age-biologique>, page consultée le 19 décembre 2019.

⁶ Rozotte, C. (2003). De l'usure naturelle au ramollissement cérébral. *Retraite et société*, (2), 145-175.

et Valérie Zara-Maylan présentent le « modèle de l'usure » parmi différents modèles permettant d'analyser les relations entre vieillissement et travail^{1,2}.

Nombreux sont les témoignages littéraires qui décrivent le vieillissement en employant cette même notion d'« usure »³. Pour ne citer que quelques exemples, nous l'avons retrouvée sous la plume de Jean d'Ormesson, dans son roman *Voyez comme on danse*, publié en 2001 :

« Depuis le big bang, tout commence à mourir à l'instant même de naître. L'univers n'est qu'un élan vers l'usure et la mort. »⁴

Ou encore, plus indirectement, sous celle de Françoise Sagan, lorsqu'elle écrit, en 1974 :

« Les gens ne croient plus à la mort. Ils croient à l'usure. »⁵

De même, Simone de Beauvoir, dans son essai de 1970 intitulé *La Vieillesse*, utilise la notion d'« usure » à plusieurs reprises pour qualifier les altérations (physiques et psychiques) des personnes, associées au passage du temps. Elle constate ainsi que :

« Le passage du temps entraîne usure et dépérissement ; cette conviction se manifeste dans les mythes et les rites de régénération qui jouent un si grand rôle dans les rites de répétition »⁶

Ou encore, au sujet d'une étude réalisée par le Professeur Bourlière sur le vieillissement des instituteurs :

« Surmenés, tendus, ces sujets se sentaient à juste titre usés et l'idée d'usure entraîne celle de vieillesse »⁷

L'« usure » devient ainsi une caractéristique de la vieillesse :

« Toute société tend à vivre, à survivre ; elle exalte la vigueur, la fécondité, liées à la jeunesse ; elle redoute l'usure et la stérilité de la vieillesse. »⁸

Notons que les ouvrages écrits et publiés par des médecins ne semblent pas faire exception. Dans son ouvrage *Being mortal*, publié en 2014, le chirurgien et écrivain Atul Gawande emploie l'expression

¹ Pueyo, V., & Zara-Meylan, V. (2014, October). Modèles du vieillissement et formes d'actions. Usure, adaptation ou transformation active du milieu?.

² Nous soulignons que ces deux disciplines (sociologie, ergonomie) ne relèvent pas de notre domaine de compétence. Les deux articles proposés ici ne sont donc en aucune façon à considérer comme représentatifs des disciplines dont ils sont respectivement issus. Notre objectif se limite à souligner le recours à la notion d'usure pour décrire le vieillissement dans des domaines divers, dans le seul but de souligner l'intérêt de s'interroger ensuite sur les raisons et, idéalement, sur la pertinence de son utilisation en biologie.

³ Ici encore, peut-être cette difficulté n'est-elle que le reflet des limites de nos compétences ?

⁴ d'Ormesson, J. (2010). *Voyez comme on danse*. Robert Laffont.

⁵ *Réponses*. Pauvert, 1974.

⁶ De Beauvoir, S. (1970). *La vieillesse*. Paris : Folio, p.62 (nous soulignons)

⁷ *Ibid.*, p.413 (nous soulignons)

⁸ *Ibid.*, p.60 (nous soulignons)

anglaise de « wear and tear » (telle quelle, c'est-à-dire sans guillemets) pour décrire l'une des conceptions possibles du processus de vieillissement :

« La raison pour laquelle nous vieillissons fait l'objet d'un débat vigoureux. Selon l'opinion classique, le vieillissement est dû à une usure aléatoire. Selon une vision plus récente, le vieillissement est plus systématiquement et génétiquement programmé. »¹

Puisque la notion d'« usure » semble bien être, sinon pertinente, du moins assez largement utilisée pour décrire le vieillissement dans le langage ordinaire, il est légitime de s'interroger : quelle est sa place en biologie du vieillissement ? Est-ce une notion que l'on retrouve dans la littérature scientifique ? Dans le discours des biologistes ? De quelle façon, sous quelle forme ? Et enfin, dans quels contextes et en réponse à quelles interrogations ?

Prenons pour point de départ notre revue de la littérature biologique.

Dans les articles que nous avons analysés², le terme d'« usure » (ou plus exactement, son équivalent anglais – « wear and tear ») revient régulièrement, qu'il soit utilisé avec ou sans guillemet(s) – et ce, bien que l'utilisation de cette notion pour qualifier le processus de vieillissement ne fasse pas l'unanimité. Ainsi, en 2002, Linda Partridge et David Gems formulent le constat suivant :

« La question de savoir si le processus de vieillissement est un processus d'accumulation de dommages de l'ordre de l'usure ou s'il s'agit, comme le développement, d'un processus systématique et programmé, déterminé par des changements au niveau de la régulation des gènes, fait l'objet d'un débat de longue date au sein de la biogérontologie. »³

Parmi les auteurs ayant recours à cette notion pour qualifier tout ou partie du phénomène de vieillissement, nous pouvons citer l'exemple de Bekaert, Meyer et Van Oostveldt qui, dans un article de 2005, montrent qu'un phénomène cellulaire comme l'attrition des télomères peut entraîner une forme d'usure des tissus et des organes au sein d'un organisme vieillissant. Ils écrivent :

« L'usure des tissus et des organes d'un individu vieillissant se reflète dans le potentiel de réplication des cellules somatiques normales dont ils sont constitués. »⁴

¹ Gawande, A. (2014). *Being mortal: Medicine and what matters in the end*. Metropolitan Books, p.31

² Nous renvoyons le lecteur à notre Introduction pour les détails de la constitution de notre corpus

³ Partridge, L., & Gems, D. (2002). Mechanisms of aging: public or private?. *Nature Reviews Genetics*, 3(3), 165-175, p.167 (nous soulignons)

⁴ Bekaert, S., De Meyer, T., & Van Oostveldt, P. (2005). Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer research*, 25(4), 3011-3021, p.3013 (nous soulignons)

Plus récemment, en 2016, Maklakov et Immler utilisent la notion d'« usure » à plusieurs reprises, dans le même article, pour désigner alternativement l'altération des tissus¹ et le vieillissement des organismes².

Enfin Goldsmith, en 2017, classe le phénomène d'« usure » parmi les « processus naturels de détérioration » faisant partie des « causes naturelles et universelles de dommages et de dysfonctionnement souvent mentionnées dans les théories du vieillissement » :

« Les processus naturels de détérioration, tels que l'usure, les mutations aléatoires (stochastiques) et l'entropie toujours populaire (à laquelle le processus d'évolution ne s'oppose plus), pourraient provoquer la sénescence. »³

« L'entropie, l'oxydation, l'usure ou d'autres causes naturelles et universelles de dommages et de dysfonctionnements sont souvent mentionnées comme étant les causes de la sénescence dans les théories du vieillissement basées sur la mécanique darwinienne. »⁴

Nous pourrions multiplier les exemples ; notons plutôt, de façon plus emblématique, que nous retrouvons la notion d'« usure » jusque dans la formulation de certaines théories du vieillissement.

À plusieurs reprises, nous avons déjà souligné que les classifications de ces théories sont à la fois nombreuses et extrêmement variées. Nous choisissons ici de reprendre celle que propose Kunlin Jin, en 2010, dans un article intitulé « Modern biological theories of ageing »⁵. Pour rappel, Jin sépare les théories biologiques modernes du vieillissement en deux grandes catégories : les théories du vieillissement programmé, d'une part (*i.e.* théorie de la longévité programmée ; théorie endocrinienne ; théorie immunologique), et les théories du vieillissement expliqué en termes de dommages ou d'erreurs, d'autre part. Dans cette seconde catégorie, la première que Kunlin Jin mentionne est précisément la « théorie de l'usure » (« *wear and tear theory* »), qu'il décrit de la façon suivante :

« Les cellules et les tissus sont composées de parties vitales qui s'usent, ce qui entraîne le vieillissement. Comme les composants d'une voiture vieillissante, certaines parties du corps finissent par s'user en raison d'un usage répété, ce qui les détruit, puis fait mourir le corps. Si la théorie du vieillissement dite « théorie de l'usure » a été introduite pour la première fois par le Dr August Weismann, un biologiste allemand, en 1882, elle semble parfaitement raisonnable pour beaucoup de gens, même aujourd'hui, parce que c'est ce qui arrive à la plupart des objets familiers qui les entourent. »⁶

¹ En anglais: “the ‘wear and tear’ of tissues”. Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016). The expensive germline and the evolution of ageing. *Current Biology*, 26(13), R577-R586, p.R581

² En anglais: “organisms undergo a constant wear-and-tear”. *Ibid.*, p.R577

³ Goldsmith, T. C. (2017). Evolvability, population benefit, and the evolution of programmed aging in mammals. *Biochemistry (Moscow)*, 82(12), 1423-1429, p.1426

⁴ *Ibid.*, p.1425

⁵ Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72

⁶ *Ibid.*, p.72 (nous traduisons) : “Cells and tissues have vital parts that wear out resulting in aging. Like components of an aging car, parts of the body eventually wear out from repeated use, killing them and then the body. So the wear and tear theory of aging was first introduced by Dr. August Weismann, a German biologist, in

L'« usure » est donc un terme qui semble avoir sa place en biologie du vieillissement. Mais quelle réalité recouvre-t-il ? N'est-il rien de plus qu'une façon de parler ? Faut-il le considérer comme une image, ou une métaphore ? Ou bien renvoie-t-il, au contraire, à un ou plusieurs phénomène(s) concret(s) ?

Dans notre corpus d'articles biologiques, nous avons ensuite cherché si, parmi les manifestations du vieillissement, certaines pouvaient être assimilées à des formes concrètes « d'usure » de tout ou partie de l'organisme.

Pour cela, nous sommes repartis de l'article de Lopez-Otin et al de 2013 intitulé « The Hallmarks of aging »¹. Regardons à nouveau la liste des principales caractéristiques du vieillissement énumérées par les auteurs. Il s'agit : de l'instabilité génomique, de l'attrition des télomères, des altérations épigénétiques, de la perte de protéostase, de la dérégulation de la détection de nutriments, du dysfonctionnement des mitochondries, du phénomène de sénescence cellulaire, de l'épuisement des cellules-souches et de l'altération de la communication intercellulaire.

Or, par exemple, il nous semble que le phénomène d'attrition des télomères, c'est-à-dire le raccourcissement de l'extrémité des chromosomes (télomères) à chaque réplication d'une cellule de mammifère, peut être considéré, au moins dans une certaine mesure, comme une forme d'« usure » à l'échelle de la cellule. Rappelons que, pour Bakeart, Meyer et Van Oostveldt, c'est cette « usure » des télomères, limitant le potentiel de réplication des cellules somatiques normales, qui entraîne ensuite une forme d'« usure » des tissus, et des organes, et conduit ainsi au vieillissement de l'organisme tout entier.

De même, l'épuisement des cellules souches pourrait être considéré comme un autre exemple concret d'« usure » de l'organisme, peut-être plutôt au sens d'un « épuisement » des réserves. Nous voyons ici émerger une première distinction intéressante : car pour décrire le vieillissement d'un organisme, est-il plus exact, plus pertinent, de parler d'« usure » (comme le font les auteurs que nous avons cités précédemment) ou faut-il plutôt évoquer une forme d'« épuisement » ?

Aujourd'hui, il nous semble que la notion d'« usure » (et, plus encore, son équivalent anglais : « *wear and tear* ») est une expression que l'on emploie plus aisément dans un contexte mécanique, avec l'idée qu'un élément va « appuyer » sur un autre, s'y « frotter », et ainsi l'« user ». À l'inverse, la notion d'« épuisement » renvoie plutôt à un phénomène intrinsèque, qui se produirait *de lui-même*, sans qu'il y ait besoin d'une quelconque forme de contact.

Une première interprétation serait de voir dans la notion d'« épuisement » une conception plus « énergétique » du vieillissement ; en ce sens, cette notion pourrait faire en partie écho à la théorie du « soma disponible », qui repose sur l'hypothèse selon laquelle l'organisme dispose d'une quantité

1882, it sounds perfectly reasonable to many people even today, because this is what happens to most familiar things around them.”

¹ López-Otin, C. et al. (2013). *Op.cit.*.

d'énergie limitée, qu'il dépense progressivement, tout au long de sa vie. Une seconde interprétation serait de considérer que l'idée d'épuisement repose plutôt sur une conception économique de l'organisme : le vieillissement serait alors assimilé à la consommation (ou à l'épuisement) progressif d'un capital initial¹. Or, rappelons que la notion d'usure est initialement un concept économique : une telle compréhension du vieillissement justifierait donc, en partie, une certaine forme d'assimilation des notions d'« usure » et d'« épuisement » (dans le contexte particulier du vieillissement d'un organisme vivant).

Quoiqu'il en soit, et quel que soit le parallèle que l'on choisit de faire (ou non) entre les notions d'« usure » et d'« épuisement », nous pensons que ces deux caractéristiques du vieillissement (attrition des télomères ; épuisement des cellules souches) peuvent être considérées, dans une certaine mesure, comme des formes concrètes d'« usure » de l'organisme.

Mais si cette notion est bel et bien présente dans la littérature biologique, comme en témoigne notre analyse d'articles publiés en biologie du vieillissement, rien ne nous dit que celle-ci soit effectivement utilisée par les biologistes, dans le cadre de leurs recherches, et plus encore rien ne nous assure qu'elle fasse sens à leurs yeux.

Et en effet, parmi les biologistes du vieillissement avec lesquels nous avons eu l'occasion d'échanger, la notion est loin de faire l'unanimité.

Il est vrai que, dans le discours de Fabienne Aujard, la notion d'« usure » est récurrente². Que celle-ci soit utilisée seule ou dans des expressions souvent variées³, elle est visiblement toujours employée à dessein. Ainsi, selon cette écophysiologiste, il semble que l'assimilation du vieillissement à un phénomène d'usure ne soit ni une image, ni un raccourci de langage : le vieillissement serait *défini comme*, ou *assimilé à* un phénomène d'usure⁴. De tels propos sont à nuancer cependant : car il n'est pas certain que Fabienne Aujard, lorsqu'elle emploie la notion d'« usure », fasse toujours référence à une évolution du corps. N'oublions pas que Fabienne Aujard est écophysiologiste : ce qui l'intéresse en priorité n'est pas d'entrer dans les détails du fonctionnement de l'organisme, mais plutôt de comprendre

¹ Pour une conception économique du vieillissement, voir par exemple : Dalgaard, C. J., & Strulik, H. (2012). The Genesis of the Golden Age-Accounting for the Rise in Health and Leisure. *Univ. of Copenhagen Dept. of Economics Discussion Paper*, (12-10).

² Nous avons relevé pas moins de 15 occurrences au cours des 58 minutes qu'ont duré notre échange du 17 octobre 2019.

³ Pendant cet entretien, les expressions suivantes ont été notamment utilisées : « une sorte d'usure à alterner les saisons » et « c'est l'usure qui les fait mourir plus vite ».

⁴ Au cours du même entretien, nous avons demandé à Fabienne Aujard de définir ou de décrire le phénomène de vieillissement. Sa réponse a été la suivante : « moi j'aurais tendance à dire que c'est un phénomène d'usure », puis plus loin : « une usure du temps », « il va y avoir le temps qui va faire son œuvre sur cette usure », et enfin : « Très caricaturalement, pour moi c'est une usure du temps ».

l'évolution des interactions entre l'organisme et son environnement. Et n'est-ce pas plutôt en ce sens que nous pourrions (ou devrions ?) parler d'« usure » ?¹

À l'inverse, pour Hervé Tricoire, la notion d'« usure », même lorsqu'elle est utilisée pour décrire le vieillissement, est en fait très réductrice². Plus encore, elle est pour lui le reflet d'une sorte de retour aux conceptions mécanistes.

Dans cette critique, nous trouvons un écho de l'idée énoncée par Jin dans son article de 2010, selon laquelle « la « théorie de l'usure » [...] semble parfaitement raisonnable pour beaucoup de gens, même aujourd'hui, parce que c'est ce qui arrive à la plupart des objets familiers qui les entourent. »³. Décrire le vieillissement comme un phénomène d'usure de l'organisme serait ainsi une sorte d'image, et même un retour à une forme de « mécanisme », de l'ordre du « Mécanisme philosophique » (avec un M majuscule) de Garland Allen⁴ : cette espèce de « mécanisme » reviendrait à considérer le corps humain comme une machine dont les pièces s'usent progressivement et irrémédiablement, simplement parce que l'ensemble fonctionne sans discontinuer de la naissance à la mort.

Notons qu'un vieillissement envisagé de cette manière serait alors un phénomène à bien distinguer de la « corruption » du corps que décrit Paracelse au tournant des XV^{ème} et XVI^{ème} siècles ; à distinguer également de l'assimilation du vieillissement à un phénomène d'empoisonnement que propose Elie Metchnikoff. Dans ces deux cas, l'altération de l'organisme repose sur l'intervention d'un agent extérieur ; dans le cas de l'« usure » mécanique, au contraire, c'est le simple fonctionnement de l'organisme qui serait considéré comme responsable. Or, la description contre laquelle Hervé Tricoire semble s'élever ici est bien celle d'une « usure » de l'organisme, c'est-à-dire d'une conception et d'une compréhension strictement mécanique du phénomène ; c'est cette conception mécanique qui semble essentiellement poser problème.

Par ailleurs, pour Hervé Tricoire, l'attrition des télomères (que nous évoquions précédemment) ne peut être considérée comme une preuve de la pertinence de l'assimilation du vieillissement à un phénomène « d'usure » : en effet, rappelle-t-il « les télomères ne sont pas universels [...] dans le règne animal ». Par exemple il n'y a, chez la drosophile (et contrairement à l'homme), pas de télomérase : à chaque réplication, les télomères se reconstituent par ajout de petites séquences (de transposons) à l'extrémité des chromosomes. Il y a donc un renouvellement des séquences télomériques par transposition, que l'on

¹ Nous reviendrons sur cette possibilité.

² Dans notre entretien du 27 novembre 2019, Hervé Tricoire dit explicitement qu'utiliser le terme d'« usure » pour parler du vieillissement est « très réducteur ». Lui-même avoue ne pas « l'aimer beaucoup » : « [...] parce que ça voudrait dire que, je sais pas, on a des pièces « mécaniques » entre guillemets qui s'abîment. En fait, c'est pas ça qui se passe, c'est plus les relations entre les choses, entre les différents composés qui s'abîment. »

³ Jin, K. (2010), *op.cit.*, p.72

⁴ Allen G. (2005), *op.cit.*, p.263: “*Philosophical Mechanism is the view that likens organic (or other complex) entities to the interaction of material components in a machine. It derives from the mechanical philosophy of the sixteenth and seventeenth centuries, but has evolved through several periods of prominence in biology to the present*”

peut comparer, comme le formule Hervé Tricoire, à « un collage en fait, de bouts d'ADN » : impossible, dans ce cas, d'y voir un quelconque phénomène d'usure.

Donc, si nous cherchons à décrire le vieillissement *en général*, en tant que tel, il n'est pas raisonnable de prendre l'attrition des télomères comme exemple. Pour Hervé Tricoire, cela reviendrait à vouloir décrire un phénomène universel (« quelque chose [...] qui existe un peu dans toutes les espèces ») en s'appuyant exclusivement sur le fonctionnement du corps humain – et ainsi, toujours d'après lui, à faire preuve d'un biais trop fréquent, qui est celui de vouloir systématiquement tout rapporter à l'homme.

Mais puisque cette notion ne semble pas faire l'unanimité, comment se fait-il que nous la retrouvions néanmoins, et parfois extrêmement présente, à la fois dans le discours de certains des biologistes, et dans une partie au moins de la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement ?

Cette interrogation sur le « pourquoi » de l'utilisation de la notion d'« usure » en biologie du vieillissement est en réalité une question à double sens :

- (1) D'une part, quelle est son origine ? C'est-à-dire depuis quand et pour quelles raisons circule-t-elle dans ce domaine ?
- (2) D'autre part, qu'est-ce qui justifie, aujourd'hui, son utilisation ?

Pour répondre à la première question (sur l'origine de la notion), plusieurs pistes peuvent être envisagées.

Il pourrait s'agir, d'une part, d'une expression du langage courant qui aurait simplement glissé dans le domaine scientifique¹. Plus précisément, nous pourrions y voir une forme de « réinvestissement de vieilles idées pré-scientifiques » (pour reprendre la terminologie de Ludwik Fleck) : la notion d'« usure » serait ainsi le reliquat d'anciennes conceptions du vieillissement, formulées peut-être bien avant le développement de la science moderne, mais qui auraient engendré « une ambiance sociale puissante » (c'est-à-dire un ensemble de conceptions partagées), au point de déteindre encore aujourd'hui sur les conceptions des chercheurs².

Sur le plan scientifique, une mise en perspective historique de la notion d'« usure » nous semble indispensable. En particulier, nous devons nous interroger : y a-t-il eu un moment, une époque, où la

¹ Nous renvoyons notre lecteur aux travaux de Sandra Laugier sur le lien entre langage ordinaire et connaissance. Voir en particulier : Laugier, S. (1999). *Du Réel à L'Ordinaire : Quelle philosophie du langage aujourd'hui ?* Paris : Vrin.

² Fleck L. (1934), *op.cit.*, p.136

notion d' « usure » était un concept pertinent et/ou opérationnel pour décrire et étudier le vieillissement ?
À quelle(s) théorie(s) scientifique(s) et/ou philosophique(s) peut-elle ainsi être rattachée ?

Puisque, pour Hervé Tricoire, l'utilisation de la notion d'usure serait le reflet d'une forme de retour aux conceptions et aux théories mécanistes, c'est du côté de la philosophie de Descartes et de sa théorie de « l'homme machine » que nous avons d'abord cru pouvoir la retrouver. Or, chez Descartes, le vieillissement n'est jamais assimilé (ni même comparé) à phénomène d'« usure ». Pour le philosophe, physicien et mathématicien français, « le vieillissement consiste tout simplement dans un défaut de nutrition provoqué par des causes mécaniques »¹. Autrement dit, ce n'est pas une utilisation prolongée de la « machine humaine » qui induit le processus de vieillissement ; celui-ci peut et doit s'expliquer par des « causes mécaniques » qui engendrent un défaut de nutrition.

C'est également ce que constate Mirko Grmek dans un article de 1968 intitulé « Les idées de Descartes sur le prolongement de la vie et le mécanisme du vieillissement »², dans lequel l'auteur expose et commente les conceptions du vieillissement dans la philosophie de Descartes. D'après Grmek :

*« Si étrange que cela puisse paraître, ce dernier [= Descartes] n'a pas songé à expliquer le vieillissement par une simple usure mécanique de la machine vivante. Des essais timides dans ce sens se trouvent chez Borelli, mais à vrai dire des hypothèses gérontologiques fondées uniquement sur la notion d'usure mécanique ne seront élaborées qu'au XIXème siècle »*³

D'après Grmek, l'idée d'un phénomène d'« usure » des organes serait plutôt à chercher du côté des matérialistes du XIXème siècle, et en particulier dans la théorie iatrophysique de Borelli, selon laquelle, comme le formule Nicole Benoît-Lapierre, « le corps fonctionne comme une machine dont les pièces, avec le temps, s'usent »⁴.

Il nous semble, quant à nous, que la notion d'« usure » trouve davantage de résonance dans les théories formulées par les intellectuels du courant « vitaliste » que dans celles des « mécanistes ». Par exemple, dans son *Anatomie générale*, Bichat évoque à la fois une « usure » et un « épuisement » des (ou de la) force(s) vitale(s) :

*« Il est de la nature des propriétés vitales de s'épuiser ; le temps les use dans le même corps. Exaltées dans le premier âge, restées stationnaires dans l'âge adulte, elles s'affaiblissent et deviennent nulles dans les derniers temps. »*⁵

¹ *Ibid.*, p.298

² Grmek M.D. (1968) Les idées de Descartes sur le prolongement de la vie et le mécanisme du vieillissement. In: *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, tome 21, n°4, pp. 285-302.

³ *Ibid.*, p.302

⁴ Lapierre, N. (1983). Guérir de vieillesse. *Communications*, 37(1), 149-165.

⁵ Bichat, X. (1801). *Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine (préface et considérations générales)*. Bichat, X.: *Recherches physiologiques sur la vie et la mort (première partie) et autres textes*, Paris: Flammarion, 211-284. Ici, p.234-235.

À première vue, ceci peut paraître étonnant, à nous qui avons en tête la compréhension actuelle de la notion d'« usure », dont nous avons vu qu'elle renvoyait à des phénomènes essentiellement mécaniques (*i.e.* une usure liée au contact prolongé de deux éléments qui « frottent » l'un sur l'autre). Pourtant, souvenons-nous que tout le courant vitaliste s'appuie sur la croyance en l'existence d'un « principe vital, [...] irréductible aux principes physiques, [qui] leur est même opposé, et [qui] doit combattre l'effet destructeur qu'ils sont supposés avoir sur l'être vivant. »¹. L'approche vitaliste serait donc plutôt de l'ordre de la conception « énergétique » du corps que nous évoquions précédemment, selon laquelle celui-ci serait animé d'une certaine force (en l'occurrence, une « force vitale ») qui s'épuiserait avec le temps. C'est en tout cas l'idée que formule André Pichot, dans ses notes aux *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, lorsqu'il rappelle que, pour Bichat, « le principe vital est plus puissant chez l'enfant que chez l'adulte et, a fortiori, chez le vieillard », et qu'« il n'y a qu'une certaine somme limitée « d'énergie vitale » et [...] [que] son application intense à un domaine entraîne une moindre application à une autre »².

Historiquement donc, il n'est pas certain que la notion d'« usure » soit davantage issue des théories mécanistes que d'une conception plutôt « vitaliste » de l'organisme ; en réalité, nous aurions plutôt tendance à penser que le cadre théorique offert par les théories vitalistes est vraisemblablement plus pertinent pour justifier de l'utilisation de la notion d'« usure » lorsqu'il s'agit de décrire le vieillissement d'un organisme vivant.

Mais revenons à la biologie contemporaine du vieillissement et tâchons de répondre à la seconde question : pourquoi la notion d'« usure » est-elle encore fréquemment employée, alors même qu'elle ne fait pas l'unanimité ? Qu'est-ce qui justifie, aujourd'hui, son utilisation ?

À l'instar des autres « notions pivot » de notre éventail de notions de la biologie du vieillissement, nous pensons que la notion d'« usure » a le mérite d'être à la fois une notion « floue » et une notion *utile* ou *opérationnelle*. « Floue », parce que peu ou mal définie : les scientifiques qui l'emploient décrivent une réalité multiple, voire changeante ; « opérationnelle », parce qu'elle permet ainsi de regrouper, sous un seul terme, plusieurs aspects du vieillissement, et même des caractéristiques du phénomène que d'autres notions ou expressions échouent à illustrer.

¹ *Ibid.*, p.10 (Présentation d'André Pichot)

² *Ibid.*, p.375 (note n°87)

Premièrement, elle peut s'opposer à l'idée d'un vieillissement programmé : l'« usure » du corps désigne en effet une détérioration progressive, globale et non-systématique de l'organisme, c'est-à-dire dont il n'est pas possible de prévoir l'évolution en détails. En un sens, elle s'appuie finalement, au moins en partie, sur la définition mécanique actuelle de l'usure, puisqu'elle permet d'illustrer l'idée selon laquelle le simple fonctionnement du corps, sur le long terme, suffirait à provoquer une accumulation de « dommages » et, ainsi, en effet, une forme d'« usure » de l'organisme.

Deuxièmement, elle peut renvoyer à l'idée d'un déclin, d'une diminution des performances : l'idée d'« usure » est alors celle d'un épuisement, ou d'un amenuisement. Cette vision plus « énergétique » du vieillissement est certes connotée, mais nous ne pouvons nier que le vieillissement a plutôt tendance, dans l'ensemble, à être associé à un déclin des performances physiques et intellectuelles.

Troisièmement, la notion d'« usure » peut permettre d'illustrer le simple passage du temps, un aspect évidemment essentiel du vieillissement, mais dont peu de termes ou d'expressions parviennent réellement à rendre compte.

Pour aider notre lecteur à s'orienter dans cette diversité de significations et cette ambiguïté conceptuelle, nous pensons quant à nous que la notion d'« usure » offre en fait principalement deux perspectives possibles (c'est-à-dire deux points de vue) sur le vieillissement :

La première est objective : il s'agit de décrire le vieillissement comme un phénomène d'usure *de facto*. Selon cette perspective, le vieillissement serait *véritablement, concrètement, biologiquement, physiquement* même, une forme d'« usure » du corps, simplement causée par son fonctionnement ininterrompu, de la naissance à la mort. Ainsi, la notion d'« usure » permettrait de décrire le déclin de notre corps en s'inspirant de ce que nous observons autour de nous, en particulier de l'évolution des objets de notre quotidien¹. À notre avis, ce point de vue n'est pas pertinent ; par exemple, il serait tout aussi injustifié de vouloir parler d'une forme d'« obsolescence » de l'organisme (pour renvoyer dans ce cas à l'idée d'un vieillissement programmé). Peut-être faut-il y voir une forme d'anthropocentrisme.

La seconde perspective est plus subjective. La notion d'« usure » serait plutôt à comprendre comme une forme d'« épuisement », de « lassitude » : elle renverrait davantage à notre *perception* du vieillissement, en tant qu'expérience intime et individuelle. En d'autres termes, nous parlerions d'usure pour rendre compte de notre vieillissement *vécu*, c'est-à-dire des sensations que nous éprouvons, dans notre organisme, à mesure que le temps s'écoule.

¹ Comme le souligne Kunlin Jin, voir *supra*.

La notion d'« usure » serait alors bien une forme d'« image », ou de métaphore, permettant d'illustrer, dans une certaine mesure, notre rapport au temps. En ce sens, il s'agirait d'une notion à résonance bergsonienne, à ceci près que dans la philosophie de Bergson, c'est toujours la vie (au sens le plus large) qui l'emporte – alors que le vieillissement ne peut évidemment se solder que par la mort. Ici la notion d'« usure » (même si elle n'est, à notre connaissance, jamais utilisée par Bergson – en tout cas pas dans ce sens) pourrait s'opposer à celle d'« élan vital », cet « élan » qui traverse de part en part les réflexions développées dans *L'Évolution créatrice*.

Mais la question se pose : pouvons-nous nous appuyer sur la philosophie de Bergson pour appréhender le vieillissement biologique comme un phénomène d'« usure » ? Nous ne proposerons ici que quelques pistes de réflexion en nous appuyant à la fois sur notre lecture de *L'Évolution créatrice* et sur l'analyse qu'en propose Arnaud François dans l'ouvrage de la collection *Études et commentaires* réalisé sous sa direction.

Notons principalement que, pour appréhender un phénomène comme le vieillissement, la philosophie de Bergson présente plusieurs avantages.

Avant tout, elle est considérée comme la « philosophie de la durée » par excellence, puisque le passage du temps en constitue un élément central. En biologie, nous avons vu qu'il s'agissait là d'un aspect dont la notion d'« usure » (contrairement à d'autres notions) pouvait permettre de rendre compte. Or chez Bergson, le passage du temps se concrétise avec l'idée essentielle qu'il existe dans chaque être vivant « un registre où le temps s'inscrit », c'est-à-dire une forme de « mémoire » du corps :

« Partout où quelque chose vit, il y a, ouvert quelque part, un registre où le temps s'inscrit »¹

Ou plus loin :

« L'évolution de l'être vivant, comme celle de l'embryon, implique un enregistrement continu de la durée, une persistance du passé dans le présent, et par conséquent une apparence au moins de mémoire organique »²

Pour Bergson, l'organisme vivant est donc en perpétuel changement ; mais le point essentiel est que ce changement « marque » le corps en permanence (peut-on dire qu'il « l'use » ?). Le corps biologique tel qu'il est perçu à un instant donné est ainsi lourd du poids de son évolution passée ; comme le formule Arnaud François au premier chapitre des *Études et commentaires* de *L'Évolution créatrice* :

¹ Bergson H. (1941) *L'évolution créatrice*. Paris : PUF, 2018. Ici p.16

² *Ibid.*, p.19 (nous soulignons)

« D'où le second trait de l'être vivant, qui lui est absolument propre – si l'on sort des « métaphores » - c'est-à-dire qu'il serait la marque spécifique que la durée laisserait sur lui : le vieillissement. La thèse de Bergson est donc que le vieillissement est essentiel à l'être vivant. »¹

Ainsi, Bergson rappelle l'essentielle *irréversibilité* du processus de vieillissement, un autre aspect dont peut relativement bien rendre compte la notion d'« usure ». Et de façon intéressante, comme le montre Arnaud François, Bergson s'appuie, pour renforcer ses propos, sur l'image de la décroissance d'un « potentiel de vitalité » - une image inspirée d'un article de Gary Nathan Calkins qui fait écho à l'interprétation « énergétique » de la notion d'« usure » que nous avons déjà évoquée à plusieurs reprises :

« À l'appui de cette thèse, [Bergson] invoque un article de Gary Nathan Calkins, qui affirme, à partir de l'exemple de certains protozoaires – les infusoires -, que chaque organisme possède un « potentiel » de « vitalité » donné au départ, et qu'il ne fait que le dépenser. »²

Il faudrait évidemment poursuivre cette réflexion et voir, en particulier, si et dans quelle mesure la philosophie de Bergson peut réellement nous aider à avancer dans notre *compréhension* du vieillissement.³

Au terme de notre analyse de cette première « notion pivot », nous pensons avoir montré pourquoi la notion d'« usure », bien qu'elle ne fasse pas l'unanimité, continuait d'être employée en biologie du vieillissement, que ce soit à l'oral par une partie au moins des chercheurs, ou à l'écrit dans certains articles scientifiques. En particulier, nous espérons avoir suffisamment souligné un point qui nous paraît essentiel : si la notion d'« usure » est bien une notion « floue », car assez mal définie et susceptible de renvoyer à une multitude d'aspects relativement divers du vieillissement, cette ambiguïté conceptuelle ne la rend pourtant que plus utile et plus opérationnelle en biologie. En effet, si elle ne permet pas de décrire le vieillissement *de facto*, elle permet, d'une part, de regrouper sous un même terme plusieurs aspects du phénomène et, d'autre part, d'illustrer une certaine *perception* du vieillissement de l'organisme, plutôt de l'ordre de l'épuisement ou de la lassitude, et ainsi de traduire *quelque chose* relevant davantage du rapport au temps.

¹ François, A. (Ed.). (2010). *L'évolution créatrice de Bergson*, coll. « Études et commentaires ». Paris : Vrin. Ici p.29 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.29 (nous soulignons)

³ Nous ne développons pas davantage. Nous serons de toute façon amenés à reconsidérer le travail de ce philosophe dont nous pensons qu'il est essentiel pour comprendre notre objet d'étude.

Mais il nous reste à examiner une dernière piste : celle d'envisager la possibilité que la notion d'« usure » soit réellement « non pertinente » (*irrelevant* dirions-nous en anglais) pour la biologie du vieillissement et que nous devions nous tourner vers des alternatives.

L'une de ces alternatives serait la notion de « déclin », qui est d'ailleurs fréquemment associée à celle d'« usure », en tout cas dans les articles que nous avons étudiés. La question que nous nous posons est la suivante : puisque nous avons vu que la notion d'« usure » ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes, est-il plus pertinent, ou plus raisonnable, de considérer le vieillissement comme une forme de « déclin » ?

Pour Hervé Tricoire en effet, le vieillissement est défini comme « *un déclin progressif des capacités de l'organisme* », tout au long de la vie de l'individu. De même, dans plusieurs articles de notre corpus, la notion de « déclin » est utilisée, dès les premières lignes, pour décrire le processus de vieillissement. Ainsi, Flatt et Schmidt écrivent en 2009 :

« *Le vieillissement ou la sénescence est un déclin progressif de la fonction physiologique, conduisant à une diminution des taux de survie et de reproduction avec l'âge et ultimement à la mort.* »¹

En 2013, dans leur article répertoriant les neuf caractéristiques principales du vieillissement, Lopez-Otin et al. évoquent le phénomène de vieillissement en utilisant des termes similaires :

« *Le vieillissement, que nous définissons de manière générale comme le déclin fonctionnel dépendant du temps qui affecte la plupart des organismes vivants [...]* »²

En 2017, Kauppila, Kauppila et Larsson écrivent de même :

« *Le vieillissement est communément défini comme le déclin fonctionnel, lent et progressif, des organismes avec le temps.* »³

Pour Lemaître et al., en 2015, c'est le phénomène de senescence, souvent plus ou moins considéré comme un synonyme de vieillissement, qui est assimilé à un phénomène de « déclin » : il en parle en effet comme du « déclin des composantes de la condition physique [*fitness components*] avec l'âge »⁴.

¹ Flatt, T., & Schmidt, P. S. (2009). Integrating evolutionary and molecular genetics of aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(10), 951-962. (nous soulignons)

² López-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. (nous soulignons)

³ Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017). Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell metabolism*, 25(1), 57-71. (nous soulignons)

⁴ Lemaître, J. F., Berger, V., Bonenfant, C., Douhard, M., Gamelon, M., Plard, F., & Gaillard, J. M. (2015). Early-late life trade-offs and the evolution of ageing in the wild. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1806), 20150209. (nous soulignons)

Globalement, dans la littérature scientifique, la notion de « déclin », lorsqu'elle est utilisée pour décrire le vieillissement, apparaît principalement sous sa forme substantivée (vieillissement = déclin ; *aging* = *decline*), assortie de qualificatifs récurrents : les auteurs évoquent un déclin *fonctionnel*, *progressif*, ou encore *physiologique*. Moins fréquemment, elle peut être remplacée par son équivalent verbal (« décliner »), sans réelle modification de sens. Moskalev et al. écrivent par exemple, en 2014 :

« *Au cours du vieillissement, les fonctions vitales de l'organisme, telles que la régénération et la reproduction, déclinent lentement.* »¹

Notons également que la notion de « déclin » semble plus facilement et plus unanimement acceptée que celle d'« usure ». Ceci s'explique, au moins en partie, par le fait que l'idée d'un « déclin » de l'organisme est une représentation probablement plus neutre et plus factuelle (car quantifiable) du vieillissement, mais donc simultanément moins riche et moins intéressante que celle d'« usure »².

Est-elle pour autant plus pertinente pour décrire le vieillissement en biologie ? Nous n'en sommes pas persuadés. Car outre sa moins grande richesse, sa fécondité plus restreinte, qui la rendent certainement moins utile et moins opérationnelle, la notion de « déclin » est très certainement un concept à manipuler avec précaution (comme c'était d'ailleurs déjà le cas pour la notion d'« usure »), pour plusieurs raisons.

Premièrement, s'il peut être justifié, dans les faits, de parler de « déclin » lié au vieillissement, au sens de « diminution » ou de « réduction », il semble qu'en réalité ce « déclin » dépende à la fois de l'organisme, du tissu, des traits que l'on considère ; pour certains organismes, certains tissus ou certains traits, les scientifiques n'observent pas de quelconque « déclin », bien au contraire.

Dans certains cas en effet, le vieillissement peut être caractérisé par l'*augmentation* de certains phénomènes. Il est vrai que certaines de ces augmentations peuvent être considérées comme des manifestations plutôt négatives du vieillissement, qui ainsi vont bien dans le sens d'un déclin *global* du fonctionnement de l'organisme : c'est par exemple le cas de l'augmentation des phénomènes d'inflammation avec l'âge (un lien de corrélation que désigne le terme d'« inflammaging »).

Cependant, d'autres formes d'« augmentation » vont assez clairement s'opposer à l'idée d'un « déclin » et d'une « diminution » des capacités. Par exemple, Hervé Tricoire rappelle que chez les tortues mouchetées (*Emydoidea blandingii*, aussi appelées tortues de Blanding), la production d'œufs des individus âgés est statistiquement plus élevée que celle des jeunes. Dans un autre registre, dans le cadre de recherches sur les liens entre décalage horaire et vieillissement chez le microcèbe, l'équipe de Fabienne Aujard a montré que les individus âgés faisaient preuve d'une plus grande plasticité que les individus plus jeunes, c'est-à-dire qu'il était plus facile pour eux de s'adapter à une modification brusque des horaires.

¹ Moskalev, A., Aliper, A., Smit-McBride, Z., Buzdin, A., & Zhavoronkov, A. (2014). Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*, 13(7), 1063-1077. (nous soulignons)

² Sur la richesse et la fécondité des images et des métaphores, voir *supra*, Partie II, sections 2.1.2 et 2.1.3

Ainsi, la notion de « déclin » au sens de « réduction » ou de « diminution » ne reflète pas systématiquement la réalité.

Deuxièmement, avec l'idée d'une « diminution » progressive et surtout *systématique* des capacités de l'organisme au cours de sa vie, la notion de « déclin » renvoie plutôt, dans l'ensemble, à l'idée d'un « vieillissement programmé » - une hypothèse, nous l'avons vu, que les chercheurs ne partagent pas. À l'inverse, la notion d'« usure » laisse vraisemblablement une plus large part à l'aléatoire et à l'imprévisible, à la possibilité de survenue d'événement stochastiques, et d'une évolution qui peut être aussi bien soudaine que progressive.

Troisièmement, la notion de « déclin », en partie parce qu'associée à l'idée d'une « réduction » ou d'une « diminution » des capacités, est une notion que nous pensons relativement connotée. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement¹.

Ainsi, il n'est pas certain que la notion de « déclin » soit plus pertinente que celle d'« usure » pour décrire le vieillissement de l'organisme. Au contraire, nous avons vu qu'elle était non seulement moins riche et moins féconde, mais qu'elle ne reflétait finalement pas plus fidèlement la réalité du vieillissement biologique de l'organisme ; enfin, qu'elle restait, en outre, une notion relativement « connotée », pouvant être perçue comme caractéristique d'une certaine forme d'« âgisme » en biologie du vieillissement.

2.3 La notion d'« erreur »

La notion d'« erreur » est une notion que nous avons rencontrée principalement à l'écrit, puisqu'elle apparaît de façon récurrente, depuis les années 1960, dans une partie des articles publiés en biologie du vieillissement. À l'inverse, soulignons qu'elle n'a presque jamais été spontanément employée par les biologistes avec qui nous avons eu l'occasion d'échanger pendant notre thèse.

Dans la littérature scientifique, nous verrons que cette notion renvoie le plus souvent à des « erreurs de réplication [de l'ADN] »² ou des « erreurs de réparation [de l'ADN endommagé] »³. Par exemple, parmi les neuf caractéristiques du vieillissement listées par Lopez-Otin et al. en 2013, l'« instabilité génomique » est liée à la possibilité d'« erreurs » de réplication de l'ADN. Ces auteurs écrivent :

¹ Voir *infra*, Partie III, section 1.4

² En anglais : “[DNA] replication errors”. Par exemple in Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017). Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell metabolism*, 25(1), 57-71.

³ En anglais : “errors made during repair [...] of a DNA template”. Par exemple: Milholland, B., Suh, Y., & Vijg, J. (2017). Mutation and catastrophe in the aging genome. *Experimental gerontology*, 94, 34-40.

« L'intégrité et la stabilité de l'ADN sont continuellement mises à mal par des agents physiques, chimiques et biologiques exogènes, ainsi que par des menaces endogènes, notamment des erreurs de réplication de l'ADN, des réactions hydrolytiques spontanées et des espèces réactives de l'oxygène (ROS). »¹

Plus spécifiquement, nous retrouvons la notion d'« erreur » dans le cadre de diverses classifications des théories biologiques du vieillissement : d'après la classification de Kunlin Jin, que nous avons déjà évoquée à plusieurs reprises, les théories du vieillissement liées à l'accumulation de dommages ou d'erreurs² s'opposent aux théories du vieillissement « programmé »³ :

« Les théories biologiques modernes du vieillissement chez l'homme se divisent en deux grandes catégories : les théories du vieillissement programmé et les théories liées à l'accumulation de dommages ou d'erreurs. [...] Les théories du vieillissement comme accumulation de dommages ou d'erreur mettent l'accent sur les agressions environnementales subies par les organismes vivants comme cause du vieillissement, induisant des dommages cumulatifs à différents niveaux. »⁴

Notons que la définition de Kunlin Jin ne rend compte que d'un aspect possible de la notion d'« erreur », plutôt lié à l'accumulation de « dommages » causés par des agents environnementaux ; nous verrons cependant que cette définition ne suffit pas à épuiser tous les sens que la notion d'« erreur » est susceptible de prendre en biologie du vieillissement.

Plus généralement, nous verrons que la notion d'« erreur » est finalement assez peu, ou assez mal, définie en biologie du vieillissement : en ce sens, elle est plutôt de l'ordre du concept « flou » (*'loose concept'*) tel qu'Ilana Löwy le définit. En outre, il ne s'agit évidemment pas d'une notion strictement biologique : s'il est aujourd'hui à peu près clair qu'elle est issue de la théorie de l'information, elle reste également employée dans de nombreuses disciplines avec parfois, notamment, une connotation morale (« erreur » au sens de *faute*). Elle a donc également quelque chose du « concept frontière » (*boundary concept*), puisqu'elle est susceptible de circuler entre plusieurs domaines.

Enfin, elle a vraisemblablement une dimension métaphorique : en effet, parler d'« erreur » pour décrire un (ou des) processus physiologique(s) n'a rien d'évident, et il nous faudra très certainement en examiner les implications.

Pour toutes ces raisons, la notion d'« erreur » semble être un candidat idéal pour intégrer notre éventail de « notions pivot », représentatives de la biologie du vieillissement.

¹ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217, p.1195

² En anglais : “*damage or error theories*”

³ En anglais : “*programmed theories*”

⁴ Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72, p.72

Pour l'examen de cette notion dont l'histoire, en biologie du vieillissement, est bien plus récente que celle d'« usure », nous nous proposons cette fois-ci de prendre pour point de départ les réflexions développées par deux intellectuels du XX^{ème} siècle : Georges Canguilhem d'une part, Henri Atlan d'autre part. Nous montrerons la place et l'importance relative de la notion d'« erreur » dans leurs philosophies respectives.

À la suite d'Henri Atlan, nous montrerons ensuite à quel moment cette notion semble avoir émergé en biologie du vieillissement ; nous verrons qu'il s'agit du moment où celle-ci s'est imprégnée, inspirée et nourrie de la théorie de l'information.

Nous nous demanderons enfin quelle est la place de la notion d'« erreur » en biologie du vieillissement contemporaine, c'est-à-dire ce qu'elle désigne, quelle est sa pertinence, et ce qu'implique son utilisation.

La notion d' « erreur » chez les philosophes de la biologie du XX^{ème} siècle

À notre connaissance, le premier philosophe des sciences à développer une réelle réflexion sur l'utilisation de la notion d'« erreur » en biologie est Georges Canguilhem¹. En effet, cette notion occupe une place centrale dans au moins trois de ses textes, tous écrits entre 1966 et 1971.

Le premier, intitulé « « Un nouveau concept en pathologie : l'erreur » », fait partie de ses *Nouvelles réflexions concernant le Normal et le Pathologique* (rédigées entre 1963 et 1966). Dans ce texte, Canguilhem fait remonter l'utilisation de la notion d' « erreur » en biologie à la découverte des « maladies du métabolisme par blocage des réactions à un stade intermédiaire », que Sir Archibald Garrod qualifie, en 1909, d'« erreurs innées du métabolisme »². L'utilisation de la notion d' « erreur » en biologie est donc bien antérieure à l'assimilation du vivant à un langage, et donc plus généralement à l'influence, en biologie, de la théorie de l'information. En 1966 cependant, c'est-à-dire au moment où Canguilhem l'emploie, la notion d'« erreur » est clairement analysée et (ré)interprétée à la lumière des récentes découvertes scientifiques (notamment la découverte de la structure de l'ADN par Watson et Crick, en 1954) et de la théorie de l'information :

« Au départ, le concept d'erreur biochimique héréditaire reposait sur l'ingéniosité d'une métaphore ; il est fondé, aujourd'hui, sur la solidité d'une analogie. »³

¹ À ce sujet, nous renvoyons également notre lecteur à l'ouvrage de Michele Cammelli, paru au moment où nous révisons la dernière version de cette thèse : Cammelli, M. (2022). *Canguilhem philosophe: Le sujet et l'erreur*. Presses Universitaires de France. Nous n'en avons donc pas tenu compte pour construire notre propos ; celui-ci celui-ci devra probablement être révisé en tenant compte de cette nouvelle référence.

² Canguilhem G. (1943) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF, 1966, p.207

³ *Ibid.*, p.208

Deux ans après cette première occurrence, la notion d'« erreur » réapparaît dans un texte intitulé « Le vivant »¹, écrit à la suite d'une émission du 27 février 1968 au cours de laquelle Georges Canguilhem et François Dagognet s'étaient entretenus au sujet du vivant. Enfin, en 1971, nous retrouvons cette notion dans un article intitulé « Logique du vivant et histoire de la biologie »², dans lequel Canguilhem expose et commente les travaux des trois biologistes français récipiendaires du prix Nobel de médecine de 1965 (André Lwoff, Jacques Monod et, surtout, François Jacob, auteur du célèbre ouvrage *La logique du vivant*).

Canguilhem a écrit ces deux derniers textes avec l'ambition de parvenir à définir, sinon à identifier, ce qui caractérise la vie et le vivant, c'est-à-dire ce qui en fait sa spécificité. Ainsi, le compte-rendu des échanges du 27 février 1968 entre Georges Canguilhem et François Dagognet est centré autour de deux problématiques suivantes : « À quels signes reconnaît-on le ou les vivants parmi tous les existants ? » et « Les problèmes concernant le devenir des vivants ».

Dans les deux cas, le vivant est interprété comme un « langage universel », un code, voire un « code universel et ambivalent »³. Ainsi en 1968 Canguilhem écrit :

*« Nous disons que la vie est devenue un langage ou mieux, un code, que c'est un message qui est transmis et qui est imposé à certains éléments qui doivent le recevoir »*⁴

Or, interpréter le vivant comme code ou comme langage pose une question fondamentale : celle de l'imperfection de ce langage. C'est précisément cette « imperfection » qui justifie la possibilité d'« erreur » :

¹ Canguilhem, G. (2018). *Oeuvres complètes, tome V. Histoire des sciences. Épistémologie. Commémorations. 1966-1995*. Paris: Vrin, p.275.

² *Ibid.*, p.417

³ On pourrait être tenté de voir dans l'assimilation du vivant à un langage une référence à la pensée de Galilée, qui voyait la nature comme un « grand livre », écrit en langage mathématique. Notons bien cependant que pour Canguilhem, cette interprétation de la vie et du vivant comme un langage remonte à la découverte de la structure de l'ADN, en 1954, par Watson et Crick, qui a fait émerger l'idée de la transmission héréditaire d'une « information génétique ». Voir en particulier son article intitulé « Le concept et la vie » de 1966 : « *En 1954, Watson et Crick, qui ont reçu huit ans plus tard pour cela le Prix Nobel, ont établi que c'est un ordre de succession d'un nombre fini de bases le long d'une hélice couplée de phosphates sucrés qui constitue le code d'instruction, d'information, c'est-à-dire la langue du programme auquel la cellule se conforme pour synthétiser les matériaux protéiniques des nouvelles cellules. On a établi depuis, et le Prix Nobel a récompensé en 1965 cette nouvelle découverte, que cette synthèse se fait à la demande, c'est-à-dire en fonction des informations venues du milieu – milieu cellulaire bien entendu. De sorte que, en changeant l'échelle à laquelle sont étudiés les phénomènes les plus caractéristiques de la vie, ceux de structuration de la matière et ceux de régulation des fonctions, la fonction de structuration y comprise, la biologie contemporaine a aussi changé de langage. Elle a cessé d'utiliser le langage et les concepts de la mécanique, de la physique et de la chimie classiques, langage à base de concepts plus ou moins directement formés sur des modèles géométriques. Elle utilise maintenant le langage de la théorie du langage et celui de la théorie des communications. Message, information, programme, code, décodage, tels sont les nouveaux concepts de la connaissance de la vie.* » (Canguilhem, G. (1966). Le concept et la vie. *Revue philosophique de Louvain*, 64(82), 193-223.

⁴ *Ibid.*, p.283

« Si le vivant est un code, il y a évidemment des malentendus, c'est-à-dire, par exemple, des malformations, c'est-à-dire des erreurs de transmission, il y a des monstruosités, des erreurs héréditaires. »¹

À la lecture de ces trois textes, plusieurs points peuvent être soulignés.

Avant toute chose, notons bien que l'utilisation de la notion d'« erreur » chez Canguilhem est finalement relativement restreinte : en effet, celle-ci se manifeste toujours au niveau des mécanismes de l'hérédité, c'est-à-dire dans le processus de transmission de l'information génétique d'un parent à sa descendance. Cette transmission d'information est dite « imparfaite », puisque la « répllication héréditaire » autorise une certaine marge d'« erreur » :

« Ce qui rend la mutation possible c'est la marge d'infidélité de la répllication héréditaire. »²

Mais il se trouve que l'assimilation du vivant à un langage (qui est à l'origine de la notion d'« erreur ») ne se limite pas au cadre de l'hérédité. Elle reste en effet pertinente à une autre échelle, dont Canguilhem lui-même est parfaitement conscient – celle de la conservation de l'organisme, qui passe par une continuelle division des cellules et par le renouvellement permanent des tissus :

« La biologie moderne [...] sait que, d'un côté, tout ce qui définit l'organisme est en voie de disparition : n'importe quel tissu change en un laps de temps très court ; tout ce qui constituait notre organisme : cheveux, os, sang... ne dure pas plus, matériellement parlant, de vingt ou trente jours. Mais cela est reformé ; il y a donc un appareil qui le reforme. Comment travaille cet appareil ? C'est là qu'intervient la structure. Il travaille en ce sens qu'il détient une information qu'il va être capable d'imposer à des acides aminés ; ces acides aminés, les briques de l'organisme apportées par le métabolisme et la digestion, vont former les protéines spécifiques de l'organisme ; ce sont les acides ribonucléiques qui sont à l'intérieur de la cellule qui vont imposer un ordre aux macromolécules codées de l'organisme ; et la biologie a saisi la manière dont est transmis cet ordre, elle sait que cela est refabriqué, comment ce l'est, pourquoi ce l'est et elle donne de l'organisme une définition nouvelle : l'organisme, ce n'est plus une matière, c'est un enchaînement déterminé, numéroté de certains acides aminés entre eux. »

Canguilhem est certes conscient que l'assimilation de la vie à un langage se poursuit et se concrétise tout au long de la vie de l'organisme, à chaque répllication cellulaire, dans chaque renouvellement des tissus et, plus généralement, dans tous les mécanismes qui font intervenir le code génétique qui caractérise un individu. Pourtant, à notre connaissance, il n'explore pas la possibilité d'« erreur » dans cet autre contexte.

¹ *Ibid.*, p.288.

² *Ibid.*, p.746

Or il nous semble que la notion d'« erreur » y conserve toute sa pertinence ; plus encore, à notre connaissance, c'est bien à ce contexte-ci (et non au cadre de la transmission héréditaire de l'information génétique) que renvoie, aujourd'hui, la notion d'« erreur » en biologie du vieillissement.

Par ailleurs, notons bien que, pour Canguilhem, l'utilisation du terme d'« erreur » en biologie est « intéressant[e] », en particulier parce que celui-ci « mobilise moins l'affectivité que ne le font les termes de maladie ou de mal ». « À tort » cependant, estime Canguilhem, puisqu'il y a des maladies « qu'il est dangereux de guérir »¹.

Or, s'il est certain que nous partageons l'intérêt de Canguilhem pour cette notion, nous montrerons qu'en ce qui concerne la biologie du vieillissement, nous ne pouvons invoquer les mêmes raisons : il nous semble au contraire que la notion d'« erreur », en biologie du vieillissement, est chargée d'un certain nombre de sous-entendus, et que son utilisation a des implications qu'il est difficile d'ignorer.

Enfin, il n'est pas inutile non plus de remarquer que l'utilisation de la notion d'« erreur » permet à Canguilhem d'amorcer une réflexion autour de la notion de « finalité » :

« Contre la finalité on a toujours invoqué les ratés de la vie, la désharmonie des organismes ou la rivalité des espèces vivantes [...] mais si ces faits sont des objections à une finalité réelle, ontologique, ils sont au contraire des arguments à l'appui d'une finalité possible, opératoire »²

Nous reviendrons sur ce point, et nous montrerons qu'en biologie du vieillissement, la notion d'« erreur », loin de s'opposer à l'hypothèse d'une certaine forme de « finalité » naturelle, va au contraire plutôt dans le sens de l'existence d'un « idéal », sous la forme d'un code génétique « originel », devant être préservé le plus longtemps possible.

Le second auteur du XX^{ème} siècle à proposer une réflexion autour de la notion d'« erreur », qui soit susceptible de nourrir notre analyse, est le médecin et intellectuel Henri Atlan. Nous faisons ici référence au chapitre 7 de son ouvrage *L'organisation biologique et la théorie de l'information*, publié en 1972. Dans ce chapitre, intitulé « Théories du vieillissement », Henri Atlan identifie une catégorie particulière de théories du vieillissement, qui regroupe l'ensemble des théories basées sur la notion d'erreur. Il s'agit d'après lui des théories du vieillissement les plus « vraisemblables » :

« Parmi les mécanismes moléculaires divers à l'origine du vieillissement des organismes, tels qu'on se les représente actuellement dans le cadre de diverses théories, il en est un groupe dont la plupart des chercheurs en ce domaine s'accordent à reconnaître le caractère le plus

¹ Canguilhem (1943), *op.cit.*, p.211

² *Ibid.*, p.212

vraisemblable : il s'agit de l'accumulation d'erreurs, dans les mécanismes de synthèses de protéines et d'autres macromolécules spécifiques, et dans la régulation de ces synthèses. »¹

D'après Atlan, ces théories s'opposent à celles qui s'appuient, au contraire, sur l'idée d'un « vieillissement programmé » - une notion à laquelle il fait directement référence, en soulignant :

« qu'on [l']oppose parfois au vieillissement par accumulation d'erreurs (donc par phénomène aléatoire) »²

Nous retrouvons cette opposition dans des classifications beaucoup plus récentes des théories du vieillissement, comme celle de Kunlin Jin, déjà évoquée à de nombreuses reprises. Pour Henri Atlan cependant, la notion d'« erreur » est restée centrale dans la plupart des théories du vieillissement :

« Quoiqu'il en soit, l'accumulation d'erreurs dans des voies de transmission d'information à l'intérieur des organismes se retrouve donc sous une forme ou une autre dans la plupart des théories du vieillissement »³

Voilà une affirmation qu'il nous faudra probablement nuancer : certes, la notion d'« erreur » est une notion récurrente en biologie du vieillissement (nous la retrouvons dans les « hallmarks of aging » de Lopez-Otin et al. et nous avons pour ambition de la qualifier de « notion pivot »), cependant nous pourrions citer plusieurs théories biologiques modernes qui expliquent le vieillissement sans jamais avoir à parler d'« erreur ».

Nous pouvons néanmoins relever quelques aspects intéressants de l'utilisation de la notion d'« erreur » dans la philosophie d'Henri Atlan.

Premièrement, rappelons que chez Canguilhem, l'« erreur » biologique était de l'ordre du concept ; pour Atlan, elle est avant tout un *paramètre* dans la modélisation d'une voie de transmission d'information⁴. L'application concrète de cette modélisation au cadre particulier des théories du vieillissement n'intervient que dans un second temps. Néanmoins, ce sont bien les postulats théoriques formulés dans ce contexte qui nous intéressent, ainsi que leurs implications.

Deuxièmement, l'« erreur » biologique, chez Atlan, semble pertinente à plusieurs échelles, et pour décrire des phénomènes physiologiques très divers. Atlan s'appuie en particulier sur un article de Zhores Medvedev de 1966 intitulé « Error theories of aging », dans lequel celui-ci souligne :

¹ Atlan H. (1972) *L'organisation biologique et la théorie de l'information*. Paris : Seuil, p.96

² *Ibid.*, p.97

³ *Ibid.*, p.98

⁴ Nous verrons qu'à la suite de Yockey, Atlan définit et introduit dans ses équations une « dose λ d'un facteur producteur d'erreurs ».

« Le vieillissement en tant que processus complexe, peut être le reflet non seulement d'erreurs dans la reproduction des ADN, mais aussi d'erreurs dans la synthèse des ARN, d'erreurs dans la synthèse des protéines, dans la formation de complexes, d'erreurs dans les interactions moléculaires [...] et même de fautes au cours de réactions enzymatiques, si des conséquences plus ou moins stables de ces erreurs peuvent exister ou si une perturbation accidentelle d'une réaction peut conduire à un grand nombre de fautes dans un autre processus »¹

Il nous faudra évidemment évaluer si et dans quelle mesure cette affirmation reste pertinente en biologie du vieillissement contemporaine, en nous interrogeant de la façon suivante : à quoi renvoie, précisément, la notion d'« erreur » aujourd'hui ?

Troisièmement, Henri Atlan souligne l'existence d'une forme de « redondance » au sein de l'organisme. Il évoque en effet la possibilité d'interpréter le vieillissement comme la conséquence d'un « épuisement d'une redondance initiale » :

« Il a été montré que la redondance nécessaire à la fiabilité de ces automates [i.e. automates fiables constitués de composants moins fiables] ne peut remplir son office que pour une période limitée, au-delà de laquelle la probabilité d'erreur de fonctionnement se met à augmenter. Autrement dit, tout se passe comme si la redondance s'épuisait au fur et à mesure qu'elle sert à compenser les erreurs de fonctionnement des composants, et à maintenir ainsi la probabilité d'erreur de l'ensemble au bas niveau qui caractérise la fiabilité du système. »²

De même, nous verrons dans quelle mesure les théories biologiques modernes du vieillissement tiennent compte, ou rejettent au contraire, cette hypothèse d'une « redondance » de l'organisme pour expliquer le vieillissement comme lié à une accumulation d'« erreurs ».

Quatrièmement, Atlan insiste également sur l'importance des phénomènes de « réparation » ou de « correction » de ces erreurs. L'hypothèse selon laquelle ceux-ci joueraient un rôle central dans le processus de vieillissement est, selon lui, une alternative « intéressante » à la compréhension du vieillissement comme simple accumulation et/ou multiplication d'erreurs :

« Une hypothèse intéressante sur la nature des processus de vieillissement des organismes, consiste à les concevoir non pas simplement comme l'accumulation d'erreurs, - dont on voit mal pourquoi elle attendrait une période déterminée pour commencer à se manifester, - mais

¹ Medvedev, Z. A. (1976). Error theories of aging. *Alternstheorien. Schattauer, Stuttgart*, S, 336-350. Cité par Henri Atlan, in Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.96-97 (nous soulignons)

² Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.113 (nous soulignons)

plutôt comme la dégradation et l'épuisement des mécanismes de correction d'erreurs initialement présents. »¹

Là encore, nous verrons qu'il s'agit d'un aspect que nous retrouvons, dans une certaine mesure, dans le cadre que proposent les théories du vieillissement actuelles.

Au-delà de ces quelques aspects, dont nous allons voir qu'ils nourrissent encore aujourd'hui (partiellement) la réflexion des biologistes du vieillissement, l'intérêt de ce chapitre 7 de l'ouvrage d'Henri Atlan est aussi historique : l'auteur y retrace en effet l'histoire de la notion d'« erreur » chez les biologistes du vieillissement, une histoire qu'il fait débiter une quinzaine d'années seulement avant la publication de son livre, soit à la fin des années 1950 et surtout au début des années 1960.

En nous appuyant principalement sur l'ouvrage d'Henri Atlan, nous nous proposons de rendre compte de cette histoire, dans les grandes lignes.

Une histoire de la notion d'erreur en biologie du vieillissement

D'après Henri Atlan, le premier auteur à avoir utilisé la théorie de l'information dans l'étude du vieillissement biologique est Hubert Yockey. En 1958, Yockey élabore en effet une modélisation mathématique de l'accumulation d'erreurs dans une voie de transmission relativement simple, celle de la transcription de l'ADN en ARN. Il introduit ainsi le paramètre λ , qui représente la « dose λ d'un facteur producteur d'erreurs »².

Au chapitre 7 de son ouvrage, Atlan reprend et généralise la théorie de Yockey ; il en exhibe en particulier la formalisation mathématique, en redémontrant l'« équation fondamentale de Yockey », qui permet « d'étudier l'information transmise H comme une fonction $H(\lambda)$ de la dose d'erreur »³.

Dans les années 1960, à la suite de Yockey, plusieurs auteurs vont s'inspirer de la théorie de l'information pour proposer d'autres théories et/ou modélisations mathématiques du vieillissement.

En 1957, Gioacchino Failla⁴, puis Howard Curtis en 1963⁵, vont défendre la théorie dite des « mutations somatiques », selon laquelle le vieillissement serait principalement causé par l'accumulation d'erreurs

¹ *Ibid.*, p.113

² *Ibid.*, p.99

³ *Ibid.*, p.101

⁴ Failla, G. (1957). Considerations Bearing on Permissible Accumulated Radiation Doses for Occupational Exposure: The Aging Process and Cancerogenesis. *Radiology*, 69(1), 23-29. Cité par Henri Atlan, *in* Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.96

⁵ Curtis, H. J. (1963). Biological mechanisms underlying the aging process. *Science*, 141(3582), 686-694. Cité par Henri Atlan, *in* Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.96

lors de la réplication de l'ADN des cellules somatiques. En 1959, Leo Szilard¹ propose une modélisation mathématique de cette théorie que nous examinerons plus loin, un peu plus en détails.

En 1960, Bernard Strehler et Albert Mildvan² définissent le vieillissement comme une « incapacité progressive à répondre aux agressions de l'environnement ». Comme l'explique Atlan :

« [Strehler et Mildvan] se représentent les interactions organisme – environnement sous la forme d'échanges d'énergie, tels qu'à chaque agression, dont l'intensité est mesurée par l'énergie qu'elle apporte, correspond pour l'organisme une dépense d'énergie proportionnelle, dans le but de restaurer l'état de quasi équilibre, ainsi perturbé. La mort se produit quand l'intensité d'un de ces événements dépasse les possibilités de dépense immédiate d'énergie de l'organisme »

En 1963, pour Leslie Orgel³, la notion d'« erreur » trouve sa pertinence à un autre niveau : dans son modèle, sur lequel nous reviendrons également, « le vieillissement cellulaire est attribué à l'accumulation et la multiplication d'erreurs dans les mécanismes de transcription et de traduction de la synthèse des protéines »⁴.

En 1966, l'article de Zhores Medvedev⁵, que nous avons déjà cité, multiplie les possibilités d'« erreur » biologique. En effet pour cet auteur, le vieillissement est un « processus complexe », au cours duquel des erreurs peuvent survenir presque à chaque instant, et à quasiment tous les niveaux : pendant la réplication de l'ADN, la transcription de l'ADN en l'ARN, ou la synthèse des protéines, mais aussi lors de la formation de complexes, de diverses interactions moléculaires ou encore au cours de réactions enzymatiques.

En 1970 enfin, John Maynard-Smith⁶ reprend et corrige le modèle de Leslie Orgel, en choisissant d'attribuer plus spécifiquement le vieillissement à une « accumulation d'erreurs dans des protéines à faible turnover, telles que certaines protéines de structures membranaires »⁷.

¹ Szilard, L. (1959). On the nature of the aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 45(1), 30. Cité par Henri Atlan, in Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.96

² Strehler, B. L. (1960). Fluctuating energy demands as determinants of the death process (A parsimonious theory of the Gompertz function). *The biology of aging*, 309-314. Cité par Henri Atlan, in Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.111

³ Orgel L. (1963) The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *PNAS* 49 (4) 517-521. Cité par Henri Atlan, in Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.98

⁴ Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.98

⁵ Medvedev, Z. A. (1976). Error theories of aging. *Alternstheorien. Schattauer, Stuttgart*, S, 336-350. Cité par Henri Atlan, in Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.96-97

⁶ Maynard-Smith J. (1970) Lecture on ageing at the molecular level. *3è symposium de la section européenne de biologie, de l'Association internationale de gérontologie, Leeds, Grande-Bretagne.*

⁷ Atlan H. (1972), *op.cit.*, p.98

Nous allons à présent montrer comment ces théories sont susceptibles de nourrir, encore aujourd'hui, la réflexion de certains biologistes, en nous appuyant sur un exemple : celui de l'article de Brandon Milholland, Yousin Suh et Jan Vijg, publié en 2017, qui s'intitule « Mutation and catastrophe in the aging genome »¹. Dans cet article, les auteurs présentent les principaux aspects des théories du vieillissement formulées par deux des scientifiques parmi ceux que nous venons d'évoquer : Leo Szilard et Leslie Orgel. Ils en montrent également les limites, ce qui leur permet ensuite d'élaborer et d'exposer à leur tour leur propre théorie.

Nous nous proposons de retracer les grandes étapes de leur raisonnement, pour plusieurs raisons : d'une part, cela nous permettra d'exposer en détails, à la suite des auteurs, deux théories du vieillissement élaborées dans les années 1960, qui accordent toutes deux une place centrale à la notion d'« erreur ». Nous verrons concrètement quelle pouvait être alors la place et la pertinence de cette notion pour la biologie du vieillissement de l'époque.

D'autre part, l'exposition de la théorie de Milholland, Suh et Vijg nous permettra de souligner à la fois les aspects de l'« erreur » biologique qui persistent dans les théories du vieillissement développées actuellement, et par contraste ceux qui, au contraire, ont été délibérément laissés de côté. Ceci nous permettra d'amorcer notre réflexion sur la pertinence de la notion d'« erreur » en biologie du vieillissement contemporaine.

Dans un premier temps donc, les auteurs rappellent les principales caractéristiques des théories du vieillissement que formulent respectivement Leo Szilard en 1959 et Leslie Orgel en 1963, et mettent en évidence les limites et les incohérences de chacun de ces deux modèles, à la lumière des connaissances scientifiques actuelles.

Le modèle de Leo Szilard, d'une part, est une formalisation mathématique de la théorie du vieillissement dite des « mutations somatiques ». Dans ce « modèle à deux coups » (« *two-hit model* »), les cellules (diploïdes) subissent des « coups » ou « frappes » (*'hits'*), à rythme constant, qui détruisent ou inactivent l'un ou l'autre des allèles portés par leurs chromosomes, en introduisant des « erreurs » dans la séquence d'ADN. Les cellules fonctionnent normalement, tant que l'un des deux allèles *au plus* a été détruit ou désactivé (du fait d'une mutation qui peut être héritée ou acquise suite à un « coup »). Le risque de mortalité reste faible tant que le nombre de cellules survivantes (c'est-à-dire de cellules dont au moins l'un des deux allèles est resté intact) n'a pas atteint une valeur seuil, à partir de laquelle le risque de mortalité augmente rapidement.

¹ Milholland, B., Suh, Y., & Vijg, J. (2017). Mutation and catastrophe in the aging genome. *Experimental gerontology*, 94, 34-40.

Même si le modèle proposé par Leo Szilard est jugé « biologiquement plausible » par les auteurs, il ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes.

Premièrement, il n'existe actuellement pas de preuve empirique qui soutienne l'hypothèse d'une augmentation linéaire du nombre de mutations somatiques (c'est-à-dire des « erreurs ») ; au contraire, le séquençage du génome entier d'organoïdes provenant de divers tissus aurait récemment prouvé le caractère exponentiel de l'accumulation de telles mutations :

« La nature exponentielle de l'accumulation de mutations somatiques a été démontrée très récemment par le séquençage du génome entier d'organoïdes dérivés de différents tissus. »¹

Deuxièmement, il n'existe pas non plus de preuve empirique du rôle supposé central de la diploïdie (et donc, par extension, d'une certaine forme de redondance du code génétique). En effet, d'après cette hypothèse, les cellules des organismes triploïdes (respectivement tétraploïdes) devraient vieillir suivant un modèle « à trois coups » (respectivement un modèle « à quatre coups »), ce qui n'est pas vérifié expérimentalement.

Troisièmement, le modèle de Leo Szilard ne permet pas d'expliquer les différences (parfois grandes) de longévité inter-espèces, en particulier lorsqu'il s'agit d'espèces de masses comparables. Comme le soulignent les auteurs, d'autres mécanismes permettraient probablement de justifier plus facilement cet aspect du vieillissement :

« Un modèle qui se concentrerait sur la cinétique des mutations somatiques, plutôt que sur l'épuisement de la redondance, permettrait de mieux prédire la longévité. »²

Le modèle de Leslie Orgel repose quant à lui sur l'hypothèse d'une accumulation exponentielle d'« erreurs » à un autre niveau, celui de la synthèse des protéines (*i.e.* de la traduction de l'ARN en protéines). Orgel postule en effet l'existence d'une boucle de rétroaction négative : les erreurs de traduction d'une protéine, elle-même impliquée dans les mécanismes de traduction, réduiraient sa fidélité et augmenteraient ainsi le risque d'« erreurs » lors de la synthèse de nouvelles protéines.

Mais même si, contrairement à Leo Szilard, Leslie Orgel va bien dans le sens d'une augmentation *exponentielle* de l'accumulation d'« erreurs », sa théorie présente de même un certain nombre d'incohérences.

Premièrement, il n'existe pas de preuves empiriques à l'appui d'un tel modèle : en particulier, à ce jour, aucune expérience ne va dans le sens d'une augmentation exponentielle d'erreurs de traduction avec

¹ *Ibid.*, p.5

² *Ibid.*, p.6

l'âge. En outre, dans les cellules de patients atteints de syndromes de vieillissement accéléré (syndromes progéroïdes segmentaires tels que le syndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria de Werner¹), les scientifiques n'observent pas d'augmentation significative d'erreurs de traduction par rapport aux cellules de patients sains.

Deuxièmement, il existe au contraire de nombreuses preuves empiriques de la robustesse et de la forte redondance de la machinerie protéique de traduction, peu sujette à la production d'« erreurs ». Par exemple, le ribosome (principal responsable de la synthèse des protéines par traduction de l'information contenue dans l'ARN messager), est principalement constitué d'ARN : une mauvaise traduction des protéines a donc très peu de chances de pouvoir altérer son fonctionnement.

Troisièmement, à un autre niveau, les auteurs soulignent les faiblesses théoriques du modèle. En particulier, la trop faible quantité de protéines impliquées dans les mécanismes de traduction, d'une part, mais aussi, d'autre part, la trop grande particularité des mutations sur lesquelles repose l'hypothèse d'une boucle de rétroaction négative au niveau de la traduction, font du modèle de Leslie Orgel une théorie du vieillissement finalement peu vraisemblable :

« [Ce modèle] repose sur une classe subtile et très spécifique d'erreurs de traduction : les erreurs qui réduisent la fidélité de l'appareil de traduction sans anéantir complètement sa fonction. »²

Or il est intéressant de constater que, malgré leurs incohérences, leurs invraisemblances et leurs imprécisions, ces deux modèles sont encore aujourd'hui une source d'inspiration pour une partie des biologistes du vieillissement. Milholland, Suh et Vijg s'inspirent en effet des théories respectives de Leo Szilard et de Leslie Orgel pour élaborer leur propre théorie du vieillissement, qu'ils baptisent « théorie de la catastrophe des mutations somatiques »³. Comme dans le cas des modèles de Szilard et Orgel, cette théorie accorde une place centrale à la notion d'« erreur ».

De récentes découvertes ayant apporté des preuves empiriques de l'importance des mutations somatiques dans le processus de vieillissement, la théorie dite « des mutations somatiques », sur laquelle est construite le modèle de Leo Szilard, constitue pour les auteurs un point de départ raisonnable :

¹ D'après le site internet de l'Inserm : « Le syndrome de Hutchinson-Gilford, plus communément appelé progeria, est une maladie génétique rarissime, affectant une naissance sur 4 à 8 millions. Il est caractérisé par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale. ». <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/progeria-syndrome-hutchinson-gilford>, consulté le 8 juillet 2021.

² *Ibid.*, p.7

³ En anglais : “somatic mutation catastrophe theory of aging”

« De nombreuses approches expérimentales ont mis en évidence des preuves renforçant l'hypothèse d'une augmentation exponentielle de la fréquence des mutations somatiques. »¹

Milholland, Suh et Vijg précisent néanmoins que l'accumulation de mutations somatiques peut être attribuée à divers phénomènes : des dommages causés par des agents environnementaux, des « erreurs » de réplication, des « erreurs » de réparation de dommages causés à l'ADN, ou encore des lésions de l'ADN qui seraient réparées mais pas suffisamment rapidement. Nous verrons plus loin que seuls les trois derniers seraient encore qualifiés d'« erreurs » aujourd'hui.

Par ailleurs, le modèle de Leslie Orgel est également une source d'inspiration pour les auteurs : en particulier, ceux-ci choisissent de conserver l'existence d'une boucle de rétroaction négative, qui aurait simplement pour agent principal l'ADN, et non les protéines.

Dans l'ensemble, la théorie de Milholland, Suh et Vijg est évidemment plus en accord avec les connaissances actuelles, puisqu'elle tient compte d'un certain nombre des découvertes scientifiques les plus récentes. Par exemple, les auteurs choisissent d'attribuer le vieillissement à des « erreurs » (*i.e.* des mutations somatiques) qui s'accumuleraient sur l'ensemble du génome, et pas uniquement sur la partie codante pour des protéines (plus proche du modèle de Leslie Orgel) ; or ceci fait écho aux recherches actuelles sur le rôle de l'ADN non codant, dont nous découvrons progressivement qu'il n'est pas tant (en tout cas pas uniquement) un « ADN poubelle » (« *junk DNA* ») que ce que l'on pensait il y a quelques décennies².

Par ailleurs, nous voyons bien qu'un certain nombre de caractéristiques de l'« erreur », pourtant centrales dans les modèles de Leslie Orgel et Leo Szilard, ont délibérément été écartées. Par exemple, l'hypothèse du rôle central d'une certaine « redondance » de l'organisme, que Leo Szilard identifiait à la diploïdie des cellules des organismes considérés et qu'Henri Atlan mentionne dans son ouvrage de 1972, si elle n'est pas entièrement et définitivement mise de côté, n'est plus une hypothèse fondamentale pour pouvoir assimiler le vieillissement à une accumulation d'« erreurs ».

De même, certaines formes d'« erreurs », telles que les « erreurs » pouvant survenir au cours de la traduction, c'est-à-dire du passage de l'ARN aux protéines, sont très clairement écartées. De telles erreurs existent évidemment, mais elles ne sont plus supposées jouer un rôle central dans le processus de vieillissement.

¹ *Ibid.*, p.7

² En 1972, le chercheur Susumu Ohno invente le terme '*junk DNA*'. Voir: S. Ohno, « So much "junk" DNA in our genome », in H. H. Smith (Ed.), *Proceedings of the 23rd Brookhaven Symposium on Biology*, session « *Evolution of Genetic Systems* », p. 366-370, Gordon & Breach, New York, 1972. Depuis, un certain nombre de recherches, dont celles menées dans le cadre du projet ENCODE, lancé en 2003, le caractère « inutile » de l'ADN non-codant.

À la lumière de cet exemple, nous voyons qu'une partie au moins des théories biologiques contemporaines du vieillissement qui s'appuient sur la notion d'« erreur » continuent de s'inspirer de certaines modélisations formulées dès les années 1960. Il nous reste donc à nous interroger : quelle est la place de la notion d'« erreur » en biologie du vieillissement contemporaine ? À quoi renvoie-t-elle ? Dans quelle mesure est-elle pertinente pour décrire, expliquer, analyser le vieillissement ? Quelles peuvent être les implications normatives liées à son utilisation ? Telles sont les questions auxquelles nous allons tâcher de répondre dans la suite de cette section.

La notion d'erreur en biologie contemporaine du vieillissement

Aujourd'hui, en biologie du vieillissement, la notion d'« erreur » peut être utilisée pour renvoyer à des phénomènes divers ; en ce sens, elle a bien quelque chose du « concept flou » (*'loose concept'*) d'Ilana Löwy.

Parmi les phénomènes évoqués par les biologistes dès les années 1960, la plupart ont été, soit délibérément mis de côté, soit précisés afin de mieux correspondre au contexte très spécifique du processus de vieillissement. Aussi, si l'on en croit notre revue de la littérature scientifique contemporaine, la notion d'« erreur » en biologie du vieillissement désigne aujourd'hui principalement :

- (1) des erreurs de *réplication* de l'ADN, c'est-à-dire des erreurs qui surviennent lors de la fabrication d'une « copie » de l'ADN, un phénomène qui précède la division cellulaire ;
- (2) des erreurs de *réparation* de l'ADN suite à une « lésion » ou un « dommage » qui peut être par exemple causé par un agent extérieur. Ryan White et Jan Vijg notent en effet que « même si la réparation est effectuée avec succès, elle peut être erronée, ce qui résulte en une ou plusieurs mutations de l'ADN »¹. Parmi ces « dommages » potentiels, les auteurs soulignent en particulier le rôle joué par des phénomènes de rupture simultanée des deux brins de l'ADN² ;
- (3) plus marginalement, des « erreurs » pouvant survenir temporairement, du fait d'une réparation trop lente de l'ADN endommagé³ : comme précédemment, ce sont alors les mécanismes de réparation de l'ADN qui sont mis en cause.

Ces diverses « erreurs » biologiques associées au processus de vieillissement partagent un point commun : la notion d'« erreur » est aujourd'hui (presque) toujours envisagée et comprise à partir du niveau *génétique*. En effet, que celle-ci soit observée au niveau de l'ADN, de l'ARN ou de

¹ White, R. R., & Vijg, J. (2016). Do DNA double-strand breaks drive aging?. *Molecular cell*, 63(5), 729-738. Ici p.729

² En anglais : « *double-strand break* »

³ En anglais : « *not repaired quickly enough* ». Milholland, B. et al. (2017), *op.cit.*

l'enchaînement d'acides aminés qui compose les protéines, il est toujours sous-entendu qu'il y a initialement « erreur » au niveau du *génom*e, c'est-à-dire au niveau du « code » ou de l'« information génétique » contenu dans les cellules de l'individu. C'est ce « code », c'est cette « information » génétique même qui est susceptible d'être modifiée au cours du processus de vieillissement, pour diverses raisons. L'influence de la théorie de l'information est ici parfaitement évidente.

Cet aspect essentiel de l'« erreur » biologique associée au vieillissement permet d'exclure (comme le font Milholland, Suh et Vijg) d'autres types possibles d'« erreurs », telles que des erreurs de transcription (passage de l'ADN à l'ARN) ou de traduction (passage de l'ARN aux protéines) – deux catégories d' « erreurs » que des auteurs comme Medvedev avaient au contraire choisi d'inclure parmi les « erreurs » caractéristiques du vieillissement.

Nous avons, quant à nous, préféré souligner les différences entre ces multiples formes d'« erreur » associées au vieillissement, et ce afin de pouvoir en proposer une classification sommaire. Car s'il est vrai que la notion d'« erreur » recouvre des réalités multiples, celles-ci peuvent néanmoins être divisées en quelques grandes catégories, et principalement : l'erreur peut être endogène ou liée à l'intervention d'un élément exogène ; elle peut être directe ou indirecte. Nous proposons donc de les regrouper dans le tableau suivant :

| | Erreur directe | Erreur indirecte |
|---|--|--------------------------------|
| Erreur strictement endogène | Erreur de réplication | |
| Erreur qui comprend l'intervention d'un élément exogène | Erreur de réparation de l'ADN après une lésion ou un dommage | Réparation trop lente de l'ADN |

Notons bien qu'il s'agit là d'une classification *dans les grandes lignes*, c'est-à-dire grossière et volontairement simplifiée. Elle n'est basée que sur deux critères (directe vs indirecte ; intervention exogène vs strictement endogène), sélectionnés par nos soins. La réalité est plus subtile et nécessiterait de prendre en compte certaines nuances que nous avons ici choisi d'ignorer.

Par exemple, les lésions de l'ADN ont des origines multiples, qui peuvent elles-mêmes être exogènes (radiations, exposition à certains composés chimiques, etc.) ou endogènes (espèces réactives de l'oxygène (ROS)). En outre, il existe plusieurs types de mécanismes de réparation, qui ont plus ou moins tendance à commettre des erreurs : dans le cas d'une rupture double brin par exemple, une réparation

par jonction d'extrémités non-homologues¹ est davantage sujette à l'erreur² que son alternative, la réparation par recombinaison homologue³.

Dans le cas d'une réparation trop lente de l'ADN, nous pouvons également nous interroger : l'« erreur » est-elle vraiment localisée au niveau de la séquence d'ADN, qui code temporairement pour un brin d'ARN erroné ? N'est-il pas davantage pertinent de l'interpréter comme une erreur au niveau des mécanismes de réparation de l'ADN, incapables de réagir suffisamment rapidement (plutôt de l'ordre de la défaillance, du défaut) ? Ou bien faut-il y voir une double erreur ? Ou encore, au lieu de parler d'« erreur directe » ou « indirecte », faut-il plutôt distinguer les « erreurs permanentes » des « erreurs temporaires » ?

Ainsi, la classification ci-dessus n'est qu'une proposition, une possibilité que nous présentons à notre lecteur, pour l'aider à s'orienter dans le labyrinthe des multiples significations que peut prendre la notion d'« erreur » en biologie du vieillissement ; cette classification est évidemment ouverte à la critique et susceptible d'être modifiée, corrigée, améliorée.

Puisque la notion d'« erreur » recouvre une réalité complexe, multiple, voire changeante selon les auteurs, une autre solution pour faire face à cette ambiguïté conceptuelle est de suivre la même démarche que celle que nous avons adoptée pour parler du « holisme » en biologie, c'est-à-dire de définir la notion *par contraste*. En d'autres termes, il s'agit d'identifier, en biologie du vieillissement ce que l'« erreur » n'est *pas*.

Précédemment, nous avons déjà éliminé les erreurs de transcription et de traduction, c'est-à-dire les possibilités d'erreurs lors du passage de l'ADN en ARN, puis de l'ARN en protéines. Mais il nous semble que l'« erreur » en biologie du vieillissement est aujourd'hui également distinguée, la plupart du temps :

- d'une part, des mutations et autres types de lésions causées par un élément extérieur (par exemple : une exposition à certains types de radiations, la présence d'éléments chimiques, etc.), lorsque celles-ci ne font pas intervenir les mécanismes de correction ou de réparation. L'« erreur » est donc distinguée du simple « dommage » ou de la « lésion ».
- d'autre part, des phénomènes dits « spontanés » : White et Vijg évoquent des « lésions spontanées de l'ADN »⁴, puis ils précisent :

¹ En anglais : « *non-homologous end joining* » (NHEJ)

² En anglais : « *error prone* »

³ En anglais : « *homologous recombination* » (HR)

⁴ En anglais : « *spontaneous DNA damage* »

« Les [ruptures doubles brins] peuvent être induites spontanément, par exemple, par les [espèces réactives de l'oxygène (ROS)], mais aussi par une exposition à des rayonnements ionisants, un traitement par des agents chimiothérapeutiques, ou même par l'ingestion de compléments alimentaires, comme les bioflavonoïdes. »¹

De même Kauppila et al.² distinguent les « erreurs de réplication »³ des phénomènes de « déamination spontanée »⁴. Attention, cette seconde distinction n'est pas systématique puisque quelques auteurs utilisent encore le qualificatif « spontané » pour renvoyer à certains types d'« erreurs ». En 2015, Maynard et al. évoquent par exemple des « erreurs spontanées lors de la réplication de l'ADN »⁵.

Ainsi se dessine une nouvelle caractéristique essentielle de l'« erreur » biologique liée au vieillissement: il nous semble que l'« erreur » suppose toujours une intervention de l'organisme, qui peut être plus ou moins directe, plus ou moins immédiate. *A priori*, il n'y a donc pas d'« erreur passive » et à notre avis, même la notion d'« erreur spontanée » peut prêter à confusion.

Il nous faut également souligner que l'« erreur » ne s'observe pas en tant que telle mais toujours à travers ses conséquences (mutations, additions, délétions, etc.) : le scientifique observe *de facto* une irrégularité, une incorrection au niveau de l'information génétique portée par une ou plusieurs cellule(s), qu'il *explique* par une « erreur » de réplication ou de réparation. L'« erreur » est donc toujours une forme d'interprétation, *a posteriori*, d'un événement imprévisible et aléatoire : *a priori*, on peut seulement évoquer un risque plus ou moins élevé d'erreur, dans telle ou telle situation.

Par ailleurs, la notion d'« erreur » fait partie d'un ensemble plus vaste de notions, qui reflète son caractère interprétatif. Car si les auteurs parlent d'« erreurs » (« erreurs de traduction de protéines » ; « erreurs de protéines »⁶) ou de mécanismes biologiques plus ou moins « sujets à l'erreur »⁷ (c'est-à-dire ayant plus ou moins tendance à commettre des erreurs), pour décrire les mêmes phénomènes, ils

¹ White, R. R., & Vijg, J. (2016), *op.cit.*, p.729

² Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017), *op.cit.*

³ En anglais : « *replication errors* »

⁴ En anglais : « *spontaneous deaminations* »

⁵ En anglais : « *spontaneous errors during DNA replication* ». Maynard, S., Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2015). DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(10), a025130.

⁶ En anglais : « *errors in protein translation* » ; « *protein errors* ». Voir par exemple : Milholland, B. et al. (2017), *op.cit.*, p.1

⁷ En anglais la distinction est entre des organismes dits : « *error free* » ou « *error prone* ». Voir par exemple : White and Vijg (2016), *op.cit.*, p.730-731

évoquent également des *échecs* de réplication¹ ou des *défauts* de réparation de l'ADN². Or l'ensemble de ces termes (erreur, échec, défaut, faute) semble supposer :

- d'une part, l'existence de « valeurs » associées aux mécanismes de réplication et de réparation, telles que la fidélité, la précision, voire la perfection.
- d'autre part, l'existence d'un idéal, de l'ordre du « moule » ou du « modèle », voire de la « forme » d'Aristote. C'est cet idéal que désignent les termes anglais de « *template* » ou de « *[genetic] blueprint* ». Milholland et al. soulignent par exemple :

« *Une fois que le modèle original [original template] est perdu, celui-ci ne peut jamais être restauré.* »³

Nous retrouvons ici l'idée qu'il existerait une forme de finalité de l'organisme vivant, qui se traduirait par une tendance à toujours se conformer à son code génétique originel et donc, en un sens, à réaliser sa nature. Cette idée fait ainsi plus largement écho à la réflexion, amorcée par Canguilhem⁴, sur le lien entre « erreur » et « finalité naturelle ».

En résumé, la notion d'« erreur » est vraisemblablement une notion connotée, puisqu'associée à un certain nombre de valeurs et à la croyance en l'existence d'un idéal biologique. Peut-être est-elle aussi le reflet d'une forme d'anthropomorphisme, comme le seraient également les notions d'« échec » et de « défaut ». En effet, il est possible que nous attribuions à l'organisme vivant, dont le code génétique est en permanence répliqué et réparé, à la fois des qualités (fidélité, précision, perfection) et une intention (celle de rester conforme à un idéal) qui, en réalité, ne révèlent rien de plus qu'une tendance générale à la conservation. Nous reviendrons ultérieurement sur ces différents points⁵.

Au terme de notre analyse, nous restons cependant persuadée que la notion d'« erreur » peut bel et bien être qualifiée de « notion pivot » de la biologie du vieillissement.

Premièrement, nous avons vu qu'elle a bien un caractère « flou », puisqu'elle englobe une réalité multiple, variée, changeante ; chaque biologiste peut ainsi l'adapter aux caractéristiques du vieillissement qu'il souhaite mettre en avant.

Deuxièmement, elle a indéniablement une dimension interprétative et métaphorique, puisqu'elle prolonge et enrichit l'assimilation du vivant à un langage ; or nous avons vu avec Andrew Reynolds

¹ En anglais : “*failed replication products*”. Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017), *op.cit.*, p.62

² En anglais : “*DNA repair defects*”. Maynard, S., et al. (2015), *op.cit.*, p.1

³ Milholland, B. et al. (2017), *op.cit.*, p.4

⁴ Voir *supra*.

⁵ Voir *infra*, Partie III, section 1.4.

l'importance et surtout l'intérêt de l'utilisation de métaphores en sciences du vivant pour désigner des phénomènes complexes.

Enfin, troisièmement, la notion d'« erreur » est bien une notion féconde, opérationnelle, efficace, susceptible d'ouvrir de nouvelles pistes de recherche. Par exemple, nous avons vu qu'elle suppose une *intention*, orientée vers un *idéal* : elle invite donc, non seulement à identifier la nature de cet idéal, mais aussi à chercher l'agent responsable de la survenue d'une erreur, et à s'interroger à la fois sur les possibilités de *correction* de ces erreurs et sur les moyens d'augmenter la *précision* et donc la *fidélité* des mécanismes de réplication / réparation. En outre, nous avons vu qu'elle permettait également de *modéliser* le vieillissement grâce à l'introduction d'un paramètre (la « dose λ d'un facteur producteur d'erreurs ») dans la modélisation mathématique d'une voie de transmission.

2.4 La notion de « maladaptation »

La troisième « notion pivot » de la biologie du vieillissement que nous avons identifiée est celle de « maladaptation ». Nous l'avons vu émerger dans un contexte un peu différent de celui des deux notions précédentes.

Parmi les biologistes du vieillissement avec qui nous avons eu l'occasion d'échanger, nous avons déjà mentionné à plusieurs reprises le nom de Fabienne Aujard, qui dirige une équipe d'éco-physiologistes, c'est-à-dire de chercheurs qui s'intéressent spécifiquement à la relation qui existe entre l'organisme et son environnement : concrètement, il s'agit de comprendre dans quelle mesure l'organisme est adapté à son environnement, mais aussi comment il s'y adapte (par quels moyens, avec quelles stratégies), et en quoi cette adaptation lui confère une optimisation de ses fonctions biologiques (reproduction, survie, etc.). Or, au cours de notre échange du 17 octobre 2019, un terme a été prononcé à plusieurs reprises : celui de « maladaptation ».

Dans ce contexte d'écophysiologie, Fabienne Aujard a en effet déclaré s'intéresser « plus directement à la maladaptation induite par le vieillissement » - ce qui revient, selon ses termes, à chercher à « comprendre en quoi un animal, un organisme vieillissant se désadapte et perd certaines de ses aptitudes à rester en synchronie, ou en symbiose, en harmonie avec son environnement. »¹. D'après elle, « la recherche de ces caractéristiques de maladaptation permet à la fois de comprendre les mécanismes inhérents au vieillissement, mais aussi de déterminer en quoi cette maladaptation a un effet rebond sur l'organisme en lui-même et donc en fait amplifie les altérations avec l'âge. »

C'est à cette notion de « maladaptation » que nous allons nous intéresser dans cette section.

¹ Voir notre retranscription de l'échange, p.1

Avant de rentrer dans le cœur de notre réflexion, notons plusieurs points.

Premièrement, il s'agit, à notre connaissance, d'une notion utilisée majoritairement à l'oral, et non d'un terme qui apparaîtrait de façon récurrente dans la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement (contrairement aux notions d'« usure » et d'« erreur » que nous avons déjà présentées, par exemple, et, à plus forte raison, à la notion de « fragilité »). Cependant, au cours de notre échange avec Fabienne Aujard, la notion de « maladaptation » a très clairement été utilisée à dessein – comme le montrent aussi bien le contexte dans lequel celle-ci a été prononcée, que le simple fait qu'elle ait été répétée à plusieurs reprises¹.

D'ailleurs, si cette notion a retenu notre attention sur le moment, c'est en premier lieu parce qu'elle nous a paru relativement centrale et surtout très représentative des préoccupations des chercheurs de cette équipe. Notre intérêt s'est ensuite simplement trouvé amplifié, lorsque nous avons réalisé qu'elle était une notion relativement mal définie et pourtant utile, féconde et opérationnelle ; c'est à ce moment-là que nous avons décidé de l'inclure parmi les « notions pivot » de la biologie du vieillissement.

Deuxièmement, il est clair que, telle que formulée par Fabienne Aujard, la notion de « maladaptation » n'a pas pour objectif de *définir* le vieillissement, d'expliquer en quoi il consiste, ou de mettre en évidence un mécanisme explicatif. À la rigueur, nous pouvons dire que le vieillissement d'un individu *induit* – ou *se traduit par*, ou encore *se manifeste sous la forme* d'une maladaptation, et que c'est cette maladaptation qui est spécifiquement au cœur des recherches de cette équipe d'éco-physiologistes.

Concrètement, il s'agit simplement d'adopter un point de vue particulier sur le vieillissement : celui du prisme de la relation que l'organisme entretient avec son environnement, et de l'évolution de cette relation avec le temps. En ce sens, parler de « maladaptation » peut être considéré comme une illustration concrète de l'un des aspects cette tendance « holiste » de la biologie du vieillissement que nous avons évoquée précédemment².

Troisièmement, il nous semble important de souligner que la notion de « maladaptation » n'est cependant pas complètement absente de la littérature scientifique contemporaine. Par exemple, une recherche réalisée sur Pubmed le 2 juin 2020 avec les mots-clés « ageing AND maladaptation » renvoie à 139 articles publiés depuis le 1^{er} janvier 2018.

Il est vrai qu'au sein de notre corpus scientifique (donc presque exclusivement anglophone), la notion de « maladaptation » n'est mentionnée que très rarement dans le titre des articles³. Par ailleurs, si l'on prend en compte l'intégralité du corps des articles, ce n'est souvent pas tant la notion de

¹ 6 occurrences pour une heure d'entretien, voir retranscription si nécessaire.

² Voir *supra*, Partie II, section 1.3

³ Recherche sur Pubmed le 02/06/2020 : depuis le 01/01/2018, la notion de « maladaptation » apparaît dans le titre de deux articles seulement parmi les 139 résultats de la recherche « maladaptation AND ageing » mentionnés précédemment.

« maladaptation » elle-même qui est utilisée, que le qualificatif associé (« mal adapté » - en anglais : « *maladaptive* »), comme en témoignent les deux exemples suivants :

« *Des études menées sur des sujets âgés et sur des modèles animaux de vieillissement indiquent que ce remodelage lié à l'âge est mal adapté.* »¹

« *Des comportements mal adaptés entraînant un mauvais sommeil* »²

Cependant, n'oublions pas que la construction d'une phrase peut varier très largement d'une langue à l'autre ; il est donc peu probable que ce deuxième constat soit réellement significatif.

Dans l'ensemble, retenons que la notion de « maladaptation » n'est vraisemblablement pas un concept *central* de la biologie du vieillissement (en tout cas pas d'après la littérature scientifique) mais qu'elle reste néanmoins un bon candidat pour être qualifiée de « notion pivot », selon nos critères. En effet :

- (i) Il s'agit bien d'une notion globalement vague, floue, assez mal définie, susceptible de recouvrir une réalité multiple, variée et changeante. Ici, il faudra néanmoins nous interroger : de quel type de maladaptation s'agit-il ? Devrions-nous nous attendre à une adaptation à qui ? à quoi ? dans quel contexte ? selon quels critères ?
- (ii) Il nous semble que ce terme veut néanmoins *dire, exprimer quelque chose* dont d'autres notions ne peuvent suffire à rendre compte. De même, nous pourrions ici nous demander ce que recouvre ce « quelque chose ». Par quel substantif pourrions-nous éventuellement la remplacer ?
- (iii) La notion de « maladaptation » semble bien être un concept opérationnel : en effet, nous montrerons qu'elle offre une nouvelle perspective sur le vieillissement (plutôt de l'ordre de l'approche « holiste »), tout comme elle permet de prendre en compte certains phénomènes qui se distinguent des manifestations physiologiques du vieillissement que l'on considère habituellement (comportement, rythme circadien, etc.)

Si ces arguments précédents ne suffisent pas à convaincre notre lecteur de l'intérêt de cette notion pour notre analyse, reconnaissons *a minima* que le terme de « maladaptation » est sans aucun doute représentatif de quelque chose, *i.e.* de certains aspects du vieillissement qui nous paraissent intéressants et que la notion de « maladaptation », plus que toutes les autres, permet de mettre en évidence. Peut-être n'est-elle en réalité que le reflet d'autres notions plus centrales, plus fondamentales, plus essentielles du domaine – c'est une piste qu'il nous faudra également explorer.

Les questions que nous nous posons dans cette section sont principalement les suivantes : dans quelle mesure la notion de « maladaptation » est-elle pertinente pour penser, appréhender et analyser le

¹ Kane AE, Howlett SE. Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:389-411. (nous soulignons)

² Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med.* 2019;116(1):68-75.

vieillesse biologique ? Est-elle représentative d'une certaine compréhension et/ou appréhension du vieillissement ? Dans ce cas, que nous dévoile-t-elle du « style de pensée » de la biologie du vieillissement ? Par ailleurs, qu'est-ce qu'implique son utilisation ?

Dans un premier temps, nous rappellerons l'importance de la notion d'*adaptation* (et non de « maladaptation ») en biologie en général, et plus spécifiquement en biologie évolutionniste, depuis le XIX^{ème} siècle. Ceci nous permettra de nous interroger sur la place de la notion de « maladaptation » en biologie, puis sur son utilisation en biologie du vieillissement en particulier.

Nous montrerons alors dans quelle mesure la notion de « maladaptation » peut permettre d'ouvrir un espace de réflexion et de dialogue entre la biologie du vieillissement et la philosophie des sciences ; ainsi nous verrons qu'en un sens, elle peut être considérée comme une notion d'interface entre ces deux domaines. En particulier, nous montrerons que la notion d'« adaptation » pourrait permettre à la biologie du vieillissement d'investir le cadre théorique que propose Georges Canguilhem, en pensant le vieillissement comme une perturbation des interactions entre l'organisme et son « milieu ».

Enfin, nous nous interrogerons sur d'autres implications liées à son utilisation. Nous montrerons en particulier que la notion de « maladaptation » est un concept essentiellement *opérationnel* et donc un véritable *outil* pour les chercheurs qui l'utilisent, susceptible de conduire à de nouvelles pistes de recherche.

Place et pertinence de la notion d'« adaptation » en biologie

Si la notion de « maladaptation » semble relativement absente de la littérature scientifique publiée en biologie, la notion d'« adaptation » aura, quant à elle, joué un rôle central dans le développement de certaines branches de la biologie contemporaine – en particulier, dans le développement de la biologie évolutionniste, depuis le début du XIX^{ème} siècle.

Comme pour la notion d'« erreur », nous proposons de prendre pour point de départ les analyses qu'en proposent quelques auteurs emblématiques de la philosophie de la biologie du XX^{ème} siècle – en l'occurrence : François Jacob (lui-même biologiste et médecin), Henri Bergson et Georges Canguilhem. Ce sont, d'un point de vue chronologique, les premières analyses de cette notion qui nous paraissent réellement pertinentes pour nourrir notre réflexion.

L'ouvrage de François Jacob, *La logique du vivant*, publié en 1970, a le grand avantage de nous permettre de retracer, dans les grandes lignes, une brève histoire de la notion d'« adaptation » en biologie.

Si l'on en croit l'auteur de cette « histoire de l'hérédité »¹, la notion d'« adaptation » commence à prendre de l'importance à la fin du XVIIIème et surtout au tout début du XIXème siècle, au moment où se constitue la philosophie naturelle de Lamarck, en réaction à celle de Buffon. Pour Lamarck, l'« adaptation » d'une population donnée désigne son évolution (toujours positive) au fil des générations – évolution qui se traduit par un « gain des « facultés » » observable à l'échelle de l'espèce :

« Le mot de « dénaturation » employé par Buffon pour décrire la variation des espèces évoquait une dégradation, une altération de la pureté des espèces. Pour Lamarck, au contraire, la transformation ne peut se faire que dans le sens d'une adaptation, donc d'un gain dans les « facultés » »²

Chez Lamarck, l'adaptation des espèces est une nécessité, qui permet de garantir la pérennité de l'un des aspects essentiels de sa philosophie naturelle : « l'harmonie de l'Univers ».

« Cette interférence qui se produit sans cesse entre les facultés du vivant et les circonstances extérieures découle de ce que Lamarck considère comme l'une des propriétés les plus incontestables des êtres : leur adaptation à leurs conditions de vie, l'accord entre l'organisme et ce qui l'entoure. L'attitude de Lamarck, comme celle du XVIIIème siècle, repose sur une nécessaire harmonie de l'univers. [...] Pour Lamarck, quand un être nouveau est produit, qui ne se conforme pas exactement à la régularité de la progression, c'est pour être adapté à des circonstances particulières. Il n'y a de variation qu'utile. »³

Mais la notion d'« adaptation » prend véritablement toute son importance à partir du moment où se constitue puis se développe l'évolutionnisme de Darwin et Wallace, c'est-à-dire au cours de la seconde moitié du XIXème siècle. Dans le cadre de la théorie de l'évolution, l'« harmonie de l'Univers » n'est plus une nécessité ; pour les espèces, il ne s'agit plus simplement de se conformer à un ordre préétabli, ou de suivre une évolution qui ne serait qu'une progression, orientée vers une certaine finalité.

Au contraire, l'évolutionnisme de Darwin et Wallace repose principalement sur le rôle essentiel du hasard et de la contingence :

« Ce qui sépare radicalement de toute pensée antérieure l'évolutionnisme de Darwin et Wallace, c'est la notion de contingence appliquée aux êtres vivants. »⁴

En outre, l'« adaptation » est envisagée à plusieurs niveaux, et plus uniquement à celui de l'espèce. Désormais, la notion est également comprise à partir de l'échelle cellulaire et même génétique, où elle se traduit par l'existence de « mutations » :

¹ Le titre complet de l'ouvrage de François Jacob est le suivant : *La logique du vivant : une histoire de l'hérédité.*

² Jacob, F. (1970). *La logique du vivant: une histoire de l'hérédité.* Paris : Gallimard, p.160

³ *Ibid.*, p.165 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.170

« Que périssent alors quelques milliards d'individus, devenus incapables de se multiplier, il suffit que quelques mutants se reproduisent pour que s'adapte l'espèce aux conditions nouvelles. Nuisibles dans les circonstances habituelles, certaines mutations deviennent avantageuses dans les situations exceptionnelles. »¹

Pour comprendre toute l'importance de la notion d'« adaptation » en biologie, le deuxième intérêt de l'ouvrage de François Jacob, outre son approche historique, est de bien mettre en évidence l'ambiguïté de cette notion, qui recouvre en réalité au moins deux aspects différents :

« Le vieux mot d'adaptation couvre ainsi deux choses différentes. D'un côté, il s'agit d'un phénomène survenant chez l'individu ; il traduit en quelque sorte la réponse de l'organisme à quelque facteur externe, mais c'est toujours dans les limites permises par les instructions contenues dans le programme. De l'autre côté, au contraire, il s'agit de modifications survenant dans une population ; c'est alors un changement du programme lui-même, sous l'effet d'une pression qui favorise certains des programmes à mesure qu'ils apparaissent. Mais qu'il s'agisse d'exploiter les possibilités d'un programme ou d'en changer, l'adaptation résulte toujours d'un effet, non pas didactique, mais électif, du milieu. »²

Cette citation nous invite à préciser deux points :

D'une part, de même que nous avons montré que la notion d'« erreur » pouvait être entendue à deux niveaux différents, dont seul l'un était réellement pertinent pour la biologie du vieillissement³, la notion d'« adaptation » peut ici être comprise alternativement : soit à l'échelle de la population, dans le cadre de l'évolution d'une espèce au fil des générations ; soit à l'échelle individuelle d'un organisme forcé de réagir aux contraintes de son environnement. En biologie du vieillissement, nous verrons que la notion d'« adaptation » et, par extension, celle de « maladaptation », seront toujours interprétées sur le plan individuel.

D'autre part, l'adaptation individuelle est ici entendue comme restreinte aux limites du programme génétique : pour un organisme donné, il ne peut s'agir que d'« exploiter les possibilités d'un programme » - contrairement à l'adaptation collective d'une population ou d'une espèce qui peut entraîner un « changement de programme ». Nous ne pouvons ici adhérer à la distinction que propose François Jacob : nous verrons en effet que la notion de « maladaptation », en biologie du vieillissement,

¹ *Ibid.*, p.311

² *Ibid.*, p.314 (nous soulignons)

³ L'« erreur » pouvait désigner alternativement : soit l'erreur *héréditaire*, à l'échelle de l'espèce, comme dans la philosophie de G. Canguilhem ; soit la survenue d'erreurs dans les mécanismes de conservation de l'organisme tout au long de son existence, donc à l'échelle strictement individuelle. C'est ce deuxième aspect qui était envisagé en biologie du vieillissement.

bien qu'envisagée à l'échelle de l'individu, est plutôt une invitation à prendre en compte l'ensemble des facteurs environnementaux.

En réalité, d'un point de vue chronologique, le premier auteur du XX^{ème} siècle à proposer une réflexion sur la notion d'« adaptation » en biologie est le philosophe Henri Bergson, dans son ouvrage *L'Évolution créatrice*, publié en 1907. Dans cet ouvrage, Bergson souligne à plusieurs reprises l'importance fondamentale de la notion d'« adaptation » en biologie ; il écrit ainsi :

« *Nous n'ignorons pas, en effet, le rôle que joue le concept d'adaptation dans la science contemporaine* »

L'adaptation y est définie à plusieurs reprises et de plusieurs manières, par exemple :

« *Chaque espèce, chaque individu même ne retient de l'impulsion globale de la vie qu'un certain élan, et tend à utiliser cette énergie dans son intérêt propre ; en cela consiste l'adaptation* »¹

Un peu plus loin, la faculté d'« adaptation » est un « ajustement précis de l'organisme à ses conditions d'existence »².

Cette multiplication des définitions peut être comprise comme une forme de réponse à l'ambiguïté de cette notion, que Bergson, comme François Jacob, souligne à plusieurs reprises. Celle-ci renvoie en effet, *a minima*, à deux perspectives opposées et vraisemblablement irréconciliables :

D'une part, l'« adaptation » peut être perçue comme une réponse « active » à une « influence positive des circonstances extérieures qui auront modelé l'organisme sur leur forme propre ». Dans ce premier cas de figure, l'organisme est perçu comme étant « capable de répondre par une solution calculée au problème que les conditions posent ».

D'autre part, et à l'inverse, l'adaptation peut être considérée comme un phénomène « passif », en réponse à une « influence négative des circonstances extérieures ». Elle se traduit alors par une « simple répétition en relief de ce que les conditions donnent en creux ».

Or, ces deux perspectives, ou ces deux points de vue, préfigurent déjà les deux niveaux de compréhension de l'« adaptation » que nous avons relevés dans *La logique du vivant*. Bergson note en effet :

« *On s'exprime dans chaque cas particulier comme si le processus d'adaptation était un effort de l'organisme pour construire une machine capable de tirer des circonstances extérieures le*

¹ Bergson, H. (1907). *L'évolution créatrice*. Paris : PUF, p.51

² *Ibid.*, p.55

meilleur parti possible : puis on parle de l'adaptation en général comme si elle était l'empreinte même des circonstances, reçue passivement par une matière indifférente »¹

Déjà dans la pensée de Bergson, donc, l'« adaptation » désigne alternativement : soit un effort *individuel* (actif) d'adaptation de la part d'un organisme particulier, confronté à un ensemble de circonstances ; soit une évolution collective (passive), sur le long terme, d'une population soumise à la pression de sélection.

De même, nous montrerons par la suite qu'en biologie du vieillissement, c'est le premier type d'adaptation (l'adaptation individuelle, active, d'un organisme à son environnement) qui constitue le point de vue pertinent.

Notons enfin que Bergson choisit d'illustrer la faculté d'« adaptation » en biologie avec deux exemples : la sexualité et la finalité, qui trouvent tous deux leur pertinence à l'échelle de l'espèce. L'exemple du vieillissement aura le mérite de lui conférer une signification à l'échelle de l'organisme individuel.

Enfin, nous aurions pu nous attendre à retrouver la notion d'« adaptation » dans la philosophie de Georges Canguilhem, dont l'un des concepts centraux est celui de « milieu ».

Pourtant, en 1943, dans sa thèse de médecine sur *Le Normal et le Pathologique*, Canguilhem refuse explicitement d'utiliser la notion d'« adaptation » ; mais c'est alors plus spécifiquement « la définition psycho-sociale du normal par l'adapté »² qu'il souhaite écarter. Au cours de notre analyse, nous aurons ainsi à cœur de montrer que la notion d'« adaptation » a en fait toute sa place dans la pensée de cet auteur.

À ce stade de notre réflexion cependant, il nous semble qu'un seul texte de Canguilhem peut être considéré comme réellement pertinent pour notre analyse : il s'agit du chapitre intitulé « Le vivant et son milieu », paru dans le recueil *La Connaissance de la Vie*, publié en 1952 puis réédité en 1965. Dans ce texte, Canguilhem retrace l'histoire de la formation du concept de « milieu » et énumère les « diverses formes de son utilisation » de 1800 jusqu'au moment où il écrit : depuis Newton où le milieu désigne un « intermédiaire entre deux corps », en passant par Lamarck qui emploie le terme de « circonstances » pour désigner l'« ensemble des actions qui s'exercent du dehors sur un vivant », pour arriver à Buffon, puis à Comte dont la conception du milieu est plutôt mécanique (la notion recouvre pour lui « l'ensemble

¹ *Ibid.*, p.59

² Canguilhem G. (1943) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF, 1966. Ici p.213

total des circonstances extérieures nécessaires à l'existence de chaque organisme ») jusqu'à atteindre enfin l'évolutionnisme de Darwin¹.

Or, cette histoire et cette analyse du concept de « milieu » permettent d'ouvrir une réflexion sur la compréhension des rapports que l'organisme entretient avec son environnement, et ainsi de s'interroger sur la nature même du phénomène d'« adaptation ».

D'après Canguilhem, comme chez François Jacob, la notion d'« adaptation » trouve sa place dans le contexte particulier d'une opposition entre lamarckiens et darwiniens. Celle-ci fait émerger de nouvelles interrogations qui peuvent être pertinentes pour notre analyse.

Rappelons qu'en 1859, Darwin publie *De l'Origine des espèces*. Or, à partir de ce moment-là, pour Canguilhem, « le problème des rapports entre l'organisme et le milieu est dominé par la polémique qui oppose lamarckiens et darwiniens »².

Si nous examinons leurs arguments dans le détail : Lamarck considère que « c'est le vivant lui-même qui a, au fond, l'initiative de l'effort qu'il fait pour n'être pas lâché par son milieu ». L'adaptation est pour lui « l'effet d'un effort et non pas une harmonie » et « la vie résiste uniquement en se déformant pour se survivre »³.

À l'inverse, pour Darwin, c'est l'organisme individuel qui introduit la première variation, puisqu'il écrit : « l'initiative de la variation appartient quelquefois, mais quelquefois seulement, au milieu »⁴. Les circonstances extérieures, et donc le « milieu », ne feront que *sélectionner* les variations les plus avantageuses pour la survie de l'espèce ; c'est en cela que consiste, pour Darwin, le phénomène d'« adaptation ».

À nouveau, nous retrouvons, formulée dans d'autres termes, la distinction entre un *effort* individuel d'adaptation aux circonstances extérieures et une *évolution* collective de l'espèce, soumis à la pression de sélection.

Sans nous aventurer plus avant dans les détails de ces deux conceptions, notons que ce texte de Canguilhem est peut-être davantage une réflexion sur la notion de « milieu », mais qu'il est pourtant susceptible de nous faire réfléchir, bien qu'indirectement, à celle d'« adaptation », voire de « maladaptation » : c'est de ce deuxième temps dont nous pouvons potentiellement nous inspirer.

*

¹ Canguilhem G. (1952) *La connaissance de la vie*. Paris : Librairie philosophique Jacques Vrin, 1965, p.129 et suivantes

² *Ibid.*, p.135

³ *Ibid.*, p.136 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.137 (nous soulignons)

Pour finir, il nous reste à souligner que la notion d'« adaptation » reste, encore aujourd'hui, une notion importante en philosophie de la biologie. Par exemple, dans un article de 2008 publié dans la revue interdisciplinaire *Biology & Philosophy*, les scientifiques Andrew Hendry et Andrew Gonzalez s'interrogent sur la place de l'adaptation dans deux branches très particulières de la biologie : l'écologie évolutive (pour Henry) et l'écologie communautaire (pour Gonzalez)¹. Si, pour le premier, l'adaptation peut être observée presque partout (d'après Hendry, les preuves de son existence sont à la fois accablantes et omniprésentes), le second estime à l'inverse que l'adaptation est un phénomène peu commun dont les preuves sont, au mieux, ambiguës. Tout l'intérêt de cet article, écrit à deux voix, est d'apporter des preuves irréfutables pour soutenir, ou à l'inverse, pour s'opposer à leurs positions respectives, afin de pouvoir, *in fine*, évaluer la prévalence et la force de l'adaptation dans ces deux domaines.

Nous pensons que cet exemple (parmi d'autres) nous permet d'illustrer dans quelle mesure la notion d'« adaptation » peut être considérée (et surtout utilisée) comme une notion d'interface entre la biologie et la philosophie. En réalité, peut-être relève-t-elle d'avantage de la philosophie de la biologie que de la biologie proprement dite ; ceci ne ferait que confirmer la place de son pendant – la notion de « maladaptation » – parmi nos « notions pivot » de la biologie du vieillissement, dont nous avons vu qu'elles pouvaient avoir quelque chose du « concept frontière » évoqué par Ilana Löwy.

La notion de « maladaptation » en biologie du vieillissement

Venons-en à présent à la notion qui nous intéresse véritablement : celle de « maladaptation ».

De même que l'« adaptation », bien que dans une moindre mesure, la notion de « maladaptation » peut être utilisée en biologie évolutionniste pour qualifier l'évolution *collective* d'une espèce ou d'une population, sur le long terme. Dans ce cas, l'idée d'une « maladaptation » renvoie plutôt aux aspects négatifs de cette évolution, c'est-à-dire à certains traits qui, par exemple, auraient été sélectionnés au fil des générations bien qu'ils soient plutôt nuisibles pour l'espèce² ; ou qui peut-être, avec le temps, seraient davantage devenus des problèmes ou des obstacles.

Par exemple, Elena Nava et Brigitte Röder, dans un article de 2011³, s'intéressent à cette propriété que l'on nomme en français « neuroplasticité » ou « plasticité cérébrale », qui désigne la capacité du cerveau

¹ Hendry, A. P., & Gonzalez, A. (2008). Whither adaptation?. *Biology & Philosophy*, 23(5), 673.

² C'est le cas par exemple des caractères à effet antagoniste, qui peuvent être bénéfiques à un jeune âge (et donc favoriser la reproduction, entre autres), mais délétères plus tard dans la vie de l'individu.

³ Nava, E., & Röder, B. (2011). Adaptation and maladaptation: insights from brain plasticity. In *Progress in brain research* (Vol. 191, pp. 177-194). Elsevier.

à adapter en permanence son organisation fonctionnelle et structurelle à de nouvelles contraintes. Cette « plasticité » a évidemment de nombreux avantages ; en particulier, elle aura permis à chaque espèce, au fil des générations, de mieux répondre aux contraintes de son environnement et donc de garantir une certaine forme d'« adaptation ». Cependant, les auteurs montrent bien qu'il existe des cas où cette neuroplasticité peut provoquer des changements inappropriés et ainsi conduire à des développements atypiques ; de tels phénomènes sont plutôt caractéristiques d'une certaine « maladaptation ».

Mais comme pour la notion d'« adaptation », la « maladaptation » peut aussi être comprise à l'échelle de l'organisme, en tant qu'individu soumis aux contraintes de son environnement. C'est cette seconde échelle qui est réellement pertinente pour parler de « maladaptation » en biologie du vieillissement ; c'est donc en ce sens que nous allons désormais parler de « maladaptation ».

À l'échelle individuelle, l'idée d'une « maladaptation » en biologie en général, et en biologie du vieillissement en particulier, repose sur trois hypothèses fondamentales :

- (1) L'individu est en *interaction* constante avec son environnement ;
- (2) Cette interaction nécessite une *adaptation* constante, et suppose donc un effort de la part de l'organisme ;
- (3) [*spécifique à la biologie du vieillissement*] C'est cette interaction qui est susceptible d'être modifiée / perturbée / bouleversée / mise à mal dans le processus de vieillissement.

Nous nous proposons de développer ces trois points.

Le point (1) est probablement le plus évident. Il n'y a d'ailleurs rien de bien nouveau dans le fait de considérer l'organisme comme en interaction constante avec son environnement. Au contraire, la prise en compte d'une influence des circonstances extérieures sur la santé des individus est très ancienne ; les médecins de l'antiquité grecque en étaient déjà bien conscients. Ainsi, dans son ouvrage *Santé et environnement* paru en 2018, Marie Gaille évoque l'exemple du traité hippocratique *Airs, eaux, lieux* (Vème siècle av. JC) qui dépeint la santé comme une « forme d'équilibre ». D'après l'auteur de ce traité, cet équilibre dépendrait (en partie) « des relations que la personne entretient avec des éléments extérieurs qui pénètrent dans le corps ou l'influencent et qui se combinent de façon variable pour agir sur l'état de santé en interaction avec divers autres facteurs (âge, sexe, constitution) »¹.

Bien plus tard, au XIXème siècle, cette idée d'une constante interaction organisme-environnement est toujours aussi présente ; elle est même au cœur des préoccupations de Claude Bernard, considéré aujourd'hui comme l'un des principaux (sinon le) fondateur(s) de la médecine moderne. Dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, celui-ci écrit :

¹ Gaille, M. (2018). *Santé et environnement*. Presses Universitaires de France, p.36-37.

« [...] il y aura toujours à considérer : 1° un corps qui réagit ou qui manifeste le phénomène ; 2° un autre corps qui réagit et joue relativement au premier le rôle d'un milieu. Il est impossible de supposer un corps absolument isolé dans la nature ; il n'aurait plus de réalité, parce que, dans ce cas, aucune relation ne viendrait manifester son existence. »¹

Et plus loin :

« Les conditions de la vie ne sont ni dans l'organisme ni dans le milieu extérieur, mais dans les deux à la fois. En effet, si l'on supprime ou si l'on altère l'organisme, la vie cesse, quoique le milieu reste intact ; si d'un autre côté, on enlève ou si l'on vicie le milieu, la vie disparaît également, quoique l'organisme n'ait point été détruit. »²

Ainsi, pour Claude Bernard, le fonctionnement et la vie d'un organisme ne peuvent être véritablement compris que dans le cadre de l'interaction que celui-ci entretient avec son « milieu » :

« La vie est le résultat du contact de l'organisme et du milieu ; nous ne pouvons pas la comprendre avec l'organisme seul, pas plus qu'avec le milieu seul. »³

À l'heure actuelle, il est désormais impossible de nier que l'organisme et son environnement sont en interaction constante, et même davantage puisqu'ils sont, d'une part, *interdépendants* – l'organisme dépend de son environnement, certes, mais une partie au moins de cet environnement (*i.e.* d'autres organismes vivants, animaux ou végétaux) dépend également de lui pour survivre, croître, se nourrir et/ou se reproduire – et puisque d'autre part, nous pouvons souvent dire qu'ils *s'interpénètrent* – ou à défaut, reconnaître que la frontière qui les sépare est souvent difficile à définir avec précision. Par exemple, nous savons aujourd'hui que l'organisme héberge dix fois plus de bactéries que la totalité des cellules dont il est composé – bactéries qui dépendent directement de l'organisme pour se nourrir ou se multiplier. Fabienne Aujard, dans notre échange, évoquait d'ailleurs ce phénomène de *symbiose*.

Or, selon le point (2), cette interaction suppose un effort constant d'adaptation, de la part de l'organisme. Rappelons à nouveau qu'ici, l'« adaptation » est bien à comprendre à l'échelle de l'individu ; elle se distingue très clairement de l'adaptation d'une espèce ou d'une population à tel ou tel environnement, au fil des générations, par le biais de variations successives soumises à la sélection naturelle.

Ainsi, en plus de celui de *symbiose*, Fabienne Aujard employait également les termes de *synchronie* et d'*harmonie*. La notion de *synchronie* renvoie probablement davantage au champ de la chronobiologie, et à l'existence d'une horloge interne à l'organisme (horloge circadienne) qui rythme l'alternance jour-

¹ Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris : Flammarion, 2008, p.144 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.145

³ *Ibid.*, p.146

nuit. Celle d'*harmonie* est vraisemblablement plus métaphorique, mais elle pourrait désigner un idéal pour l'organisme qui évolue dans un milieu de vie donné, auquel il doit s'adapter du mieux possible : cet idéal pourrait être de l'ordre de l'équilibre (éviter les réactions catastrophiques) ou de la mesure (favoriser les réactions proportionnées).

Qu'elle soit orientée vers une *symbiose*, une *synchronie*, ou une *harmonie*, l'essentiel est de constater que les termes de cette interaction organisme-environnement ne cessent de se réinventer ; d'où la nécessité d'une « adaptation » constante, qui peut être une « ré-adaptation » lorsque l'équilibre est perturbé ou rompu, mais qui peut aussi se traduire par une « maladaptation ».

Cette (ré-)adaptation est en effet rendue indispensable par des modifications de plusieurs ordres : une évolution de l'organisme lui-même (modifications physiologiques, évolution des capacités physiques et cognitives, etc.), mais aussi des changements plus ou moins brusques de l'environnement (l'exemple le plus extrême étant probablement la catastrophe environnementale). Ce sont toutes ces modifications qui fondent la dynamique des rapports qui existent entre l'organisme et son environnement.

Or, et c'est l'objet du point (3), que défend en particulier Fabienne Aujard, toute cette dynamique peut être mise à mal par le processus de vieillissement, au cours duquel l'individu aura progressivement de plus en plus de difficulté à « s'adapter ».

Tout l'intérêt d'étudier, non pas l'organisme vieillissant pris isolément, mais l'interaction entre l'organisme et son environnement, réside dans le fait qu'avec le vieillissement, ce sont les trois termes de cette interaction qui peuvent être modifiés et potentiellement mis à mal :

- l'individu, qui fait face à des modifications physiques et physiologiques susceptibles de perturber les rapports qu'il entretient avec son environnement ;
- l'environnement, qui est lui-même en perpétuelle évolution : l'organisme peut peiner à s'adapter à certains types de changements et cette « maladaptation » peut à son tour résulter en de nouvelles modifications physiologiques. Fabienne Aujard évoque ainsi « un effet rebond sur l'organisme en lui-même [qui] amplifie les altérations avec l'âge. » ;
- la nature de l'interaction elle-même, dont nous avons vu qu'elle supposait un perpétuel effort – effort qu'il est peut-être difficile de fournir à partir d'un certain âge.

Il est ici essentiel de comprendre que l'idée d'un organisme qui « s'adapte » en permanence à son environnement n'a rien d'une métaphore : elle repose au contraire sur une réalité concrète, ce qui garantit la pertinence des notions de « (mal)adaptation » en biologie. On observe en effet, tout au long

de la vie d'un individu, des stratégies d'« adaptation » face aux aléas de son milieu de vie. Certains auteurs préfèrent parler de mécanismes de *coping*¹².

Chez l'individu vieillissant, qui fait face à une baisse inévitable de ses performances, au déclin de ses capacités physiques et cognitives, on parle plutôt de stratégies de « compensation » (un terme qui renvoie à l'existence d'un ou plusieurs « déficit(s) »). Là encore, il s'agit d'une réalité concrète : de telles stratégies ont été observées et décrites par quantité d'équipes de recherche, et notamment par celle de Fabienne Aujard³.

Ainsi, la notion de « maladaptation », utilisée en biologie, permet de qualifier, *par défaut* ou *par contraste*, des situations dans lesquelles, au contraire, l'individu peine ou ne parvient plus à mettre en place de telles stratégies, ou dans lesquelles les stratégies qu'il arrive à mettre en place ne sont plus appropriées – et qu'il en subit les conséquences.

Dans le cadre particulier du vieillissement, les changements seraient principalement d'origine interne (modifications physiques et physiologiques principalement), mais ils auraient un impact direct sur l'interaction organisme / environnement, résultant en cette apparente « maladaptation ».

Ainsi, nous pensons avoir montré que la notion de « maladaptation » pouvait être pertinente pour appréhender le vieillissement biologique d'un organisme, à condition d'adopter le point de vue bien particulier de l'interaction que celui-ci entretient avec son environnement.

Sur le plan théorique, nous avons vu que cette notion reposait sur trois hypothèses fondamentales : celle d'une interaction constante entre l'organisme et son environnement ; celle d'un perpétuel effort d'adaptation, rendu indispensable par cette interaction ; enfin, celle d'une perturbation, voire d'un bouleversement, de cette interaction, qui serait associé(e) au vieillissement de l'organisme.

Nous avons également souligné que les notions d'« adaptation » et de « maladaptation » n'étaient pas uniquement des concepts théoriques, mais qu'elles renvoyaient au contraire à une réalité biologique

¹ Baltès, P. B. (1997) "On the incomplete architecture of human ontogeny: Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory", *American psychologist*, 52/4, pp. 366-380. Voir par exemple, p.371: « *Similar conclusions apply to life span changes in neuronal plasticity (Magnusson, 1996). Neuronal plasticity continues to exist across the life span, but with age it is reduced in scope and efficiency* ». Cité par Frédéric Balard, in Balard, F. (2019). Le cerveau au grand âge. De la longévité à la maladie d'Alzheimer, les conceptions scientifiques de l'encéphale au prisme de l'âge. *Recherches sociologiques et anthropologiques*, (50-1), 97-118.

² La notion de « coping » (souvent associée à l'idée de « coping strategies ») est d'ailleurs relativement fréquente en biologie en général, et en biologie du vieillissement en particulier. À titre d'information, parmi l'ensemble des publications recensées depuis 2000, Pubmed retournait 4 788 résultats pour « aging AND coping » (contre 17 439 pour « aging AND adaptation ») et 121 361 pour « coping » (contre 571 037 pour « adaptation »), le 9 juillet 2021.

³ Parmi les publications de l'équipe, voir par exemple : Terrien, J., Zizzari, P., Epelbaum, J., Perret, M., & Aujard, F. (2009). Daily rhythms of core temperature and locomotor activity indicate different adaptive strategies to cold exposure in adult and aged mouse lemurs acclimated to a summer-like photoperiod. *Chronobiology International*, 26(5), 838-853.

concrète, et en particulier aux diverses « stratégies d'adaptation », puis « de compensation » mises en place par les individus, tout au long de leur vie.

Mais poursuivons notre analyse. La question que nous nous posons est désormais la suivante : que nous dit une telle notion de la *conception*, de la *compréhension*, ou de la *perception* du vieillissement, en biologie ? Est-elle représentative d'un certain « style de pensée » ? Si oui, lequel ? Au-delà des quelques éléments de définition que nous avons déjà énumérés, que sous-entend-elle ? Qu'implique-t-elle ?

Au moins deux points nous paraissent intéressants :

D'une part, la notion de « maladaptation » semble être le reflet de cette tendance « holiste », caractéristique de la biologie du vieillissement, dont nous avons précédemment parlé¹ : ici, ce « holisme » se traduit par une prise en compte simultanée de l'organisme et de son environnement.

D'autre part, nous allons montrer qu'une telle notion peut permettre d'ouvrir un espace de dialogue, sinon un espace de réflexion commun entre la biologie et la philosophie ; en un sens, elle pourrait être qualifiée de « notion d'interface » puisqu'elle trouve toute sa pertinence précisément à la frontière de la biologie et des sciences humaines. En particulier, elle permet de réinvestir un cadre théorique dont nous allons montrer qu'il peut être pertinent pour appréhender le vieillissement : celui de la « philosophie biologique »² de Georges Canguilhem.

Une notion à résonance canguilhémienne

Avant tout, rappelons qu'à notre connaissance, Georges Canguilhem n'a jamais directement abordé la question du vieillissement dans ses écrits, à quelques rares exceptions près. Notamment, on retrouve quelques éléments de réflexion dans ses *Préfaces* aux deux ouvrages d'Henri Péquignot : *Vieillir et être vieux*, publié en 1981, et *Vieillesse de demain : vieillir et être vieux*, publié en 1986, qui n'est autre qu'une seconde édition, révisée et augmentée, de l'ouvrage précédent³. Il y fait également très référence, quoique très brièvement, dans une simple note de bas de page, à la fin du chapitre IV de la seconde partie de sa thèse de médecine sur *Le Normal et le Pathologique*⁴.

¹ Voir *supra*, Partie II, section 1.3

² Selon le terme employé par Jean Gayon, voir Gayon J. (2015) « Chapitre 20. Le concept d'individualité dans la philosophie biologique de Georges Canguilhem », in Michel Bitbol et al., *L'épistémologie française, 1830-1970*, Éditions Matériologiques « Sciences & philosophie », p.389-419.

³ Ces deux *Préfaces* figurent dans le tome V des *Œuvres complètes* de Canguilhem, respectivement aux pages 939 et 1047. Cf. Canguilhem, G. (2018). *Œuvres Complètes Tome V : Histoire des sciences, épistémologie, commémorations 1966-1995*. Paris : Vrin.

⁴ Canguilhem G. (1943), *op.cit.*, p.134

Pourtant, nous pensons que sa « philosophie biologique », et en particulier son analyse des concepts de « milieu », de « normalité » et de « normativité », constituent un cadre théorique pertinent pour comprendre, appréhender, et analyser ce phénomène.

Chez Canguilhem, le concept essentiel et central pour notre analyse n'est pas celui d'« adaptation », vis-à-vis duquel nous avons vu que ce philosophe préférerait rester extrêmement prudent, mais celui de « normativité ». Selon la définition que propose Jean Gayon, pour Canguilhem :

« La « normativité » d'un organisme renvoie à son aptitude à adopter de nouvelles normes de vie »¹.

Nous formulons ici l'hypothèse que la notion de « maladaptation », telle qu'employée par Fabienne Aujard, renvoie, au moins partiellement, à une incapacité de l'individu vieillissant à rester normatif, c'est-à-dire à une diminution voire à une disparition, avec l'âge, de cette « normativité ».

Afin de valider cette hypothèse, nous proposons de revenir successivement sur les trois points d'analyse formulés ci-dessus.

Avec le point (1), il s'agissait de considérer l'organisme comme engagé dans une interaction constante avec son environnement.

Or il se trouve que Canguilhem ne conçoit la « normalité » (et donc ne définit la normativité) d'un organisme que dans le cadre de la relation que celui-ci entretient avec son « milieu ». Comme l'écrit Jean Gayon, la « normalité » chez Canguilhem (et donc « l'anormalité » et, nous ajoutons, la « normativité ») « n'a jamais de signification biologique que relativement à un environnement »².

Cette perspective permet à Canguilhem de définir non seulement ce qu'est un individu « normal » mais également ce qu'est un « milieu » normal, par rapport à l'individu qui y construit ses normes de vie :

« Le milieu est normal du fait que le vivant y déploie mieux sa vie, y maintient mieux sa propre norme. C'est par référence à l'espèce de vivant qui l'utilise à son avantage qu'un milieu peut être normal. Il n'est normal que pour être référé à une norme morphologique et fonctionnelle »³

Or, si dans notre échange, Fabienne Aujard n'évoque rien de plus précis qu'une « interaction organisme-environnement », il est intéressant de noter que Canguilhem, au contraire, développe toute une réflexion sur la notion de « milieu » - une réflexion permettant préciser la nature de cette interaction.

¹ Gayon, J. (2000). « Chapitre 20. Le concept d'individualité dans la philosophie biologique de Georges Canguilhem. », in Michel Bitbol et al., *L'épistémologie française, 1830-1970*, Éditions Matériologiques « Sciences et philosophie », 2015 (), p.389-419.

² *Ibid.*

³ Canguilhem G. (1943), *op.cit.*, p.90 (nous soulignons)

En particulier, dans le texte intitulé « Le vivant et son milieu » que nous avons déjà évoqué¹, il distingue clairement le « milieu de comportement » d'un organisme, de son « milieu géographique » et de son « milieu physique ». Cette distinction s'inspire en partie des travaux de Jakob von Uexküll, qui différencie le milieu de comportement propre à un organisme (Umwelt) de son environnement géographique (Umgebung) et, plus généralement, de l'univers de la science (Welt). Or, d'après Uexküll, l'« Umwelt » d'un animal n'est « rien d'autre qu'un milieu centré par rapport à ce sujet de valeurs vitales »² : la définition même de ce « milieu de comportement » repose donc essentiellement sur l'hypothèse de l'existence d'une perpétuelle interaction.

Canguilhem s'appuie également sur les travaux de Goldstein, pour qui l'« anormalité » d'un organisme se traduit par un milieu de vie « rétréci ». Par ailleurs, Goldstein introduit la notion de « comportement privilégié », essentielle pour comprendre le sens d'une action : à nouveau, ce comportement ne peut s'expliquer qu'en référence à l'existence d'une perpétuelle interaction entre l'organisme et son milieu :

« Entre le vivant et le milieu, le rapport s'établit comme un débat (Auseinandersetzung) où le vivant apporte ses normes propres d'appréciation des situations, où il domine le milieu, et se l'accommode »³

L'existence d'une interaction constante entre l'organisme et son « milieu », c'est-à-dire la première des trois hypothèses que suppose la notion de « maladaptation », est donc également une dimension essentielle pour comprendre la notion canguilhémienne de « normativité ».

Par ailleurs, le point (2) énonçait que cette interaction constante nécessitait une perpétuelle « adaptation » de la part de l'individu, afin de répondre du mieux possible aux contraintes de son environnement.

De même, chez Canguilhem, nous retrouvons l'idée que l'interaction entre l'organisme et son milieu nécessite un perpétuel effort de (ré)adaptation, qui passe par une redéfinition des « normes de vie » - un processus que traduit précisément cette notion de « normativité ».

À ce stade de notre réflexion, il n'est pas inutile de rappeler une nouvelle fois que, dans sa thèse de médecine de 1943, Canguilhem refuse explicitement d'utiliser la notion d'« adaptation » qui, d'après lui, fait trop clairement référence à l'assimilation psycho-sociale de l'individu « normal » à l'« adapté »⁴.

Cependant, il nous semble que la notion de « maladaptation » reste pertinente pour bien comprendre la nature de l'interaction entre l'organisme et son milieu de vie, y compris de la façon dont Canguilhem

¹ Canguilhem G. (1952), *op.cit.*

² *Ibid.*, p.145

³ *Ibid.*, p.146

⁴ Voir *supra*

l'envisage. Car en réalité, au cœur même de la compréhension canguilhémienne de la « normativité », l'idée d'une « adaptation » constante de l'individu à son milieu de vie – telle que nous l'avons décrite ci-dessus, telle qu'utilisée par les éco-physiologistes – est toujours sous-jacente, bien qu'elle soit formulée différemment. En témoignent les éléments suivants :

Premièrement, nous retrouvons très clairement les trois termes de l'interaction organisme-environnement, que nous évoquions précédemment, qui sont susceptibles d'être modifiés et ainsi d'entraîner un processus d'« adaptation », de « réadaptation » ou de « maladaptation » :

- l'environnement ou le milieu de vie : au chapitre IV de la deuxième partie du *Normal et le Pathologique*, Canguilhem définit la santé comme la capacité de l'organisme à prendre en compte une « marge de tolérance aux infidélités du milieu »¹ : il s'agit bien ici d'envisager l'éventualité d'une nécessaire (ré)adaptation suite à des modifications / perturbations du milieu.
- l'organisme : Canguilhem ajoute qu'« être en bonne santé, c'est pouvoir tomber malade et s'en relever, c'est un luxe biologique »² : en particulier, la possibilité d'une atteinte de l'organisme (qui peut être interne, et prendre la forme de modifications physiologiques par exemple) est donc également susceptible de menacer l'interaction individu/environnement et ainsi de nécessiter un effort de (ré)adaptation.
- la perpétuelle redéfinition des termes de l'interaction : à la page 133, Canguilhem conclut :
*« L'homme ne se sent en bonne santé – qui est la santé – que lorsqu'il se sent plus que normal – c'est-à-dire adapté au milieu et à ses exigences – mais normatif, capable de survivre à de nouvelles normes »*³

Voilà clairement formulée l'idée d'une « adaptation » constante du vivant à son milieu – une idée qui ne suffit pas pour Canguilhem, pour qui l'individu doit non seulement être « adapté », mais également rester « normatif », c'est-à-dire « capable de survivre à de nouvelles normes ».

Deuxièmement, dans la conception canguilhémienne de la « normativité », deux points nous semblent particulièrement pertinents pour notre analyse : son aspect *dynamique* et son caractère *irréversible*.

D'une part, s'il est possible que cette « normativité » puisse être considérée comme une forme d'« adaptation » (ou plutôt que l'« adaptation » d'un organisme à son environnement puisse être considérée comme une composante, un aspect ou une conséquence, de sa « normativité »), la « normativité », chez Canguilhem, est toujours essentiellement *dynamique* ; elle nécessite un effort perpétuel et une attention constante de la part de l'organisme :

¹ Canguilhem G. (1943), *op.cit.*, p.130

² *Ibid.*, p.132

³ *Ibid.*, p.133

« Tandis que la « normalité » est un concept statistique qui renvoie à l'adaptation la plus commune aux conditions ordinaires de la vie, la « normativité » d'un organisme renvoie à son aptitude à adopter de nouvelles normes de vie. »¹

Ceci fait bien écho à notre compréhension (dynamique) de l'« adaptation » - et donc, par contraste, de la « maladaptation » - en biologie du vieillissement.

D'autre part, la « normativité » chez Canguilhem est toujours assimilée à un processus *irréversible* ; pour le philosophe en effet :

« Aucune guérison n'est retour à l'innocence biologique. Guérir c'est se donner de nouvelles normes de vie, parfois supérieures aux anciennes. Il y a une irréversibilité de la normativité biologique. »²

Or, nous avons souligné précédemment combien l'étude biologique du vieillissement accordait (ou : se devait d'accorder ?) une place centrale à la temporalité. Parler de « maladaptation » (ou de perte de « normativité », pour reprendre la terminologie canguilhémienne) d'un individu âgé, c'est formuler l'idée, entre autres, qu'il n'y a pas de retour en arrière possible.

Ainsi, ces deux aspects (dynamisme, irréversibilité) de la « normativité » telle que Canguilhem la définit semblent être des caractéristiques que partage l'idée d'une « maladaptation » associée au vieillissement. Cependant, puisque Canguilhem choisit de parler de « normativité » plutôt que de capacité d'« adaptation », nous devons reconnaître qu'en réalité, les deux termes renvoient à des situations quelque peu différentes.

Principalement, dans la conception canguilhémienne de la « normativité », l'individu est très clairement replacé au centre de l'interaction organisme-environnement. Plus encore, il est considéré comme « créateur de son environnement ». Historiquement, Canguilhem évoque un « retournement » au moment où est introduite la notion d'environnement géographique : « l'homme peut apporter plusieurs solutions à un même problème posé par le milieu » : il devient « créateur de configuration géographique »³. Ainsi :

« L'organisme est considéré comme un être à qui tout ne peut pas être imposé, parce que son existence comme organisme consiste à se proposer lui-même aux choses, selon certaines orientations qui lui sont propres »⁴

¹ Gayon, J. (2000), *op.cit.*, p.400

² Goldstein, traduit et cité par Canguilhem. Ici, cité par Gayon, J. (2000), *op.cit.*, p.400

³ Canguilhem G. (1952), *op.cit.*, p.142

⁴ *Ibid.*, p.143

Or finalement, dans le vieillissement, ce n'est peut-être pas tant la capacité d'« adaptation » aux circonstances extérieures qui est susceptible d'être perturbée, que la capacité à *faire* de son environnement géographique (*Umgebung*) son propre milieu de vie (*Umwelt*¹). Nous retrouvons ici la distinction toute bergsonienne entre une adaptation *passive* à une « influence négative des circonstances extérieures » et une adaptation *active* à une « influence positive des circonstances extérieures qui auront modelé l'organisme sur leur forme propre ».

Dans le second cas et à la lumière des arguments énoncés ci-dessus, le rejet de Canguilhem de la notion d'« adaptation » et sa préférence pour celle de « normativité » nous semblent justifiés.

Enfin, le point (3) formulait l'idée que c'est précisément cette interaction entre l'organisme et son milieu que le vieillissement d'un organisme peut perturber/troubler/modifier.

Or, nous voyons bien que, même si Canguilhem n'aborde (presque) jamais directement la question du vieillissement, le cadre théorique qu'il propose est particulièrement pertinent pour pouvoir l'appréhender. Et bien qu'il ne choisisse pas d'y consacrer un développement spécifique dans sa thèse de médecine, nous pensons qu'il est lui-même parfaitement conscient des implications de sa définition de la « normativité » pour la compréhension des individus âgés. Dans la fameuse note au bas de la page 134, il écrit en effet :

« Un vieillard sera sain qui manifestera une capacité d'adaptation ou de réparation des dégâts organiques que tel autre ne manifestera pas, par exemple une bonne et solide soudure d'un col de fémur fracturé »²

Nous voyons bien ici que, même aux yeux de Canguilhem, la notion d'adaptation reste pertinente pour aborder le cas, non pas de l'individu *âgé*, mais de l'individu *vieillissant*, c'est-à-dire d'un individu qui s'inscrit dans une dynamique et dont l'organisme fait face à une série de « *dégâts organiques* ». Parce que ces dégâts s'accumulent avec le temps, l'individu doit impérativement pouvoir s'y adapter – et il s'y adapte en effet, pendant un certain temps, en instaurant de nouvelles normes.

Alors, par contraste, la notion de « maladaptation » permet de désigner, et de qualifier, le moment où l'individu vieillissant cesse d'être capable d'instaurer de telles normes – le moment où il cesse d'être normatif, c'est-à-dire où il ne parvient plus à *s'adapter* à de nouvelles contraintes.

Conséquences et implications de l'utilisation de la notion de « maladaptation » en biologie

¹ Nous reprenons la distinction de J. von Uexküll, voir *supra*.

² Canguilhem G. (1943), *op.cit.*, p.134

Pour cette dernière phase de notre réflexion, revenons brièvement à l'origine de notre analyse conceptuelle, c'est-à-dire aux recherches menées par l'équipe de Fabienne Aujard. En particulier, il n'est probablement pas inutile ici de rappeler que les chercheurs de l'équipe de Fabienne Aujard s'intéressent à la « maladaptation » induite par le vieillissement chez un petit primate non-humain, le microcèbe (*Microcebus murinus*). Or, il est évident que nous devons rester extrêmement prudent avant de transposer telles quelles ces conclusions à l'homme.

En l'occurrence, il n'est pas absolument évident que ce terme de « maladaptation » soit aussi bien applicable au vieillissement humain ; mais supposons un instant qu'il le soit. La relation de l'homme à son environnement est évidemment infiniment plus complexe que celle du microcèbe à son lieu de vie. Que recouvre alors la « maladaptation » induite par le vieillissement chez l'homme ? S'agit-il d'une incapacité à s'adapter aux modifications physiques associées au vieillissement (diminution des capacités physiques et cognitives, déclin fonctionnel, etc.) ? S'agit-il d'une incapacité à s'adapter à des modifications de l'environnement ? à des impératifs sociaux ? à des injonctions sociales ?

Pour apporter quelques éléments de réponse à cette question, nous pouvons à nouveau nous tourner vers la philosophie de Georges Canguilhem. Rappelons qu'à notre avis, la notion de « maladaptation » pouvait être rapprochée de celle de « normativité » que propose Canguilhem – la « maladaptation » de l'individu dans son environnement correspondrait au moment où il cesse progressivement d'être « normatif », c'est-à-dire où il peine à établir de nouvelles normes de vie.

Or, souvenons-nous que la notion de « norme » chez Canguilhem est toujours envisagée selon trois dimensions : individuelle, biologique, et sociale¹. Aussi, nous pourrions nous demander laquelle de ces trois dimensions est la plus susceptible de faire défaut chez l'individu vieillissement : s'agit-il de la dimension sociale, individuelle ou biologique ?

En d'autres termes :

- L'individu vieillissant peine-t-il à s'adapter aux normes *sociales* ? Le problème pourrait-il se résumer aux rapports que l'individu vieillissant entretient avec la société ? La société devrait-elle elle-même changer (être plus « inclusive », pour employer un terme à la mode) pour favoriser l'intégration de tous les individus, quel que soit leur âge ?
- Ou bien, la « maladaptation » induite par le vieillissement est-elle strictement *biologique* ? Alors, peut-être, seule la médecine serait susceptible de proposer une solution pour accompagner/prévenir/ralentir le déclin fonctionnel de l'individu ?

¹ Nous renvoyons le lecteur en particulier à l'analyse du concept canguilhémien d'individualité que propose Jean Gayon auquel nous avons déjà fait référence : Gayon, J. (2000). « Chapitre 20. Le concept d'individualité dans la philosophie biologique de Georges Canguilhem. », in Michel Bitbol et al., *L'épistémologie française, 1830-1970*, Éditions Matériologiques « Sciences et philosophie », 2015 (), p.389-419.

- Ou bien : est-ce un problème de « normativité » à l'échelle *individuelle* ? Dans ce cas, peut-être faudrait-il envisager de mieux accompagner les individus, bien en amont de la fin de leur vie, pour les aider à anticiper cette évolution, à évaluer et à anticiper les ressources dont ils pourraient avoir besoin à l'avenir.

La troisième et dernière partie de notre thèse apportera quelques éléments pour répondre à ces questions¹. Surtout, nous montrerons que la notion de « maladaptation » révèle *quelque chose* de notre compréhension, de notre perception du vieillissement – et de l'attitude que nous voulons adopter face à celui-ci. En ce sens, elle est bien une « notion pivot » emblématique de ce domaine.

2.5 La notion de « vieillissement intrinsèque »

La quatrième « notion pivot » de la biologie du vieillissement que nous avons identifiée est la notion de « vieillissement intrinsèque », qui se distingue des trois précédentes à au moins deux niveaux :

- d'une part, il ne s'agit pas cette fois-ci de considérer un terme isolé mais plutôt une expression, et en l'occurrence l'association du concept central du domaine (celui de « vieillissement ») et d'un qualificatif, dont il nous faudra examiner très soigneusement la signification.
- d'autre part, sur notre spectre allant des « métaphores » d'Andrew Reynolds aux « concepts flous » d'Ilana Löwy², la notion de « vieillissement intrinsèque » est moins une image, ou une métaphore, pour décrire ou expliquer tout ou partie du processus de vieillissement (comme pourraient l'être, au moins en partie, les notions d'« usure », d'« erreur » et de « maladaptation ») qu'une notion « floue », complexe et ambiguë, mais permettant aux biologistes de communiquer.

Les questions que nous nous posons ici sont multiples :

- Où trouve-t-on cette notion ? Dans quel type de corpus et à quelle fréquence ? Plutôt à l'écrit ou à l'oral ?
- À quoi renvoie-t-elle ? Quelle(s) réalité(s) recouvre-t-elle ?
- Dans quelle mesure est-elle pertinente pour penser / appréhender le vieillissement aujourd'hui ?
- Que nous dit-elle de la perception / compréhension du vieillissement aujourd'hui ? En particulier, que nous dit-elle du « style de pensée » dominant en biologie du vieillissement contemporaine ?
- Qu'implique-t-elle ? Quelles sont les conséquences de son utilisation dans le domaine ?

¹ Voir *infra*, Partie III

² Voir *supra*, Partie II, section 2.1.3

- Enfin, en quoi peut-elle être considérée comme une « notion pivot » de la biologie du vieillissement, selon la définition que nous en avons proposée ?

Nous proposons de développer notre réflexion en trois temps.

Dans un premier temps, nous montrerons plus précisément dans quel cadre, et à quelle fréquence, la notion de « vieillissement intrinsèque » est effectivement employée. Nous justifierons brièvement notre choix de la classer parmi les « notions pivot » de la biologie du vieillissement.

Dans un second temps, nous montrerons que cette notion renvoie en réalité à des éléments multiples et variés. Plus précisément, nous montrerons que celle-ci peut être employée dans au moins trois contextes différents, associés à autant de significations.

Enfin, dans un troisième temps, nous nous interrogerons sur les implications liées à son utilisation : que peut bien sous-entendre cette notion de « vieillissement intrinsèque » ? Que nous dit-elle de la perception du vieillissement en biologie du vieillissement contemporaine ? Est-elle seulement pertinente ?

Où trouve-t-on cette notion ? À quelle fréquence ?

La notion de « vieillissement intrinsèque » est bien présente dans la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement. Pour ne citer que deux exemples : en 2011, Kohl et al. évoquent « un inévitable processus de vieillissement intrinsèque »¹.

Dans un autre article, publié en 2016, White et Vijg formulent l'hypothèse selon laquelle les ruptures double brin de l'ADN seraient « des éléments moteurs majeurs du vieillissement intrinsèque »².

Cependant, deux points au moins doivent être impérativement soulignés.

Notons bien, d'une part, qu'en réalité, la notion de « vieillissement intrinsèque » n'est utilisée que dans un nombre relativement restreint d'articles publiés³. Son importance relative et le rôle qu'elle est susceptible de jouer dans le domaine ne doivent donc pas être surévalués.

¹ En anglais : “*unpreventable intrinsic ageing process*”. Kohl, E., Steinbauer, J., Landthaler, M., & Szeimies, R. M. (2011). Skin ageing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(8), 873-884. Ici p.873

² En anglais : “*the possibility that DSBs are major drivers of intrinsic aging*”. White, R. R., & Vijg, J. (2016). Do DNA double-strand breaks drive aging?. *Molecular cell*, 63(5), 729-738. Ici p.729

³ À titre indicatif : pour une recherche réalisée le 9 juillet 2021, restreinte aux articles publiés depuis 2010, le moteur de recherche PubMed ne retourne que 126 résultats pour la requête « intrinsic aging », et 39 résultats pour la requête « intrinsic agEing » (avec un « E »). Par comparaison, le même jour et avec les mêmes contraintes, PubMed retournait 10 132 résultats pour la requête « healthy aging » et 3 021 pour la requête « healthy agEing » (la notion de « healthy aging » (vieillesse en bonne santé) est une notion récurrente en biologie du vieillissement contemporaine ; elle figure parmi les « priorités absolues » des programmes de politique de santé publique des pays européens)

D'autre part, dans la majorité des cas, ces mêmes articles relèvent d'une branche bien particulière de la biologie du vieillissement : l'étude du vieillissement de la peau. Ainsi, pour la recherche évoquée ci-dessus, la requête « intrinsic aging AND skin » permettait de sélectionner 91 articles parmi les 126 retournés initialement ; de même, la requête « intrinsic agEing AND skin » réduisait le nombre de résultats à 29 (au lieu de 139). Au total donc, 119 des 265 résultats initiaux pouvaient être associés, de près ou de loin, au vieillissement de la peau, soit près de la moitié.

Nous verrons que, la plupart du temps, cette référence au « vieillissement intrinsèque » de la peau s'inscrit dans le cadre bien précis d'une opposition entre deux types de vieillissement : vieillissement intrinsèque *versus* extrinsèque ; nous verrons aussi qu'il est impossible de l'y réduire.

Cependant, ce double constat (faible quantité d'articles ; vieillissement de la peau principalement) ne doit pas nous étonner outre mesure : au contraire, nous pensons qu'il va bien dans le sens d'une notion qui serait « pivot », c'est-à-dire certes floue et ambiguë, mais néanmoins utile, car permettant de communiquer efficacement au sein d'un « collectif de pensée » bien particulier (notons qu'ici, le « collectif de pensée » devra peut-être être restreint aux biologistes spécialistes du vieillissement de la peau).

La notion de « vieillissement intrinsèque » était également présente dans les échanges (formels et informels) que nous avons eus avec des spécialistes du domaine ; ici, nous renvoyons notre lecteur à la retranscription de ces échanges.

Cependant, étonnamment, à chaque fois que nous avons eu l'occasion d'interroger directement les biologistes à son sujet, ceux-ci ont toujours évoqué la même signification, à quelques nuances près : pour eux, le « vieillissement intrinsèque » ne serait rien de plus que la composante génétique du vieillissement biologique. C'est d'ailleurs l'expression exacte utilisée par Hervé Tricoire, au cours de notre échange du 27 novembre 2019¹.

Un mois auparavant, le 17 octobre 2019, Fabienne Aujard tenait à première vue un discours à peu près similaire, bien que sa réponse n'ait pas été formulée aussi clairement². Pourtant, à travers son discours, il semble bien que la réalité soit plus complexe, c'est-à-dire que l'assimilation du « vieillissement intrinsèque » à la composante génétique du vieillissement soit loin d'être pleinement satisfaisante.

¹ Lorsque nous l'avons interrogé à ce sujet, telle a été sa réaction : « « Vieillissement intrinsèque » ? Je suppose que ça fait référence à mon avis à l'aspect – à la composante génétique du vieillissement. » Le 17 octobre 2019, Fabienne Aujard tenait un discours à peu près similaire, bien que sa réponse n'ait pas été formulée exactement en ces termes.

² Au sujet de l'expression de « vieillissement intrinsèque », Fabienne Aujard s'est exprimée de la façon suivante : « Alors, je ne l'ai pas beaucoup côtoyé ce terme-là. Mais spontanément je dirais que c'est le vieillissement prédéterminé [...] ... qui n'a pas encore été confronté aux accidents de la vie, je dirais – qui sont la pollution, le stress, etc. Pour moi c'est ça. [...] On peut imaginer si on mettait un organisme dans du coton [...] comment il vieillirait [...] on aurait au moins le, l'évolution prédéterminée par sa génétique de son âge et l'apparition de pathologies ou pas totalement inhérente à sa génétique et à sa biologie. »

Fabienne Aujard définit en effet, dans un premier temps, le « vieillissement intrinsèque » comme un vieillissement qui serait « prédéterminé » assimilable à celui d'un organisme conservé dans du coton. Le qualificatif « intrinsèque » serait alors à comprendre au sens de quelque chose qui serait « intérieur » à l'organisme et indépendant de l'influence du monde extérieur.

Cependant, immédiatement après, elle précise que ce vieillissement correspondrait, certes, à « l'évolution [du corps] prédéterminée par sa génétique de son âge » (nous retrouvons bien l'idée de prédétermination), mais qu'il serait aussi très certainement lié à « l'apparition de pathologies ». Ainsi, cette évolution ne serait « pas totalement inhérente à sa génétique », en tout cas pas limitée à celle-ci, puisqu'elle tiendrait compte, dans une certaine mesure, du rôle joué par le hasard, de la possibilité de survenue d'éléments stochastiques, et même de l'influence de certains éléments extérieurs.

À cela s'ajoute un constat plus général : si la notion de « vieillissement intrinsèque » pouvait être réduite à la composante génétique du vieillissement, comment expliquer que certains auteurs puissent ressentir le besoin de faire référence, dans leurs articles, à l'existence d'un processus de « vieillissement intrinsèque » ? Pourquoi ne pas parler, plus simplement et plus directement, de « composante génétique du vieillissement » ? S'agit-il d'une convention implicite, d'une simple habitude de langage, ou bien l'usage de ce terme est-il justifié ?

La réponse à cette question est étroitement liée à notre ambition de considérer le « vieillissement intrinsèque » comme une « notion pivot » de la biologie du vieillissement.

Dans les pages qui vont suivre, nous montrerons donc qu'il s'agit en effet, d'une part, d'une notion floue et ambiguë : comme nous l'avons déjà souligné, nous verrons qu'elle relève moins de la métaphore que du « concept flou », selon la définition qu'en propose Ilana Löwy¹. Plus précisément, nous montrerons que cette notion recouvre une réalité multiple et permet ainsi d'offrir plusieurs perspectives sur un unique objet d'étude : le phénomène de vieillissement.

D'autre part, nous verrons que cette ambiguïté constitue à la fois sa principale caractéristique et son premier atout puisqu'elle en fait une notion utile, féconde, et opérationnelle. La notion de « vieillissement intrinsèque » semble en effet permettre de *dire*, d'*exprimer* quelque chose dont d'autres termes échouent à rendre compte, ou qu'ils ne peuvent exprimer qu'avec nettement moins de précision. Nous montrerons qu'il s'agit d'une notion qui permet de *communiquer* efficacement entre spécialistes du domaine, et que cette communication facilitée est particulièrement flagrante dans un sous-domaine de la biologie du vieillissement que nous avons déjà identifié : l'étude du vieillissement de la peau.

¹ Löwy, I. (1992). The strength of loose concepts—Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: The case of immunology. *History of science*, 30(4), 371-396. Voir aussi notre analyse, Partie II, section 2.1.4

À quoi renvoie-t-elle : d'où vient-elle ? Dans quels contextes est-elle utilisée et quelles sont alors ses différentes significations ?

Une fois n'est pas coutume : pour comprendre cette notion, nous proposons de repartir de la définition et de l'étymologie du terme « intrinsèque », puisqu'il sert ici à qualifier le vieillissement, principal objet d'étude de cette branche de la biologie.

D'après la définition du Larousse¹, est « intrinsèque » ce « qui est inhérent à quelque chose, qui lui appartient en propre ». À notre avis, au moins deux points méritent ici d'être soulignés :

Premièrement, cette définition va bien dans le sens de quelque chose *qui ne dépend pas de l'intervention d'éléments extérieurs* : le Larousse précise d'ailleurs que l'on parle souvent de « qualités intrinsèques » ou « extrinsèques » selon leur degré de dépendance de l'intervention de facteurs extérieurs. Ceci fait bien écho, dans une certaine mesure, à l'image proposée par Fabienne Aujard qui assimilait le « vieillissement intrinsèque » au vieillissement d'un organisme que l'on aurait conservé dans du coton. Deuxièmement, l'assimilation de l'« intrinsèque » à l'« inhérent » en fait aussi une caractéristique « essentielle », c'est-à-dire qui relève de l'essence – en d'autres termes, une propriété que l'on ne peut retirer à l'objet ainsi qualifié sans en modifier radicalement sa nature. Derrière cette définition, il y a donc également l'idée de quelque chose *contre laquelle on ne peut pas lutter*.

Dans les pages qui vont suivre, nous verrons plus en détails dans quelle mesure nous retrouvons (ou non) ces différents aspects dans la biologie du vieillissement contemporaine.

Par ailleurs, étymologiquement, le terme « intrinsèque » vient du latin *intrinsecus* qui signifie « intérieurement »². Ainsi, appliqué au vieillissement, il s'agit plutôt de mettre en évidence *ce qui se déroule à l'intérieur de l'organisme*, en faisant abstraction des manifestations liées à l'exposition de celui-ci à l'influence des éléments extérieurs. Ceci explique en partie l'importance particulière de la notion de « vieillissement intrinsèque » pour la biologie du vieillissement de la peau – la peau étant l'organe *par excellence* exposé aux agressions de l'environnement.

Les questions que nous nous posons ici sont donc les suivantes : cette définition et cette étymologie sont-elles cohérentes avec l'utilisation de la notion de « vieillissement intrinsèque » en biologie du vieillissement ? Permettent-elles de mieux la comprendre, et d'en proposer ainsi une analyse conceptuelle ? Sinon, à quoi cette notion renvoie-t-elle plus précisément en biologie du vieillissement ?

¹ Consulté en ligne, le 24 juin 2020 : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intrinsèque/44001>

² De même, d'après le Larousse consulté en ligne le 24 juin 2020 : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intrinsèque/44001>

En réponse à ces questions, nous avons identifié au moins trois contextes différents dans lesquels la notion de « vieillissement intrinsèque » est susceptible d'être employée par les biologistes – trois situations associées à autant de significations.

1 – Le « vieillissement intrinsèque » comme composante génétique du vieillissement (vieillissement intrinsèque vs. extrinsèque)

Nous avons déjà souligné que, dans la littérature biologique, la notion de « vieillissement intrinsèque » apparaît souvent dans le cadre d'une opposition entre « vieillissement intrinsèque » et « vieillissement extrinsèque ».

Cette opposition est particulièrement récurrente en biologie du vieillissement de la peau. Par exemple, dans un article de 2015¹, Trojahn et al. tentent de caractériser le vieillissement de la peau du visage chez l'homme, en cherchant à démêler du mieux possible les phénomènes biologiques relevant d'un vieillissement « intrinsèque », de ceux qu'ils attribuent à un vieillissement « extrinsèque ». Dans leur introduction, ils définissent leur cadre théorique et conceptuel de la façon suivante :

« Le vieillissement de la peau peut être formellement conceptualisé en vieillissement intrinsèque et extrinsèque. Le vieillissement intrinsèque de la peau représente la trajectoire « normale » du vieillissement de tous les tissus, fortement associé à l'âge chronologique. Le vieillissement intrinsèque se traduit notamment par une rugosité accrue de la surface de la peau, l'apparition de ridules et une atrophie sous-épidermique. Le vieillissement extrinsèque, principalement causé par l'exposition aux rayons ultraviolets et infrarouges, la pollution et le tabagisme, se superpose au vieillissement intrinsèque de la peau. L'accumulation de ces différentes agressions conduit à la formation de rides plus profondes et à diverses modifications pigmentaires. »

Le vieillissement « intrinsèque » est ici considéré comme un vieillissement « normal » de la peau (ou « de référence »), au sens de « programmé » par la génétique, c'est-à-dire inscrit dans les gènes de l'individu dès sa naissance. Il se traduit par un certain nombre de caractéristiques, telles qu'une rugosité accrue de la surface de la peau, des ridules, ou encore une atrophie sous-épidermique.

À ce phénomène *génétiquement prédéterminé* se superpose un second type de vieillissement, dit « extrinsèque », principalement causé par un petit nombre de facteurs, tels que : l'exposition aux rayons ultraviolets et infrarouges, la pollution ou encore le tabagisme. En résultent, d'après les auteurs, la formation de rides plus profondes, ainsi que de possibles modifications pigmentaires.

¹ Trojahn, C., Dobos, G., Lichterfeld, A., Blume-Peytavi, U., & Kottner, J. (2015). Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *BioMed research international*, 2015.

Il est vrai que, parfois, cette opposition n'est pas directement appliquée au processus de vieillissement. Certains auteurs se contentent de faire référence à l'existence de « facteurs intrinsèques » *versus* « extrinsèques », dont les effets parfois s'opposent, mais le plus souvent se superposent, pour causer le vieillissement – un processus unique. Dans une revue publiée en 2008, Farage et al. préfèrent évoquer « les effets synergiques des facteurs intrinsèques et extrinsèques de vieillissement sur la durée de vie humaine »¹. Ils en proposent en outre une liste non exhaustive :

- Parmi les « facteurs intrinsèques » ils évoquent : l'ethnicité, les variations anatomiques (*i.e.* selon la localisation), les modifications hormonales dans les tissus cutanés – c'est-à-dire uniquement des facteurs génétiques, qui constituent bien une forme de « prédétermination » pour l'organisme.
- Parmi les facteurs extrinsèques, ils relèvent l'influence du mode de vie (dont la nutrition), les effets du tabagisme et de la nicotine, et les expositions à des rayonnements ultraviolets – autant de sources de « vieillissement extrinsèque » que nous retrouvons sans surprise dans l'article de Trojahn et al. de 2015, évoqué précédemment.

Parfois aussi, certains auteurs évoquent des « mécanismes intrinsèques » et « extrinsèques » associés au vieillissement. La plupart préfèrent cependant souligner l'existence de mécanismes *communs* à ces deux types de vieillissement, permettant de justifier la mise en place de certaines stratégies expérimentales : en effet, si vieillissements intrinsèque et extrinsèque reposent sur des mécanismes biologiques communs, alors il est possible et même parfaitement justifié de vouloir *induire* artificiellement un vieillissement extrinsèque pour mieux comprendre en quoi consiste le vieillissement intrinsèque.

Dans l'ensemble cependant, qu'il s'agisse de qualifier le vieillissement en général, le vieillissement de la peau en particulier, les facteurs qui l'induisent ou les mécanismes biologiques sous-jacents, cette opposition (intrinsèque *versus* extrinsèque) renvoie presque systématiquement à l'idée qu'il existe une composante génétique du vieillissement – un « vieillissement intrinsèque », prédéterminé au sein de l'organisme, façonné par un certain nombre de facteurs et/ou de prédispositions et qui reposerait sur des mécanismes biologiques potentiellement identifiables. C'est le constat que font explicitement Farage et al. dès le résumé (*abstract*) de leur article lorsqu'ils écrivent :

« *Les changements structurels intrinsèques sont une conséquence naturelle du vieillissement et sont déterminés génétiquement.* »²

¹ En anglais : “*synergistic effects of intrinsic and extrinsic ageing factors over the human lifespan*”. Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(2), 87-95.

² *Ibid.*, abstract.

Ce « vieillissement intrinsèque » de l'organisme ne serait alors qu'influencé (et influençable) par son exposition à de multiples agents environnementaux – tels que des radiations ultraviolettes, par exemple, dans le cas du vieillissement de la peau :

« Le taux de vieillissement peut varier significativement d'une population à une autre, ainsi que d'un site anatomique à un autre, y compris au sein du même individu. Le taux intrinsèque de vieillissement de la peau chez un individu donné peut aussi être considérablement influencé par des facteurs personnels et/ou environnementaux, et notamment par le degré d'exposition aux rayons ultraviolets. »¹

2 – Le « vieillissement intrinsèque » comme évolution possible et « saine » de l'organisme vieillissant (vieillissement intrinsèque vs pathologies liées à l'âge)

La notion de « vieillissement intrinsèque » est également employée dans un second contexte, avec une autre signification : en effet, elle peut aussi permettre aux biologistes de distinguer le vieillissement *en tant que tel* (sous réserve d'identifier ce à quoi celui-ci correspond) du développement de véritables *pathologies* liées à l'âge. Il s'agit alors d'opérer une distinction entre deux évolutions possibles de l'organisme vieillissant : une évolution « pathologique », d'une part, associée au développement de telle ou telle maladie bien identifiée ; et une évolution « saine », d'autre part, mais néanmoins marquée par un certain nombre de caractéristiques, à laquelle renverrait cette notion de « vieillissement intrinsèque ».

Cette distinction elle-même (vieillissement *versus* pathologie) ne va pas de soi. Par exemple, nous avons déjà mentionné les publications de certains auteurs², qui décrivent le vieillissement comme une accumulation de pathologies. Dans ce cas, vouloir établir une distinction nette entre vieillissement et pathologie n'a évidemment aucun sens.

C'est également ce que soulignent Vijg et Campisi dans leur article de 2008 lorsqu'ils écrivent :

« Faut-il faire une distinction entre vieillissement et maladie ? La réponse à cette question, qui est encore largement débattue, dépend de la maladie considérée et de la manière dont son mécanisme est lié au « vieillissement intrinsèque », c'est-à-dire à l'ensemble des changements associés au vieillissement qui ne sont déterminés principalement ni par des facteurs externes, ni par une certaine prédisposition génétique. »³

¹ *Ibid.*, abstract.

² Voir par exemple : Gems, D. (2015). The aging-disease false dichotomy: understanding senescence as pathology. *Frontiers in genetics*, 6, 212.

³ Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065.

Supposons un instant qu'une telle distinction soit bel et bien justifiée (*i.e.* qu'il soit justifié de distinguer un processus de vieillissement *en tant que tel* du développement de véritables pathologies liées à l'âge) : à quoi correspondrait alors, plus précisément, cette évolution « saine » de l'organisme que désigne la notion de « vieillissement intrinsèque » ?

Dans la citation proposée ci-dessus, nous constatons que le « vieillissement intrinsèque » n'est finalement identifié qu'à travers ses manifestations, c'est-à-dire par la mise en évidence de changements physiologiques qui ne peuvent être expliqués *ni* par l'intervention de facteurs extérieurs, *ni* par telle ou telle prédisposition génétique, mais uniquement par l'âge chronologique de l'individu considéré.

En ce sens donc, « vieillissement intrinsèque » ne signifie en aucun cas « programmé génétiquement » : en particulier, le développement d'une maladie génétique, même étroitement liée à l'âge, relève bien de la pathologie, et non d'une composante « intrinsèque » du vieillissement.

Cette distinction (vieillissement intrinsèque *versus* pathologie) se révèle particulièrement cruciale dans un contexte encore plus spécifique : celui de l'identification des causes de décès d'un individu. Dans ce contexte, le vieillissement intrinsèque peut en effet être considéré comme une cause, une explication potentielle de la « mort naturelle »¹ d'un individu, lorsqu'aucune pathologie n'a clairement pu être identifiée. À nouveau, nous nous appuyons sur l'article de 2008 de Vijg et Campisi qui écrivent :

*« Les maladies sont les principales causes de décès chez les individus âgés. [...] Parmi [ceux] qui échappent à ces maladies, la cause du décès reste souvent inconnue. Cependant, comme les interactions entre les différents phénotypes de vieillissement sont complexes, toute mort, même naturelle, peut toujours être ultimement attribuée à une maladie, même occulte. [...] [Et] il n'est pas certain qu'intervenir avec succès sur les maladies apparentes permette d'améliorer le vieillissement intrinsèque, et donc d'allonger significativement la durée de vie humaine. »*²

Il s'agit bien d'opposer deux évolutions possibles de l'organisme, cette fois-ci jusqu'à la mort : d'une part, le développement d'une ou de plusieurs pathologies, qui seraient (plus ou moins directement) responsables du décès de l'individu ; d'autre part, un « vieillissement intrinsèque » qui aurait conduit à une « mort naturelle », en l'absence de toute pathologie clairement identifiée. Dans ce contexte, peut-être la notion de « mort naturelle »³ serait-elle à associer plus étroitement à celle de « vieillissement intrinsèque »⁴ ?

¹ Par opposition à une mort accidentelle, qui serait très clairement causée par l'intervention d'un élément extérieur.

² *Ibid.*

³ En anglais : « *natural death* »

⁴ En anglais : « *intrinsic ageing* »

Nous préférons quant à nous adopter un positionnement critique : il nous semble qu'ici, ces deux notions (« vieillissement intrinsèque » ; pathologie liée à l'âge) apparaissent davantage comme des catégories « pratiques » permettant de distinguer ce qui peut être (ou ne pas être) facilement justifié par la présence d'une pathologie. Le « vieillissement intrinsèque » constitue alors l'explication proposée *par défaut*, en l'absence de toute autre.

Dans leur citation, nous voyons bien que les auteurs eux-mêmes ne semblent pas convaincus, *i.e.* que la simple référence au « vieillissement intrinsèque » d'un individu ne leur paraît pas suffisante pour expliquer quelque chose d'aussi radical que le décès de celui-ci : en d'autres termes, pour eux, il est fort probable qu'en réalité, la « mort naturelle » d'un organisme soit toujours *potentiellement explicable* par le développement d'une pathologie, qui pourrait simplement n'avoir pas encore été identifiée.

En ce sens, la notion de « vieillissement intrinsèque » permettrait, certes, de masquer une ignorance, mais elle pointerait également vers un nouvel objet d'enquête : la compréhension du décès des individus les plus âgés, en l'absence de pathologie clairement identifiée.

Elle serait alors une « notion pivot » par excellence, selon la définition que nous en avons proposée, puisqu'elle permettrait d'ouvrir de nouvelles pistes de recherche.

3 – Une catégorie « pratique », un terme défini négativement

Ceci nous amène au troisième sens de la notion de « vieillissement intrinsèque », et au troisième contexte dans lequel celle-ci est régulièrement employée par les biologistes.

Dans le contexte précédent, nous avons vu que la définition du « vieillissement intrinsèque » était très souvent *négative* : pour rappel, Vijg et Campisi évoquent par exemple des « changements [...] qui ne sont pas déterminés principalement par des facteurs externes ou une prédisposition génétique »¹.

Plus généralement, la notion de « vieillissement intrinsèque » peut renvoyer à des modifications physiologiques qui ne sont *ni* provoquées par des facteurs extérieurs, *ni* causées par le développement d'une pathologie, *ni* liées à telle ou telle prédisposition génétique. De telles modifications, observables chez tout ou au moins une partie des organismes, ne seraient *qu'influencées* par des divers facteurs génétiques et/ou environnementaux :

« Le vieillissement est influencé par des facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent être sans rapport entre eux ou avec le vieillissement intrinsèque. [...] De même, des facteurs liés

¹ En anglais: « ageing-related changes that are not determined primarily by external factors or genetic predisposition. ». *Ibid.*

à l'environnement ou au mode de vie (par exemple, la lumière du soleil ou le tabagisme) peuvent accélérer le vieillissement intrinsèque dans des tissus spécifiques. »¹

Cependant, il reste que parler *du* vieillissement, comme d'un processus universel (même en tenant compte des différences inter-espèces et interindividuelles), reste étonnant, si l'on considère que celui-ci comporte une dimension « intrinsèque », c'est-à-dire ici ni inscrite dans les gènes, ni liées à telle ou telle caractéristique de notre environnement. De quoi s'agit-il alors ? Le vieillissement est-il une caractéristique essentielle, inhérente – « intrinsèque » ? – du vivant ? Est-ce en ce sens que les biologistes parlent de « vieillissement intrinsèque » ?

En réalité, il nous semble que, dans ce troisième sens, la notion de « vieillissement intrinsèque » soit, à nouveau, davantage une catégorie « pratique », utile aux biologistes, car permettant d'expliquer un certain nombre de symptômes – et ce, bien que son existence ontologique réelle soit vraisemblablement discutable. Concrètement, elle permettrait simplement de se distinguer de tout ce qui est déjà connu, bien identifié, suffisamment caractérisé.

Comme dans le contexte précédent, la notion de « vieillissement intrinsèque » pourrait alors facilement servir de cause, ou d'explication causale, pour justifier de l'émergence d'un certain nombre de symptômes ou de manifestations vraisemblablement lié(e)s à l'âge (qu'ils soient présents ou non chez l'ensemble des individus d'une population), qui resteraient sinon plus ou moins inexplicé(e)s. Par exemple, c'est l'explication que proposent Vijg et Campisi pour justifier l'apparition de phénomènes divers allant d'une dégénérescence vasculaire potentiellement mortelle au blanchissement bénin des cheveux :

« La plupart d'entre nous font la distinction entre la dégénérescence vasculaire, potentiellement mortelle, et le blanchissement bénin des cheveux. Cependant, les deux phénotypes pourraient bien avoir une seule et même cause : le vieillissement intrinsèque. »²

En résumé, nous avons montré que la notion de « vieillissement intrinsèque » recouvrait une réalité multiple, et plus précisément, qu'elle pouvait être employée dans au moins trois contextes différents, associés à autant de significations.

Elle peut ainsi renvoyer alternativement (1) à la composante génétique du vieillissement (vieillissement intrinsèque vs extrinsèque); (2) à une évolution possible et « saine » de l'organisme vieillissant (vieillissement intrinsèque vs pathologies liées à l'âge); (3) à une catégorie « pratique », définie

¹ *Ibid.*

² *Ibid.*

négativement, permettant d'expliquer l'apparition de symptômes vraisemblablement liés à l'âge (vieillessement intrinsèque vs tout ce qui est connu).

À la lumière de ces trois significations, nous pouvons nous interroger : que nous dit cette notion de la compréhension du vieillissement en biologie du vieillissement contemporaine, ou du « style de pensée » du domaine, pour reprendre la terminologie de Ludwik Fleck ? Qu'implique-t-elle ? Que sous-entend-elle ?

Que nous dit-elle de la compréhension du vieillissement en biologie contemporaine ? Qu'implique-t-elle, que sous-entend-elle ?

Nous souhaitons ici souligner au moins quatre points :

Premièrement, à ce stade de notre analyse, il nous semble évident que la notion de « vieillissement intrinsèque » sous-entend qu'il existe bien un vieillissement « normal », au sens de « naturel », de physiologique, et donc d'observable chez tous les individus d'une espèce. Par contraste, le vieillissement « extrinsèque » serait nécessairement un vieillissement induit, provoqué, causé par quelque chose – en tout cas, un vieillissement qui pourrait toujours *s'expliquer* par l'exposition de l'individu à tel ou tel élément de son environnement, à telle ou telle situation.

Par exemple, dans l'article de Kohl et al. de 2011, sur le vieillissement de la peau, « vieillissement extrinsèque » et « photo-vieillessement » sont considérés comme des synonymes :

« Le vieillissement prématuré de la peau, ou photovieillessement [photoaging], sont des synonymes de vieillissement extrinsèque. »¹

Pour ces auteurs en effet, le vieillissement « extrinsèque » de la peau peut être facilement *expliqué*, principalement par une exposition continue de l'organisme à différents types de radiations.

Tout l'enjeu est alors : d'une part, d'identifier plus précisément *ce qui* distingue réellement le « vieillissement intrinsèque » de cet autre type de vieillissement (s'agit-il uniquement d'une différence au niveau des causes ? au niveau des mécanismes biologiques sous-jacents ? d'une opposition entre composante génétique et facteurs environnementaux, comme nous avons pu l'envisager ?) ; d'autre part, de comprendre *comment* les distinguer.

¹ Kohl, E., et al. (2011), *op.cit.*, p.874

Deuxièmement, à la notion de « vieillissement intrinsèque » semble associée l'idée que ce vieillissement « normal » doit respecter une certaine temporalité. Concrètement, les manifestations / conséquences du vieillissement dit « intrinsèque » d'un représentant d'une espèce donnée sont relativement prévisibles ; surtout, elles doivent être cohérente avec l'âge chronologique de l'individu considéré.

C'est en tout cas le constat récurrent que font plusieurs auteurs dans les articles que nous avons analysés. Kohl et al., dans la citation précédente, parlent par exemple du vieillissement « extrinsèque » comme d'un vieillissement « prématuré », soit une simple accélération du vieillissement « normal » :

« *Le vieillissement prématuré de la peau, ou photovieillissement [photoaging], sont des synonymes de vieillissement extrinsèque.* »¹

Par contraste, comme le soulignent Trojahn et al., le « vieillissement intrinsèque » doit nécessairement coïncider avec l'âge chronologique de l'individu ; une vision qui va bien dans le sens d'une forme de cohérence temporelle, par opposition à un vieillissement qui serait *accélééré* par une exposition à des agents environnementaux :

« *Le vieillissement intrinsèque est fortement lié à l'âge chronologique.* »²

Plus encore, pour ces auteurs, l'âge chronologique pourrait même être considéré comme un « marqueur de substitution du vieillissement intrinsèque ». Ils rappellent en effet que l'âge chronologique est le premier responsable du vieillissement de la peau, c'est-à-dire celui qui a le plus d'influence ; au contraire, la perte d'élasticité, les rides, le relâchement et le jaunissement de la peau du visage s'expliqueraient par un vieillissement extrinsèque supplémentaire³.

Troisièmement, la notion de « vieillissement intrinsèque », parce qu'elle fait référence à un vieillissement « normal » du corps, au sens de systématique et d'universellement partagé, semble sous-entendre qu'il existe une composante *essentielle* du vieillissement, inhérente à la vie d'un organisme, et contre laquelle il est donc illusoire de vouloir lutter. « Intrinsèque » est alors bien à comprendre au sens d'« inhérent » – et donc d'indissociable car essentiel – plutôt que d'« intérieur ».

C'est ce que révèle par exemple l'expression employée par Kohl et al. qui évoquent dans leur article « un processus de vieillissement intrinsèque impossible à éviter »⁴.

Ce constat fait écho à l'image de Fabienne Aujard d'un corps pourtant conservé dans de l'ouate mais qui vieillirait quand même, au moins dans une certaine mesure ; en effet, une telle vision sous-entend bien que la prévention du vieillissement ne peut jamais être *totale*, ni *absolue* – en d'autres termes qu'au

¹ *Ibid.*, p.874 (nous soulignons)

² Trojahn, C., et al. (2015), *op.cit.*

³ *Ibid.*

⁴ En anglais : “*unpreventable intrinsic ageing process*”. Kohl, E., et al. (2011), *op.cit.*, p.874

moins certains aspects du vieillissement restent *inaccessibles*, et *incontrôlables*. Farage et al. notent ainsi en 2008 :

« Le vieillissement intrinsèque de la peau se produit inévitablement. Il est la conséquence naturelle de changements physiologiques qui se produisent avec le temps, à des taux variables mais inaltérables et déterminés génétiquement. »¹

Par opposition, d'autres aspects du vieillissement (par exemple, ceux que recouvre le terme de « vieillissement extrinsèque ») seraient maîtrisables, contrôlables. Les mêmes auteurs ajoutent :

« Les facteurs extrinsèques sont contrôlables, à des degrés divers. Ils incluent : l'exposition au soleil, à la pollution ou à la nicotine, certains mouvements musculaires répétitifs tels que le plissement des yeux ou le froncement des sourcils, ainsi que divers éléments associés au mode de vie comme le régime alimentaire, la position de sommeil et l'état de santé général. »²

Ceci appelle les biologistes et, par extension, les cliniciens, à une forme de résignation, une sagesse indispensable face à certains aspects d'un phénomène physiologique contre lesquels ils ne peuvent espérer lutter³ :

« Idéalement, les cliniciens chercheront à atténuer les effets du vieillissement intrinsèque, tout en visant à éviter les composantes extrinsèques, en s'engageant à : (i) accepter les facteurs qui ne peuvent être modifiés, (ii) traiter [ceux] qui peuvent l'être et (iii) avoir la « sagesse » fondée sur des preuves pour pouvoir faire la différence. »^{4 5}

En ce sens, la distinction vieillissement intrinsèque vs extrinsèque pourrait être un moyen théorique de séparer nettement les manifestations physiologiques du vieillissement contre lesquelles on ne peut rien (« vieillissement intrinsèque ») de celles qu'il peut être envisageable, voire souhaitable, de vouloir contrôler (« vieillissement extrinsèque »).

À ce stade de notre analyse, notons cependant l'incertitude qui demeure quant à l'existence d'une telle composante du vieillissement, que Vijg et Campisi formulent explicitement :

¹ Farage, M. A., et al. (2008), *op.cit.* (nous soulignons)

² *Ibid.* (nous soulignons)

³ Cette résignation n'est pas acceptée par les représentants du courant de la « médecine anti-âge » (Aubrey de Grey par exemple).

⁴ *Ibid.*

⁵ Ceci fait évidemment écho aux *Pensées pour moi-même* de Marc-Aurèle, qui écrivait : « Que la force me soit donnée de supporter ce qui ne peut être changé et le courage de changer ce qui peut l'être mais aussi la sagesse de distinguer l'un de l'autre. »

« Existe-t-il vraiment un ou plusieurs mécanisme(s) de vieillissement intrinsèque auxquels chaque cellule ou chaque tissu sera inévitablement soumis ? Le cas échéant, sur quoi repose(nt)-t-il(s) ? »¹

Cette incertitude nous amène tout naturellement à notre quatrième point : le « vieillissement intrinsèque » reste, avant tout, une *hypothèse* scientifique : celle de l'existence d'un processus universel, commun à tous les êtres vivants, à toutes les espèces (éventuellement, à quelques exceptions près).

Pour Vijg et Campisi, c'est précisément cette composante « intrinsèque » du vieillissement qui permettrait d'expliquer l'universalité du phénomène :

« Un processus universel de « vieillissement intrinsèque » pourrait expliquer l'existence de phénotypes de vieillissement communs parmi les animaux. »²

En choisissant de l'ériger en processus universel, donc unique, le « vieillissement intrinsèque » devient alors un objet biologique à part entière et donc un objet d'étude bien identifié, soumis à investigation.

Cette vision est cependant contestable : car si les biologistes utilisent volontiers la notion de « vieillissement » pour parler de l'évolution de toutes les espèces en fin de vie, ils reconnaissent pourtant qu'il existe non pas une, mais de multiples formes de vieillissement, toute différentes. La notion de vieillissement, et peut-être plus spécifiquement celle de « vieillissement intrinsèque », pourrait donc bien n'être alors qu'une catégorie artificielle, sans réalité ontologique, qui ne contribuerait qu'à masquer la diversité du vivant.

En conclusion, il nous semble indispensable de souligner une dernière fois que la notion de « vieillissement intrinsèque » présente bien toutes les caractéristiques de ce type de notion que nous avons choisi de qualifier de « notions pivot » de la biologie du vieillissement, et qui sont des notions ou des expressions fondamentales du domaine.

Certes, nous avons montré que la notion de « vieillissement intrinsèque » recouvrait une réalité multiple, diverse, qu'elle pouvait emprunter plusieurs significations et qu'elle était donc, à première vue, une notion « floue », complexe et/ou ambiguë. Néanmoins, nous pensons avoir également montré combien cette ambiguïté et cette complexité conceptuelle pouvaient s'avérer à la fois opérationnelles et fécondes. Ainsi, nous avons vu que la notion de « vieillissement intrinsèque » pouvait aussi être comprise comme un « outil » conceptuel « pratique » à la disposition des biologistes – et en particulier, nous l'avons vu, des biologistes du vieillissement de la peau – pour *dire quelque chose*, transmettre en un seul terme de multiples informations au sujet d'un phénomène physiologique complexe. Elle est donc bien fondamentale en biologie du vieillissement.

¹ Vijg, J., & Campisi, J. (2008), *op.cit.*

² *Ibid.*

2.6 La notion de « fragilité »

La notion de « fragilité » est intéressante sous plusieurs aspects.

D'une part, elle a bien toutes les caractéristiques requises pour être considérée comme une « notion pivot » de la biologie du vieillissement : premièrement, elle est l'exemple par excellence d'une notion issue d'un domaine connexe, puisqu'empruntée à la gériatrie (un domaine dans lequel elle fait l'objet d'une littérature relativement abondante, que nous pouvons prendre pour point de départ). Elle est également mobilisée par d'autres disciplines scientifiques, ou dans d'autres domaines : ainsi, dans un article de 2018, Alfonsina Faya-Robles décrit la « fragilité » comme un « terme multifacette [...] mobilisé par plusieurs disciplines et avec diverses acceptations ». Deuxièmement, elle est bien une notion « floue », puisque ni en gériatrie, ni en biologie du vieillissement, les auteurs ne parviennent à en proposer une définition claire et consensuelle. Troisièmement, elle est néanmoins une notion particulièrement intéressante pour les spécialistes du domaine, puisque féconde et opérationnelle (dans une certaine mesure). Elle révèle ainsi plusieurs aspects de la vision biologique du vieillissement.

D'autre part, la notion de « fragilité » s'inscrit pleinement dans le cadre de notre réflexion : nous verrons qu'elle peut être liée *a minima* à deux autres « notions pivot » de la biologie du vieillissement parmi celles que nous avons déjà présentées et analysées (vieillesse intrinsèque ; maladaptation) ; en outre, nous verrons qu'elle illustre, dans une certaine mesure, au moins l'une des caractéristiques du domaine (en l'occurrence, l'approche « holiste » du corps vieillissant). Ainsi, elle tend plutôt à confirmer la pertinence et la justesse de notre analyse.

Nous proposons de présenter cette cinquième « notion pivot » en cinq temps.

Dans un premier temps, nous montrerons brièvement quels sont aujourd'hui le sens et l'usage de la notion de « fragilité » en *gériatrie*. Bien entendu, pour tout le reste de notre analyse, nous nous focaliserons sur la signification et l'utilisation *biologiques* de ce terme.

Ainsi, dans un second temps, nous montrerons que la notion de « fragilité » n'est jamais clairement définie en biologie du vieillissement, et nous énumérerons un certain nombre d'éléments susceptibles d'expliquer cette absence de définition claire et universellement partagée. Au-delà de ce constat, le troisième temps de notre réflexion devrait néanmoins nous permettre de mettre en évidence quelques caractéristiques de la notion de « fragilité », entendue dans un sens biologique : nous montrerons principalement qu'il s'agit d'un concept à la fois multidimensionnel, dynamique, qui témoigne d'une vision « holiste » du corps et qui s'inscrit généralement dans une logique de prévention.

Dans un quatrième temps, nous montrerons dans quelle mesure la biologie du vieillissement aura pourtant tenté de pallier à ce caractère « flou » en élaborant (depuis le milieu des années 1990 mais

surtout depuis le début des années 2000) divers instruments de mesure du degré de « fragilité » d'un individu. En réalité, nous verrons que ces instruments n'ont fait que renforcer la complexité de cette notion.

Enfin, dans un cinquième et dernier temps, nous montrerons que, depuis le début des années 2010, la notion de « fragilité » est également utilisée pour qualifier certains aspects du vieillissement chez d'autres espèces, et en particulier chez la souris, et que cette transposition d'une espèce à une autre ne va pas sans soulever un certain nombre de questions.

Des cinq temps de notre analyse, nous concluons que la notion de « fragilité » est bien une notion fondamentale de la biologie contemporaine du vieillissement, et qu'elle révèle : d'une part, quelques-unes des grandes orientations de la recherche contemporaine sur le vieillissement ; d'autre part, une certaine vision, ou représentation, du vieillissement construite et véhiculée par la biologie et que l'on retrouve, dans une certaine mesure, dans le cadre de la pratique clinique.

La notion de « fragilité » en gériatrie

Avant d'entrer véritablement dans le cœur de notre analyse, il nous semble important d'exposer, au moins dans les grandes lignes, quelle est la place de la notion de « fragilité » en gériatrie, et ce pour au moins deux raisons :

D'une part, il s'agit du domaine duquel cette notion est issue, et donc dans lequel elle s'est d'abord constituée. Dans la littérature gériatrique / gérontologique, elle fait l'objet depuis près de trois décennies de nombreux articles que nous pouvons prendre pour point de départ¹.

D'autre part, depuis le milieu des années 1990, il existe de nombreuses interactions entre gériatres et biologistes qui travaillent autour de cette notion : sur ce sujet, la frontière entre les deux domaines est particulièrement poreuse. Nous verrons que de telles interactions sont souvent fructueuses et permettent d'ouvrir de nouvelles pistes de recherche ; en revanche, elles peuvent parfois être également sources de tension, en particulier lorsque les objectifs visés par les uns et les autres diffèrent de façon significative. Il est donc indispensable de garder à l'esprit les principaux aspects de la compréhension gériatrique de cette notion de « fragilité ».

En gériatrie donc, Christine Dourlens situe l'apparition de la notion de « fragilité » dans la continuité d'un contexte particulier – celui de l'« émergence de la santé publique », tout au long du XIX^{ème} siècle, et du « souci préventif qui l'accompagne »². Dans un article de 2018³, Alfonsina Faya-Robles préfère

¹ Pour cette analyse, nous nous appuyons sur plusieurs d'entre eux, par exemple : Dourlens, C. (2008). Les usages de la fragilité dans le champ de la santé : Le cas des personnes âgées. *Alter*, 2(2), 156-178.

² Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.158

³ Faya-Robles, A. (2018). La personne âgée « fragile ». La construction scientifique d'une catégorie sanitaire et ses enjeux. *Anthropologie & Santé. Revue internationale francophone d'anthropologie de la santé*, (17).

l'associer plus étroitement au développement d'une « médecine spécialisée dans les personnes âgées » qui, en France, ne se concrétise qu'à partir du milieu du XX^{ème} siècle.

Les premières définitions de la notion de « fragilité » apparaissent ainsi au début des années 1980 en Amérique du Nord, mais son usage s'étend rapidement à l'ensemble des pays industrialisés. Elle est d'abord considérée comme un « état physiologique » chétif, qui se distingue de l'état de « bonne santé »¹ et donc principalement « associée à l'incapacité ou à la maladie »². Vers le milieu des années 1990 cependant, Faya-Robles note un changement de statut de la « fragilité » gériatrique, qui « n'est plus [considérée comme] le résultat mais [comme] la cause de cet état de vulnérabilité »³ ; c'est à peu près au même moment que la notion de « fragilité » fait son apparition au sein de la littérature biologique.

Depuis le début des années 2000, la notion de « fragilité » est assez largement considérée comme un concept central de la gériatrie : en 2000, elle est comprise comme un « terme utile à la reconnaissance et à l'enseignement de la gériatrie »⁴. En 2004, dans un numéro de *Gérontologie et Société*, François Blanchard la qualifie de « concept phare de la gériatrie »⁵. Quatre ans plus tard, en 2008, Dourlens évoque un concept à la fois « primordial à l'échelle individuel » et « intéressant au plan organisationnel »⁶. En 2011, de Vries et al. parlent plutôt d'un « challenge » pour les professionnels de santé des sociétés confrontées au vieillissement de leur population⁷ ; par la suite, le terme anglais « challenge » est par exemple repris par Whitehead et al., qui évoquent en 2014 un « défi majeur pour la santé »⁸.

Depuis les années 1980 cependant, sa définition a beaucoup évolué : alors qu'initialement la notion de « fragilité » était principalement « associée à l'incapacité ou à la maladie »⁹, dans les années 1990 elle devient un « syndrome gériatrique », surtout « caractérisé par l'incapacité de répondre de façon adaptée

¹ *Ibid.*

² Bergman, H., Béland, F., Karunanathan, S., Hummel, S., Hogan, D., & Wolfson, C. (2004). Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gérontologie et société*, 27(2), 15-29. Cité par Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

³ Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

⁴ Gonthier, R. (2000). Le concept de fragilité : pourquoi est-il essentiel. *La revue de gériatrie*, 25(3), 135-138. Cité par Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

⁵ Dramée, M., Jovenin N., Ankri J., Somme D., Novella J-L, Gauvain J-B et Blanchard, F., 2004. « La fragilité du sujet âgé : actualité-perspectives, gérontologie et société », *Gérontologie et société*, 27, 109 : 31-45. Cité par Alfonsina Faya-Robles, in Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

⁶ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.164

⁷ En anglais : "One of the greatest challenges for healthcare professionals in societies faced with aging populations". De Vries, N. M., Staal, J. B., Van Ravensberg, C. D., Hobbelen, J. S. M., Rikkert, M. O., & Nijhuis-Van der Sanden, M. W. G. (2011). Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing research reviews*, 10(1), 104-114. Ici p.104.

⁸ En anglais : "major health challenge". Whitehead, J. C., Hildebrand, B. A., Sun, M., Rockwood, M. R., Rose, R. A., Rockwood, K., & Howlett, S. E. (2014). A clinical frailty index in aging mice: comparisons with frailty index data in humans. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(6), 621-632. Ici p.621

⁹ Bergman, H., et al. (2004), cité par Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

au stress, qu'il soit médical, psychologique ou social »¹. À la fin des années 1990 elle désigne « une perte de résilience qui altère la capacité de l'individu à préserver un équilibre donné avec son environnement (Powell, 1997) »², ou encore « un état ou un syndrome qui résulte d'une réduction multisystémique des capacités de réserve au point que plusieurs systèmes physiologiques s'approchent ou dépassent le seuil d'insuffisance »³. Malgré ces diverses interprétations, au début des années 2000, la SFMD en parle comme d'« un terme sans définition (SFMD, 2003) » et Bergman et al dénoncent un concept « controversé et énigmatique »⁴. En 2008, face à cette nébuleuse de tentatives de définitions (et d'absences de définition), Dourlens préfère décrire très sobrement la « fragilité » gériatrique comme « une situation de précarité qui est le résultat du processus de sénescence mais qui ne s'y réduit néanmoins pas »⁵.

De plus, encore aujourd'hui, il nous semble que la notion de « fragilité » gériatrique, outre son « polymorphisme clinique »⁶, recouvre une réalité multiple.

En 2008 par exemple, Christine Dourlens montre bien que la notion de « fragilité » est en fait utilisée dans deux contextes très différents : d'une part, au niveau populationnel et « dans une perspective de santé publique »⁷. Elle est ainsi mobilisée dans le cadre d'« actions de dépistage de masse » visant à identifier et surtout à « différencier des populations âgées en bonne santé (*fit elderly*) et les populations âgées fragiles (*frail elderly*) »⁸. D'autre part, elle est également investie, car pertinente, « dans le contexte très individuel de la relation médecin-malade », qui est le contexte dans lequel, toujours d'après Dourlens, elle acquiert véritablement « une force opératoire »⁹.

De façon similaire, en 2018, Alfonsina Faya-Robles montre qu'il existe en réalité deux approches distinctes (et donc deux significations très différentes) de la « fragilité » gériatrique : la première renvoie à une « fragilité multi domaine » qui « prend en compte plusieurs dimensions de la santé » (fonctions cognitives, milieu de vie, facteurs psychosociaux et/ou nutritionnels) ; la seconde approche préfère « cantonne[r] la fragilité au domaine physiologique en l'assimilant à la sarcopénie »¹⁰.

¹ Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), M255-M263. Cité par Alfonsina Faya-Robles, in Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

² Powell, C. (1997). Frailty: help or hindrance ?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90(32_suppl), 23-26. Cité par Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

³ Campbell, A. J., & Buchner, D. M. (1997). Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and ageing*, 26(4), 315-318. Cité par Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

⁴ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

⁵ *Ibid.*, p.162

⁶ *Ibid.*, p.165

⁷ *Ibid.*, p.163

⁸ *Ibid.*, p.163

⁹ *Ibid.*, p.166

¹⁰ Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

Au-delà de ces distinctions, il semble que la réalité ontologique de l'état de « fragilité » gériatrique soit elle-même questionnable : en effet, pour Faya-Robles, la « fragilité » s'est d'abord constituée comme une « catégorie pratique »¹. Par ailleurs, dans son article de 2018, elle en parle comme d'une « catégorie médicale » socialement construite, qu'elle situe « à l'intersection de la « construction sociale de la vieillesse » et de la « construction sociale de la maladie », tout en bouleversant les contours de ces deux réalités »². Nous reviendrons sur ces affirmations.

Principalement, retenons la conclusion à laquelle aboutit Christine Dourlens : il semble qu'en gériatrie, la notion de « fragilité » soit « rétive, presque par définition, à toute réduction ». Pour cet auteur elle est donc, avant toute autre chose, un concept qui « peine à acquérir une véritable portée opérationnelle ».

Pour le reste de notre analyse, nous allons principalement nous focaliser sur le sens et l'utilisation *biologiques* de la notion de « fragilité », dont l'histoire est légèrement plus récente.

Une notion pas clairement définie de la biologie du vieillissement

Rappelons à nouveau que la frontière entre les biologistes et les gériatres qui mobilisent la notion de « fragilité » est particulièrement poreuse. Leurs interactions sont nombreuses, et bien qu'elles soient souvent fructueuses, elles peuvent aussi être source de tension. Dans tous les cas, il semble impossible de les séparer radicalement.

Ainsi, un lecteur attentif notera bien que, pour illustrer nos propos, nous nous appuyerons aussi bien sur des articles publiés en gérontologie (Fulop et al., 2010 ; Dent et al., 2016) que sur des articles relevant strictement de la biologie (de Vries et al., 2011 ; Whitehead et al., 2014).

L'histoire de la notion de « fragilité » en biologie débute plus tardivement. D'après Fulop et al.³, elle remonte au milieu des années 1990, avec par exemple la publication de l'article de Rockwood et al publié en 1994 et intitulé « Frailty in elderly people : an evolving concept »⁴. Dent et al.⁵ évoquent de même une « percée »⁶ au milieu des années 1990, qui se traduit très concrètement par la mise au point d'instruments de mesure de la fragilité. Au début des années 2000 sont ainsi élaborées les deux

¹ Bourdieu, P. (2018). *Le sens pratique*. Paris : Les Éditions de Minuit. Cité par Alfonsina Faya-Robles, in Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

² Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

³ Fulop, T., Larbi, A., Witkowski, J. M., McElhaney, J., Loeb, M., Mitnitski, A., & Pawelec, G. (2010). Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*, 11(5), 547-563.

⁴ Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 150(4), 489.

⁵ Dent, E., Kowal, P., & Hoogendijk, E. O. (2016). Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *European journal of internal medicine*, 31, 3-10. Ici p.4

⁶ Le terme anglais utilisé est celui de « *breakthrough* ».

principales approches qui permettent, encore aujourd’hui, d’évaluer le degré de fragilité d’un individu donné : le « phénotype de fragilité »¹ de Fried et al, et l’« index de fragilité »² de Rockwood et Mitnitski. À partir de 2010 enfin, la notion de « fragilité » est progressivement transposée et mobilisée chez d’autres espèces, et en particulier chez la souris.

Comme en gériatrie, les articles publiés en biologie sur la notion de « fragilité » relèvent pour la plupart de l’une des trois catégories suivantes : (1) les articles « qui cherch[ent] à définir la fragilité » ; (2) « ceux qui propos[ent] des outils de mesure de la fragilité » ; et (3) « ceux qui suggèr[ent] des stratégies de prévention ou d’intervention »³.

À ce stade de notre analyse, ce sont les articles relevant de la première de ces trois catégories que nous allons invoquer principalement. Notre objectif sera de montrer que la notion de « fragilité » n’est finalement jamais clairement définie en biologie du vieillissement, mais qu’il est néanmoins possible de repérer quelques éléments récurrents, communs aux diverses tentatives de définition.

Nous proposerons ensuite un certain nombre de raisons, que nous pensons susceptibles d’éclairer cette absence de définition consensuelle.

Le constat d’une absence de définition claire et consensuelle de la notion de « fragilité » ne vient pas de nous. En effet, parmi les articles que nous avons sélectionnés et analysés, de nombreux auteurs soulignent l’absence de définition universelle⁴ ou standard⁵ de la notion de « fragilité » en biologie. En 2010, Fulop et al constatent que le terme est « communément utilisé de différentes manières dans différentes circonstances »⁶.

En outre, le statut même de la « fragilité » n’est pas clair : pour certains auteurs, il s’agit d’un *état* physiologique⁷, pour d’autres elle est une *condition*⁸, pour d’autres encore la « fragilité » est un *syndrome* gériatrique⁹, c’est-à-dire « un ensemble de symptômes et de troubles avec des étiologies différentes ». D’autres auteurs encore semblent éviter (délibérément ?) de recourir à tel ou tel qualificatif et se contentent de la décrire : c’est par exemple le cas de Fulop et al qui évoquent sobrement un « déclin physique et fonctionnel »¹⁰.

¹ En anglais : « *frailty phenotype* »

² En anglais : « *frailty index* »

³ Cf. les trois catégories d’articles identifiées par Alfonsina Faya-Robles in Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

⁴ “*Lack of a universal definition*”. Bisset, E. S., & Howlett, S. E. (2019). The biology of frailty in humans and animals: Understanding frailty and promoting translation. *Aging Medicine*, 2(1), 27-34.

⁵ “*Not an internationally recognized standard definition*”. Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*

⁶ “*Commonly used in different ways under different circumstances*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*

⁷ En anglais : « *a dynamic state* »

⁸ “*A geriatric condition*”. Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*

⁹ Trivalle, C. (2000). Le syndrome de fragilité en gériatrie. *Médecine et hygiène*, 2312-2318. Cité par Alfonsina Faya-Robles, in Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

¹⁰ “*A physical and functional decline*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*

Nous avons néanmoins voulu examiner soigneusement diverses définitions de la « fragilité » proposées par plusieurs auteurs, pour tenter d'identifier les points communs, les aspects saillants et/ou récurrents, les éléments les plus fréquents.

L'éventail de définitions que nous avons pris pour point de départ (et donc l'analyse qui en découle) n'est évidemment pas exhaustif. Nous le pensons néanmoins représentatif de la compréhension biologique de la notion de « fragilité » aujourd'hui. Dans un premier temps, nous nous proposons de l'exposer brièvement ; nous en viendrons ensuite, dans un second temps, à notre analyse proprement dite.

Voici donc quelques exemples de définitions de la « fragilité » que l'on retrouve dans les divers articles constituant notre corpus.

En 2010, Fulop et al. décrivent la « fragilité » de la façon suivante :

« Une réserve fonctionnelle réduite et une diminution consécutive de l'adaptation (ou résilience) »¹

« Un déclin physique et fonctionnel pouvant survenir à la suite de certaines maladies, mais aussi, de façon plus surprenante, en l'absence de toute maladie spécifique identifiable. »²

En 2011, de Vries et al. qualifient la « fragilité » de « perte physiologique de la capacité de réserve et de la résistance aux facteurs de stress »³. Ils proposent alors de s'appuyer sur l'approche « intégrale » de la « fragilité » que reflète la définition suivante, formulée par Gobbens et al. en 2010 :

« La fragilité est un état dynamique affectant un individu qui subit des pertes dans un ou plusieurs domaines de fonctionnement humain (physique, psychologique et social). Elle est causée par l'influence d'un ensemble de variables et augmente le risque de répercussions néfastes. »⁴

Par ailleurs, dans un article de 2016, à la question « Qu'est-ce que la fragilité ? » (« What is frailty ? »), Dent et al. apportent successivement plusieurs réponses :

« La fragilité est un état gériatrique caractérisé par une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress extérieurs. »⁵

¹ *Ibid.*, p.547 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.548 (nous soulignons)

³ « *A physiological loss of reserve capacity and resistance to stressors* ». De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.104 (nous soulignons)

⁴ Gobbens, R. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010). Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nursing outlook*, 58(2), 76-86. Ici p.85, cité par De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.105 (nous soulignons)

⁵ Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.3 (nous soulignons)

« *La fragilité peut être considérée comme un syndrome gériatrique reflétant un dysfonctionnement multi-systèmes, dans lequel les individus sont susceptibles de passer de façon dynamique d'un certain degré de gravité à un autre.* »¹

De cet échantillon de définitions (pourtant relativement restreint) nous voyons déjà émerger quelques éléments récurrents.

Premièrement, la « fragilité » est d'abord associée à une réduction fonctionnelle : Fulop et al. parlent d'un « déclin physique et fonctionnel »² ; Gobbens et al. évoquent des pertes dans un ou plusieurs domaines du fonctionnement humain (physique, psychologique, social) »³ ; Dent et al. décrivent quant à eux un « dysfonctionnement multi-systèmes »⁴.

Deuxièmement, cette réduction fonctionnelle correspond, sur un plan physiologique, à une diminution des réserves : par exemple, Fulop et al. évoquent une « réserve fonctionnelle réduite »⁵. De même, de Vries et al. associent la « fragilité » à « une perte physiologique de la capacité de réserve »⁶.

Troisièmement, l'association de ces deux éléments (réduction fonctionnelle ; diminution des capacités de réserve) se traduit par une diminution des capacités d'adaptation et de résilience de l'individu face à l'adversité. La « fragilité » est donc, avant tout, un état de vulnérabilité accrue (une « fragilité » à comprendre ici au sens premier du terme, c'est-à-dire : qui peut facilement être brisé). C'est ce que décrivent Fulop et al.⁷, mais aussi de Vries et al. lorsqu'ils évoquent « une perte physiologique de la capacité de réserve et de la résistance aux facteurs de stress »⁸. De façon similaire, Dent et al. constatent chez les individus « fragiles » « une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress externes »⁹.

Mais puisqu'il semble possible d'identifier quelques éléments saillants et/ou récurrents d'une définition à une autre (réduction fonctionnelle, diminution des réserves, perte des capacités de résilience) : comment expliquer cette absence de définition claire, internationalement reconnue, universellement acceptée ? Nous pensons avoir identifié au moins trois raisons.

¹ *Ibid.*, p.3 (nous soulignons)

² En anglais : “*A physical and functional decline*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.548

³ En anglais : “*Losses in one or more domains of human functioning (physical, psychological, and social)*”. Gobbens, R. J., et al. (2010), p.85

⁴ En anglais : “*multi-system dysfunction*”. Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.3

⁵ En anglais : “*reduced functional reserve*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.548

⁶ En anglais : “*a physiological loss of reserve capacity*”. De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.104

⁷ En anglais : “*decrease in adaptation (resilience)*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.547

⁸ En anglais : “*a physiological loss of reserve capacity and resistance to stressors*”. De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.104

⁹ En anglais : “*an increased vulnerability to external stressors*”. Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.3

Premièrement, cette absence de définition consensuelle s'explique probablement, au moins en partie, par le fait que la notion de « fragilité » renvoie à une réalité biologique concrète mais objectivement complexe.

Cette complexité est certes notable au niveau des diverses causes, des nombreux facteurs de risque, voire des mécanismes sous-jacents pouvant être considérés comme responsables de l'apparition de ce « syndrome gériatrique » (Fulop et al. évoquent des « voies de signalisation interdépendantes »¹ ; de même, de Vries et al. parlent de « plusieurs facteurs interdépendants »²) ; nous verrons qu'elle l'est également au niveau des multiples manifestations ou symptômes caractéristiques de la « fragilité » (et donc pouvant permettre de l'identifier, voire de la mesurer), extrêmement variables d'un individu à l'autre, d'une espèce à une autre, ou encore pour un même individu à différents moments de sa vie. Enfin, cette complexité se retrouve au niveau des différentes stratégies de compensation ou de prévention pouvant être envisagées.

En outre, comme pour le processus plus général de « vieillissement », la « fragilité » reste associée à de fortes différences interindividuelles. En 2008, Dourlens souligne le « polymorphisme clinique de la fragilité », dont les symptômes peuvent très fortement varier d'un individu à l'autre. En outre, précise-t-elle, « la variabilité individuelle s'accroît dans les groupes d'âge élevés »³.

Pour certains auteurs en revanche, c'est précisément cette notion de « fragilité » qui permet de rendre compte de l'inégalité des individus face au processus de vieillissement : principalement, elle permet de distinguer les « personnes âgées en bonne santé » des « personnes âgées fragiles »⁴. Pour Bisset & Howlett, elle est aussi un moyen de comprendre et d'évaluer la différence entre l'âge chronologique et ce que de nombreux auteurs appellent « l'âge biologique »⁵ :

*« Le concept de fragilité aide à expliquer l'hétérogénéité du phénomène de vieillissement et à comprendre la différence entre l'âge biologique et l'âge chronologique. »*⁶

Deuxièmement, il nous semble que la notion de « fragilité » reste un concept essentiellement clinique, qui a simplement été (et qui continue à être) progressivement investi par la biologie. Cette transposition de la « fragilité » d'un domaine à un autre permet sans doute d'expliquer, sans toutefois le justifier complètement, pourquoi il peut sembler si difficile d'en fournir une définition consensuelle.

¹ En anglais : “*interrelated physiological pathways to frailty*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.559

² En anglais : “*multiple interrelated (risk) factors*”. De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.104-105

³ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

⁴ En anglais, la distinction se fait entre les notions de “*fit elderly*” et de “*frail elderly*”.

⁵ Rappelons ici que la notion d'« âge chronologique » est un terme qui n'a rien d'évident. Voir *supra*.

⁶ Bisset, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*, p.27

Ainsi, pour Fulop et al., la « fragilité » est une notion principalement « basée sur l'expérience clinique des gériatres et cliniquement bien reconnaissable »¹. D'après ces auteurs, elle est donc avant tout un état que la majorité des gériatres sont capables de *décrire*, même s'il est vrai que la plupart d'entre eux peinent à en fournir une *définition* exacte.

En témoigne le fait que, depuis le milieu des années 1990 et jusqu'à ce jour, plusieurs d'entre eux ont tenté de faire de la « fragilité » un concept opérationnel, utile et utilisable dans le cadre de leur pratique clinique, soit en la qualifiant de « syndrome gériatrique » ou de « phénotype clinique » reconnaissable selon certains critères, soit en l'interprétant comme une accumulation de déficits, discrète et quantifiable.

Or, nous avons déjà souligné l'existence de tensions entre la recherche fondamentale (menée par les biologistes) et la pratique clinique (du ressort des gériatres) au sujet de la fragilité. Plus particulièrement, Dourlens souligne une franche opposition entre, d'une part, « les résultats des recherches qui identifient la multiplicité des composantes de la fragilité et de leurs interactions » et, d'autre part « la nécessité de mettre au point des méthodes simples de dépistage »². Il est évident que de telles tensions (entre biologie et gériatrie ; entre recherche fondamentale et pratique clinique) ne peuvent que freiner les multiples tentatives d'élaboration d'une définition claire et consensuelle de la notion de « fragilité ».

En outre, puisqu'elle semble reposer principalement sur *l'expérience* des cliniciens, l'utilisation de la notion de « fragilité » (en gériatrie *et* en biologie) présente évidemment de nombreuses limites :

Elle est d'abord indéniablement caractérisée par une certaine forme de subjectivité. En effet, en gériatrie, l'évaluation du degré de « fragilité » d'un individu âgé donné repose nécessairement, au moins en partie, sur la perception du gériatre qui l'évalue. De même, en biologie, Whitehead et al. évoquent l'existence d'un biais³ de la part des biologistes lorsque ceux-ci tentent d'évaluer ou de mesurer la « fragilité », aussi bien chez l'homme que pour d'autres espèces. Plus spécifiquement, lorsque nous en viendrons à examiner plus en détails les instruments de mesure de la « fragilité », nous verrons que, parmi les critères utilisés, un bon nombre d'entre eux reposent essentiellement sur le jugement, subjectif, de l'investigateur.

Quoiqu'il en soit, et même si nous reconnaissons que cette notion reste un concept essentiellement clinique (ce qui complique toute tentative de définition, y compris en biologie), rappelons une nouvelle

¹ En anglais : “Based on the clinical experience of geriatricians and clinically well recognizable”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.547

² Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.166

³ En anglais : « investigator bias »

fois que l'objet principal de notre analyse est bien la compréhension *biologique* (et non clinique, gériatrique ou gérontologique) de la notion de « fragilité ».

La troisième raison, enfin, qui est susceptible d'expliquer l'absence de définition universellement admise de la notion de « fragilité » est bien plus théorique et conceptuelle que les deux précédentes.

Sur le plan théorique en effet, la notion de « fragilité » entretient des relations complexes avec les concepts de vieillissement, de handicap mais aussi avec le champ de la pathologie, et plus précisément avec la catégorie des pathologies liées à l'âge.

Ces ambiguïtés sont évoquées de façon récurrente dans les articles que nous avons analysés. Ainsi par exemple, Dent et al. notent qu'il est difficile de distinguer la fragilité du vieillissement et du handicap¹. Pour ces auteurs en effet, la notion de « fragilité » est bien distincte conceptuellement du vieillissement, du handicap et de la comorbidité, bien qu'elle soit clairement associée à ces facteurs :

“La fragilité est conceptuellement différente du vieillissement, du handicap et de la comorbidité, bien qu'elle soit incontestablement liée à chacun de ces facteurs.”²

La question mérite donc d'être posée : quel est le lien entre fragilité et vieillissement ? entre fragilité et maladie ? entre vieillissement, fragilité et maladie ?

Nous ne prétendons évidemment pas pouvoir apporter de réponse exhaustive, ni définitive, aux interrogations que soulèvent ces diverses ambiguïtés conceptuelles. Nous nous proposons simplement, dans un premier temps, d'examiner la nature du lien entre « fragilité » et vieillissement ; dans un second temps, nous nous interrogerons de même sur la (ou les) manière(s) dont peuvent s'articuler « fragilité » et pathologie.

Nous ne reviendrons pas sur la possibilité d'un lien entre « fragilité » et handicap qui, à notre avis, porte davantage sur l'attitude à adopter face à la personne âgée « fragile », et dont les implications dépassent très probablement notre analyse de la compréhension biologique de cette notion. Nous sommes néanmoins convaincus que l'existence d'un tel lien mériterait de faire l'objet d'un développement à part entière.

Ainsi donc, quelle est la nature du lien qui lie l'état de « fragilité » de la personne âgée au processus de vieillissement *per se* ?

¹ “Difficulty in distinguishing frailty from both aging and disability”. Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.3

² *Ibid.*, p.3

D'abord, pour la plupart des auteurs, les phénomènes de vieillissement et de « fragilité » présentent de nombreuses similitudes. Ainsi, pour Bissett & Howlett, « de nombreux mécanismes impliqués dans le développement de la fragilité sont similaires à ceux impliqués dans le vieillissement »¹. Pour illustrer cette affirmation, ils évoquent par exemple : la sénescence et l'épuisement des cellules souches, la perte de protéostase, l'accumulation de lésions de l'ADN mais aussi d'altérations épigénétiques, l'éventualité d'une dérégulation hormonale, le déclin progressif du métabolisme, ou encore le phénomène d'inflammation chronique liée à l'âge (« inflammaging »).

Pour ces auteurs donc, il est évident que les deux phénomènes ne peuvent être ni facilement ni clairement distingués, et qu'une certaine forme de confusion est non seulement possible, mais légitime.

D'autres auteurs, en revanche, préfèrent souligner ce qui les distingue. Pour Dent et al. par exemple, il est clair que « les mécanismes biologiques à l'origine de la fragilité sont différents des processus responsables du phénomène de vieillissement »².

Dans leur article de 2010, Fulop et al. sont moins catégoriques et se contentent de formuler l'interrogation suivante : dans le processus général de vieillissement, existe-t-il une voie physiologique dominante permettant d'expliquer l'apparition de cet état de « fragilité » ?³. Leur réponse est affirmative : comme Dourlens, en 2008, ils soulignent le rôle central que jouerait le phénomène d'inflammation dans le développement de la « fragilité ».

Pour cette seconde catégorie d'auteurs évidemment, la « fragilité » est – et doit être – considérée comme un état clairement distinct du vieillissement *en tant que tel*. Ainsi, pour Fulop et al., il peut être justifié de considérer la « fragilité » comme un syndrome, associé à une augmentation du phénomène d'inflammation, et qui viendrait se superposer au processus « normal » de vieillissement. C'est cette idée qu'ils traduisent par la formule suivante :

« *Fragilité = vieillissement + syndrome* »⁴

Pour d'autres auteurs enfin, l'état de « fragilité » est une conséquence du processus de vieillissement : Christine Dourlens, par exemple, évoque « une situation de précarité qui est le résultat du processus de sénescence mais qui ne s'y réduit néanmoins pas »⁵.

Quoiqu'il en soit, d'après Dent et al., il demeure qu'être capable de distinguer le vieillissement de la « fragilité » relève de l'impératif clinique :

¹ Bissett, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*, p.27

² Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.4

³ “Is there a more dominant physiological pathway [in the aging process] which can underline frailty?”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.550

⁴ “Frailty = aging + syndrome”. *Ibid.*, p.551

⁵ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.162

« Il est important que la fragilité soit reconnue dans le contexte clinique. La fragilité est souvent considérée à tort comme faisant partie du processus normal de vieillissement. »¹

Par ailleurs, quels rapports la « fragilité » entretient-elle avec la maladie en général ? avec les maladies liées à l'âge en particulier ?

Avant toute autre chose, notons que plusieurs articles de notre corpus confirment l'existence d'un lien entre « fragilité » et maladie. Par exemple, Fulop et al., en 2010, formulent le constat suivant :

« La fragilité est liée au développement et à la progression de nombreuses maladies liées à l'âge. »²

Il nous reste à déterminer plus précisément quelle est la nature de ce lien. En effet, selon les individus, la « fragilité » peut être associée – comme elle peut ne pas l'être – à la présence d'une pathologie. C'est ce que soulignent de Vries et al. lorsqu'ils écrivent :

« La fragilité peut être présente en l'absence de maladies spécifiques. »³

Fulop et al. proposent donc de distinguer une « fragilité primaire » (un état de vulnérabilité qui se manifeste en l'absence de toute pathologie) d'une « fragilité secondaire » (associée à la présence d'une maladie chronique).

Mais comme avec le vieillissement, une autre possibilité, évoquée par plusieurs auteurs, est celle de l'existence d'une relation de type causal. Simplement, la « fragilité » constituerait ici la cause, et non la conséquence : pour de tels auteurs en effet, la « fragilité » serait, avant tout, un facteur de risque de développement d'une pathologie.

C'est également une possibilité que suggèrent Fulop et al. qui décrivent la « fragilité » comme « un facteur de susceptibilité à l'apparition de maladies chroniques ». Ils écrivent :

« La fragilité est probablement le processus sous-jacent conduisant aux manifestations cliniques qui se présentent sous forme de syndromes gériatriques. »⁴

Ceci fait évidemment écho à la mise en perspective historique que propose Christine Dourlens dans son article de 2008, que nous avons déjà évoquée, qui associe l'apparition de la notion de « fragilité » au contexte d'une « médecine préventive et prédictive » dans lequel « la maladie tend à se transformer en risque »⁵.

¹ Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.8

² Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.552

³ De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.104

⁴ Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.552

⁵ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.156

In fine, il nous semble que la notion de « fragilité » peut être indéniablement liée, aussi bien au vieillissement qu'à la maladie. Ces deux aspects sont même simultanément pris en compte par certains auteurs qui voient dans la « fragilité » un état intermédiaire entre un « vieillissement normal » (ou « réussi ») et un « vieillissement pathologique ». C'est par exemple le cas de Fulop et al. qui distinguent le « vieillissement réussi » (*successful aging*) du « vieillissement pathologique » (*pathological aging*) et qui concluent :

« *La fragilité peut être considérée comme un [état] intermédiaire.* »¹

Ainsi, et pour ces trois raisons au moins (*i.e.* une réalité biologique complexe ; un concept essentiellement clinique ; une ambiguïté conceptuelle vis-à-vis des notions de vieillissement et de maladie), il n'existe aujourd'hui de consensus ni sur les causes, ni sur les manifestations, ni sur les stratégies de prévention de ce phénomène de « fragilité » - et par conséquent, pas de définition claire qui soit uniformément adoptée par la communauté scientifique.

Toutefois, cette absence de définition consensuelle ne diminue pas son intérêt pour notre analyse, au contraire : elle en fait une « notion pivot » par excellence – certes « floue » car mal définie, mais d'autant plus pratique, utile et féconde, car susceptible d'être mobilisée dans des contextes variés et pour communiquer diverses informations. C'est probablement la raison pour laquelle Alfonsina Faya-Robles qualifie la « fragilité » de « catégorie pratique », selon le terme utilisé par Bourdieu dans son ouvrage de 1980 intitulé *Le Sens pratique*² : plus loin dans son article, en s'appuyant sur un article de Béland et al. de 2013³, elle explique que la « fragilité » est d'abord « née comme une notion « pratique » fondant son « utilité dans la clinique et la santé publique » ».

Néanmoins, nous aimerions parvenir à dépasser ce constat (celui d'une absence de définition) en nous posant la question suivante : que peut-on dire, malgré tout, de la compréhension *biologique* de la « fragilité » ? Si nous devons en dresser un rapide portrait, quelles seraient les principales caractéristiques que nous pourrions mettre en évidence ?

Quelques caractéristiques de la « fragilité » - au sens biologique du terme

¹ Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.549

² Bourdieu P. (1980) *Le Sens pratique*. Paris : Les Éditions de Minuit.

³ Béland F., Lautman A. et Michel H. (2013). *La Fragilité des personnes âgées : définitions, controverses et perspectives d'action*. Paris : Presses de l'EHESP. Cité par Alfonsina Faya-Robles, in Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

Premièrement, nous pourrions souligner que la notion de « fragilité », en biologie, est un concept *multidimensionnel*.

Rappelons que dans son article de 2018, Alfonsina Faya-Robles distinguait « deux approches scientifiques de la fragilité », avec « des enjeux sociaux différents » : d'une part, une « fragilité multi-domaine » qui prendrait en compte « plusieurs dimensions de la santé » ; d'autre part, une seconde approche qui « cantonne[rait] la fragilité au domaine physiologique, en l'assimilant à la sarcopénie »¹. Il est tout à fait possible que cette double approche soit représentative de la compréhension *gériatrique* de la « fragilité ». Cependant, en biologie, il nous semble au contraire que la plupart des articles de notre corpus témoignent assez clairement d'une volonté de *ne* justement *pas* réduire la « fragilité » à sa dimension physiologique.

Ainsi, le plus souvent, les auteurs prennent en compte aussi bien les dimensions physique ou physiologique, que psychologique, cognitive et sociale de la « fragilité ».

Par exemple, Fulop et al, en 2010, évoquent « des facteurs non seulement physiques mais aussi psychologiques, cognitifs et sociaux »². De façon similaire, de Vries et al. décrivent la « fragilité » comme un état qui n'est pas uniquement biologique ou physiologique³. Ils proposent d'examiner en détails « le domaine physique et psychologique ainsi que [...] le domaine social de la fragilité afin de refléter la multidimensionnalité du concept ». De cette analyse ils extraient une liste de ce qu'ils estiment être les huit critères principaux permettant d'évaluer avec pertinence le degré de « fragilité » d'un individu donné. Ils séparent alors ces huit critères en trois catégories :

- l'état nutritionnel, l'activité physique, la mobilité, la force et l'énergie relèvent du domaine physique ;
- l'état cognitif et l'humeur du domaine psychologique ;
- enfin, les liens sociaux relèvent évidemment du domaine social⁴.

Le point qu'il nous semble essentiel de souligner ici est que cette multi dimensionnalité se retrouve à tous les niveaux :

D'une part, il existe de multiples *causes* de fragilité. Dent et al. en 2016, justifient l'apparition de la « fragilité » par l'existence de facteurs biologiques⁵, mais pas uniquement : ils soulignent, entre autres, le rôle joué par les « influences sociodémographiques », les « facteurs psychologiques », les « questions nutritionnelles », la polymédication, l'apparition de « maladies », et enfin par la « faible activité physique » des personnes âgées dites « fragiles ».

¹ Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

² Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.547

³ “*Not only a biological or physiological state*”. De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.104

⁴ *Ibid.*, p.105

⁵ “*Frailty has a strong biological component*”. Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.3

De même, pour Fulop et al., la « fragilité » serait causée par « une interaction de facteurs génétiques, biologiques, physiques, psychologiques, sociaux et environnementaux »¹ ; à nuancer cependant, car ces auteurs-ci se focalisent ensuite sur *un* mécanisme physiologique qu'ils estiment plus fondamental que les autres – en l'occurrence, le phénomène d'inflammation chronique liée à l'âge.

D'autre part, la fragilité peut se *manifester* de multiples façons, selon les individus, selon les espèces mais aussi suivant le degré de « fragilité » d'un même individu, dont nous verrons qu'il est susceptible d'évoluer tout au long de sa vie. Selon ces manifestations ou symptômes, certains auteurs distinguent ainsi les individus « fragiles », voire « très fragiles », des individus seulement « pré-fragiles »².

Enfin, il existe également de multiples *stratégies de prévention* qui engagent elles aussi les différentes dimensions de la santé (physique, psychologique, sociale) ; c'est en tout cas l'une des conclusions que formulent Fulop et al à la fin de leur article :

*« De multiples interventions simultanées seront probablement nécessaires pour surmonter ce problème. »*³

Deuxièmement, et à la suite de Christine Dourlens par exemple, nous pourrions souligner le « caractère *dynamique* de la fragilité »⁴, qui se manifeste de plusieurs façons.

D'une part, la « fragilité » ne renvoie jamais à une vision dichotomique de l'individu âgé. En d'autres termes, même si quelques instruments de mesure de la fragilité fixent un seuil à partir duquel l'individu est considéré comme « fragile », l'existence et la pertinence d'un tel seuil sont le plus souvent controversées. De nombreux auteurs préfèrent parler d'un continuum (allant de « fragile » à « non fragile »), sur lequel le niveau de fragilité « réel » de l'individu peut être positionné, à un instant donné. C'est ce que proposent par exemple de Vries et al. dans leur article de 2016 :

*« Le niveau réel [...] de fragilité [d'un individu donné] peut être positionné sur un continuum entre fragile et non fragile. »*⁵

Une telle vision fait probablement écho la compréhension *gériatrique* de la fragilité, qui y voit souvent « une étape entre l'autonomie et la dépendance »⁶.

¹ Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.548

² Notamment (mais pas uniquement) Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

³ Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.558

⁴ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.163

⁵ De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.105

⁶ Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

D'autre part, la « fragilité » est un concept dynamique car changeant, évolutif. En 2004 par exemple, Sylvie Renault en souligne le « caractère dynamique et évolutif »¹ ; car la fragilité, en gériatrie, est avant tout un concept destiné à surveiller les « fluctuations de la situation des personnes »².

De même, en biologie, de Vries et al. relèvent le caractère changeant, voire la versatilité, de la « fragilité » d'un individu donné³. En effet, le niveau de « fragilité » d'un organisme « dépend de plusieurs facteurs interdépendants et peut évoluer dans le temps » ; il peut en outre être influencé par « différentes interventions ».⁴

En outre, ce qu'il nous semble essentiel de relever et qui, à notre avis, fait tout l'intérêt de ce concept, est le fait que la « fragilité » d'un individu donné est susceptible d'évoluer *dans les deux sens*.

Contrairement au processus de vieillissement *per se*, souvent irrémédiablement orienté dans le sens d'un déclin qu'il est alors simplement possible de ralentir, le degré de « fragilité » d'un individu peut, avec le temps et selon le niveau de prise en charge (physique, psychologique, sociale), aussi bien augmenter que diminuer. C'est ce que soulignent de Vries et al. en 2016 lorsqu'ils écrivent :

*« Le niveau de fragilité peut évoluer au fil du temps dans un sens ou dans l'autre, ce qui signifie qu'une personne donnée peut devenir plus ou moins fragile. »*⁵

Ce sont très probablement, à la fois cette évolution à double sens et cette éventuelle réversibilité, qui sont susceptibles de faire de la « fragilité » un concept opérationnel.

Troisièmement, et à la lumière des deux éléments précédents, il nous semble raisonnable d'affirmer que la « fragilité » témoigne d'une *vision « holiste »* du corps vieillissant⁶.

En effet, outre son caractère à la fois multidimensionnel et dynamique, la notion de « fragilité » peut par exemple permettre, en biologie, de faire le lien entre des mécanismes moléculaires ou cellulaires (tels qu'une inflammation chronique) et un état de vulnérabilité globale de l'organisme. C'est en tout cas l'idée générale que formulent Whitehead et al. lorsqu'ils constatent :

*« [Il existe] un lien entre la fragilité mesurée au niveau de l'organisme entier et les changements structurels et fonctionnels au niveau de la cellule. »*⁷

¹ Renault, S. (2004). Du concept de fragilité et de l'efficacité de la grille AGGIR, *Gérontologie et Société*, 109, 83–107. Cité par Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.164

² Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.177

³ “*Changeability of frailty over time*”. De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.105

⁴ *Ibid.*, p.104 (Abstract) (nous soulignons)

⁵ *Ibid.*, p.105

⁶ Le terme de « holiste » est ici utilisé dans le sens que nous avons décrit en détail précédemment. Voir Partie II, section 1.3

⁷ Whitehead, J. C. et al. (2014), *op. cit.*, p.621

Par ailleurs, Christine Dourlens insiste sur le fait que la « fragilité » n'est « pas seulement une caractéristique de l'individu âgé mais le résultat d'une interaction entre la personne et les différents éléments de son environnement »¹. Comme annoncé en introduction, nous retrouvons ici l'idée d'une « maladaptation » progressive de la personne âgée à son milieu de vie.

Le reste de notre analyse nous fournira des arguments supplémentaires pour étayer cette affirmation : par exemple, nous verrons que les instruments de mesure de la fragilité sont souvent d'autant plus pertinents qu'ils s'appuient sur un maximum de critères. Ainsi, Whitehead et al. soulignent la pertinence de l'indice de fragilité (« frailty index ») qui « intègre un grand nombre d'informations sur le plan quantitatif » : pour ces auteurs, c'est précisément ce grand nombre de critères qui permet d'obtenir « une mesure pertinente et non arbitraire de l'état de santé *global* des animaux individuels » :

« L'indice de fragilité [frailty index] intègre quantitativement un grand nombre d'informations, de manière à obtenir une mesure pertinente et non arbitraire de l'état de santé global des animaux considérés individuellement. »²

Enfin, quatrièmement, la notion de « fragilité » s'inscrit généralement dans une logique de *prévention*.

Précédemment, nous avons déjà souligné dans quelle mesure Christine Dourlens associe l'émergence de la notion de « fragilité » au contexte d'une « médecine préventive et prédictive » dans lequel « la maladie tend à se transformer en risque ». Dans ce contexte, cette notion permet d'identifier les « situations indécises, fondamentalement instables » et « susceptibles de connaître une brutale évolution »³.

En 2018, Alfonsina Faya-Robles formule le même constat : d'après elle, la notion de « fragilité » s'inscrit dans le cadre du « développement d'une approche « par le risque » ». Elle est donc bien mobilisée dans une logique de prévention, et son caractère prédictif est d'ailleurs mentionné de façon récurrente dans les différents articles qui constituent notre corpus.

Or, des quatre caractéristiques que nous avons énumérées, celle-ci est probablement, plus que toutes les autres (et même plus que son caractère dynamique et réversible), celle qui fait de la « fragilité » un concept potentiellement opérationnel.

Pour Dourlens, au niveau individuel, l'évaluation du degré de « fragilité » d'un individu peut en effet permettre de mettre en place des « mesures de prévention », ou des « méthodes de compensation

¹ Dourlens, C. (2008), *op.cit.*, p.163

² Whitehead, J. C. et al. (2014), *op. cit.*, p.629

³ *Ibid.*, p.158

permettant de ralentir le processus de dégradation et même de restaurer des capacités »¹. Dans une perspective de santé publique ou dans le cadre d'action de dépistage de masse, cette même notion peut également permettre de mieux « orienter » les individus « dans des filières de soins adéquats », ou plus rapidement.

L'idée récurrente est de pouvoir proposer une prise en charge précoce, et même la plus précoce possible, c'est-à-dire sans attendre que l'apparition de tel ou tel symptôme, ou le développement de telle ou telle pathologie, ne justifie une intervention médicale (voire une hospitalisation) ou une entrée en institution. À ce sujet, Faya-Robles évoque d'ailleurs une forme de « paradoxe », celui de vouloir prédire, toujours plus en amont, le déclin d'un individu – « le but [écrit-elle] étant de repérer les « pré-fragiles » ».

Sur le plan biologique cependant, les auteurs ne sont pas tous aussi catégoriques ; certains s'interrogent encore, sans apporter de réponse définitive, sur les capacités actuelles des biologistes à pouvoir réellement prédire, mesurer et/ou moduler le degré de « fragilité » d'un individu donné. C'est par exemple le cas de Fulop et al. dans leur article de 2010. À la question :

« *La fragilité peut-elle être prédite, mesurée et modulée ?* »²

Ils répondent avant toute autre chose :

« *Pour prédire la fragilité, nous devons en savoir plus sur sa nature et ses causes.* »³

En résumé, nous pensons avoir montré que, même en l'absence de définition consensuelle, il est possible de dépasser l'ambiguïté conceptuelle de la notion de « fragilité » en mettant en évidence quelques caractéristiques de sa compréhension *biologique* : ainsi, il s'agit d'une notion essentiellement multidimensionnelle, dynamique, qui illustre une approche « holiste » du corps (dont nous avons montré qu'elle était une caractéristique de la biologie du vieillissement), et qui s'inscrit dans une logique de prévention.

Nous allons à présent nous pencher sur les tentatives des biologistes eux-mêmes de pallier ce caractère « flou » et de faire progressivement de la notion de « fragilité » un véritable « concept scientifique ». Ici, nous aimerions décrire un processus de « scientificisation » - un terme qui désignerait la transformation (lente et progressive) d'une notion floue, mal définie (ou définie de façon ambiguë) en un concept beaucoup plus précis, associé à une ou plusieurs définition(s) clairement formulée(s) et dont l'usage serait connu et bien circonscrit. Un tel concept serait associé à la publication d'un certain nombre d'articles scientifiques, non seulement pour en préciser la ou les définition(s) susmentionnée(s) ainsi que son ou ses différents usage(s), mais aussi pour définir et expliciter les méthodes scientifiques permettant de l'identifier, de le mesurer, de le quantifier, et ainsi de lui donner une dimension concrète.

¹ *Ibid.*, p.164

² “*Can frailty be predicted, measured and modulated?*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.558

³ *Ibid.*, p.558

Pour la notion de « fragilité », cette « scientificisation » s’est principalement traduite par la mise au point de divers instruments de mesure du degré de « fragilité » d’un individu donné.

Un concept « scientificisé » par l’élaboration de divers instruments de mesure

Pour rappel, dans la littérature gériatrique / gérontologique, Alfonsina Faya-Robles distingue trois catégories d’articles autour de la notion de « fragilité », que nous retrouvons en biologie et qui, selon elle, témoignent d’un « souci de scientificité renouvelé » : (1) les articles « qui cherch[ent] à définir la fragilité » ; (2) « ceux qui propos[ent] des outils de mesure de la fragilité » ; et (3) « ceux qui suggèr[ent] des stratégies de prévention ou d’intervention »¹.

Nous avons déjà suffisamment souligné l’absence de définition consensuelle pour cette notion (catégorie (1)) ; nous avons également fait référence à plusieurs reprises aux multiples stratégies de prévention qui peuvent être envisagées (catégorie (3)). Toutefois, à ce stade de notre analyse, nous allons nous focaliser sur la seconde de ces trois catégories d’articles – celle qui regroupe l’ensemble des publications qui, soit proposent de nouveaux instruments de mesure de la « fragilité », soit comparent des instruments déjà existants et cherchent à en évaluer la pertinence.

Notons avant toute autre chose : d’une part, qu’il n’existe pas non plus *une* manière *unique* de mesurer le degré de « fragilité » d’un individu donné – c’est ce que soulignent Bissett & Howlett² ; d’autre part, que la question de savoir quelle est la meilleure méthode pour mesurer la « fragilité » est à l’origine de nombreuses controverses^{3,4}.

Comment expliquer cette absence de consensus, à ce niveau-ci également ?

D’abord, nous avons vu que la « fragilité » était associée à de multiples causes, très diverses, et impliquant toutes les dimensions de la santé (physique, psychologique, sociale) ; de même, les signes cliniques pertinents permettant de l’identifier ne sont pas les mêmes selon les auteurs, probablement (au moins en partie) parce qu’ils diffèrent parfois très fortement d’un individu à l’autre. Souvent, d’après l’analyse de Fulop et al., les investigateurs prennent en compte non seulement certains paramètres biologiques (statut inflammatoire, paramètres lipidiques, taux plasmatiques d’IL-6) mais aussi l’état nutritionnel, voire cognitif de l’individu⁵ (l’utilisation de ce dernier paramètre étant controversée).

¹ Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.* (voir *supra*)

² “No single method of quantifying frailty”. Bissett, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*, p.27

³ “How best to measure frailty in people is controversial”. Whitehead, J. C. et al. (2014), *op. cit.*, p.621

⁴ Pour la notion de « controverse », rappelons ici que, pour l’ensemble de notre travail (sauf mention contraire), nous nous appuyons sur la définition élaborée par Cyril Lemieux dans son article de 2007 : Lemieux, C. (2007), *op.cit.*

⁵ En anglais : “inflammatory status” ; “lipid parameters” ; “increased plasma IL-6 levels” ; “impaired nutritional status” ; “cognitive impairment”.

En outre, dans de nombreux cas, les signes et symptômes que les auteurs souhaitent prendre en compte sont : soit difficiles à évaluer – c’est le cas, par exemple, de la « détérioration fonctionnelle auto-déclarée »¹ qui est visiblement le signe clinique le plus révélateur pour Fulop et al.², soit ils engagent, dans une large mesure, le jugement, subjectif, de l’investigateur (un point que nous avons déjà souligné, voir *supra*).

Dans tous les cas, nous avons vu que la « fragilité » était un concept essentiellement multidimensionnel : pour être réellement pertinent donc, de Vries et al. rappellent que tout moyen de mesure de la « fragilité » doit pouvoir à la fois tenir et rendre compte de cet aspect :

*« Il faudrait pouvoir disposer d'un instrument de mesure de la fragilité qui soit à la fois multidimensionnel et qui rende compte de la nature dynamique de ce concept par le biais d'un système de notation multi-niveaux. »*³

Aujourd’hui, aussi bien en biologie que dans le cadre de la pratique clinique, il existe deux moyens principaux, ou deux approches principales, permettant de mesurer la « fragilité » d’un individu : les auteurs peuvent soit s’appuyer sur la description du « phénotype de fragilité » de Fried et al., soit choisir d’utiliser l’« indice de fragilité » de Rockwood et Mitnitski.

En 2001⁴, Fried et al. ont en effet identifié un « phénotype de fragilité »⁵, permettant d’évaluer la « fragilité » d’un individu d’après cinq composantes physiques : fatigue ou mauvaise endurance auto-déclarée, perte de poids involontaire, faiblesse musculaire, ralentissement de la vitesse de marche, et sédentarité ou faible activité physique⁶. Un individu est dit « fragile » lorsqu’il présente au moins trois de ces cinq critères.

La même année, Rockwood et Mitnitski⁷ proposent quant à eux d’appréhender la fragilité comme une accumulation de déficits, en tenant compte non seulement des composantes physiques de la fragilité, mais aussi de ses aspects psychologiques. Cette seconde approche leur permettra d’élaborer un « indice de fragilité »⁸, reposant sur l’évaluation d’un certain nombre de déficits potentiels (généralement 40 ou plus) : symptômes, signes cliniques, déficiences fonctionnelles et anomalies de laboratoire.

¹ En anglais : “*self-reported functional deterioration*”

² Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.549

³ De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.105

⁴ Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.

⁵ En anglais : “*frailty phenotype*”

⁶ En anglais : “*self-reported exhaustion*” ; “*unintentional weight loss*” ; “*weakness (grip strength)*” ; “*slow walking speed*” ; “*low physical activity*”

⁷ Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal*, 1.

⁸ En anglais : “*frailty index*”

Comme le soulignent Dent et al. en 2016, ces deux approches (« phénotype » de Fried et « indice de fragilité » de Rockwood et Mitnitski) constituent les deux méthodes de mesure de la « fragilité » les plus couramment utilisées, encore aujourd'hui. Toutes deux présentent en effet un degré de validité et de fiabilité élevé.¹

Cependant, il ne serait pas honnête de notre part de réduire les mesures de la « fragilité » à ces deux approches. En réalité, il existe de très nombreux instruments de mesure, et ceux-ci évoluent avec le temps. Dent et al. font par exemple référence à une méta-analyse publiée par Theou et al. en 2015, qui recense pas moins de 262 versions différentes du « phénotype de fragilité » de Fried².

Pour notre part, dans le cadre de notre analyse, nous nous contenterons de nous appuyer sur deux revues de la littérature qui nous semblent relativement représentatives du sujet, et que nous avons déjà mobilisées à plusieurs reprises. Il s'agit :

- d'une part, de l'article de de Vries et al., de 2011³, qui prétend constituer une revue systématique des instruments de mesure de la fragilité les plus couramment utilisés : les auteurs se focalisent sur 20 instruments de mesure qu'ils présentent en détails, évaluent et comparent les uns par rapport aux autres.
- d'autre part, de l'article de Dent et al., de 2016⁴, qui passe en revue les différentes mesures de la « fragilité » utilisées dans la recherche et la pratique clinique : les auteurs cherchent à évaluer la pertinence de 27 de ces instruments de mesure, en s'appuyant sur une liste de critères élaborée par Clegg et al.

Examinons plus en détails les principaux éléments qui ressortent de ces deux revues de littérature.

Premièrement, si les auteurs rappellent évidemment qu'il existe de multiples *instruments* de mesure de la « fragilité », de Vries et al. notent également qu'il existe de multiples *façons* ou *moyens* de l'évaluer – principalement : des questionnaires ou entretiens d'auto-évaluation, des tests de performance, ou une combinaison des deux⁵. Nous verrons que cet aspect mérite d'être pris en compte, en particulier par les auteurs qui prétendent évaluer le degré de « fragilité » chez d'autres espèces – par exemple chez la souris.

¹ Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.8

² Theou, O., Cann, L., Blodgett, J., Wallace, L. M., Brothers, T. D., & Rockwood, K. (2015). Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing research reviews*, 21, 78-94.

³ De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*

⁴ Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*

⁵ "Self-report questionnaires or interview, performance tests or a combination of both". De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.112

Deuxièmement, dans les deux cas, les auteurs relèvent la très grande diversité des *critères* utilisés – pour n'en donner que quelques exemples : appétit, vitesse de marche, force de préhension, circonférence des muscles du mollet, temps libre consacré aux activités physiques (en groupe ou non), problèmes de mémoire, démence ou déficience cognitive diagnostiquée, degré d'anxiété, liens sociaux, etc. Le plus souvent (bien que pas systématiquement), ces multiples critères permettent de tenir compte de toutes les dimensions de la santé (physique, psychologique, sociale).

Cependant, il nous semble intéressant de souligner que, pour l'élaboration d'un « indice de fragilité », c'est avant tout le *nombre* de critères retenus (au moins 40) qui garantit sa pertinence et sa fiabilité ; le choix de tel ou tel critère plutôt qu'un autre importe finalement peu. C'est ce que soulignent de Vries et al. :

« Tant que l'indice [de fragilité] inclut au moins 40 critères répondant à certaines exigences, le choix de ces critères est libre. »¹

En 2014, Whitehead et al. formulent le même constat pour les mesures de « fragilité » chez la souris :

« Le choix des paramètres exacts qui constituent l'indice de fragilité semble être moins important que la mesure de 30 déficits au moins. Ceci suggère que de petites variations de très nombreux paramètres différents sont susceptibles de s'accumuler et de contribuer ainsi à une altération, significative biologiquement, du degré de fragilité d'un individu donné. »²

Troisièmement, cette grande diversité d'instruments de mesure de la « fragilité », à la fois dans les moyens et dans les critères pouvant être utilisés, les rend évidemment particulièrement difficiles à comparer. De Vries et al. notent ainsi :

« En raison des différences entre les divers instruments de mesure de la fragilité, il est difficile de comparer entre eux les résultats mesurés par de tels instruments. »³

Face à cette difficulté, les auteurs adoptent diverses stratégies.

Pour de Vries et al., par exemple, il reste possible de les *catégoriser* en s'appuyant sur certaines de leurs caractéristiques. Ainsi, ils distinguent notamment les instruments de mesure de la « fragilité » qui utilisent un système de notation dichotomique, de ceux qui proposent un système de notation continue, ou à plusieurs niveaux. D'après eux, cette seconde catégorie est bien plus pertinente que la première :

« Un système de notation continue ou un système de notation ordinale, sur plusieurs niveaux, serait préférable. »⁴

¹ *Ibid.*, p.113

² Whitehead, J. C. et al. (2014), *op. cit.*, p.629

³ De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.112

⁴ *Ibid.*, p.112

Dent et al., quant à eux, s'inspirent des critères élaborés par Clegg et al. dans un article de 2013¹. Selon ces derniers, la pertinence d'un instrument de mesure de la « fragilité » donné dépend ainsi : (1) de sa capacité à prédire de manière fiable une issue clinique indésirable ; (2) de sa capacité à prédire de manière fiable la réponse du patient à une thérapie éventuelle ; et (3) du fait qu'il s'appuie, ou non, sur une explication biologique causale.

De ces considérations, Dent et al. extraient leur propre liste de huit critères permettant d'évaluer la pertinence des instruments de mesure de la « fragilité » : (1) le temps nécessaire pour réaliser la mesure ; (2) la nature des données utilisées ; (3) la nécessité ou non d'avoir à disposition un équipement spécialisé ; (4) la nécessité ou non de former les évaluateurs ; (5) la validité et la fiabilité de la mesure ainsi réalisée ; (6) l'existence ou non d'une explication ou d'une théorie biologique sous-jacente ; (7) la prise en compte de l'existence d'un continuum de fragilité ; et (8) la capacité à prédire l'issue chirurgicale ou médicale et/ou la mortalité.

Quatrièmement, les conclusions formulées par de Vries et al., d'une part, et Dent et al., d'autre part, ne sont pas les mêmes.

Selon l'analyse de de Vries et al., il semble que l'« indice de fragilité » soit aujourd'hui l'instrument le plus approprié pour mesurer la « fragilité » d'un individu donné, pour au moins trois raisons : (1) il est le seul à prendre en compte l'ensemble des « facteurs de fragilité » que les auteurs estiment pertinents ; (2) il s'appuie sur un système de notation continue², qui lui permet d'éviter une séparation dichotomique entre les individus « fragiles » et « non fragiles », et de mettre en évidence, au contraire, l'existence d'un continuum de « fragilité » ; enfin (3) l'« indice de fragilité » n'est pas un instrument de mesure « fixe »³ et il reflète ainsi le caractère dynamique de la « fragilité »⁴.

Pour Dent et al., au contraire, il semble que la recherche et la pratique clinique manquent toutes deux, encore aujourd'hui, d'un moyen de « mesure *standard* de la fragilité ». Face à ce constat, les auteurs évoquent trois possibilités : (1) la communauté scientifique pourrait sélectionner, une fois pour toutes, un instrument de mesure de la « fragilité » parmi l'ensemble des instruments déjà existants ; (2) un nouvel instrument de mesure de la « fragilité » pourrait être élaboré, en s'inspirant des critiques formulées à l'égard des instruments utilisés aujourd'hui ; enfin, (3) la « fragilité » pourrait être mesurée de deux façons différents : un premier instrument de mesure pourrait être utilisé pour le dépistage à grande échelle, tandis qu'un second pourrait permettre de réaliser une évaluation complète de l'état clinique d'un individu donné.

¹ Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *The lancet*, 381(9868), 752-762.

² En anglais : “*continuous scoring system*”

³ En anglais : “*not a fixed index*”

⁴ “*As long as the index contains at least 40 items that fulfill certain criteria, item choice is free*”. Voir *supra*.

Cependant, dans les deux cas, les auteurs formulent l'interrogation suivante : la quête d'un unique instrument de mesure de la « fragilité » est-elle pertinente ? est-elle justifiée ?

Pour de Vries et al. il n'est même pas certain qu'il soit seulement possible de mesurer la fragile avec un seul instrument¹.

Pour Dent et al., c'est peut-être possible, mais probablement pas souhaitable :

*« Disposer d'un seul instrument de mesure de la fragilité n'est peut-être pas la solution idéale. »*²

En effet pour ces auteurs, il semble évident que certains instruments de mesure de la « fragilité » seront toujours mieux adaptés au dépistage de la « fragilité » à l'échelle d'une population, tandis que d'autres ne pourront être réellement pertinents que dans le cadre du dépistage ou de l'évaluation clinique d'un patient donné.³

Cette apparente impossibilité de sélectionner ou d'élaborer un *unique* instrument de mesure qui soit réellement pertinent et représentatif de la « fragilité » d'un individu donné, dans toute sa complexité, ne fait évidemment que refléter toute l'ambiguïté conceptuelle de cette « notion pivot » de la biologie du vieillissement.

La fragilité chez d'autres espèces : l'exemple de la souris

Venons-en à présent au cinquième et dernier temps de notre analyse. Pour l'introduire, nous proposons de revenir brièvement sur un point que nous avons déjà souligné, et sur lequel nous reviendrons plus en détail dans un développement ultérieur⁴. En effet, bien que la biologie tienne compte de la grande diversité inter-espèce et interindividuelle, elle considère généralement le vieillissement comme un processus essentiellement *universel* – une caractéristique du vivant *en général*, qui ne peut donc être réduite au seul vieillissement humain.

De même, depuis le début des années 2010, la notion de « fragilité » est également utilisée chez d'autres espèces, principalement chez la souris, mais aussi chez le rat ou le chien. Plus spécifiquement, les deux principales méthodes de mesure de la « fragilité » (« phénotype de fragilité » ; « indice de fragilité ») ont été adaptées, « traduites » ou « transposées », afin d'être utilisées chez d'autres espèces animales.

¹ “An essential discussion point” : “whether it is possible to measure frailty with one outcome measure”. De Vries, N. M. et al. (2011) *op.cit.*, p.113

² Dent, E., et al. (2016), *op.cit.*, p.8

³ *Ibid.*, p.8

⁴ Voir *infra*, Partie III, section 1.3

Cette « adaptation » ou « transposition » n’a rien d’anodin : en 2019, Bissett & Howlett en parlent comme d’« une avancée récente *importante* dans ce domaine ».¹

Ainsi, chez la souris, aussi bien l’« indice de fragilité » que le « phénotype de fragilité » sont aujourd’hui fréquemment utilisés.

L’élaboration d’un « indice de fragilité » murin remonte au début des années 2010. En 2012, Parks et al.² sont les premiers à quantifier réellement la « fragilité » dans un modèle animal. À la suite de Rockwood et Mitnitski, ils proposent d’appréhender le développement de la « fragilité » chez la souris comme une accumulation de déficits potentiels. Ils mettent ainsi au point un « indice de fragilité » basé sur 31 critères, reflétant à la fois les niveaux d’activité physique, les paramètres hémodynamiques (tension artérielle, rythme cardiaque, etc.), la composition corporelle et le métabolisme de l’individu considéré. Par la suite, cette première approche sera reprise et améliorée par divers auteurs. Par exemple, dans un article de 2014 (que nous avons déjà abondamment cité³), Whitehead et al. proposent un « indice de fragilité » murin individualisé, simplifié, non-invasif, et basé sur 31 signes cliniques apparents de détérioration liée à l’âge⁴. Celui-ci permet d’évaluer, plus facilement et plus rapidement, le degré de « fragilité » de n’importe quelle souris ; en outre, il ne dépend que très peu de l’investigateur réalisant la mesure (et ce, quel que soit son niveau d’expérience).

Simultanément, des instruments de mesure de la « fragilité » murine s’inspirant du « phénotype de fragilité » de Fried et al. sont également élaborés. En 2014, Liu et al.⁵ définissent un « phénotype de fragilité » adapté à la souris mais reprenant la plupart des critères utilisés chez l’homme : force de préhension, vitesse maximale de déplacement, activité physique et endurance. Comme chez l’homme, les souris présentant trois de ces critères ou plus sont considérées comme « fragiles ». Bissett & Howlett relèvent cependant qu’étonnamment, Liu et al. laissent de côté le critère de la perte de poids ; celui-ci sera néanmoins pris en compte, par la suite, par d’autres auteurs et pour d’autres « phénotypes de fragilité ».

Par ailleurs, sur la dernière décennie, l’utilisation de ces deux principales méthodes de mesure de la « fragilité » est ensuite progressivement étendue à d’autres espèces. Par exemple, en 2017, l’« indice de fragilité » murin a été adapté pour être utilisé chez le rat⁶. De manière similaire, il permet de mesurer le

¹ Bissett, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*, p.28

² Parks, R. J., Fares, E., MacDonald, J. K., Ernst, M. C., Sinal, C. J., Rockwood, K., & Howlett, S. E. (2012). A procedure for creating a frailty index based on deficit accumulation in aging mice. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67(3), 217-227.

³ Whitehead, J. C. et al. (2014), *op. cit.*

⁴ En anglais : “*a simplified, noninvasive frailty index based on readily apparent signs of clinical deterioration*”

⁵ Liu, H., Graber, T. G., Ferguson-Stegall, L., & Thompson, L. V. (2014). Clinically relevant frailty index for mice. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(12), 1485-1491.

⁶ Yorke, A., Kane, A. E., Hancock Friesen, C. L., Howlett, S. E., & O’Blenes, S. (2017). Development of a rat clinical frailty index. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(7), 897-903. Cité par Bissett, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*

degré de « fragilité » d'un individu comme l'accumulation d'un certain nombre de déficits potentiels. L'utilisation du « phénotype de fragilité » murin a également été validée chez le rat, en reprenant les quatre critères évoqués précédemment : force de préhension, vitesse de déplacement, activité physique, endurance.

De même, chez le chien, un « phénotype de fragilité » a récemment été mis au point, en s'appuyant sur des critères légèrement différents : dénutrition chronique, fatigue ou épuisement, faible niveau d'activité physique, mobilité réduite, faiblesse générale¹. Mais contrairement au rat et à la souris, il n'existe aujourd'hui aucun « indice de fragilité » qui serait spécifiquement utilisé chez le chien ; d'après Bissett et Howlett, cependant, la mise au point d'un tel instrument pourrait être intéressante.²

Malgré son intérêt évident pour la compréhension *biologique* du vieillissement et de la fin de vie, nous pensons que cette transposition, à la fois de la notion et des méthodes de mesure de la « fragilité » d'une espèce à une autre, ne va pas sans soulever un certain nombre d'interrogations.

Premièrement, nous pensons avoir suffisamment souligné combien la « fragilité » *biologique* est un concept essentiellement multidimensionnel, qui tient compte, le plus souvent, de toutes les dimensions de la santé : physique, certes, mais aussi psychologique et sociale. Or, il n'est pas évident que cette multidimensionnalité puisse être prise en compte et évaluée de la même façon chez les animaux vieillissants. Par exemple, peut-on parler d'une dimension *psychologique* du vieillissement chez l'animal, et si oui : doit-on en tenir compte ? Comment faut-il alors l'évaluer ? Peut-on la réduire à son *comportement* ?³ Par exemple, chez la souris, serait-il pertinent de l'évaluer au moyen de tests de laboratoire « classiques » permettant de mesurer le degré de dépression ou le niveau d'anxiété⁴ ? De même, peut-on parler d'une dimension *sociale* de la santé et du vieillissement chez l'animal ? Et de la même manière : doit-on en tenir compte ? Comment faut-il l'évaluer ? Suffit-il de quantifier le nombre d'interactions d'un individu avec ses semblables ? Faut-il plutôt chercher à évaluer la *qualité*

¹ En anglais : “*chronic undernutrition*” ; “*exhaustion*” ; “*low physical activity level*” ; “*poor mobility*” ; “*weakness*”. Hua, J., Houmady, S., Muller, C., Pouchelon, J. L., Blondot, M., Gilbert, C., & Desquilbet, L. (2016). Assessment of frailty in aged dogs. *American journal of veterinary research*, 77(12), 1357-1365. Cité par Bissett, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*

² Bissett, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*, p.31

³ Il y aurait beaucoup à dire sur le lien entre psychologie animale et comportement. Pour un examen des principaux questionnements associés à ce sujet, voir notamment : Burgat, F. (2019). *Penser le comportement animal*. Éditions de la Maison des sciences de l'homme. Nous renvoyons également notre lecteur à la troisième partie du texte de Canguilhem intitulé « Qu'est-ce que la psychologie ? » : Canguilhem y critique la constitution d'une certaine psychologie « comme science des réactions et du comportement » - psychologie dont il dénonce l'« incapacité constitutionnelle à saisir et à exhiber dans la clarté [le] projet instaurateur ». Canguilhem, G. (1958). Qu'est-ce que la psychologie?. *Revue de Métaphysique et de Morale*, 63(1), 12-25..

⁴ Par exemple : open field test ; forced swim test ; elevated plus maze test; novelty-suppressed feeding; sucrose preference test; tail suspension test.

de ces interactions (ce qui nécessiterait probablement plusieurs heures d'observation, mais aussi de s'appuyer très largement sur l'expérience des chercheurs) ?

Une autre solution serait de réduire la « fragilité », chez l'animal, à sa seule dimension physique et/ou physiologique ; mais ceci irait à l'encontre de toutes les définitions et analyses de la « fragilité » les plus récentes, élaborées chez l'homme.

Deuxièmement nous avons vu que, parmi les diverses méthodes de mesure de la « fragilité » humaine, de nombreux auteurs tiennent compte de critères s'appuyant sur une forme d'auto-évaluation. Par exemple, pour Fulop et al., il semble que la « détérioration fonctionnelle auto-déclarée »¹ en soit le signe clinique le plus révélateur.

Une telle auto-évaluation est évidemment inenvisageable chez l'animal ; mais peut-on s'en passer, sans risquer de modifier en profondeur le sens *biologique* de la notion de « fragilité » ? Faut-il considérer que celle-ci renvoie à une réalité biologique qui est susceptible de différer, d'une espèce à l'autre ?

Troisièmement, Whitehead et al. consacrent toute une partie de leur article à une comparaison des « indices de fragilité » humain et murin, qui semble justifier, au moins en partie, à la fois l'utilité de cette notion, et l'intérêt de sa transposition d'une espèce à une autre. Ils formulent par exemple l'observation suivante :

*« Les indices de fragilité murins et humains augmentent exponentiellement et de façon similaire avec l'âge [chronologique], lorsque celui-ci est normalisé aux niveaux de mortalité de 90 %. »*²

Cependant, nous devons nous interroger : la comparaison de ces deux indices, qui ne s'appuient pas sur les mêmes critères, et qui sont utilisés chez des espèces finalement très différentes (homme vs souris), est-elle réellement pertinente ? Sans pour autant fournir de réponse univoque, nous pouvons nous interroger.

Par ailleurs, les auteurs vont même plus loin, puisque pour eux, l'« indice de fragilité » mériterait d'être « adapté à chaque espèce »³ : si nous suivons leur raisonnement, ceci devrait alors permettre de comparer les caractéristiques de la « fragilité », d'une espèce à une autre.

À nouveau, il est intéressant de voir que la « fragilité » est ici utilisée comme un concept essentiellement transverse : comme le vieillissement, elle est une caractéristique universelle de l'évolution de tout être vivant, quelle que soit l'espèce dont il est le représentant. Et pourtant, puisqu'il semble indispensable d'adapter les instruments de mesure de la « fragilité » d'une espèce à une autre, est-il justifié de continuer à parler de *la* « fragilité », comme d'un unique objet d'étude ? Cette nécessaire adaptation (ou

¹ En anglais : “*self-reported functional deterioration*”. Fulop, T., et al. (2010), *op.cit.*, p.549

² Whitehead, J. C. et al. (2014), *op. cit.*, p.630

³ “*The index would need to be adapted to each species of interest*”. *Ibid.*, p.630

transposition) peut-elle être expliquée par de simples différences inter-espèces, sans grande importance ? Ou bien faut-il reconnaître, au contraire, qu'il n'y a pas *une* « fragilité » mais autant de fragilités que d'espèces ? Mais dans ce cas, il nous semble qu'une comparaison des « indices de fragilité » entre eux, du type de celle que formule Whitehead et al., perd tout son sens.

Conclusion

Nous avons montré que, si la notion de « fragilité » est une notion « floue », mal définie, de la biologie du vieillissement, il est néanmoins possible de mettre en évidence certaines de ses caractéristiques, que nous avons énumérées : il s'agit notamment d'un concept multidimensionnel, dynamique, qui témoigne d'une approche « holiste » de l'organisme vieillissant et qui s'inscrit dans une logique de prévention. D'une façon générale, la « fragilité » désigne un état physiologique complexe, difficile à définir, mais que l'on peut néanmoins tenter de mesurer : ainsi, depuis le début des années 2000, divers instruments de mesure ont été élaborés, vraisemblablement « dans un souci de scientificité renouvelé »¹. En outre, la notion de « fragilité » semble transposable à d'autres espèces ; depuis les années 2010, ces instruments ont progressivement été adaptés pour pouvoir également être utilisés chez l'animal.

De cette analyse, nous pensons pouvoir conclure que la notion de « fragilité » est bien une « notion pivot », et donc une notion fondamentale, de la biologie du vieillissement.

D'une part, elle illustre une certaine vision, ou représentation, du vieillissement construite et véhiculée par la biologie et que l'on retrouve, dans une certaine mesure, dans le cadre de la pratique clinique. Par exemple, elle rend compte du caractère universel du vieillissement, et plus spécifiquement de cet état de vulnérabilité accru associé à la fin de vie et à l'approche de la mort. En outre, elle permet de dépasser la dichotomie traditionnelle entre santé et maladie, et donc de rendre compte d'une certaine forme de détérioration associée au vieillissement sans pour autant avoir à expliquer / justifier celle-ci par la présence de telle ou telle pathologie. Par ailleurs, elle témoigne d'une approche « holiste » du corps vieillissant : la « fragilité » *biologique* est en effet toujours appréhendée comme un état global, irréductible à un petit nombre de critères.

D'autre part, il nous semble qu'elle révèle quelques-unes des grandes orientations de la recherche contemporaine sur le vieillissement. Aujourd'hui en effet, la « fragilité » est un terme qui permet de décrire, voire de prédire, l'évolution des individus en fin de vie, et même de quantifier cette évolution

¹ Faya-Robles, A. (2018), *op.cit.*

en s'appuyant sur des critères précis : elle s'inscrit donc parfaitement dans le cadre d'une médecine devenue « préventive et prédictive » où la maladie est considérée comme un « risque »¹.

Notons enfin un paradoxe. Il nous semble qu'à première vue, la notion de « fragilité » peut paraître connotée : puisqu'elle permet de qualifier un état de vulnérabilité accrue de l'individu vieillissant, elle peut être assimilée à une forme de positionnement vis-à-vis d'une personne âgée qui, sans être réellement malade, vient néanmoins s'inscrire dans une logique de soin.

Pourtant, à notre connaissance, elle ne s'inscrit jamais dans une logique de « condamnation » définitive de la personne âgée, au contraire : la « fragilité » d'un individu est toujours dynamique, et susceptible d'évoluer – *dans les deux sens*. Elle laisse donc une large place au rôle de la temporalité, et à la possibilité d'intervention.

2.7 La notion de « trade-off », ou compromis

La sixième et dernière « notion pivot » de la biologie du vieillissement que nous avons choisi de retenir et d'analyser conceptuellement, dans le détail, est la notion de « trade-off ».

Avant d'entrer véritablement dans le cœur de notre analyse, nous souhaitons souligner plusieurs points : Premièrement, c'est à dessein que nous conserverons le terme anglais « trade-off », tout au long de notre analyse. Notre lecteur pourra s'en étonner : en effet, dans les sections précédentes, toutes les autres « notions pivot » de notre éventail, bien qu'issues de la littérature scientifique internationale, donc *anglophone*, avaient été traduites et analysées *en français*.

Deux raisons au moins justifient cependant notre choix :

- Un argument épistémologique, tout d'abord : en effet, nous pensons que ce n'est qu'en conservant le terme anglais de « trade-off » que nous pourrions l'analyser pleinement, dans toutes ses dimensions, et ainsi rendre compte de toute la richesse du terme original. L'équivalent français de la notion de « trade-off » le plus couramment utilisé en biologie est probablement celui de « compromis évolutif » mais il reste, à notre avis, assez peu convaincant ; nous pensons quant à nous qu'il est plus exact et plus judicieux de garder à l'esprit une multiplicité de traductions (compromis, arbitrage, équilibre, etc.), susceptibles de rendre compte indépendamment des divers usages du même terme.

¹ Peut-être serait-il possible de rattacher cette notion de « fragilité » au modèle de Michael Rera et à l'identification d'un phénotype « Smurf » (*i.e.* les individus « fragiles » sont-ils assimilables aux individus entrés en phase « Smurf » ?) ? C'est une hypothèse envisagée par Céline Cansell, chercheure postdoctorante au laboratoire de Michael Rera pendant notre « terrain d'observation », qui a effectué des mesures en ce sens, sur des souris (résultats non publiés)

- Un argument pratique, ensuite, plus terre-à-terre : il se trouve qu'à l'oral, dans les échanges aussi bien formels qu'informels auxquels nous avons pu assister et/ou prendre part, c'est bien le terme anglais « trade-off » que choisissaient d'employer la plupart des biologistes, même au sein d'équipes exclusivement françaises. Faut-il n'y voir rien de plus qu'un simple anglicisme ? le reflet du contenu de la littérature scientifique ? Pour notre part, nous sommes convaincus qu'en réalité, seule l'expression anglaise de « trade-off » est réellement susceptible d'être qualifiée de « notion pivot » : plus que tous ses équivalents français, c'est la seule à être à la fois suffisamment utile, féconde et opérationnelle pour permettre aux spécialistes du domaine de communiquer, et pour rendre compte de multiples aspects du processus de vieillissement.

Deuxièmement, il est évident que la notion de « trade-off » ne relève pas exclusivement de la biologie, au contraire : elle est employée, parfois abondamment, dans de nombreux autres domaines, et en particulier en économie puisqu'elle semble toujours sous-entendre l'existence de calculs (explicites ou implicites) de rapports bénéfiques/risques.

De ce constat nous pouvons tirer plusieurs conclusions : d'une part, la notion de « trade-off » est un « concept frontière » par excellence¹ : initialement issue d'un domaine connexe, elle circule encore activement d'une discipline à une autre ; d'autre part et par conséquent, nous verrons qu'il est probable que cette notion reflète, au moins en partie, une certaine vision économique et/ou énergétique de l'organisme, comme en témoigne le champ lexical utilisé par de nombreux auteurs, dans divers articles : Maklakov et Immler évoquent par exemple une optimisation de l'allocation des ressources permettant de maximiser la performance, ou l'efficacité du fonctionnement de l'organisme².

Précisons cependant que, dans le cadre de notre analyse, c'est bien la signification *biologique* de la notion de « trade-off », et ses éventuelles implications, qui nous intéresse.

À ce stade de notre raisonnement, il est probablement indispensable d'en exhiber une première définition, même sommaire. Pour ce faire, nous pouvons par exemple nous appuyer sur l'article d'Andrew J. Young de 2018³ qui parle des « trade-offs » biologiques comme autant de « corrélations négatives » entre différentes caractéristiques de l'histoire de la vie d'un organisme :

« L'examen de la variation des caractéristiques d'histoire de vie, tels que la fécondité et la durée de vie, révèle fréquemment l'existence de corrélations négatives entre elles, appelées compromis d'histoire de vie [life-history trade-offs]. »

¹ Voir *supra*, Partie II, section 2.1.4

² En anglais : « *optimize allocation* » ; « *maximize fitness* ». Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016). The expensive germline and the evolution of ageing. *Current Biology*, 26(13), R577-R586. Ici p.R577.

³ Young, A. J. (2018). The role of telomeres in the mechanisms and evolution of life-history trade-offs and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1741), 20160452.

De même, Hood et al. évoquent des « interactions négatives » entre différents traits ou caractéristiques de la vie d'un organisme. Ils écrivent :

« Les biologistes évolutionnistes s'intéressent aux interactions négatives entre les caractéristiques d'histoire de vie depuis près d'un siècle. »¹

Dans les pages qui vont suivre, nous montrerons qu'en réalité, le plus souvent, en biologie du vieillissement, la notion de « trade-off » renvoie plus spécifiquement à l'hypothèse d'un compromis évolutif, voire d'une compétition directe, entre reproduction et longévité.

Enfin, il nous semble indispensable de souligner un troisième et dernier point : si nous sommes à ce point convaincus que la notion de « trade-off » a bien toute sa place dans notre éventail de « notions pivot » de la biologie du vieillissement, c'est en un sens bien particulier, qui la distingue peut-être, dans une certaine mesure, des cinq autres.

En effet, comme les notions précédentes (usure, erreur, maladaptation, vieillissement intrinsèque, fragilité), il s'agit certes d'une notion floue, imprécise et néanmoins féconde et opérationnelle ; mais plus encore, c'est son utilité – son aspect « pivot » au sens d'« outil » conceptuel – qui nous a paru essentiel. Dans un autre contexte, nous aurions pu la qualifier, un peu familièrement, de notion « fourre-tout » ou « à tout faire » ; car s'il est vrai qu'elle renvoie le plus souvent, en biologie du vieillissement, à l'hypothèse relativement bien circonscrite d'un compromis *entre reproduction et longévité*, nous verrons qu'en réalité, dans ce domaine, elle est investie à de nombreux niveaux, et pour rendre compte de phénomènes parfois très divers. Il est donc extrêmement difficile de la réduire à un aspect, à une approche du vieillissement ; sa signification se transforme, se déforme et finalement évolue au gré de ses différentes utilisations, selon les auteurs et selon les articles.

Ainsi, dans le cadre de cette sixième et dernière analyse épistémologique et conceptuelle, nous montrerons successivement :

- (1) qu'il s'agit d'une notion récurrente en biologie contemporaine, et particulièrement présente / centrale en biologie du vieillissement ;
- (2) que cet usage récurrent peut paraître paradoxal : en effet, si la notion de « trade-off » semble s'inscrire dans un cadre théorique bien établi, nous verrons que, dans les faits, elle recouvre une réalité complexe, multiple, et qu'il est souvent difficile d'étayer expérimentalement – il est donc légitime de s'interroger sur sa pertinence ;

¹ Hood, W. R., Zhang, Y., Mowry, A. V., Hyatt, H. W., & Kavazis, A. N. (2018). Life history trade-offs within the context of mitochondrial hormesis. *Integrative and comparative biology*, 58(3), 567-577. Ici : abstract.

- (3) que l'utilisation de la notion de « trade-off » en biologie a de nombreuses implications conceptuelles et normatives ; en particulier, elle influence, autant qu'elle reflète, notre perception et notre compréhension du processus de vieillissement en particulier, et plus généralement notre interprétation du vivant et de la vie. Elle se situe donc, peut-être plus encore que toutes les autres, à la croisée entre vieillissement biologique et vieillissement vécu.

Une notion récurrente en biologie, et particulièrement en biologie du vieillissement

D'une façon générale, la notion de « trade-off » est une notion récurrente en biologie. En effet, pour de nombreux auteurs, le fonctionnement d'un organisme vivant repose sur de nécessaires compromis évolutifs, observables à plusieurs niveaux ; nous allons en exhiber deux exemples, à deux niveaux différents.

Au niveau moléculaire, un premier exemple relativement parlant est celui de la réplication de l'ADN, c'est-à-dire à la synthèse d'une copie de l'ADN d'une cellule mère, permettant ensuite à celle-ci de se diviser pour donner naissance à deux cellules filles. En théorie, le phénomène de réplication consiste à reproduire, *à l'identique*, le génome de la cellule de départ ; ainsi, après division, chaque cellule fille dispose de l'intégralité de l'information initialement contenue dans ce génome.

Cependant, la fidélité de la réplication n'est pas absolue : au cours des différentes étapes de ce processus biologique complexe, il peut survenir diverses erreurs d'appariement de bases, susceptibles de conduire à une modification, plus ou moins importante, du code génétique (mutation, délétion, addition, transposition, etc.). Pour pallier de telles erreurs et éviter les risques de modification du code génétique, il existe divers mécanismes de contrôle et de correction ; cependant, la fidélité de la réplication n'est jamais absolue, et la réplication est toujours plus ou moins imparfaite.

Or ceci peut s'expliquer, au moins en partie, par l'existence de compromis énergétiques (« trade-offs ») au niveau moléculaire. En effet, gardons à l'esprit que le génome d'une cellule, même très simple, contient une très grande quantité d'information génétique : celui d'une bactérie représente en moyenne un million de paires de bases ; chez l'homme, il est de l'ordre de 3 milliards de paires de bases. Il existe donc un nécessaire équilibre entre, d'une part, l'effet de la pression de sélection, qui favorise un taux de mutation le plus réduit possible (permettant la conservation de l'information génétique de départ) et, d'autre part, des coûts énergétiques élevés associés à la fidélité de la réplication, c'est-à-dire de la copie d'une très grande quantité d'information : en d'autres termes, la réplication doit être suffisamment fidèle pour garantir la transmission et la conservation de l'information génétique (information sélectionnée par l'évolution, donc associée à certains avantages sélectifs) mais elle ne peut l'être au-delà d'un certain niveau, sous peine d'engendrer des coûts biochimiques trop élevés qui nuiraient au bon fonctionnement

de la cellule initiale. C'est l'idée que formulent Maklakov et Immler dans leur article de 2016, à partir de l'exemple d'un virus à ARN de stomatite :

« Des résultats expérimentaux ont montré que le taux de mutation observé chez un virus à ARN de la stomatite était le résultat d'un compromis perpétuellement renouvelé entre un processus de sélection favorisant un taux de mutation réduit et l'existence de coûts biochimiques élevés associés à la fidélité de réplication. »¹

Ces mêmes auteurs s'appuient également sur l'exemple du VIH-1 humain, dont la fidélité de la réplication est clairement associée à des coûts biochimiques élevés.

Spontanément, le virus VIH-1 humain a une très faible fidélité de réplication – c'est d'ailleurs un aspect qui a pu être utilisé par la recherche biomédicale, à des fins thérapeutiques. Or, les chercheurs ont montré qu'une augmentation de la fidélité de la réplication du virus réduisait la *fitness*² globale de celui-ci et, en particulier, son taux de réplication. En d'autres termes, le taux de réplication du VIH-1 humain reposerait sur un équilibre énergétique (« trade-off ») à trouver entre une réplication relativement fidèle, mais lente (ou moins fréquente) car associée à un coût énergétique élevé, et une réplication un peu moins fidèle mais moins coûteuse en énergie et donc plus efficace, permettant un taux de réplication plus élevé.

Au niveau cellulaire, un exemple fréquent, dont nous verrons d'ailleurs qu'il est souvent supposé jouer un rôle dans le processus de vieillissement, est celui de la production des différentes espèces réactives de l'oxygène (ROS).

En effet, il est aujourd'hui bien connu que le fonctionnement « normal » d'une cellule en particulier, et de l'organisme en général, engendre nécessairement la production de telles espèces (aussi appelées espèces radicalaires de l'oxygène ou dérivés réactifs de l'oxygène) dont les effets sont à double tranchant : longtemps considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme de l'oxygène, et susceptibles de causer de nombreux dommages aux macromolécules, il est désormais admis que leur production, lorsqu'elle est raisonnable et contrôlée, joue un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire et contribue au maintien de l'homéostasie de la cellule³.

Le bon fonctionnement cellulaire repose donc bien sur un équilibre – un « trade-off » – puisque, d'une part, la production et l'exposition de la cellule aux espèces réactives de l'oxygène est indispensable à faible dose ; d'autre part, et en revanche, elle est nocive et peut même lui être fatale si les concentrations cellulaires dépassent les capacités des systèmes de récupération et de neutralisation dont elle dispose.

¹ Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R579

² Au sens de forme physique, performance.

³ Pour une revue très accessible des propriétés principales et des effets paradoxaux des espèces réactives de l'oxygène, voir par exemple : Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*, 27(4), 405-412. Pour une revue très accessible des propriétés principales et des effets paradoxaux des espèces réactives de l'oxygène

Nous verrons plus loin que de nombreux auteurs, pour étayer l'hypothèse plus restrictive de l'existence d'un « trade-off » *entre longévité et reproduction*, mettent en avant la forte demande énergétique de la reproduction : celle-ci engendrerait une importante production de ROS et donc une augmentation des dommages cellulaires, conduisant à une accélération du processus de sénescence.

Mais plus spécifiquement, la notion de « trade-off » est aujourd'hui une notion récurrente – et selon nous, centrale – de la biologie contemporaine *du vieillissement*.

Pour reprendre la distinction, que nous évoquons dans les sections précédentes, entre biologie évolutionniste et biologie fonctionnaliste¹, la notion de « trade-off » est principalement investie (mais pas uniquement) du côté de la biologie *évolutionniste*, c'est-à-dire par les auteurs qui tentent de répondre en priorité à la question « Pourquoi ? » (par opposition à ceux qui cherchent à décrire « Comment ? » ou « De quelle manière ? »).

Sur le versant évolutionniste de la biologie du vieillissement, tout l'enjeu est de comprendre comment un tel phénomène, pourtant délétère (puisqu'il engendre le déclin de l'organisme et conduit inéluctablement à sa mort), a bien pu être sélectionné par l'évolution. C'est l'interrogation que formulent, entre autres, Flatt & Partridge en 2018 :

« *Pourquoi un tel processus, délétère et inadapté, devrait-il évoluer ?* »²

Pourquoi, en effet, la sélection naturelle n'a-t-elle pas plutôt favorisé la production d'organismes ne vieillissant jamais, à fécondité et durée de vie infinies, dont la mort ne surviendrait que brutalement, par une infection foudroyante ou par accident ? Comment se fait-il que, à quelques exceptions près, la fin de la vie d'un organisme vivant soit inéluctablement orientée dans le sens d'un déclin, d'une détérioration ?³

C'est en réponse à ce genre de questions, ou à des interrogations similaires, que l'on retrouve l'idée de « trade-offs » dans la plupart des articles publiés dans ce domaine. En voici quelques exemples, sur lesquels nous allons nous appuyer pour illustrer notre analyse :

- Notons avant tout la « revue » très générale de 2018 de Flatt & Partridge, intitulée « Horizons in the evolution of aging », qui rend compte de nombreuses facettes de la biologie contemporaine du vieillissement : les auteurs y évoquent l'existence de « compromis

¹ Voir *supra*, Partie I, section 1.2

² Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC biology*, 16(1), 1-13. Ici p.2

³ Ce sont là des questions difficiles auxquelles il n'est pas aisé de répondre. Les théories élaborées par Medawar, Williams et Kirkwood élaborent certaines hypothèses, mais celles-ci sont plus ou moins plausibles et peuvent assez facilement être critiquées. Pour une approche critique de ces théories, voir notamment : Lemoine, M. (2021). Chapitre 9. Portée et limites des théories évolutionnaires du vieillissement. Dans : éd., *La biologie au défi de l'histoire: Mélanges offerts à Michel Morange* (pp. 141-165). Paris: Éditions Matériologiques.

phénotypiques conformes aux notions de pléiotropie antagoniste / soma disponible » - deux notions qui renvoient à des théories classiques de biologie évolutionniste, dont nous verrons qu'elles constituent un cadre théorique intéressant pour comprendre la signification biologique de la notion de « trade-off ».¹

- Un autre exemple d'article relativement parlant, sur lequel nous allons également nous appuyer, est celui de Lemaître et al., publié en 2015² : les auteurs y recensent 26 études réalisées sur 24 espèces différentes, destinées à mettre en évidence l'existence de « trade-offs » énergétiques entre le début et la fin de la vie de populations de vertébrés évoluant dans leur milieu naturel (en compensation du trop grand nombre d'études menées en laboratoire). Les conclusions de celles-ci sont presque toutes formulées en faveur de l'existence de tels « trade-offs ». D'après les auteurs en effet :

« Dans l'ensemble, notre revue de la littérature vient corroborer l'existence de compromis entre le début et la fin de la vie au sein des populations de vertébrés sauvages. »³

- Dans un autre registre, certains auteurs choisissent de se focaliser plus spécifiquement sur le rôle d'un ou plusieurs mécanismes précis pour justifier l'existence de tels compromis évolutifs. Ainsi, en 2018, A.J. Young s'interroge sur le rôle des télomères dans un article intitulé : « The role of telomeres in the mechanisms and evolution of life-history trade-offs and ageing ». Car selon lui :

« Récemment, la biologie de l'évolution et la biomédecine ont connu un regain d'intérêt pour l'idée selon laquelle les télomères auraient un rôle à jouer dans l'existence de compromis au cours de la vie [life-history trade-offs] et dans le processus de vieillissement. »⁴

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà précédemment souligné, la plupart de ces articles utilisent cette notion de « trade-off » pour faire plus spécifiquement référence à l'hypothèse d'un compromis évolutif, voire d'une compétition directe, *entre longévité et reproduction*. En témoignent les exemples suivants :

- En 2016, les auteurs Maklakov et Immler parlent du « compromis entre survie et reproduction » comme du « fondement de la théorie évolutionniste du vieillissement ».⁵

¹ *Ibid.*, p.7

² Lemaître, J. F., Berger, V., Bonenfant, C., Douhard, M., Gamelon, M., Plard, F., & Gaillard, J. M. (2015). Early-late life trade-offs and the evolution of ageing in the wild. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1806), 20150209.

³ *Ibid.*, p.5

⁴ Young, A. J. (2018), *op.cit.*, abstract.

⁵ *“The trade-off between survival and reproduction is the bedrock of the evolutionary theory of ageing”*. Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, abstract.

- En 2018, Hood et al., évoquent « un dogme de longue date » dans leur article intitulé « Life-history trade-offs within the context of mitochondrial hormesis ». Ils constatent ainsi que :

« Un dogme de longue date en biologie évolutionniste est que la reproduction actuelle a un coût pour la reproduction future et la longévité. »¹

- H. Aguilaniu préfère annoncer une « relation mystérieuse entre reproduction et longévité », dans un article dont le principal objectif est d’interroger la pertinence et la validité de cette hypothèse :

« Plusieurs théories du vieillissement ont introduit l'existence d'un compromis énergétique entre la reproduction et la durée de vie, mais les détails mécanistiques font encore défaut. »²

À ce stade de notre analyse, un point est à relever cependant : si la notion de « trade-off » nous a semblé récurrente dans les articles de biologie évolutionniste *contemporaine*, et peut-être plus particulièrement dans les plus récents d’entre eux, notons bien que l’idée sous-jacente, qu’elle soit utilisée pour expliquer le phénomène de vieillissement et/ou la longévité d’une espèce, n’est pas complètement nouvelle.

On la retrouve par exemple chez Williams, qui postule en 1957 l’existence de « deux forces sélectives opposées en ce qui concerne l’évolution de la sénescence » : la première favoriserait la vigueur de la jeunesse au prix des performances physiques et cognitives à un âge plus avancé, et accélérerait ainsi le processus de sénescence ; la seconde serait un effet direct de la pression de sélection, qui tend plutôt à retarder le processus de sénescence le plus longtemps possible. Pour Williams, le taux de sénescence d’une espèce dépendrait de l’équilibre entre ces forces opposées.³

François Jacob, dans son ouvrage de 1970 intitulé *La logique du vivant*, postule également l’existence de compromis, observables cette fois-ci à l’échelle de l’espèce, mais qui auraient un impact direct sur la durée de vie moyenne de ses représentants. Selon lui en effet, il existerait un équilibre entre le taux de reproduction des individus d’une espèce en âge de procréer (reproduction associée à un certain coût

¹ Hood, W. R., et al. (2018), *op.cit.*, p.567

² Aguilaniu, H. (2015, April). The mysterious relationship between reproduction and longevity. In *Worm* (Vol. 4, No. 2, p. e1020276). Taylor & Francis.

³ Williams, G. C. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 398-411 : “There are, therefore, two opposing selective forces with respect to the evolution of senescence. One is an indirect selective force that acts to increase the rate of senescence by favoring vigor in youth at the price of vigor later on. The other is the direct selection that acts to reduce or postpone the “price” and thereby decrease the rate of senescence. The rate of senescence shown by any species would depend on the balance between these opposing forces.”

énergétique), et la disparition progressive des individus âgés, désormais incapables de se reproduire ; la durée de vie maximale d'une espèce serait alors comprise comme le résultat de l'ajustement de ces deux paramètres.

« Avec les organismes pluricellulaires, avec la différenciation en lignées somatiques et germinales, avec la reproduction par sexualité, il faut au contraire que disparaissent les individus. Cela devient la résultante de deux forces contraires. Un équilibre entre, d'un côté, l'efficacité sexuelle avec son cortège de gestations, de soins, d'éducation ; de l'autre, la disparition de la génération qui a fini de jouer son rôle dans la reproduction. C'est l'ajustement de ces deux paramètres sous l'effet de la sélection naturelle qui détermine la durée de vie maximale d'une espèce. Tout le système de l'évolution, chez les animaux du moins, repose sur cet équilibre. [...] »¹

Nous verrons que, dans les grandes lignes, c'est bien la même idée que l'on retrouve aujourd'hui dans la plupart des articles scientifiques contemporains qui évoquent l'existence de « trade-offs » en biologie du vieillissement.

Dans la section suivante (et jusqu'à la fin de notre analyse), nous allons nous focaliser sur la biologie *contemporaine* du vieillissement. L'objectif sera de montrer que cet usage récurrent de la notion de « trade-off » en biologie en général, et en biologie du vieillissement en particulier, peut paraître paradoxale. En effet, si celle-ci semble s'inscrire dans un cadre théorique bien défini (que nous allons évidemment préciser), nous verrons qu'en réalité, elle recouvre une réalité complexe, multiple, et qu'il n'est pas toujours possible de soutenir expérimentalement. Nous pouvons donc légitimement nous interroger sur la pertinence de son utilisation.

Le paradoxe d'une notion « floue » qui semble pourtant s'inscrire dans un cadre théorique bien défini

Comme le soulignent d'eux-mêmes la plupart des auteurs, la notion de « trade-off », en biologie évolutionniste, semble s'inscrire dans un cadre théorique bien défini : en effet, elle renvoie principalement aux deux grandes théories évolutionnistes du vieillissement que sont : (1) la théorie de la pléiotropie antagoniste de G. Williams, et (2) la théorie du soma disponible de T. Kirkwood. Nous les avons déjà précédemment présentées² ; nous n'en rappellerons donc que les principales hypothèses, ainsi que les quelques éléments qui nous semblent essentiels à notre argumentation.

¹ François, J. (1970). *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*. Editions Gallimard : Paris. Ici p.331

² Voir *supra*, Partie I, section 1.2.2

D'une part, la théorie de la pléiotropie antagoniste développée par G. Williams (1926-2010) postule l'existence de gènes, mutations ou allèles à effets antagonistes. De tels gènes (ou mutations ou allèles) confèreraient un avantage sélectif à un âge jeune et seraient donc conservés par la sélection naturelle ; en revanche, ils auraient également des effets délétères, qui ne se manifesteraient qu'à un âge plus avancé. Ceux-ci contribueraient, au moins en partie, au processus de sénescence et donc au déclin progressif de l'organisme en fin de vie.

Nous avons déjà souligné les limites de cette théorie¹. En particulier, le postulat de départ ne semble pas aller de soi : en effet, pourquoi supposer que chaque trait bénéfique, c'est-à-dire conférant un avantage reproductif à un âge jeune, soit nécessairement associé à des conséquences délétères à un âge plus avancé ? Comment justifier que la théorie du vieillissement puisse reposer (presque) exclusivement sur l'existence de gènes ou de mutations à effets antagonistes ?

D'autre part, la théorie du soma disponible de T. Kirkwood (1951 - ...) s'appuie toute entière sur l'idée que l'organisme extrait de son environnement – et donc dispose – d'une quantité d'énergie limitée, qu'il peut ensuite allouer à différents processus cellulaires : il peut ainsi « choisir » de favoriser : ou bien sa croissance, ou ses capacités reproductives, ou encore l'entretien et/ou la réparation de son organisme (son « soma »).

Cette seconde théorie, parfois considérée comme un prolongement de la précédente, postule donc qu'il existe une tension, sinon un équilibre à trouver, entre la capacité d'un organisme à se reproduire, d'une part, et sa capacité à s'entretenir et à se conserver le plus longtemps possible (phénomènes de croissance, métabolisme, et longévité), d'autre part. Elle est invoquée de façon quasi-systématique par les biologistes qui souhaitent étayer l'hypothèse plus spécifique de l'existence d'un « trade-off » entre longévité et reproduction ; c'est par exemple le cas de Maklakov et Immler, qui écrivent :

« Le fait que des organismes individuels dépourvus de lignée germinale utilisent des ressources, initialement dévolues à la conservation du protéome germinale, pour entretenir le protéome somatique apporte un soutien solide à la théorie dite du « soma disponible ». »²

Comme pour la précédente, nous avons déjà souligné les principales limites de cette théorie³, qui repose sur une vision essentiellement énergétique de l'organisme.

En particulier, nous pouvons nous interroger de la façon suivante : pourquoi supposer que la quantité d'énergie dont dispose un organisme vivant serait nécessairement limitée (car il est aujourd'hui évident que l'assimilation d'un organisme vivant à un système fermé est très largement erronée⁴) ? Même en

¹ Voir *supra*, Partie I, section 2.2

² Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R581

³ Voir *supra*, Partie I, section 2.2

⁴ Elle revient à nier les multiples échanges d'énergie et de matière entre l'organisme et son milieu.

supposant qu'elle le soit, comment expliquer l'existence d'une telle limite ? Comment celle-ci serait-elle fixée (c'est-à-dire : par qui ou quoi serait-elle imposée) ?

Cependant, et en dépit de leurs limites respectives, nous devons reconnaître que ces deux théories soutiennent bien – et sans grande ambiguïté – l'hypothèse d'un « trade-off » énergétique, et plus spécifiquement d'un « trade-off » entre longévité et reproduction ; mais elles le font chacune à leur manière, en adoptant deux points de vue différents :

Ainsi, à l'échelle de l'organisme pris dans son ensemble, la théorie du « soma disponible » constitue un postulat théorique intéressant, associé à une certaine vision / conception de l'organisme (principalement énergétique, sinon économique) : elle peut être considérée comme un point de départ permettant de formuler de nouvelles hypothèses, de construire de nouvelles pistes de recherche.

Au niveau génétique et/ou moléculaire, c'est la théorie de la pléiotropie antagoniste qui se révèle à la fois utile et pertinente : elle peut permettre d'identifier et/ou de mettre en évidence des mécanismes moléculaires (voire des gènes, voire des mutations spécifiques de ces gènes) précis, bien identifiés, afin d'expliquer, de justifier, ou simplement de soutenir l'existence d'un tel « trade-off ». Pensons par exemple à la découverte, chez la souris, de mutations simultanément associées à un allongement de l'espérance de vie (lié à un ralentissement du processus de sénescence) et à une diminution des capacités reproductives¹.

À première vue donc, cette sixième « notion pivot » semble s'inscrire dans un cadre théorique bien défini et clairement structuré de la biologie du vieillissement, principalement constitué de ces deux théories évolutionnistes que nous venons d'évoquer. Et pourtant, la notion de « trade-off » semble aussi avoir toutes les caractéristiques du « concept flou », au sens dans lequel nous l'avons utilisé pour caractériser nos « notions pivot », c'est-à-dire : imprécis, sans définition uniformément acceptée, et renvoyant à une réalité complexe, multiple, voire changeante. En témoignent les éléments suivants :

Premièrement, la notion de « trade-off » est employée – presque indifféremment – à différentes échelles d'étude :

Au niveau physiologique : nous avons déjà montré que de nombreux auteurs soutiennent l'existence de compromis évolutifs à l'échelle de l'organisme – le plus emblématique de tous liant l'activité reproductrice d'un organisme à sa longévité. À cette échelle, il est évident que la notion de « trade-off »

¹ Voir par exemple : Boylston, W. H., DeFord, J. H., & Papaconstantinou, J. (2006). Identification of longevity-associated genes in long-lived Snell and Ames dwarf mice. *Age*, 28(2), 125. La longévité des souris Ames et Snell, qui présentent des mutations sur des gènes impliqués dans la différenciation de l'hypophyse (*Pit-1* et *Prop-1* respectivement), est accrue de 40 à 60% par rapport aux souris contrôles, mais ces souris sont naines, hypothermiques, et surtout incapables de se reproduire.

fait principalement référence à la théorie du « soma diposable ». Formulé plus clairement, elle se traduit le plus souvent par l'hypothèse d'un lien entre reproduction, *fitness* (performance) et/ou longévité.

Au niveau génétique / moléculaire, la notion de « trade-off » fait plus spécifiquement référence à tel ou tel mécanisme, sinon à telle ou telle voie de signalisation. Comme dit précédemment, elle s'appuie alors fréquemment, mais pas systématiquement, sur la théorie de la pléiotropie antagoniste.

Souvent, à cette échelle, elle renvoie au phénomène de stress oxydant et au rôle joué par les espèces réactives de l'oxygène, dont nous avons vu qu'ils étaient bénéfiques à faible dose, mais nocifs, voir fatals, à des degrés trop élevés. Elle peut donc également être associée à ce que l'on appelle un phénomène d'hormèse¹.

Mais selon les auteurs, la notion de « trade-off » peut également être employée à d'autres niveaux, non moins pertinents.

Par exemple, Maklakov et Immler évoquent l'existence de compromis ou d'équilibres énergétiques entre le maintien (*i.e.* la protection, la réparation et la conservation) de la lignée germinale et le bon fonctionnement des cellules somatiques qui composent l'organisme vivant :

« Le maintien de la lignée germinale est énergétiquement coûteux [energetically costly] en raison de la nécessité de protéger, de réparer et de conserver le génome et le protéome des cellules germinales. [...] Il est prévisible que le détournement de certaines ressources vers le soma puisse affecter l'un ou l'ensemble des traits physiologiques suivants : fécondité totale, moment de la fécondité, qualité de la descendance. »²

Par analogie, certains auteurs soutiennent également l'existence de « trade-offs » *collectifs* (par opposition aux « trade-offs » individuels), observables à l'échelle de populations d'individus.

Par exemple, Flatt et Partridge notent l'existence de tels « trade-offs » au sein de populations d'insectes eusociaux³, dont ils rappellent l'organisation sociale bien particulière. L'exemple le plus connu est probablement celui des fourmis : au sein d'une fourmilière coexistent en effet une reine, très fertile et dont la durée de vie est extraordinairement longue, et de nombreuses ouvrières, stériles et à très courte durée de vie. Or, si la vie des premières semble défier l'existence de tout « trade-off » *individuel* entre fécondité et longévité, on peut considérer que c'est grâce à l'existence de compromis *collectifs* : les ressources fournies en abondance par les ouvrières, qui y sacrifient à la fois leur capacité reproductive

¹ Voir par exemple : Mattson, M. P. (2008). Hormesis defined. *Ageing research reviews*, 7(1), 1-7.

² Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R582

³ Par définition, un même groupe d'animaux eusociaux (par exemple, une colonie de fourmis) est divisé en castes d'individus fertiles et non fertiles.

et leur longévité, leur permettent de se reproduire continuellement tout en continuant d'entretenir leur soma, et ce pour une durée de vie étonnamment longue¹ :

« [Chez de tels insectes], reines et rois peuvent défier les compromis énergétiques entre fécondité et longévité en raison de l'existence de compromis au niveau de la colonie – les ressources fournies par les travailleurs les libérant de tout compromis au niveau individuel. »²

Deuxièmement, au-delà de ces diversités d'échelle, la notion de « trade-off » renvoie également à des temporalités différentes.

Elle peut ainsi être employée, d'une part, pour rendre compte de l'existence de compromis entre différents traits, ou caractéristiques, exprimés simultanément, tels que la taille d'une couvée et la taille des œufs constituant celle-ci : d'après A.J. Young, en effet, « les ressources investies dans un trait ne peuvent l'être dans d'autres »³.

D'autre part, la notion de « trade-off » peut permettre de désigner des compromis entre des aspects actuels et futurs de la vie d'un organisme, par exemple entre l'activité reproductrice et la croissance *actuelles* d'un individu et ses capacités *futures* de reproduction et de survie. C'est, en particulier, un point que souligne A.J. Young dans son article de 2018, lorsqu'il écrit :

« Cette approche peut permettre de rendre compte de l'existence de compromis entre différents traits exprimés simultanément [...]. Elle peut également rendre compte de compromis entre des aspects actuels et futurs de l'histoire de vie [qui] ont le potentiel de perturber la trajectoire de sénescence d'un organisme [...] [et ce] en raison de l'impact des actions actuelles sur la vitesse de déclin de l'intégrité somatique liée à l'âge. »⁴

Troisièmement, et plus généralement, même sans différencier ces multiples échelles et ces diverses temporalités, la notion de « trade-off » semble pouvoir être employée pour recouvrir des réalités extrêmement variées. En ce sens, il est certain qu'elle relève plutôt du « concept flou » que de la « métaphore »⁵.

En effet, même lorsqu'elle renvoie plus spécifiquement à l'hypothèse d'un équilibre énergétique *entre reproduction et longévité*, dans les faits, la notion de « trade-off » permet de rassembler sous un même terme des réalités très diverses, comme en témoigne l'article de Lemaître et al.⁶ : rappelons que les

¹ Nous montrerons plus loin que cette compréhension du fonctionnement d'une fourmilière n'en est qu'une *interprétation*, qui s'appuie sur une vision énergétique du vivant.

² Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.7

³ Young, A. J. (2018), *op.cit.*, p.2

⁴ *Ibid.*, p.2

⁵ Voir *supra*, Partie II, sections 2.1.3 et 2.1.4

⁶ Lemaître, J. F., et al. (2015), *op.cit.*

auteurs y recensent pas moins de 26 études menées sur des populations sauvages de vertébrés, visant à évaluer l'existence de compromis énergétiques entre les performances d'un individu en début et en fin de vie. Or Lemaître et al. soulignent combien, selon les études, les traits (ou des caractéristiques) permettant d'évaluer de telles « performances » sont finalement très différents :

- En début de vie, il s'agit principalement de caractéristiques liées aux capacités de reproduction : le plus souvent, les biologistes s'appuient sur l'âge à la première gestation, mais il peut être également question du statut reproductif, de la taille de la couvée, ou encore du rendement reproductif en début de vie¹. Par ailleurs, certaines équipes préfèrent s'appuyer sur des caractéristiques associées à la croissance de l'organisme telles que le poids à 6 mois ou la stratégie de croissance de l'organisme en début de vie (lente ou rapide).
- En fin de vie, Lemaître et al. distinguent : (1) des caractéristiques associées à la survie, qu'elle soit réelle ou seulement estimée : longévité ou taux de sénescence² ; (2) des caractéristiques associées à la reproduction, telles que le taux de reproduction évalué à différents stades de la vie³ ; (3) des caractéristiques reflétant à la fois les capacités de reproduction et de survie, telles que l'âge de l'individu à la dernière gestation ou le succès reproductif global au cours de sa vie⁴.

En outre, à ce stade de notre analyse, il est évident que la notion de « trade-off » ne se limite pas non plus au rapport qu'entretiennent, ou non, les capacités de reproduction et de survie d'un organisme. Plus généralement, elle permet de lier de nombreux autres phénomènes ou processus physiologiques (différents de la capacité reproductive), soit directement entre eux, soit à la longévité – et de recenser ainsi de multiples autres « trade-offs ».

Par exemple, l'hypothèse d'un « trade-off » entre l'efficacité du système immunitaire d'un organisme et sa longévité, et/ou entre le fonctionnement basal de ce même système et sa fertilité, est évoquée de façon récurrente. Flatt et Partridge signalent par exemple :

« La surexpression des gènes immunitaires, qui conduit à une hyperactivité immunitaire, raccourcit la durée de vie, tandis qu'une réduction de la signalisation immunitaire peut favoriser la longévité. »⁵

De même, Maklakov et Immler relèvent « un compromis génétique entre l'immunité innée aux maladies infectieuses [...] et la fertilité »⁶.

¹ En anglais : “breeding status” ; “clutch size” ; “early-life reproductive output”

² En anglais : “rate of actuarial senescence”

³ En anglais : “rate of senescence in reproductive success measured at different stages”

⁴ En anglais : “age at last reproduction” ; “lifetime reproductive success”

⁵ Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.5

⁶ Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R578

Par ailleurs, si l'on en croit notre corpus d'articles, il est régulièrement question d'un compromis entre le rythme de croissance d'un organisme et sa longévité : ces mêmes auteurs, Maklakov et Immler, formulent l'hypothèse d'une « corrélation négative entre le taux de croissance et la durée de vie »¹. Plus controversée peut-être (car il existe de nombreux contre-exemples), l'hypothèse d'un lien entre métabolisme basal et longévité est évoquée de façon récurrente.

Enfin, quatrièmement, il nous semble également important de souligner l'importance relative de la notion de « trade-off » en biologie du vieillissement : en effet, selon les auteurs, elle est une notion plus ou moins centrale pour décrire et/ou expliquer le processus de vieillissement.

Parfois, la notion de « trade-off » est au cœur des théories biologiques du vieillissement ; un exemple emblématique est évidemment celui de la théorie du « soma disponible » qu'il est quasiment impossible de formuler sans évoquer l'existence de « compromis » ou d'« équilibres » énergétiques.

Souvent, cependant, son utilisation n'est que marginale, périphérique. Elle permet alors d'illustrer un point particulier, ou de décrire un phénomène, simplement lié, directement ou indirectement, au processus de vieillissement. Par exemple, la notion de « trade-off » peut être utilisée pour caractériser le lien qui existe entre cancer et vieillissement, à travers l'existence d'une compétition intercellulaire². Pour d'autres auteurs, l'existence de « trade-offs » à une certaine échelle permet d'expliquer d'autres « trade-offs », souvent plus généraux, directement associés au vieillissement d'un organisme. C'est le cas par exemple de la théorie dite « du double agent »³. Elle est alors utilisée pour rendre compte du phénomène d'hormèse – un phénomène cellulaire mais dont nous avons vu qu'il pouvait être lui-même directement associé à l'existence de « trade-offs » à l'échelle de l'organisme.

Dans l'ensemble, en biologie du vieillissement, retenons (1) que la notion de « trade-off » est employée de façon assez peu rigoureuse, mais (2) que ce manque de rigueur ne semble pas diminuer son intérêt pour la recherche dans ce domaine, au contraire : son caractère « flou », imprécis, indécis, en fait un « outil » multifonctions, extrêmement opérationnel pour les biologistes qui peuvent choisir de l'utiliser

¹ “*Negative correlation between growth rate and lifespan*”. *Ibid.*, p.R578

² Voir par exemple : Nelson, P., & Masek, J. (2017). Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(49), 12982-12987. Nous ne développons pas davantage, pour éviter d'alourdir inutilement notre analyse. Notre lecteur pourra se référer à la section 1.3.4 de la Partie II de cette thèse pour un commentaire plus approfondi de cet article.

³ Voir Lane, N. (2003). A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory. *Journal of Theoretical Biology*, 225(4), 531-540. Cette théorie renvoie, plus ou moins directement, au phénomène de stress oxydant et au rôle joué par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) que nous avons déjà présentés. Elle fait donc également référence (parfois de façon implicite) au phénomène d'hormèse, en raison duquel une quantité raisonnable de ROS est souhaitable, à condition de ne pas dépasser un certain seuil.

dans de nombreux contextes, à des échelles diverses, pour désigner des réalités finalement très différentes. Sa signification évolue ainsi au gré du message que ceux-ci souhaitent transmettre.

Pour être tout à fait transparents, notons bien que certains auteurs semblent eux-mêmes conscients de cette ambiguïté.

Pour Maklakov et Immler, par exemple, l'hypothèse d'un « trade-off » entre longévité et reproduction est aujourd'hui de moins en moins interprétée comme une compétition directe pour des ressources limitées ; la plupart du temps, elle ne fait guère que signaler l'existence de voies de signalisation, voire de réseaux de signalisation moléculaires communs, dont le fonctionnement peut être adapté selon qu'ils sont utilisés plutôt pour la croissance et la fécondité de l'organisme, ou pour favoriser la conservation de son « soma » et sa longévité. Selon leurs propres termes :

« Il est de plus en plus couramment suggéré que la reproduction et la durée de vie ne sont pas contraintes par une compétition directe pour des ressources limitées, mais plutôt qu'elles sont connectées par des réseaux de signalisation moléculaire communs optimisant différemment le métabolisme pour la croissance et la fécondité que pour la maintenance somatique et la longévité. »¹

En d'autres termes, Maklakov et Immler relèvent deux interprétations très différentes de la notion de « trade-off » : une interprétation *forte*, d'une part, qui est l'hypothèse d'une compétition directe entre deux traits caractéristiques de l'histoire de la vie d'un organisme (que sont la reproduction et la longévité) ; une interprétation *faible*, d'autre part, qui se réduit au constat qu'il existe des interactions entre ces deux caractéristiques, rendues possibles par l'existence de mécanismes moléculaires communs². Notons que le passage de l'une de ces interprétations à l'autre s'accompagne, ici encore, d'un changement d'échelle : on bascule ainsi d'une interprétation physiologique (qui s'appuie sur la théorie du « soma disponible » et l'idée d'une allocation d'énergie à l'échelle de l'organisme) à une explication à l'échelle génétique (moléculaire).

Mais la notion de « trade-off » n'est pas seulement un « concept flou » car conceptuellement imprécis, ou parce qu'associé à des significations multiples et variées ; elle est aussi une notion particulièrement difficile à illustrer et à étayer expérimentalement, à deux niveaux :

¹ Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016), *op.cit.*, p.R577

² Dans la suite de leur article, les auteurs privilégient l'interprétation *forte*, c'est-à-dire l'hypothèse d'une compétition directe entre reproduction et longévité pour des ressources et une quantité d'énergie limitées. Leur hypothèse est que cette compétition est médiée par l'entretien et la conservation des cellules de la lignée germinale : ainsi, une diminution de la quantité d'énergie allouée à cet entretien pourrait constituer le « coût manquant » pour permettre ensuite l'extension de la durée de vie.

D'une part, la mise au point de stratégies expérimentales *concrètes* pour prouver l'existence de « trade-offs » biologiques est souvent, en elle-même, délicate et problématique pour plusieurs raisons :

Premièrement, les conditions de vie en laboratoire, souvent très éloignées des conditions naturelles, sont souvent pointées du doigt : les animaux y sont nourris à volonté, soignés s'ils sont malades, protégés d'éventuels prédateurs et même de leurs semblables si nécessaire ; en outre, leur activité physique est souvent réduite. Comme le soulignent Flatt & Partridge, dans de telles conditions (celles d'un « environnement riche »), il est probable que les individus puissent plus facilement cumuler une fécondité et une durée de vie élevées malgré le coût associé à la reproduction :

« Des individus en bonne santé dans un environnement riche peuvent avoir une fécondité et une durée de vie élevées malgré le coût énergétique associé à la reproduction, qui ne sera révélé que par le biais d'une manipulation expérimentale. »¹

Pourtant, Lemaître et al. rappellent que la plupart des études visant à montrer l'existence de tels « trade-offs » ont été réalisées en laboratoire ; les résultats sont donc à interpréter avec précaution. Ils écrivent :

« Jusqu'à présent, la plupart des études établissant un lien entre la rapidité de la croissance et les performances à un âge avancé ont été réalisées dans des conditions de laboratoire. »²

Deuxièmement, la dimension temporelle peut elle aussi avoir une influence non négligeable sur l'interprétation des résultats ; elle est donc un paramètre essentiel à prendre en compte dans la mise au point de stratégies expérimentales.

En effet, il est très différent de vouloir (1) suivre un individu, ou une génération, sur un temps long, ou (2) comparer, au même instant, des groupes d'individus appartenant à des générations différentes. La seconde approche masque toute hétérogénéité interindividuelle et/ou intergénérationnelle : elle ne peut permettre que de révéler des « trade-offs » systématiques et caractéristiques de l'espèce *dans son ensemble*. Ainsi, la première approche est peut-être plus subtile : elle peut permettre, par exemple, d'évaluer l'efficacité de telle ou telle intervention, lorsque celle-ci est réalisée à différents stades de la vie. C'est l'idée que formulent Flatt et Partridge qui s'appuient sur un exemple :

« Par exemple, l'élimination des cellules sénescents, ou la restauration de la fonction des cellules souches, pourraient être bénéfiques à court terme ; à plus long terme cependant, elles pourraient conduire à l'épuisement des cellules souches et au dysfonctionnement des tissus. »³

¹ Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.8

² Lemaître, J. F., et al. (2015), *op.cit.*, p.2

³ Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.8

Dans l'ensemble, et pour ces deux raisons au moins, plusieurs auteurs parmi ceux que nous avons lus et analysés reconnaissent que l'existence de « trade-offs » biologiques associés au vieillissement reste souvent très théorique, sinon franchement hypothétique.

Pour Lemaître et al., la notion de « trade-off » s'appuie, sans ambiguïté, sur une théorie claire et bien formulé, celle du « soma disponible » ; mais les preuves expérimentales de dommages cellulaires ou moléculaires concrets qui seraient associés à une augmentation de la reproduction et/ou de la croissance restent encore à identifier. Ils constatent :

« Aucune des études, parmi celles que nous avons examinées, n'a quantifié simultanément l'accumulation de dommages moléculaires et cellulaires causés par une attribution préférentielle des ressources à la reproduction ou à la croissance, et les conséquences de cette accumulation de dommages sur la condition physique [= fitness]. »¹

Par ailleurs, la découverte de gènes directement impliqués dans de tels « trade-offs » semble aujourd'hui indispensable :

« [Ceci] apporterait un soutien à la théorie du soma disponible, et potentiellement à la théorie de la pléiotropie antagoniste, à condition que les gènes impliqués dans de tels compromis soient identifiés. »²

Plus généralement, les chercheurs peinent à s'accorder sur les mécanismes sous-jacents qui pourraient permettre de justifier, sans ambiguïté, l'existence de tels « trade-offs », comme le souligne par exemple A.J. Young :

« Ce modèle d'allocation des ressources s'est avéré utile d'un point de vue heuristique pour étudier l'évolution des histoires de vie. Cependant, pouvoir évaluer dans quelle mesure les contraintes évolutives réelles sont conformes aux hypothèses du modèle est actuellement loin d'être évident. Alors que des contraintes « absolues » de différents types façonnent clairement l'évolution des histoires de vie, la nature de ces contraintes et leur importance relative sont moins évidentes. [...] Le rôle que pourrait jouer le stress oxydatif est aujourd'hui l'une des principales préoccupations. [...] Cependant, l'incertitude quant au rôle central du stress oxydatif, associée à la possibilité que de multiples mécanismes de détérioration somatique soient susceptibles d'agir de concert, justifie de porter une attention continue aux rôles joués par d'autres voies. »³

¹ Lemaître, J. F., et al. (2015), *op.cit.*, p.6

² *Ibid.*, p.6

³ Young, A. J. (2018), *op.cit.*, p.2

D'autre part, même lorsqu'elles peuvent être réalisées, les résultats de telles expériences présentent à leur tour de nombreuses ambiguïtés :

Premièrement, l'obtention d'une preuve, concrète et incontestable, de l'existence d'un « trade-off » n'est pas systématique. Que celui-ci ne soit finalement pas observé, qu'il soit fragilisé par un ou plusieurs contre-exemples, ou encore que les résultats ne soient pas concluants, ou difficilement reproductibles, le résultat est le même : l'existence dudit « trade-off » reste une hypothèse et ne peut être affirmée avec certitude.

Deuxièmement, même lorsqu'ils existent, de tels « trade-offs » peuvent parfois (plus ou moins facilement) être brisés / découplés ; c'est d'ailleurs un aspect que les auteurs Flatt & Partridge mettent particulièrement en évidence, et qu'ils formulent à plusieurs reprises tout au long de leur article :

« *Les compromis [= trade-offs] impliquant la durée de vie peuvent être « brisés »* »¹

« *Les compromis énergétiques [= trade-offs] impliquant la durée de vie sont omniprésents mais peuvent être découplés* »²

« *Nous pouvons nous « libérer » des compromis énergétiques [= trade-offs] dans certaines circonstances.* »³

Or, si le « trade-off » supposé n'est que contingent, peut-on encore parler d'un réel compromis énergétique (associé à des contraintes que sont des limitations en termes de ressources) entre telle et telle caractéristiques ?

Troisièmement, il existe, la plupart du temps, une importante variation interindividuelle (intra-espèce donc) qu'il est impossible d'ignorer, mais difficile de prendre en compte si l'on espère formuler des résultats plus généraux : par exemple, certains individus peuvent être plus fertiles que la moyenne, et donc se reproduire davantage sans que cela ne paraisse affecter leur longévité. En d'autres termes, la dimension individuelle est souvent omniprésente ; elle empêche alors de se prononcer sur l'existence de « trade-offs » qui seraient spécifiques à l'espèce.

C'est ce que constatent Lemaître et al. lorsqu'ils écrivent :

« *Ceci suggère qu'une reproduction précoce pourrait ne refléter que la qualité d'un individu donné [= individual quality], ce qui empêcherait de révéler le compromis énergétique attendu.* »⁴

¹ “Trade-offs involving lifespan can be ‘broken’”. Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, abstract

² “Trade-offs with lifespan are pervasive but can be uncoupled”. *Ibid.*, p.7

³ “We can ‘shake off’ trade-offs in some circumstances”. *Ibid.*, p.9

⁴ Lemaître, J. F., et al. (2015), *op.cit.*, p.2

Quatrièmement, à ces variations interindividuelles s'ajoutent de multiples variations inter-espèces, comme celle que relèvent Lemaître et al. entre les résultats obtenus pour les mammifères et pour les oiseaux :

« La preuve au niveau statistique d'un compromis entre le début et la fin de la vie est moins probable chez les mammifères que chez les oiseaux. »¹

Or, une fois de plus, rappelons qu'il est caractéristique de la biologie de considérer le vieillissement comme un phénomène *universel* (i.e. parler *du* vieillissement, au-delà de toute distinction d'individus ou d'espèces), comme il est caractéristique de la biologie évolutionniste du vieillissement de vouloir justifier l'existence du processus de vieillissement en s'appuyant sur l'existence de « trade-offs » énergétiques qui seraient récurrents, sinon systématiques. Cependant, nous comprenons bien que les nombreuses incohérences, voire le constat de résultats contradictoires, d'une espèce à une autre, compliquent évidemment l'hypothèse 'un « trade-off » qui serait universel, systématique, absolu.

Enfin, cinquièmement, à cela viennent se superposer des variations inter-sexes parfois non négligeables, au sein d'une même espèce, qui compliquent encore davantage l'analyse et/ou l'interprétation des résultats. C'est encore un point que soulignent Lemaître et al. qui constatent :

« Ce compromis [= trade-off] est plus souvent observé chez les mâles que chez les femelles. »²
« Parmi les quelques études portant spécifiquement sur les mâles, presque toutes corroborent l'existence d'un compromis. »³

Si ces diverses ambiguïtés nous empêchent de formuler des conclusions trop générales, elles poussent également à s'interroger sur la pertinence de la notion même : à la lumière de ces différentes observations, ces « trade-offs » – ces compromis, ces équilibres biologiques – existent-ils réellement ? Ne sont-ils finalement que des hypothèses, des théories que vient (plus ou moins aisément) réfuter l'expérience ? Ou s'ils existent, à quelle échelle faut-il se placer pour les observer (de l'individu ? de l'espèce ? du vivant en général ?) ? Dans quelle mesure sont-ils réellement observables ?

À nouveau, nous pourrions nous attendre à ce que cette ambiguïté (qui se manifeste à plusieurs niveaux, de plusieurs façons) diminue l'intérêt de cette notion pour la recherche en biologie du vieillissement contemporaine. Or il est intéressant de constater que tel ne semble pas être le cas : si nous avons vu combien, par son caractère flou, la notion de « trade-off » n'en est que plus malléable, ici nous

¹ *Ibid.*, p.2

² *Ibid.*, p.5

³ *Ibid.*, p.5

constatons, par les difficultés à l'étayer expérimentalement, qu'elle est aussi une notion *féconde*, qui pousse les biologistes à adopter de nouveaux points de vue, à mettre au point de nouvelles stratégies expérimentales. Car *in fine*, le fait de ne pas être certain que ces « trade-offs » existent bel et bien ne semble pas poser problème : l'hypothèse de leur existence, qu'elle soit confirmée ou infirmée par l'expérience, qu'elle dépende de l'individu, de l'espèce, des conditions de vie, ou qu'elle soit une caractéristique partagée par l'ensemble des êtres vivants, constitue à elle seule un véritable programme de recherche.

Dit encore autrement (au risque de nous répéter), ce n'est pas tant *ce qu'elle veut dire* que son extrême *utilité* et sa potentielle *fécondité* qui font de la notion de « trade-off » une notion fondamentale de la biologie du vieillissement. Mais il y a autre chose, qui justifie encore davantage son importance : nous pensons que cette notion reflète (au moins autant qu'elle peut influencer) une certaine vision / perception du vieillissement – du point de vue des biologistes d'une part, et de celui de la société, d'autre part. C'est un point que nous allons développer dans le troisième et dernier temps de notre analyse, en exhibant quelques-unes des implications liées à l'utilisation de la notion de « trade-off » en biologie contemporaine du vieillissement.

Quelques implications liées à l'utilisation de la notion de « trade-off » en biologie contemporaine du vieillissement

Dans cette section donc, nous allons montrer que l'utilisation récurrente de la notion de « trade-off » en biologie contemporaine reflète, autant qu'elle entretient, une certaine vision ou compréhension du vieillissement. Celle-ci se manifeste à deux points de vue principalement : celui des biologistes et des théoriciens de la biologie d'une part (*i.e.* le vieillissement comme phénomène biologique unique et universel) ; celui de l'individu et de la société, d'autre part (*i.e.* le vieillissement comme expérience *vécue*, qu'elle soit individuelle ou collective).

Nous nous contenterons ici de formuler quelques éléments d'une réflexion que nous n'allons en réalité qu'amorcer. Un développement ultérieur nous sera nécessaire pour nous permettre d'évaluer, dans le détail, l'impact de ces « notions pivot » (considérées comme un ensemble) sur la perception et la compréhension du vieillissement par les biologistes et par la société¹.

¹ Nous reviendrons en effet ultérieurement sur ce point, pour montrer que l'ensemble de ces « notions pivot » reflètent une certaine compréhension du vieillissement. Voir *infra*, Partie II, section 2.8 ; voir aussi Partie III, section 1.4. Cependant, nous estimions que les implications associées à l'utilisation de la notion de « trade-off » méritaient ici un développement à part entière.

Sur le plan biologique, d'abord, il est certain que la notion de « trade-off » influence notre vision biologique de l'organisme d'une part, et notre compréhension du vivant en général, d'autre part.

Au niveau de l'organisme, la notion de « trade-off » peut contribuer, dans une certaine mesure, à entretenir la vision d'un organisme comme celle d'un système fermé : soit en considérant que celui-ci dispose, une fois pour toutes, d'une quantité d'énergie limitée (hypothèse *forte*), soit, plus raisonnablement, en postulant qu'il n'est capable d'extraire de son environnement qu'une quantité limitée de ressources, au fur et à mesure de son existence, qu'il peut alors allouer préférentiellement à tel ou tel processus cellulaire (hypothèse *faible*). Certains résultats expérimentaux récents, comme le constat que de tels « trade-offs » puissent (plus ou moins aisément) être brisés, viennent évidemment questionner de telles affirmations.

Du point de vue de l'espèce, nous pouvons également nous interroger sur l'existence d'un « trade-off » énergétique permanent entre le maintien de la lignée germinale (alors considérée comme « immortelle ») et la conservation, pour un temps limité, du « soma » (jetable, mortel). La notion de « trade-off » renvoie donc également à l'hypothèse d'un équilibre constant entre la survie de l'individu et la survie, ou la continuité, de l'espèce. En ce sens, elle fait partiellement écho aux philosophies de Nietzsche et de Bergson :

- Nietzsche, en effet, dès le premier paragraphe du livre premier du *Gai Savoir* (publié en 1882), énonce que tous les hommes sont tendus vers la même chose, à savoir : « faire ce qui est utile à la conservation de l'espèce humaine » ; à quoi il ajoute immédiatement que « rien n'est plus ancien, plus fort, plus inexorable, plus invincible que cet instinct »¹. Ainsi, pour Nietzsche, profondément ancrée en nous, nous partageons l'intime conviction que la continuité de l'espèce passe avant la survie de l'individu.
- Bergson, dans son *Évolution créatrice* (publié en 1907), décrit la vie comme un « élan vital », ininterrompu, « un courant qui va d'un germe à un germe », rendu possible la « continuité du plasma germinatif » ; l'organisme individuel n'est alors rien de plus qu'une « excroissance » dont la survie importe peu ; « l'essentiel est la continuité de progrès qui se poursuit indéfiniment » :

« [...] si le plasma germinatif n'est pas continu, il y a du moins continuité d'énergie génétique, cette énergie génétique ne se dépensant que quelques instants, juste le temps de donner l'impulsion à la vie embryonnaire, et se ressaisissant le plus tôt possible dans de nouveaux éléments sexuels où, encore une fois, elle attendra son heure. Envisagée de ce point de vue, la vie apparaît comme un courant qui va d'un germe à un germe par

¹ Nietzsche, F. (1882). *Le Gai Savoir*. Le livre de poche, 2012, p.93

l'intermédiaire d'un organisme développé. Tout se passe comme si l'organisme lui-même n'était qu'une excroissance, un bourgeon que fait saillir le germe ancien travaillant à se continuer dans un germe nouveau. L'essentiel est la continuité de progrès qui se poursuit indéfiniment, progrès invisible sur lequel chaque organisme visible chevauche pendant le court intervalle de temps qu'il lui est donné de vivre. »¹

L'hypothèse d'un équilibre entre continuité du « plasma germinatif » et la création d'une nouvelle « excroissance » (c'est-à-dire d'un nouvel organisme) est ici encore rendue possible par une vision « énergétique » du vivant : l'« énergie génétique » que décrit Bergson ne peut « se dépens[er] que quelques instants » pour ensuite « se ressais[ir] le plus tôt possible dans de nouveaux éléments sexuels ».

Enfin, à l'échelle du vivant en général, c'est le postulat fondamental de la biologie du vieillissement – *i.e.* la volonté de considérer *le* vieillissement comme un phénomène unique, universel, qui transcende toute distinction en termes d'individus ou d'espèces² – que l'on retrouve au cœur des préoccupations suscitées par la notion de « trade-off ». En effet, nous voyons bien que la recherche d'une caractéristique *unique* et *universelle* du vieillissement (ici, l'existence d'un ou plusieurs « trade-offs ») est mise à mal par de nombreux résultats expérimentaux (différences inter-espèces, inter-sexes ou interindividuelles, résultats contradictoires, « trade-offs » susceptibles d'être brisés, etc.).

Paradoxalement, au lieu de le renforcer, les recherches suscitées par l'utilisation récurrente de la notion de « trade-off » pourraient permettre de remettre en question jusqu'à l'un des principaux fondements de la biologie contemporaine du vieillissement : celui de la croyance au caractère *universel*, au moins dans une certaine mesure, *du* phénomène (unique) de vieillissement.

Sur le plan individuel / sociétal (*i.e.* celui du vieillissement comme expérience *vécue*), il semble également clair que la notion de « trade-off » révèle, au moins partiellement, l'existence d'échanges et d'interactions entre vieillissement biologique et vieillissement vécu.

En un premier sens, notre *perception* du vieillissement, aussi bien individuelle que collective, influence très certainement la formulation des théories scientifiques et la mise au point de stratégies expérimentales.

C'est aussi probablement ce qui explique, outre les raisons précédemment évoquées, cette difficulté récurrente à mettre au point des stratégies expérimentales permettant d'étayer l'hypothèse de l'existence

¹ Bergson H. (1941) *L'évolution créatrice*. Paris : PUF, 2018. Ici p.27

² Nous reviendrons également sur ce point, voir *infra*, Partie III, section 1.3

d'un ou plusieurs « trade-offs » associés au vieillissement. Peut-être qu'en réalité, celle-ci ne reflète finalement que notre perception, intuitive et individuelle, d'un phénomène biologique que nous ne comprenons pas complètement : puisque nous *percevons* le vieillissement comme associé à un déclin, une diminution progressive des « forces vitales », une perte d'énergie avec le temps (mais de quelle énergie s'agit-il ?), nous *interprétons* ensuite toute notre existence comme celle d'un équilibre à trouver entre une nécessaire dépense d'énergie (qui doit rester raisonnable) et la conservation de nos « forces vitales » sur le long terme, pour garantir le bon fonctionnement de notre organisme, le plus longtemps possible. Nous en déduisons alors l'existence de compromis – de « trade-offs » – biologiques, que nous essayons *a posteriori* de mettre en évidence.

Comment être certains, cependant, qu'une telle vision soit davantage qu'une simple interprétation issue de notre perception du vieillissement ? Comment nous assurer qu'elle soit en accord avec le fonctionnement réel d'un organisme vivant ? D'où nous vient cette conviction que nous ne disposerions que d'une quantité d'énergie limitée, sinon de l'expérience que nous avons de notre vieillissement, ou de celui de nos proches ? Doit-on considérer la notion de « trade-off » comme une forme d'anthropocentrisme ?

Il est vrai que certains biologistes eux-mêmes n'hésitent pas à s'appuyer sur tels ou tels résultats expérimentaux pour nous inciter à faire de tels compromis. Plusieurs d'entre eux, dont Thomas Flatt et Linda Partridge, considèrent par exemple qu'il y aurait une forme d'équilibre (de « trade-off ») à trouver entre notre style de vie actuel (une nourriture riche immédiatement disponible en abondance, un faible besoin d'exercice physique, mais très peu de risques de mortalité extrinsèques) et celui de nos ancêtres. Selon ces auteurs, un retour partiel à des conditions de vie en apparence plus difficiles (par le biais d'une diminution de l'apport calorique et d'une augmentation de l'activité physique, notamment) permettrait de diminuer le nombre de maladies du métabolisme (diabète, etc.) et le nombre de décès liés à des pathologies cardio-vasculaires, et ainsi d'augmenter notre espérance de vie.¹

Poussés à l'extrême, il nous semble que de tels discours pourraient entraîner une remise véritable en cause de notre mode de vie, en partie sous-tendue par cette fameuse notion de « trade-off », ici comprise dans un sens encore légèrement différent.

En résumé, nous avons donc, dans un premier temps, montré que la notion de « trade-off » est bien une notion récurrente de la biologie contemporaine, et une notion fondamentale de la biologie du vieillissement actuelle ; nous avons également souligné que l'idée sous-jacente, sur laquelle elle s'appuie et à laquelle elle renvoie, n'est cependant pas complètement nouvelle.

¹ Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.1

Dans un second temps, nous avons mis en lumière l'existence d'un paradoxe : si la notion de « trade-off » s'inscrit dans un cadre théorique qui semble bien défini, principalement constitué par les théories dites « de la pléiotropie antagoniste » et « du soma disponible », développées respectivement par G. Williams et T. Kirkwood, en réalité :

- (1) elle est une notion essentiellement « floue », imprécise et mal définie, car elle recouvre des phénomènes variés, observables à des échelles diverses et avec des temporalités parfois très différentes ;
- (2) les chercheurs peinent à mettre en place des stratégies expérimentales permettant de prouver avec certitude l'existence de « trade-offs » biologiques associés au vieillissement ; en outre, même lorsqu'ils y parviennent, les résultats sont souvent ambigus.

Nous pensons cependant avoir suffisamment souligné que cette ambiguïté n'était pas un obstacle à l'utilisation de cette notion en biologie du vieillissement, et qu'elle contribuait, au contraire, à en faire une notion *féconde, utile et opérationnelle* – c'est-à-dire, par définition, une « notion pivot ».

Enfin, nous avons montré que l'utilisation de la notion de « trade-off », en biologie, pouvait avoir de nombreuses implications conceptuelles et normatives ; en particulier, que cette notion reflétait (au moins autant qu'elle contribuait à entretenir) une certaine vision du vieillissement, du point de vue des biologistes d'une part, et de celui de l'individu et de la société d'autre part. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

2.8 « Notions pivot » : qu'en dire ? qu'en faire ?

Il nous faut à présent prendre à nouveau un peu de recul pour formuler une conclusion générale quant à cet éventail de « notions pivot » que nous avons identifiées ; c'est ce que nous tâcherons de faire dans cette section. Nous aurons également pour objectif de répondre à la dernière des trois questions soulevées au tout début de cette partie : pourquoi de telles notions, pourtant ambiguës et/ou mal définies, sont-elles utilisées en biologie du vieillissement ? En d'autres termes : quelle est leur utilité ? Quel est leur intérêt ? Pourquoi sont-elles particulièrement pertinentes ? Pour répondre à ces interrogations, nous nous tournerons à nouveau vers la philosophie de Bergson.

Par ailleurs, nous nous demanderons si de telles notions peuvent être considérées comme caractéristiques de la biologie du vieillissement, ou s'il en existe de similaires dans d'autres domaines – le cas échéant, il serait intéressant de savoir si l'objet d'étude de tels domaines est également le phénomène de vieillissement (ou si au contraire il ne l'est pas).

Dans un premier temps, revenons une dernière fois sur la nature de ces « notions pivot » : que faut-il en retenir ?

Nous avons vu que ces notions ont toutes en commun d'être à la fois (1) floues, mal définies et/ou ambiguës, d'une part, mais aussi (2) utiles, fécondes, efficaces, opérationnelles, d'autre part. L'analyse successive de chacune de ces notions nous aura permis d'explorer et d'explicitier ces deux aspects. Aussi, nous pouvons plus généralement nous interroger : pourquoi (1) ? C'est-à-dire : pourquoi (ou en quoi) de telles notions sont-elles généralement floues, mal définies, ou ambiguës ? Et pourquoi (2) ? Pourquoi (en quoi) sont-elles, toutes, particulièrement utiles, fécondes, efficaces et opérationnelles ?

À la question « Pourquoi (1) ? », les réponses sont multiples ; elles peuvent aussi dépendre de la « notion pivot » considérée.

La plupart de ces « notions pivot » peuvent être considérées comme « floues » ou ambiguës parce qu'elles recouvrent plusieurs sens, qu'elles possèdent plusieurs significations. Par exemple, nous avons vu que la notion d'« usure » pouvait alternativement : (i) s'opposer à l'idée d'un vieillissement qui serait « programmé » ; (ii) renvoyer à une forme d'épuisement, d'amenuisement, de diminution des performances ; ou encore (iii) illustrer le simple passage du temps par le truchement de l'image (ou de la métaphore) d'un objet que le temps « use ». De même, nous avons montré que la notion de « vieillissement intrinsèque » pouvait renvoyer alternativement : (i) à la composante génétique du vieillissement (par opposition au vieillissement dit « extrinsèque ») ; (ii) à une évolution « saine » de l'organisme vieillissant (par opposition aux pathologies liées à l'âge) ; ou encore (iii) à une catégorie « pratique » regroupant tout symptôme inexplicé mais vraisemblablement lié à l'âge (par opposition à tout symptôme connu, identifié, explicé). Enfin, c'est aussi pour cette raison que nous avons choisi de conserver le terme anglais « trade-off », qui gardait la possibilité d'une multiplicité de traductions (compromis, arbitrage, équilibre, etc.), susceptible de rendre compte d'une grande variété de significations – et donc d'usages – du même terme.

Plus concrètement, nous avons vu que certaines de ces « notions pivot » permettent de renvoyer simultanément à plusieurs phénomènes : c'est le cas de la notion d'« erreur » qui peut désigner aussi bien des erreurs de réplication que des erreurs de réparation de l'ADN, mais aussi des erreurs liées à une trop lente réparation de ce même ADN.

Parfois aussi, de telles notions sont associées à plusieurs échelles d'étude (moléculaire, cellulaire, tissulaire, organique, populationnelle) d'un seul et unique phénomène – c'est le cas de la notion de « trade-off » qui reste pertinente aussi bien au niveau physiologique (l'exemple le plus emblématique étant l'hypothèse d'un compromis entre reproduction et longévité), qu'à l'échelle génétique et moléculaire (avec, par exemple, le phénomène de stress oxydant), et jusqu'au niveau collectif (c'est-à-dire à l'échelle de populations d'individus).

Enfin, le caractère « flou » ou ambigu de ces notions peut aussi être associé à d'autres aspects, tels que leur caractère métaphorique (nous avons déjà évoqué l'exemple de la notion d'usure), ou leur utilisation simultanée dans d'autres domaines connexes et/ou dans le langage ordinaire qui peut être source de confusion.

Si nous voulons répondre à la question : « Pourquoi (2) ? » – c'est-à-dire : pourquoi (en quoi) de telles notions sont-elles particulièrement utiles, fécondes, efficaces et opérationnelles ? – nous pouvons aisément constater qu'il suffit de (ré)invoquer un à un tous les arguments précédents. En d'autres termes, les réponses aux questions « Pourquoi (1) ? » et « Pourquoi (2) ? » se recourent, et même se superposent. En d'autres termes, c'est parce que ces notions sont floues, ambiguës, mal définies qu'elles sont aussi fécondes, efficaces, utiles et opérationnelles. Par exemple, c'est parce qu'elles possèdent simultanément plusieurs significations, ou parce qu'elles peuvent être utilisées à plusieurs échelles d'étude (génétique, moléculaire, cellulaire, organique, etc.), qu'elles permettent d'offrir plusieurs perspectives sur un même phénomène.

Pour certaines d'entre elles, c'est parce qu'elles sont issues de disciplines connexes, sinon du langage ordinaire, qu'elles permettent d'interagir facilement avec d'autres domaines. Par exemple, nous avons vu que la notion de fragilité était empruntée à la gériatrie, un domaine dans lequel elle circule depuis les années 1980 (surtout, plus largement, depuis les années 1990) ; nous avons ensuite montré combien, aujourd'hui, les biologistes s'inspirent des définitions et des méthodes de mesure de la fragilité gériatrique pour construire la définition et circonscrire l'usage et la pertinence de la notion de « fragilité » dans le domaine de la biologie.

Enfin c'est grâce à leur dimension métaphorique (plus ou moins prononcée) que ces « notions pivot » présentent une telle richesse et qu'elles peuvent être manipulées, (ré)interprétées, (re)façonnées par les spécialistes du domaine pour *dire* ou *transmettre* quelque chose de leur compréhension du phénomène de vieillissement.

Aussi, rappelons enfin que, ne trouvant pas de qualificatif préexistant qui nous aurait semblé parfaitement adapté, nous avons choisi de qualifier ces notions de « notions pivot » pour rendre compte simultanément (i) du fait qu'il s'agisse de notions souvent opérationnelles à la frontière entre plusieurs domaines (en référence au poste de « pivot » dans une équipe de handball) ; (ii) de leur capacité à offrir plusieurs perspectives sur un unique objet d'étude (permettant ainsi, en un sens, de « pivoter » autour de lui) ; et enfin (iii) de leur efficacité, permettant de les comparer à des « outils », utiles et efficaces pour agir concrètement sur le réel.

Revenons à présent à la dernière des trois questions soulevées au début de cette partie : pourquoi de telles notions (certes fécondes, mais souvent si mal définies et d'aspect si peu scientifique) sont-elles

utilisées dans ce domaine ? Pourquoi la biologie du vieillissement ne repose-t-elle pas avant tout sur de véritables « concepts » scientifiques, rigoureusement définis et aux usages clairement identifiés ?

La réponse la plus évidente est peut-être de rappeler qu'il s'agit d'un domaine récent, vraisemblablement toujours en cours de constitution – et donc, d'un domaine encore en train de définir, d'évaluer, et de circonscrire son objet d'étude. Cependant, cet argument ne nous semble pas suffisant pour répondre à notre interrogation de façon convaincante.

Rappelons que dans son article de 1992¹, et contrairement à la position défendue par L. Fleck, Ilana Löwy refuse de considérer le caractère « flou » de certains concepts comme une caractéristique temporaire, une propriété qu'il serait indispensable de parvenir à dépasser pour permettre « la cristallisation de concepts scientifiques bien définis »² ; de même, nous pensons que les « notions pivot » de la biologie du vieillissement ne doivent pas être considérées comme des moyens de communication et d'élaboration de la connaissance *par défaut*, c'est-à-dire que les scientifiques utiliseraient *faute de mieux*. Au contraire, elles sont pour nous des éléments essentiels à la biologie du vieillissement parce qu'elles nourrissent, enrichissent et dynamisent la recherche dans ce domaine.

Aussi, pour répondre à cette troisième question³, nous proposons de nous tourner à nouveau vers la philosophie d'Henri Bergson.

Précisons un point cependant : nous avons déjà investi la philosophie de Bergson au moment où nous envisagions de qualifier notre éventail de notions de simples « images »⁴. Nous avons alors montré que la notion d'« image » était insuffisante pour rendre compte de la richesse et des caractéristiques les plus importantes de telles « notions » (en particulier, de leur caractère « flou » et ambigu).

Même si, dans les paragraphes qui vont suivre, nous serons à nouveau amenés à considérer le rôle de l'« image » tel que l'envisage Bergson, comprenons bien qu'il ne s'agit pas ici d'effectuer une sorte de « retour en arrière ». En effet, nous restons absolument persuadés que la notion d'« image » est bel et bien insuffisante pour qualifier notre éventail de notions et qu'il vaut mieux parler de « notions pivot » – à défaut de pouvoir proposer un autre qualificatif. Dans ce nouveau temps de notre réflexion, il ne s'agit d'ailleurs plus de *qualifier* ces notions (et certainement pas de les qualifier d'« images ») mais plutôt de comprendre et de *justifier* leur utilisation dans ce domaine. Or, nous allons voir que la manière dont Bergson conçoit l'utilisation d'images dans et par les sciences permet de mieux comprendre l'utilisation de notre éventail de « notions pivot » en biologie du vieillissement.

¹ Löwy, I. (1992), *op. cit.*

² *Ibid.*, p.373

³ *i.e.* Pourquoi de telles notions sont-elles utilisées dans ce domaine ?

⁴ Voir *supra*, Partie II, section 2.1.2

Revenons donc momentanément à la conception bergsonienne de l'image.

Dans une conférence faite au Congrès de philosophie de Bologne le 10 avril 1911, et intitulée « L'intuition philosophique », Bergson formule la proposition suivante :

« *Nous n'avons que deux moyens d'expression, le concept et l'image. C'est en concepts que le système se développe ; c'est en une image qu'il se resserre quand on le repousse vers l'intuition d'où il descend [...]* »¹

Or, pour Bergson, la science fait avant tout usage de *concepts* (et non d'images) et repose essentiellement sur l'intelligence – c'est-à-dire qu'elle *analyse*, qu'elle fragmente son objet d'étude en autant de perspectives, de points de vue ou de considérations que nécessaire, pour se donner ensuite les moyens d'agir sur celui-ci.²

Nous pouvons cependant nous interroger : tous les phénomènes étudiés par la science sont-ils analysables par les moyens dont l'intelligence dispose ? Sont-ils tous compréhensibles en termes de *concepts* ? En réalité, peut-être existe-t-il certains phénomènes que tous les concepts du monde ne suffiront jamais à cerner complètement – le vieillissement serait l'un d'entre eux. Ici, nous reprenons les propos du philosophe et sinologue français François Jullien qui, loin d'être un spécialiste du vieillissement, semble pourtant trouver les mots pour pointer une difficulté que nous sommes nombreux à percevoir, sans nécessairement parvenir à la formuler. Pour Jullien, donc :

« *Vieillir, on le sait, ne se laisse pas décomposer en traits ou qualités, séparables mais accolés les uns aux autres, dont la totalité ferait le vieillissement : je peux passer en revue autant d'aspects divers que je veux (les yeux, le teint, la peau, la vue, ...), si longue que soit l'énumération, elle ne pourra encore rien saisir – ou si superficiellement – de la transition qui opère.* »³

Mais si un phénomène comme le vieillissement ne peut être expliqué uniquement en termes de concepts, s'il ne peut être appréhendé en passant exclusivement par le biais de l'intelligence, que pouvons-nous faire ? Comment l'étudier, le comprendre, ou même simplement l'appréhender ? Pour Bergson, l'étude d'un tel phénomène relève alors davantage de la *métaphysique* ; et c'est vers *l'intuition* que nous avons du phénomène qu'il nous faut désormais nous tourner.

¹ Bergson H. (1934) *La pensée et le mouvant*, Paris : PUF « Quadrige », p.131-132

² C'est un point important : pour Bergson, la science fait avant tout usage de *concepts* et repose essentiellement sur *l'intelligence*. Il suggère donc de s'appuyer sur *l'intuition* pour étudier un autre type d'objets, relevant de la métaphysique. Nous verrons cependant que *l'intuition* et le recours aux *images* peuvent également aider à appréhender certains phénomènes étudiés en science (en l'occurrence en biologie) qui semblent irréductibles aux concepts utilisés par *l'intelligence*. C'est ce que nous allons développer ici.

³ Jullien, F. (2009). *Les transformations silencieuses*. Grasset, p.57

Or, dans la deuxième partie de l'*Introduction* à son dernier ouvrage, *La pensée et le Mouvant*, publié en 1934, Bergson souligne que, pour communiquer à autrui l'intuition que nous avons d'un phénomène (et non sa compréhension analytique, intelligente et intelligible à laquelle nous accédons par l'intelligence), à la fois concepts et images sont indispensables :

*« L'intuition [...] est plus qu'idée ; elle devra toutefois, pour se transmettre, chevaucher sur des idées. Du moins s'adressera-t-elle de préférence aux idées les plus concrètes, qu'entoure encore une frange d'images. Comparaisons et métaphores suggéreront ici ce qu'on n'arrivera pas à exprimer. Ce ne sera pas un détour ; on ne fera qu'aller droit au but. »*¹

À plusieurs reprises déjà, nous avons souligné le caractère (plus ou moins) métaphorique des « notions pivot » de la biologie du vieillissement – en particulier des notions d'« usure », de « maladaptation » ou d'« erreur ». Ainsi, comme pour les « comparaisons et métaphores » évoquées par Bergson, il est vraisemblable que l'une des forces de ces « notions pivot » soit de réussir à *suggérer* ce que concepts et raisonnements ne parviennent pas à exprimer clairement. Mais comme pour les « images » évoquées par Bergson, il ne s'agit pas de contourner le problème (problème qui est ici d'appréhender le phénomène de vieillissement dans toute sa complexité), mais au contraire de s'y plonger. En un sens, nous retrouvons ici la conception poétique de l'image proposée par Gaston Bachelard² : il s'agit d'« être présent à l'image dans la minute de l'image »³, ou, comme le formule François Ide, de « s'abandonner à [notre] expérience première, pure et naïve »⁴ du phénomène.

Par ailleurs, la philosophie de Bergson permet également de comprendre pourquoi *une* image, et donc (par analogie) pourquoi une *unique* « notion pivot » ne suffit pas à appréhender un phénomène tel que le vieillissement dans toute sa richesse et toute sa complexité. Pour Bergson en effet, seul le recours à une multiplicité d'images, « aussi disparates que possible », pourrait permettre d'approcher l'intuition du phénomène que l'on cherche à saisir.

Bergson illustre cet argument avec l'exemple de la durée, mais il nous semble que le phénomène de vieillissement constitue un exemple tout aussi pertinent. Ainsi, dans un essai intitulé « Introduction à la Métaphysique », initialement paru en 1903 et repris ensuite dans *La Pensée et le Mouvant*, il écrit :

« Nulle image ne remplacera l'intuition de la durée, mais beaucoup d'images diverses, empruntées à des ordres de choses très différents, pourront, par la convergence de leur action, diriger la conscience sur le point précis où il y a une certaine intuition à saisir. En choisissant les images aussi disparates que possible, on empêchera l'une quelconque d'entre elles d'usurper la place de l'intuition qu'elle est chargée d'appeler, puisqu'elle serait alors chassée

¹ Bergson H. (1934), *op.cit.*, p.42 (nous soulignons)

² Voir *supra*.

³ Bachelard, G. (1957), *op.cit.*, p.1

⁴ Ide, F. (2008), *op.cit.*, p.260

tout de suite par ses rivales. En faisant qu'elles exigent toutes de notre esprit, malgré leurs différences d'aspect, la même espèce d'attention et, en quelque sorte, le même degré de tension, on accoutumera peu à peu la conscience à une disposition toute particulière et bien déterminée, celle précisément qu'elle devra adopter pour s'apparaître à elle-même sans voile. »¹

Multiplions les images, donc. Mais prenons garde : notre objectif ici n'est pas de reprendre intégralement la conception de l'image développée par Bergson pour comprendre le rôle des « notions pivot » en biologie du vieillissement (cela reviendrait à comparer nos « notions pivot » à de simples « images » au sens où l'entend Bergson, ce qui est contraire à ce que nous avons annoncé). Plus modestement, il s'agit de nous inspirer de la conception bergsonienne de l'image pour comprendre pourquoi de telles « notions pivot » sont utiles et utilisées en biologie du vieillissement.

À ce stade de notre réflexion, rappelons que, pour Bergson, nous avons en réalité « deux moyens d'expression, le concept et l'image »². Nous venons d'explicitier l'intérêt de la conception bergsonienne de l'image pour notre analyse. Revenons à présent aux concepts et au rôle que leur confère Bergson pour exprimer l'« intuition » que nous avons d'un phénomène.

En effet, en s'appuyant toujours sur l'exemple de la durée, Bergson réfléchit également à ce que produit le recours à une multiplicité de concepts autour de cette « intuition » que nous avons de la durée :

« [...] C'est ainsi que nous croirons former une représentation fidèle de la durée en alignant les concepts d'unité, de multiplicité, de continuité, de divisibilité finie ou infinie, etc. Là est précisément l'illusion. Là est aussi le danger. Autant les idées abstraites peuvent rendre service à l'analyse, c'est-à-dire à une étude scientifique de l'objet dans ses relations avec tous les autres, autant elles sont incapables de remplacer l'intuition, c'est-à-dire l'investigation métaphysique de l'objet dans ce qu'il a d'essentiel et de propre. D'un côté, en effet, ces concepts mis bout à bout ne nous donneront jamais qu'une recombinaison artificielle de l'objet dont ils ne peuvent que symboliser certains aspects généraux et en quelque sorte impersonnels : c'est donc en vain qu'on croirait, avec eux, saisir une réalité dont ils se bornent à nous présenter l'ombre. Mais d'autre part, à côté de l'illusion, il y a aussi un très grave danger. Car le concept généralise en même temps qu'il abstrait. Le concept ne peut symboliser une propriété spéciale qu'en la rendant commune à une infinité de choses. Il la déforme donc toujours plus ou moins par l'extension qu'il lui donne. Replacée dans l'objet métaphysique qui la possède, une propriété coïncide avec lui, se moule au moins sur lui, adopte les mêmes contours. Extrait de l'objet métaphysique et représentée en un concept, elle s'élargit indéfiniment, elle dépasse

¹ Bergson H. (1934), *op.cit.*, p.185 (nous soulignons)

² Bergson H. (1934), *op.cit.*, p.131-132

l'objet puisqu'elle doit désormais le contenir avec d'autres. Les divers concepts que nous formons des propriétés d'une chose dessinent donc autour d'elle autant de cercles beaucoup plus larges, dont aucun ne s'applique sur elle exactement. »¹

Cette longue citation nous permet de formuler au moins deux remarques :

Premièrement, pour Bergson, il est clair que tous les concepts du monde, même mis bout à bout, ne remplaceront pas l'intuition, c'est-à-dire « l'investigation métaphysique de l'objet dans ce qu'il a d'essentiel et de propre ». Ainsi, « c'est [...] en vain qu'on croirait, avec eux, saisir une réalité dont ils se bornent à nous présenter l'ombre ». L'objectif ici n'est donc pas de renoncer à l'importance des images et au rôle central de l'intuition, mais de comprendre comment et dans quelle mesure le recours aux concepts peut également être fructueux.

Deuxièmement, dans ce passage de *La Pensée et le Mouvant*, chaque concept semble pouvoir être associé à une propriété de l'objet d'étude. Or, Bergson distingue deux situations : d'une part, lorsqu'elle est « replacée dans l'objet métaphysique qui la possède, une propriété coïncide avec lui, se moule au moins sur lui, adopte les mêmes contours » ; d'autre part, lorsqu'elle est « extraite de l'objet métaphysique et représentée en un concept, elle s'élargit indéfiniment, elle dépasse l'objet puisqu'elle doit désormais le contenir avec d'autres ».

Ce passage nous paraît essentiel pour comprendre le rôle et l'utilisation des « notions pivot » en biologie du vieillissement : lorsqu'elles sont employées dans le cadre du vieillissement (*i.e.* de la compréhension, de l'analyse du phénomène), elles « coïncid[ent] avec lui », c'est-à-dire qu'elles y adhèrent, qu'elles reflètent parfaitement *un* aspect ou *une* propriété du phénomène. En revanche, lorsqu'elles sont « extraites » du phénomène, c'est-à-dire lorsqu'on les considère indépendamment du cadre de la biologie du vieillissement, elles peuvent être (et sont) élargies à d'autres réalités.

Bergson propose alors de considérer « les divers concepts que nous formons des propriétés d'une chose » comme autant de « cercles beaucoup plus larges, dont aucun ne s'applique exactement sur elle » : ainsi, chacun de ces concepts, chacune de ces propriétés permet d'éclairer (de coïncider avec) un ou plusieurs aspect(s) de la « chose » considérée. Dans une certaine mesure, nous pensons qu'il en va de même pour les « notions pivot » de la biologie du vieillissement : chacune de ces notions offre une perspective, propose un point de vue sur le phénomène de vieillissement ; mais chacune d'entre elles est aussi parfaitement insuffisante. Et c'est uniquement à la jonction, au point de contact entre toutes ces notions que nous pouvons saisir l'intuition de ce qu'est le vieillissement.

¹ *Ibid.*, p.186-187

Voici donc pourquoi de telles notions sont utiles et utilisées en biologie du vieillissement – et pourquoi, à notre avis, elles continueront de l’être. Usure, erreur, maladaptation, *trade-off*, fragilité, vieillissement intrinsèque : chacune d’entre elles éclaire un aspect du phénomène, en propose une perspective ; chacune d’entre elles est aussi un outil pour considérer le vieillissement, pour l’appréhender du mieux possible dans toute sa richesse et toute sa complexité. Mais ce n’est que toutes ensemble, par leur multiplicité et leur diversité – et parce que, toutes ensemble, elles combinent tous ces aspects, toutes ces perspectives – que ces « notions pivot » permettent, lorsqu’on les associe, de ressaisir l’intuition que nous avons du phénomène.

Avant de conclure, il nous reste à considérer une dernière interrogation : l’utilisation de telles notions est-elle caractéristique de la biologie du vieillissement ? Ou bien existe-t-il des notions similaires dans d’autres disciplines scientifiques ?

Le périmètre de nos recherches ne nous permet malheureusement pas de répondre à cette question avec certitude. Peut-être de telles notions sont-elles véritablement caractéristiques du domaine, mais ce n’est pas certain. Tout au plus pouvons-nous dire que l’usage de telles notions nous semble caractéristique d’un domaine qui s’intéresse à un phénomène aussi complexe et aussi difficile à appréhender que le vieillissement d’un organisme vivant. Ainsi, nous pensons pouvoir identifier des notions similaires en gérontologie et en gériatrie – par exemple : « décompensation », « déprise », « fragilité », ou encore « glissement ». Une analyse plus approfondie de ces notions, et du domaine duquel elles sont issues, nous paraît cependant indispensable avant de pouvoir conclure.

Plus encore, si l’on s’éloigne du champ des disciplines scientifiques qui s’intéressent au vieillissement, de telles notions sont-elles encore utiles et utilisées ? Même s’il est évident qu’elle dépasse notre domaine de compétences, il nous semble que la question mérite d’être posée. Pour ne citer qu’un exemple, il ne nous paraît pas invraisemblable qu’en psychologie et/ou en psychiatrie, des notions similaires puissent être utilisées pour appréhender quelque chose d’aussi complexe que le fonctionnement de l’esprit humain.

Partie III : Mise en perspective critique de la biologie contemporaine du vieillissement

Introduction

D'une manière générale, cette troisième partie devrait permettre de nous éloigner des préoccupations formulées dans les deux parties précédentes. En effet, son objectif est de proposer une « critique » de la biologie contemporaine du vieillissement – cette branche de la biologie que nous avons présentée et analysée dans les parties précédentes. Dans l'ensemble de cette partie, il ne s'agira pas de *redire* ce qui a déjà été dit mais plutôt d'essayer de prendre du recul, d'adopter une position « en retrait » pour considérer la biologie contemporaine du vieillissement dans son ensemble, et surtout comme un tout (ce qui, nous le verrons, n'a rien d'évident).

Puisque l'idée centrale est d'adopter une démarche « critique », nous devons, avant toute autre chose, définir et circonscrire l'utilisation de cette notion.

Dans le *Vocabulaire technique et critique de la philosophie* d'André Lalande, la notion de « critique » est associée à deux définitions distinctes¹. Selon une première définition (définition A), la critique consiste en l'« examen d'un principe ou d'un fait, en vue de porter à son sujet un jugement d'appréciation ». Lalande fait ici explicitement référence à Kant, qui définit la critique comme « un libre et public examen »². En ce sens :

« On appelle [...] esprit critique celui qui n'accepte aucune assertion sans s'interroger d'abord sur la valeur de cette assertion, soit au point de vue de son contenu (critique interne), soit au point de vue de son origine (critique externe). »³

De la conception kantienne de la « critique », Alexis Philonenko, dans une note de bas de page de la *Critique de la Faculté de juger*, propose la description suivante : selon lui, Kant distingue deux manières de juger. D'une part, il y a « la manière de juger dogmatique », et d'autre part, « la manière de juger critique ». Or :

« Assez curieusement, la procédure dogmatique est rapportée au jugement déterminant, tandis que la procédure critique est attribuée à l'usage pragmatique de la raison. »⁴

¹ Lalande, A. (1960). *Vocabulaire technique et critique de la philosophie : Revu par MM. les membres et correspondants de la Société française de philosophie et publié*. Presses universitaires de France. Article « critique », p.196-197

² En allemand : *eine freie und öffentliche Prüfung*

³ *Ibid.*, p.197

⁴ Kant, I. (1993). *Critique de la faculté de juger*. Paris : Vrin. Ici, p.328, note de bas de page n°1 (nous soulignons)

C'est bien en ce sens, c'est-à-dire par un « usage pragmatique de [notre] raison » (mais toujours à la lumière des connaissances que nous avons accumulées depuis le début de ce travail) que nous proposons d'entreprendre notre démarche « critique ».

L'idée sera donc bien de formuler un « jugement d'appréciation », c'est-à-dire d'adopter une position de « spectateur » - figure impartiale et désintéressée que dépeint Kant, et qu'Hannah Arendt reprendra ensuite à son compte¹ – afin de jeter un « regard rétrospectif » sur cette biologie du vieillissement *en cours de constitution* (c'est-à-dire : déjà partiellement constituée²) pour tâcher de lui donner un sens, une signification.

Par ailleurs, à quelques rares exceptions près (par exemple au sujet de l'éventuel réinvestissement de « vieilles idées pré-scientifiques »), notre propos se focalisera sur le *contenu* de la biologie du vieillissement (ses hypothèses, ses théories, ses notions) et relèvera donc davantage de la « critique interne ».

Au XXème siècle, outre Arendt, la conception kantienne de la « critique » est également reprise par Michel Foucault, en France, et notamment dans une conférence prononcée devant la Société française de philosophie en 1978, intitulée « Qu'est-ce que la critique ? ». À partir du célèbre article de Kant sur l'*Aufklärung* de 1784, auquel Arendt fait également référence, Foucault élabore sa propre définition de la « critique ».

Il existe selon Foucault diverses acceptations de la notion de « critique » : celui-ci distingue en effet la « haute entreprise kantienne » appelée critique, de ces « petites activités polémico-professionnelles qui portent [également] le nom de critique »³. Par ailleurs, la critique est toujours critique *de* quelque chose (une pratique, un discours, une institution), qui est extérieure à elle-même. Ainsi, elle « semble vouée par nature, par fonction [...] à la dispersion, à la dépendance, à la pure hétéronomie »⁴. Selon Foucault :

« Elle [c'est-à-dire la critique] est un regard sur un domaine où elle veut bien faire la police et où elle n'est pas capable de faire la loi »⁵

D'inspiration kantienne, la conception foucauldienne de la « critique » consiste notamment à s'interroger sur les « limites de nos moyens les plus sûrs d'accéder à la connaissance »⁶. Une telle « critique » est

¹ Arendt, H. (1991) *Juger. Sur la philosophie politique de Kant*, suivi de deux essais interprétatifs de Ronald Beiner et Myriam Revault d'Allonnes, traduit de l'anglais par Myriam Revault d'Allonnes. Paris : Éditions du Seuil.

² Ce qui justifie la possibilité d'un regard rétrospectif.

³ Foucault, M. (1978). *Qu'est-ce que la critique ?* Traduction de Lorenzini, D., & Fruchaud, H. P. Paris : Vrin. 2015. Ici, p.34

⁴ *Ibid.*, p.34

⁵ *Ibid.*, p.34

⁶ Nous reprenons ici quelques éléments de l'analyse que propose Judith Butler du texte de Foucault. Voir Butler, J., Briane, C. & Granjon, M. (2005). 1 - Qu'est-ce que la critique : Essai sur la vertu selon Foucault. Dans : Marie-Christine Granjon éd., *Penser avec Michel Foucault: Théorie critique et pratiques politiques* (pp. 73-104). Paris : Karthala.

donc susceptible de remettre en question les « modes établis de connaissance et d'agencement du monde »¹, d'en interroger leur valeur plutôt que de les accepter aveuglement.

Mais un point nous paraît essentiel : la « critique » chez Foucault s'inscrit très explicitement dans un projet politique². Sa première définition de ce terme en est une preuve : la critique est d'abord, pour lui, « l'art de n'être pas tellement gouverné »³. Foucault écrira par la suite :

*« Je dirais que la critique, c'est le mouvement par lequel le sujet se donne le droit d'interroger la vérité sur ses effets de pouvoir et le pouvoir sur ses discours de vérité ; la critique, ce sera l'art de l'inservitude volontaire, celui de l'indocilité réfléchie. »*⁴

Ainsi, si notre projet de « critique » semble répondre, en grande partie, aux exigences de la « critique » foucauldienne, nous nous en démarquerons néanmoins.

Certes, dans cette partie (en particulier dans son deuxième chapitre), il sera question de la place de la biologie dans le cadre d'une réflexion plus générale sur le vieillissement ; de même qu'il est vrai que nous nous interrogerons explicitement sur son influence éventuelle sur l'élaboration de politiques publiques. Cependant, il ne sera jamais véritablement question de *pouvoir*, ni de relation entre pouvoir et savoir ; surtout, il ne sera jamais question de nous interroger sur la manière dont « nous » (à condition de bien définir ce nous) devrions être gouvernés – et ce, que cette question ait, ou non, directement à voir avec le vieillissement. Notre propos comportera cependant indéniablement une certaine *dimension* politique, puisqu'il s'intéressera à la façon dont nous devrions, collectivement, appréhender le vieillissement.

La deuxième définition du *Vocabulaire* de Lalande (définition B) assimile, quant à elle, la signification du mot « critique » à un « jugement défavorable » :

*« En restreignant ce sens au jugement défavorable, on appelle critique, soit une objection ou une désapprobation portant sur un point spécial, soit une étude d'ensemble visant à réfuter ou à condamner un ouvrage. Ce sens, bien qu'il appartienne surtout à la langue courante, se rencontre en philosophie [...]. »*⁵

Bien que notre démarche globale (sur l'ensemble de la troisième partie) réponde plus généralement aux exigences de la définition A, c'est davantage en ce sens que nous en orienterons le premier chapitre. Bien entendu, il ne s'agira ni de « réfuter » ni de « condamner » la biologie contemporaine du vieillissement. L'idée sera plutôt de montrer qu'il s'agit d'une discipline dont il est possible d'exhiber

¹ *Idem*.

² C'était peut-être également le cas pour Kant, mais de manière beaucoup plus implicite. C'est en tout cas l'hypothèse que formule Arendt dans l'ouvrage précité : Arendt, H. (1991), *op.cit.*

³ Foucault, M. (1978), *op.cit.*, p.37

⁴ *Ibid.*, p.39 (nous soulignons)

⁵ Lalande, A. (1960), *op.cit.*, p.197

les failles, les biais, sinon les limites. Nous examinerons ainsi quatre points de « critique » (selon la définition B), que nous argumenterons.

À chaque fois cependant, nous prendrons soin de nuancer notre propos, afin de revenir progressivement vers une démarche s'apparentant davantage à celle d'un « libre et public examen » (conformément à la définition A). Car il nous faut nous interroger : bien que cette biologie présente des failles, des biais et de (nombreuses) limites, ne peut-on néanmoins en faire usage, dans le cadre d'une réflexion plus globale sur le vieillissement ? Peut-elle apporter des éléments pertinents pour nourrir la réflexion, pour étayer les argumentations ? Par ailleurs : existe-t-il des alternatives ? Est-il possible qu'une vision générale, globale du vieillissement puisse se passer d'une compréhension *biologique* du phénomène ?

Nous essayerons de montrer que, bien que cette biologie puisse être critiquée (au sens de : faire l'objet d'un « jugement défavorable »), il peut être néanmoins pertinent et fécond de l'intégrer aux débats publics et aux réflexions collectives sur le vieillissement.

3 Quelques éléments de critique de la biologie du vieillissement

Dans ce premier chapitre, l'objectif est de proposer une « critique » de la biologie du vieillissement contemporaine (introduite et présentée dans les Parties I et II), au sens de la définition B du *Vocabulaire* d'André Lalande, c'est-à-dire d'en exhiber les limites, les failles, et les biais éventuels.

Quelques-uns des éléments mentionnés dans ce chapitre auront déjà été abordés, d'autres seront entièrement nouveaux. Nous exposerons ainsi quatre points de « critique » (au sens de « jugement défavorable »), que nous argumenterons. Nous prendrons cependant soin de nuancer systématiquement notre propos, afin de préparer notre lecteur à ce qui constituera le cœur de notre second chapitre. L'objectif de celui-ci sera en effet de montrer que, malgré ses (nombreuses) limites, il est aujourd'hui essentiel, voire indispensable, de parvenir à intégrer la biologie du vieillissement aux débats publics et aux réflexions scientifiques et sociales sur le vieillissement.

3.1 Une absence de consensus en biologie du vieillissement, qui peut s'apparenter à une forme d'éclectisme

Le premier élément de « critique » de la biologie du vieillissement que nous souhaitons examiner est un point que nous avons déjà mentionné précédemment¹ : il s'agit de l'absence totale et quasi-systématique

¹ Voir notamment : *supra*, Partie I, section 2.2

de consensus dans ce domaine, y compris sur certaines des questions les plus fondamentales. En effet, il est relativement étonnant de constater, au sein de cette discipline pourtant « scientifique », une telle diversité de théories, une telle multiplicité d'hypothèses de recherche, de stratégies expérimentales et d'approches – et surtout, une telle divergence de points de vue quant aux aspects les plus essentiels du phénomène de vieillissement.

En octobre 2020, cette caractéristique singulière de la biologie du vieillissement a été pointée du doigt par un collectif constitué de trente-sept chercheurs, tous spécialistes du domaine, dans un article dont la traduction du titre en français pourrait être : « Absence de consensus sur un paradigme de la biologie du vieillissement ? Une enquête mondiale révèle un consensus sur l'absence de consensus et la nécessité de construire un cadre interdisciplinaire »¹. Nous proposons de prendre cet article pour point de départ et de l'examiner à la lumière de l'analyse menée dans les deux chapitres précédents, de nos connaissances et des outils de la philosophie des sciences.

Avant toute autre chose, notons que les auteurs de cet article sont tous, sans exception, chercheurs ou étudiants en biologie du vieillissement. Tous ont également en commun d'avoir participé au symposium *Biology of Aging symposium : Understanding Aging to better intervene*, qui s'est tenu à Montréal, au Québec, du 9 au 11 novembre 2019. Au cours de ce symposium, un débat vigoureux a eu lieu pour tâcher de répondre à la question suivante : « Savons-nous ce qu'est le vieillissement ? ». Dans l'ensemble, ce débat aura surtout permis de mettre en évidence « l'absence d'un paradigme consensuel clair dans le domaine ». C'est pourquoi, par la suite, un questionnaire a été envoyé à tous les participants du symposium afin de « recueillir [leurs] opinions à la fois sur les principaux points de désaccord et sur les caractéristiques fondamentales du vieillissement en général »².

L'article de Cohen et al. présente et surtout commente les résultats de cette enquête : selon les auteurs, ils reflètent principalement l'existence d'un « désaccord marqué dans le domaine, y compris sur les questions les plus fondamentales, et d'un consensus qui se limite à la reconnaissance de la nature hétérogène du processus de vieillissement ». En effet, parmi les zones de désaccord identifiées, beaucoup sont associées à des questions fondamentales ou des problématiques essentielles à la compréhension du phénomène du vieillissement, telles que celles de savoir : « quelle est [...] l'essence du phénomène de vieillissement », « quand [celui-ci] commence », « si [il] est programmé ou non », si l'on peut considérer que « nous avons actuellement une bonne compréhension des mécanismes du

¹ Cohen, A. A., et al. (2020). Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mechanisms of aging and development*, 191, 111316. Une traduction alternative et peut-être plus littérale pourrait être : « ... un accord sur l'existence d'un désaccord ... » ; cependant, nous préférons conserver le terme de « consensus » qui, à notre avis, rend mieux compte du message véhiculé par les auteurs. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

² *Ibid.*, p.2

vieillessement », « si le vieillissement est ou sera un jour un phénomène quantifiable », « si le vieillissement pourra être soigné » et enfin s'il existe des espèces qui ne vieillissent pas¹.

Aussi, de façon plus générale, Cohen et al. concluent qu' « il n'existe pas de consensus clair en biologie du vieillissement, même sur les questions les plus fondamentales »².

En lui-même, notons bien que ce constat n'est ni entièrement nouveau, ni franchement original. Précédemment, de nombreux auteurs avaient déjà souligné l'existence d'une multiplicité de théories biologiques du vieillissement³ ainsi que la coexistence d'approches extrêmement variées pour étudier le phénomène⁴. En outre, la persistance d'un certain nombre de débats irrésolus quant à la nature et aux caractéristiques du processus de vieillissement avait déjà été signalée : les plus significatifs d'entre eux ont été énumérés par Maël Lemoine dans un article publié récemment⁵. *De facto*, il est probable que la plupart des biologistes soient d'accord avec l'idée que le vieillissement est un phénomène biologique complexe qui peut être compris, étudié et appréhendé de multiples manières et avec diverses approches⁶.

Cependant, deux aspects au moins de cet article nous semblent particulièrement dignes d'intérêt. Le premier réside dans la volonté des auteurs de démontrer à quel point *tous* les aspects du vieillissement font l'objet de débats – en d'autres termes, de souligner l'absence *totale* consensus dans ce domaine (ironiquement, la seule chose sur laquelle les biologistes semblent s'entendre est précisément le fait qu'il y ait désaccord). Deuxièmement, la méthode utilisée pour prouver l'existence d'un tel désaccord, et surtout les efforts déployés pour le quantifier sont, à notre connaissance, totalement originaux dans ce domaine.

Par ailleurs, il est intéressant de noter à quel point cette absence de consensus semble problématique du point de vue des auteurs. Selon leurs propres termes, « un tel niveau de désaccord entre des chercheurs/professeurs renommés et établis sur des questions aussi importantes devrait être une préoccupation majeure pour le domaine »⁷. Ils évoquent un « problème », pour lequel une solution devra être (mais n'a pas encore été) trouvée : « Nous espérons que le simple fait de prendre conscience du problème incitera les chercheurs à envisager le vieillissement sous un angle nouveau et à interagir avec des collègues qui peuvent avoir une perspective différente ». Eux-mêmes formulent trois suggestions concrètes pour faire face à ce constat : (1) « développer un paradigme théorique explicite », c'est-à-dire « une compréhension interdisciplinaire du vieillissement fusionnant progressivement les aspects

¹ *Ibid.*, Abstract

² *Ibid.*, p.6

³ Medvedev, Z. (1990) An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev Cam Philos Soc*, 63, 375-398.

⁴ Morange, M. (2012). *Les secrets du vivant: Contre la pensée unique en biologie*. Paris : La Découverte.

⁵ Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 1-30.

⁶ Voir notamment : Zhang, R., Chen, H. Z., & Liu, D. P. (2015). The four layers of aging. *Cell systems*, 1(3), 180-186.

⁷ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*, p.6

mécanistes et évolutifs » ; (2) « combler certains des écarts entre [leurs] sous-disciplines [...] par des collaborations concrètes » ; et (3) améliorer la « formation des jeunes chercheurs en biologie du vieillissement » pour l'adapter à « ce contexte multidisciplinaire »¹.

Dans cette section, et bien que nous choissions de l'introduire comme un point de « critique », notre objectif n'est pas de questionner ni d'évaluer cette absence de consensus en biologie du vieillissement ; au contraire, nous sommes convaincus que toute personne s'intéressant à la recherche dans ce domaine aboutirait à la même conclusion. Nous ne chercherons pas non plus à critiquer les suggestions proposées par les auteurs pour faire face à ce « problème » - même si nous pouvons reconnaître que celles-ci sont relativement modestes, et limitées.

Notre objectif sera plutôt de montrer comment un tel constat – que nous avons introduit comme un point de « critique » – peut être l'occasion de préciser notre positionnement face à ce domaine complexe qu'est la biologie du vieillissement. Nous montrerons en effet que les outils et arguments de la philosophie des sciences nous permettent de répondre, de réagir à ce constat d'au moins trois façons différentes.

Premièrement, nous montrerons que cette absence de consensus en biologie du vieillissement est l'occasion de nous interroger sur les rapports qu'entretiennent la science en général (et la biologie du vieillissement en particulier) et la philosophie. Nous verrons en effet qu'il est possible d'interpréter le constat formulé par Cohen et al. comme une preuve que la science en général, et la biologie du vieillissement en particulier, a « besoin » de la philosophie – ou plus modestement, que la philosophie peut contribuer à l'avancée de la recherche scientifique. Nous soulignerons les limites d'une telle interprétation, qui reflète un positionnement que nous ne partageons pas.

Deuxièmement, nous verrons que cette absence de consensus en biologie du vieillissement est peut-être simplement liée à la nature particulière (et particulièrement complexe) du phénomène de vieillissement, que la philosophie pourrait peut-être nous aider à comprendre et à appréhender. Le cas échéant, il est probable qu'un certain niveau de désaccord soit simplement inévitable.

Enfin, troisièmement, nous montrerons que cette absence de consensus ne doit pas nécessairement être considérée comme un problème : à l'inverse, elle est peut-être une occasion de se demander comment une certaine forme de pluralisme – mais surtout, comment le maintien d'un certain degré d'ambiguïté (à condition toutefois de bien définir ce terme) – peuvent être bénéfique à la recherche dans ce domaine. Cette troisième forme de réponse nous permettra d'ouvrir la voie à une réflexion plus générale sur la valeur de l'ambiguïté en sciences en général, et en biologie du vieillissement en particulier.

¹ *Ibid.*, p.7-8

Absence de consensus en biologie du vieillissement : une preuve que la philosophie peut contribuer à la science ?

Avant tout, il nous semble que cette absence de consensus peut être l'occasion de s'interroger sur les rapports qu'entretiennent – ou que pourraient, sinon devraient, entretenir – les sciences et la philosophie. Cette question nous paraît d'autant plus cruciale qu'elle nous semble être au cœur, sinon à l'origine, de ce travail de thèse.

Or, pour certains auteurs, il est probable que l'existence d'un tel niveau de désaccord, au sein d'une discipline scientifique, puisse être considérée comme une preuve que la science a, en un sens, « besoin » de la philosophie – plus précisément, qu'il est indispensable que la science (en l'occurrence, la biologie du vieillissement) sache se servir des outils et arguments de la philosophie ou bien, à défaut, qu'elle puisse s'appuyer sur les compétences spécifiques des philosophes.

Ainsi, en mars 2019, soit environ un an et demi avant la publication de Cohen et al.¹, Lucie Laplane et al. ont publié un article sur les contributions possibles de la philosophie à la science. Dans cet article, les auteurs soutiennent que « la philosophie peut avoir un impact important et productif sur la science »². Selon eux, la philosophie peut contribuer à la science d'au moins quatre manières différentes : (1) « la clarification des concepts scientifiques » ; (2) « l'évaluation critique des hypothèses ou des méthodes scientifiques » ; (3) « la formulation de nouveaux concepts et théories » ; et (4) « l'encouragement du dialogue entre les différentes sciences, ainsi qu'entre la science et la société ». Ces auteurs qualifient généralement leur approche de « philosophie *dans* la science »³.

Bien qu'il ait été publié antérieurement, l'article de Laplane et al. de 2019 fait curieusement écho à celui de Cohen et al., pourtant publié en 2020. En effet, dans leur article, ces derniers encouragent explicitement les biologistes du vieillissement à adopter trois nouvelles approches : le développement d'un « paradigme théorique explicite », la mise en place de « collaborations concrètes » afin de « combler certains des écarts entre les sous-disciplines [de la biologie du vieillissement] », et une évolution de la « formation des jeunes chercheurs en biologie du vieillissement » pour l'adapter à « ce contexte multidisciplinaire »⁴. Dans chacun de ces cas, l'article de Laplane et al. montre et explicite quel est (ou quels sont) le ou les apport(s) possible(s) de la philosophie.

¹ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*

² Laplane, L., et al. (2019). Opinion: Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(10), 3948-3952.

³ Approche « *philosophy in science* ». Voir notamment : Pradeu, T., Lemoine, M., Khelifaoui, M., & Gingras, Y. (2021). Philosophy in Science: Can philosophers of science permeate through science and produce scientific knowledge? (non publié)

⁴ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*, p.7-8

Premièrement, Cohen et al. encouragent les spécialistes du domaine à élaborer ensemble « un paradigme théorique explicite ». Le mot « paradigme » est ici compris dans un sens relativement large : il désigne « une compréhension interdisciplinaire réunissant progressivement les aspects mécanistiques et évolutionnistes du vieillissement ». Bien qu'ils n'évoquent pas explicitement un apport potentiel de la philosophie, les auteurs reconnaissent que l'élaboration d'un tel paradigme « peut nécessiter l'utilisation d'approches permettant de définir clairement les questions, les désaccords et les points de confusion terminologique »¹. Il est intéressant de noter que, parmi les quatre contributions de la philosophie à la science citées par Laplane et al., trois pourraient aider à construire un tel cadre théorique : la « clarification des concepts scientifiques », l'« évaluation critique des hypothèses et des méthodes scientifiques », mais aussi « la formulation de nouveaux concepts et théories »².

Deuxièmement, Cohen et al. invitent les spécialistes du domaine à « combler certains écarts entre leurs sous-disciplines [respectives], non seulement par la théorie, mais aussi par le biais de collaborations concrètes ». Or, ceci fait alors écho à la dernière des quatre contributions possibles de la philosophie à la science énumérées par Laplane et al., à savoir « l'encouragement d'un dialogue entre les différentes sciences, ainsi qu'entre la science et la société »³. À ce sujet, Laplane et al. énumèrent six recommandations concrètes permettant de « faciliter la coopération entre les chercheurs et les philosophes »⁴. Celles-ci pourraient être considérées comme un point de départ pour faciliter les échanges et les recherches à l'interface entre les (très) nombreuses sous-disciplines de la biologie du vieillissement.

La troisième et dernière approche proposée par Cohen et al. va dans le même sens. Ces auteurs soutiennent que « la formation des jeunes chercheurs en biologie du vieillissement devrait explicitement inclure une exposition à ce contexte multidisciplinaire »⁵ ; de façon similaire, Laplane et al. suggèrent, entre autres choses, de « créer des cursus équilibrés en science et en philosophie », ou encore de « co-superviser des doctorants » afin d'« encourager un véritable dialogue »⁶ entre les deux disciplines.

En biologie du vieillissement, plusieurs contributions philosophiques concrètes ont déjà été réalisées. Par exemple, divers travaux de clarification conceptuelle ont été menés, initialement par des biologistes, mais aussi, plus récemment, par des philosophes des sciences intéressés par le sujet.

¹ *Ibid.*, p.7

² Laplane, L., et al. (2019), *op.cit.*, p.3949

³ *Ibid.*, p.3949

⁴ *Ibid.*, p.3951

⁵ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*, p.7

⁶ Laplane, L., et al. (2019), *op.cit.*, p.3951

Par exemple, plusieurs auteurs ont tenté de clarifier la distinction entre vieillissement et maladies liées à l'âge¹ : si pour certains d'entre eux, il existe un phénomène spécifique, appelé vieillissement, clairement distinct des pathologies liées à l'âge², d'autres considèrent que le « vieillissement » et les « maladies liées à l'âge » sont des processus de même nature, simplement situés à des degrés divers sur un même continuum³. Pour d'autres auteurs encore, le vieillissement peut être simplement assimilé à une accumulation de pathologies⁴.

De même, divers auteurs ont tenté d'évaluer dans quelle mesure le vieillissement pouvait être considéré comme un processus « programmé » - ou, à l'inverse, ont cherché à déterminer la part de hasard dans le vieillissement d'un organisme⁵.

L'un des travaux de clarification conceptuelle récent les plus emblématiques en biologie du vieillissement est peut-être cet article publié par Maël Lemoine qui s'intitule « Définir le vieillissement »⁶. Les objectifs explicites de l'auteur y sont non seulement de « fournir au lecteur une vue complète et articulée de la définition du vieillissement en biogérontologie », mais aussi (et surtout) de « proposer une définition, aussi spécifique que possible, qui puisse refléter la science plutôt que le sens commun, dans ses consensus comme dans ses controverses »⁷.

Pour ce faire, Lemoine analyse soigneusement la littérature scientifique publiée dans le domaine. Après avoir énuméré les principales définitions biologiques du vieillissement, il identifie cinq caractéristiques récurrentes du phénomène : la présence de dommages structurels, un déclin fonctionnel, une forme d'épuisement, des changements phénotypiques caractéristiques, et une augmentation de la probabilité de décès (ou de maladie). Il examine ensuite la manière dont le vieillissement est habituellement appréhendé dans la littérature scientifique – comme un processus, caractérisé par un taux et des manifestations typiques – et souligne le fait que les mécanismes biologiques du vieillissement (pourtant nombreux et variés) ne suffisent pas à eux seuls à décrire le phénomène. Il explique enfin à quoi renvoie le concept de vieillissement en biologie évolutionniste : selon lui, un certain nombre de faits supplémentaires devraient être pris en compte pour permettre d'élaborer une théorie évolutionniste cohérente du vieillissement. Ainsi, sur la base de cette analyse approfondie de la littérature scientifique

¹ Voir par exemple : Kennedy, B. K., et al. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.

² Notamment : Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for aging. *Nature*, 454(7208), 1065-1071.

³ Notamment : Franceschi, C., et al. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Frontiers in medicine*, 5, 61.

⁴ Gems, D. (2014). What is an anti-aging treatment?. *Experimental Gerontology*, 58, 14-18.

⁵ Notamment : Kirkwood, T. B., & Melov, S. (2011). On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Current Biology*, 21(18), R701-R707 ; Goldsmith, T. C. (2012). On the programmed/non-programmed aging controversy. *Biochemistry (Moscow)*, 77(7), 729-732 ; Kowald, A., & Kirkwood, T. B. (2016). Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging cell*, 15(6), 986-998.

⁶ Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 1-30.

⁷ *Ibid.*, p.4

publiée dans le domaine, Lemoine formule une définition du vieillissement qu'il dit dériver « d'une version physiologiquement actualisée de la théorie de l'évolution du vieillissement »¹.

Si la définition elle-même mérite d'être examinée, les objectifs d'une telle élaboration sont peut-être encore plus intéressants. Ceux-ci sont explicitement mentionnés par Lemoine : il s'agit d'« évaluer la cohérence de la science du vieillissement à travers la consistance de son objet » (mais une absence de consensus fait-elle de la biologie du vieillissement une science « incohérente » ?), de « révéler des limites et suggérer des pistes dans l'approche théorique du vieillissement » et d'« apporter une partie des réponses aux questions ii-ix listées dans l'introduction »² – notons que la plupart de ces questions font échos aux interrogations soulevées par Cohen et al. dans leur article de 2020. Ainsi, s'il avait été publié un peu plus tard, l'article de Lemoine aurait pu être considéré comme une réponse possible au « besoin de consensus en biologie du vieillissement » mis en avant par Cohen et al.

Bien que nous reconnaissons que la science puisse, en un sens, avoir « besoin » de la philosophie – ou plutôt, que la philosophie soit susceptible, dans une certaine mesure, de contribuer à la science – ce n'est pas là le positionnement principal que nous souhaitons adopter. Assez paradoxalement, nous pensons que celui-ci est à la fois trop ambitieux, et pas assez.

Trop ambitieux, car nous pensons qu'une telle affirmation (selon laquelle l'absence de consensus en biologie du vieillissement est une preuve que cette dernière a besoin de la philosophie) place les philosophes (et la philosophie en général) dans une position de surplomb qui nous semble plutôt inappropriée, et assez peu représentative de la réalité. En effet, pour Laplane et al. :

*« La philosophie et la science partagent les outils de la logique, de l'analyse conceptuelle et de l'argumentation rigoureuse. Pourtant, les philosophes peuvent utiliser ces outils avec des degrés de minutie, de liberté et d'abstraction théorique que les chercheurs ne peuvent souvent pas se permettre dans la pratique de leurs activités quotidiennes. »*³

Pour notre part, nous préférons considérer science et philosophie comme deux activités distinctes mais d'égale importance, contribuant toutes deux activement à l'avancée de la connaissance. Aussi, le fait n'est pas tant que l'une a besoin de l'autre, mais plutôt que leurs interactions sont souhaitables, car susceptibles d'être bénéfiques à chacune d'entre elles.

Pas assez ambitieux (ou trop modeste), car si l'on affirme que la philosophie peut contribuer à la science, il est probablement trop restrictif de vouloir limiter son rôle à un travail de clarification conceptuelle. Par exemple, la philosophie peut nous permettre de nous interroger sur la nature du « désaccord » lui-

¹ *Ibid.*, p.4

² *Ibid.*, p.30

³ Laplane, L., et al. (2019), *op.cit.*, p.3950

même : sur quoi ce désaccord porte-t-il plus précisément ? est-ce sur les méthodes utilisées ? Sur les fondements théoriques ? Sur autre chose encore ? Les outils et les approches de l'épistémologie historique peuvent également être investis : en quoi cette « absence de consensus » est-elle une observation nouvelle ? originale ? Pourquoi un groupe de biologistes du vieillissement formule-t-il un tel constat *ici et maintenant* – et pas avant, ou pas si résolument ? Enfin, si cette « absence de consensus » est effectivement problématique, quels sont les objectifs sous-jacents des auteurs : s'agit-il d'éviter ce désaccord à tout prix ? de l'atténuer ? de le justifier ?

Quoi qu'il en soit, si le constat d'une « absence de consensus » en biologie du vieillissement mérite d'être souligné, et si cette absence elle-même mérite d'être questionnée, il nous semble qu'en réalité, celle-ci permette principalement de s'interroger sur les rapports qu'entretiennent biologie et philosophie. De la même manière, nous avons montré que la notion de « maladaptation » faisait, en un sens, écho à la notion canguilhémienne de « normativité » ; elle semblait constituer une sorte de « pont » entre biologie et philosophie, et ainsi contribuer à la création d'un espace de réflexion nouveau, commun aux deux disciplines. C'est dans le cadre de ces « rapports » et au sein de cet « espace de réflexion commun » que nous nous positionnerons dans la suite de cette section, pour poursuivre notre examen critique de cette « absence de consensus », qui semble caractéristique de la biologie du vieillissement.

Absence de consensus en biologie du vieillissement : une conséquence de la nature particulière du phénomène ?

Cette « absence de consensus » qui, rappelons-le encore une fois, se traduit essentiellement par une multiplicité de théories et par une diversité d'approches, peut être également considérée comme une conséquence de la nature particulière (et particulièrement complexe) du phénomène du vieillissement, que la philosophie pourrait nous aider à appréhender. Pour évaluer la valeur de cette seconde hypothèse, nous proposons de nous tourner, dans un premier temps, vers la biologie, avant d'examiner, dans un second temps, les apports possibles de la philosophie.

Du point de vue de la biologie, il est évident que le vieillissement est un phénomène physiologique unique et complexe.

Nous avons déjà mentionné à plusieurs reprises la coexistence de diverses théories biologiques du vieillissement¹. De même, de nombreuses tentatives de classification de ces théories selon différents

¹ Voir *supra*, Partie I, section 2.2. Voir aussi: Medvedev, Z. (1990) An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev Cam Philos Soc*, 63, 375-398.

critères ont également été proposées, selon différents critères et avec plus ou moins de succès¹. Plus spécifiquement, il semble particulièrement difficile de déterminer l'échelle d'étude (moléculaire ? cellulaire ? organismique ?) qui soit la plus pertinente pour appréhender et pour étudier ce phénomène. En réalité, il semble que seule la coexistence de différentes approches complémentaires, à différentes échelles biologiques, puisse permettre une compréhension précise et approfondie du processus de vieillissement². Par ailleurs, nous avons précédemment souligné combien la dimension temporelle était évidemment omniprésente, et pourquoi / comment elle pouvait compliquer l'étude biologique du vieillissement d'un point de vue aussi bien théorique que pratique. Rappelons entre autres choses que de nombreuses stratégies expérimentales doivent être envisagées sur une période de temps long voire à l'échelle de la vie toute entière des individus concernés³. Enfin, nous ne pouvons omettre de rappeler ici l'étroite intrication des aspects biologiques et psychologiques du vieillissement : car s'il est difficile de réduire le vieillissement à un phénomène strictement biologique, il est également délicat d'intégrer l'aspect psychologique (*i.e.* le vieillissement en tant qu'expérience individuelle) à une approche biologique du vieillissement.

La nature biologique du phénomène du vieillissement semble en réalité si complexe que certains biologistes remettent en question jusqu'à son existence. C'est le cas par exemple de Cohen et al. qui s'interrogent de la façon suivante : « Existe-t-il vraiment une entité ou un phénomène que nous pouvons appeler vieillissement ? »⁴. Il est intéressant de noter que leur réponse est négative, comme en témoignent leur affirmation suivante :

*« Nous soutenons [...] que notre compréhension de la biologie est désormais suffisante pour affirmer définitivement que [...] d'un point de vue scientifique, il n'existe pas de chose telle que le vieillissement, mais plutôt un ensemble de phénomènes et de mécanismes disparates – parfois en interaction les uns avec les autres – qui se rapportent tous d'une manière ou d'une autre à notre conception familière du mot. »*⁵

¹ Voir par exemple : Balcombe, N. R., & Sinclair, A. (2001). Aging: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(6), 835-849; Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72.

² Zhang, R., Chen, H. Z., & Liu, D. P. (2015). The four layers of aging. *Cell systems*, 1(3), 180-186.

³ Voir *supra*, Partie II, section 1.4.1. Voir notamment : Bitto, A., et al. (2016). Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *elife*, 5, e16351 ; Eisenberg, T., et al. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nature medicine*, 22(12), 1428-1438 ; Catterson, J. H., et al. (2018). Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension. *Current Biology*, 28(11), 1714-1724; Bárcena, C., et al. (2019). Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nature medicine*, 25(8), 1234-1242.

⁴ En anglais : « *Is there really a 'thing' or a phenomenon we can call aging?* ». Cohen, A. A., Legault, V., & Fülöp, T. (2020). What if there's no such thing as "aging"? *Mechanisms of Aging and Development*, 192, 111344.

⁵ *Ibid.*, p.1

Du point de vue de la philosophie, nous pouvons également nous interroger : existe-t-il des éléments de réflexion, des ouvrages, des auteurs de la philosophie occidentale, qui puissent nous permettre d'éclairer, de comprendre, d'appréhender la nature essentiellement complexe de ce phénomène ? Nous en avons présenté quelques-uns en introduction¹.

Pourtant, étonnamment – puisqu'il est loin d'être un spécialiste du domaine – c'est dans l'œuvre du sinologue français François Jullien, que nous avons puisé quelques éléments intéressants, susceptibles d'alimenter notre réflexion.

Dans son ouvrage intitulé *Les transformations silencieuses*, François Jullien décrit le vieillissement comme un exemple d'un certain type de phénomène qu'il qualifie « transformation silencieuse »². Selon la définition qu'il propose, une « transformation silencieuse » est toujours « [...] globale, progressive et dans la durée, elle résulte d'une corrélation de facteurs et comme c'est « tout », en elle, qui se transforme, elle ne se démarque jamais suffisamment pour être perceptible »³. François Jullien souligne qu'il est important de la qualifier de « silencieuse » et non d'« invisible » « car non seulement [...] on ne la perçoit pas, mais elle s'opère elle-même sans crier gare, sans alerter, en « silence »: sans se faire remarquer et comme indépendamment de nous [...] »⁴. Il énumère ensuite plusieurs exemples de telles transformations : le fait de grandir, la fonte des neiges, l'érosion des sentiments dans un couple, le réchauffement climatique – et le vieillissement.

Nous n'entrerons pas dans les détails de son analyse. Seulement, il nous semble intéressant de constater qu'en faisant du vieillissement un exemple emblématique de « transformation silencieuse », François Jullien semble trouver les mots pour exprimer quelque chose que nous pouvons intuitivement percevoir sans nécessairement parvenir à le formuler :

*« Vieillir, on le sait, ne se laisse pas décomposer en traits ou qualités, séparables mais accolés les uns aux autres, dont la totalité ferait le vieillissement : je peux passer en revue autant d'aspects divers que je veux (les yeux, le teint, la peau, la vue, ...), si longue que soit l'énumération, elle ne pourra encore rien saisir – ou si superficiellement – de la transition qui opère. »*⁵

Or, l'approche classique de la biologie consiste précisément à « décomposer » un phénomène en plusieurs entités distinctes, en différents processus, et à en identifier les mécanismes sous-jacents. Une telle approche est généralement qualifiée de mécaniste et/ou de réductionniste. En 1970, François Jacob

¹ Notamment : Aristote, Galien, Avicenne, Du Laurens, Descartes, Stahl. Pour plus de détails, nous invitons notre lecteur à consulter directement notre Introduction.

² Jullien, F. (2009). *Les transformations silencieuses*. Grasset.

³ *Ibid.*, p.15

⁴ *Ibid.*, p.11

⁵ *Ibid.*, p.57

constatait déjà que l'étude du vivant était trop souvent réduite à l'identification de processus. Il écrivait alors :

*« On n'interroge plus la vie aujourd'hui dans les laboratoires. On ne cherche plus à en cerner les contours. [...] C'est aux algorithmes du monde vivant que s'intéresse aujourd'hui la biologie. »*¹

Plus récemment, dans un article de 2005, l'historien Garland Allen propose de distinguer une approche qu'il qualifie de « Mécanisme philosophique » (avec un « M » majuscule) – qui correspond à « la perspective qui assimile les entités organiques (ou autres entités complexes) à l'interaction des composants matériels d'une machine » – et un « mécanisme opérationnel ou explicatif » (avec un « m » minuscule), pouvant être décrit de la façon suivante :

*« Le mécanisme opérationnel ou explicatif [...] est la description / l'explication étape par étape de la manière dont les composants d'un système interagissent entre eux pour produire un processus ou un résultat. »*²

Or, selon Allen, ce deuxième type de mécanisme correspond à l'approche classique de la biologie contemporaine. S'appuyant sur sa propre expérience, il écrit :

*« Pratiquement toutes les discussions que j'ai avec mes collègues biologistes font mention du « mécanisme » par lequel le phénomène étudié se produit. »*³

Nous pouvons cependant nous interroger : cette approche est-elle vraiment la plus appropriée pour étudier un phénomène aussi complexe que le vieillissement ? De fait, c'est probablement parce que le vieillissement « ne se laisse pas décomposer en traits ou qualités, séparables mais accolés les uns aux autres »⁴ – en d'autres termes, parce que la compréhension du phénomène ne peut être réduite à l'identification d'un nombre fini de processus ou de mécanismes – que chaque biologiste peut choisir d'adopter une approche ou une perspective qui lui est propre, associée à une méthode spécifique et/ou à une échelle d'étude particulière.

Ceci explique probablement, au moins dans une certaine mesure, cette « absence de consensus » que relèvent Cohen et al. en biologie du vieillissement – ou justifie, *a minima*, de la coexistence d'une pluralité d'approches qui peuvent paraître difficiles à concilier.

¹ Jacob, F. (1970). *La logique du vivant: une histoire de l'hérédité*. Paris : Gallimard. Ici p.320-321

² Allen, G. E. (2005). Mechanism, vitalism and organicism in late nineteenth and twentieth-century biology: the importance of historical context. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(2), 261-283. Ici p.263

³ *Ibid.*, p.264

⁴ Jullien, F. (2009), *op.cit.*, p.57

De facto, certains biologistes ont tenté d'élaborer des approches plus intégrées du phénomène du vieillissement, avec plus ou moins de succès¹. Cette biologie dite « intégrée » ou « intégrative » recouvre en réalité différents aspects. Il peut s'agir soit (1) de considérer l'organisme vieillissant dans son ensemble : l'idée est alors principalement de « comprendre des processus physiologiques apparemment indépendants en tenant compte de leur rôle dans le fonctionnement total de l'organisme »^{2,3} ; soit (2) de prendre en compte des aspects ou des phénomènes psychologiques et/ou comportementaux potentiellement associés au processus de vieillissement⁴ ; ou encore (3) de replacer les processus et comportements de l'organisme dans un contexte beaucoup plus vaste – en tenant compte, notamment, des interactions que l'organisme vieillissant entretient avec son environnement⁵. Nous ne pouvons qu'encourager ce type d'approche, qui nous semble plus approprié pour parvenir à une compréhension précise du phénomène.

Avant de conclure, signalons que l'œuvre de François Jullien est susceptible d'apporter des éléments de réflexion supplémentaires. En effet, ses propos font souvent directement écho à certaines des préoccupations (très concrètes) soulevées par Cohen et al. – comme le montre l'extrait suivant de son ouvrage sur *Les Transformations silencieuses* :

« D'une part, est-il un début du vieillissement ? Quand, « à partir d'où », ai-je commencé de vieillir ? Aucun début n'est assignable : aussi loin qu'on remonte en sa vie, on a toujours commencé de vieillir. Des cellules meurent déjà, sculptant le fœtus. Vieillir a toujours déjà commencé »⁶

Notons bien que notre objectif ici n'est pas d'encourager les biologistes du vieillissement à étudier (ou, du moins, à se tourner vers) la philosophie. Plus modestement, il s'agit de montrer comment une approche et une analyse philosophiques peuvent aider à comprendre et à expliquer « l'absence de paradigme théorique consensuel en biologie du vieillissement », en mettant en évidence, notamment, la nature particulière (et la complexité) du processus de vieillissement – « absence » qui peut paraître problématique, au moins selon certains auteurs.

¹ Voir par exemple : Zhang, R., Chen, H. Z., & Liu, D. P. (2015), *op.cit.*

² Harrington, A. (1999). *Reenchanted science: Holism in German culture from Wilhelm II to Hitler*. Princeton University Press

³ Par exemple : Cohen, A. A., et al. (2015). Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PloS one*, 10(3),

⁴ Par exemple : Godbout, J. P., et al. (2008). Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2341-2351; Fahlström, A., Yu, Q., & Ulfhake, B. (2011). Behavioral changes in aging female C57BL/6 mice. *Neurobiology of aging*, 32(10), 1868-1880.

⁵ Noiret, A., et al. (2020). Sex-specific response to caloric restriction after reproductive investment in *Microcebus murinus*: an integrative approach. *Frontiers in Physiology*, 11, 506.

⁶ Jullien, F. (2009), *op.cit.*, p.59

Absence de consensus en biologie du vieillissement : une occasion de s'interroger sur la valeur du pluralisme en sciences et le rôle de l'ambiguïté en biologie du vieillissement ?

Dans cette dernière section, nous souhaitons nous distinguer du positionnement adopté par Cohen et al., pour qui l'absence de consensus en biologie du vieillissement est avant tout un « problème » à résoudre. Ceux-ci écrivent en effet :

« Si nous ne pouvons nous entendre sur ce qu'est le vieillissement (définitions et mécanismes), comment pouvons-nous l'identifier, le mesurer, ou seulement savoir si nous le mesurons ? Comment pouvons-nous évaluer les interventions potentielles pour lutter contre le vieillissement ? Et quelle est la pertinence des résultats obtenus chez d'autres espèces en termes de compréhension du vieillissement humain ? »¹

Cependant, il n'est pas évident que cette absence de consensus doive être considérée comme problématique : en effet, est-il nécessairement souhaitable d'établir un cadre théorique consensuel en biologie du vieillissement ? Cohen et al. eux-mêmes reconnaissent que « [le] désir de parvenir à une compréhension unique du vieillissement a engendré une grande confusion dans le domaine »². Au contraire, peut-être que l'existence d'un « désaccord » entre biologistes du vieillissement pourrait être considérée comme un atout, un moteur pour le progrès de la recherche scientifique.

D'ailleurs, et ce même si les deux expressions sont indifféremment employées par les auteurs (dans l'article de Cohen et al., elles semblent considérées comme équivalentes, et donc interchangeables), il nous semble plus approprié d'évoquer une « absence de consensus » plutôt qu'un « désaccord » : car nous verrons qu'il n'est pas tant question d'une multiplicité de points de vue *incompatibles* que d'une pluralité d'approches diverses et surtout *complémentaires*.

Dans cette section, nous souhaitons montrer que cette « absence de consensus » peut être considérée comme une occasion de s'interroger sur la valeur du pluralisme en science et, plus précisément, sur le rôle d'une certaine forme d'ambiguïté en biologie du vieillissement.

Au lieu de décrire une « absence de consensus » en biologie du vieillissement, nous pourrions en effet simplement reconnaître l'existence d'une certaine forme de pluralisme dans ce domaine. Mais alors, de quel type de pluralisme s'agit-il ? À l'instar de Marie Darrason et Élodie Giroux dans leur analyse des classifications du cancer³, nous pouvons nous interroger : un tel pluralisme reflète-t-il une diversité de manières d'expliquer le vieillissement (pluralisme explicatif) ? ou une diversité de phénomènes étudiés

¹ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*, p.2

² Cohen, A. A., Legault, V., & Fülöp, T. (2020), *op.cit.*, p.1

³ Darrason M. & Giroux E., non publié

(pluralisme ontologique) ? ou encore, une diversité dans les objectifs sous-jacents (pluralisme pragmatique) ?

En écho à ce que décrivent Giroux et Darrason en biologie du cancer, nous pourrions souligner qu'il existe *a minima* une diversité de « styles de raisonnement scientifique »¹ en biologie du vieillissement. En effet, il semble bien que chaque sous-discipline de la biologie du vieillissement – et donc, chaque « style de raisonnement scientifique » - permette d'« introduire un grand nombre de nouvelles entités, y compris de nouveaux :

- objets ;
- énoncés, candidats à la vérité ou à la fausseté ;
- lois, ou en tout cas modalités ;
- possibilités ».

Or, la coexistence de plusieurs « styles de raisonnement scientifique » est ce que Stéphanie Ruphy qualifie de « pluralisme feuilleté » - c'est-à-dire une « forme philosophiquement robuste de pluralisme ontologico-méthodologique » qui se caractérise par quatre propriétés principales : la transdisciplinarité, la synchronicité, la non-exclusivité et la cumulativité². Selon Ruphy, un tel pluralisme ne doit pas être considéré comme un « problème » mais plutôt comme une façon d'enrichir notre compréhension de l'objet d'étude. Ainsi :

*« L'utilisation d'un nouveau style de raisonnement scientifique ne revient pas simplement à appréhender plus d'aspects d'un même objet d'étude [...] le style ajoute certaines entités à l'objet. »*³

En biologie du vieillissement, nous pourrions soutenir que la coexistence d'une diversité de « styles de raisonnement scientifique » contribue à ce que Ruphy appelle un « enrichissement ontologique » du phénomène du vieillissement – et que cet enrichissement est parfaitement souhaitable. Comme elle l'écrit :

*« Je suggère que l'introduction de nouveaux types d'entités conduit à un enrichissement ontologique des objets étudiés par la science, dans la mesure où l'utilisation dans la pratique scientifique de différents styles de raisonnement élargit et diversifie les types d'énoncés qui peuvent être vrais ou faux à leur sujet. »*⁴

¹ Hacking, I. (1992). 'Style' for historians and philosophers. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, 23(1), 1-20.

² Ruphy, S. (2011). From Hacking's plurality of styles of scientific reasoning to "Foliated" pluralism: A philosophically robust form of ontologico-methodological pluralism. *Philosophy of science*, 78(5), 1212-1222.

³ *Ibid.*, p.1220

⁴ *Ibid.*, p.1219

Pour notre part, plutôt que de souligner l'existence d'un certain pluralisme en biologie du vieillissement, nous préférons mettre en avant le maintien d'une forme d'ambiguïté – ou, dans une certaine mesure, d'imprécision – qui serait caractéristique de ce domaine.

A ce stade de notre développement, il nous faut préciser ce que nous entendons par « ambiguïté » et justifier notre choix de ce terme plutôt qu'un autre¹.

En choisissant d'investir la notion d'ambiguïté, notre objectif est non seulement de souligner l'existence d'une certaine forme de pluralisme en biologie du vieillissement – qui se traduit par la coexistence de plusieurs théories biologiques du vieillissement et par l'utilisation de différents « styles de raisonnement scientifique », mais aussi par l'existence de plusieurs définitions pour une même notion, et de plusieurs formulations et/ou interprétations d'une même théorie. Mais nous voulons également souligner à quel point, dans ce domaine, la définition la plus pertinente (d'une même notion), et la meilleure formulation ou l'interprétation la plus appropriée (d'une même théorie) ne sont jamais évidentes. Plus encore, c'est apparemment parce que plusieurs sens sont simultanément possibles qu'une notion est particulièrement utile ; et parce que plusieurs interprétations sont acceptables qu'une théorie s'avère particulièrement féconde.

Ainsi nous avons vu que, dans la littérature scientifique, cette ambiguïté pouvait s'illustrer, entre autres choses, par l'utilisation de notions « floues » - au sens d'« ambiguës » et/ou de « mal définies » – sur lesquelles les biologistes du vieillissement semblent s'entendre mais dont il n'existe pas de définition claire, précise ou univoque.

Rappelons par exemple que la notion de « vieillissement intrinsèque » qui permet, le plus souvent, de caractériser le vieillissement de la peau, peut être utilisée dans au moins trois contextes différents, associés à autant de significations². De même, la notion de « trade-off », récurrente en biologie du vieillissement et principalement en biologie évolutionniste, peut être utilisée à plusieurs échelles d'étude (physiologique, génétique ou moléculaire, populationnelle) et pour désigner des temporalités très différentes³.

Rappelons également qu'à la suite d'Ilana Löwy⁴, nous avons hésité à qualifier ces notions de notions « floues » ou « frontières » (« *loose* » ou « *boundary concepts* ») pour souligner leur utilité à l'interface entre plusieurs disciplines scientifiques. Nous avons ensuite envisagé de les qualifier de

¹ De même que nous préférons parler de « consensus », plutôt que de « désaccord ». Voir *supra*

² Voir *supra*, Partie II, section 2.5

³ Voir *supra*, Partie II, section 2.7

⁴ Löwy, I. (1992). The strength of loose concepts—Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: The case of immunology. *History of science*, 30(4), 371-396.

« métaphores », à l'instar d'Andrew Reynolds¹, pour mettre en avant l'autre aspect de ces notions qui les rend particulièrement malléables, et réutilisables d'une sous-discipline à une autre.

Il est intéressant de noter que les deux auteurs insistent sur l'importance de l'ambiguïté de telles notions pour le progrès de la science. Par exemple, à propos de l'utilisation du mot « signal » en biologie cellulaire, Reynolds note :

« C'est cette ambiguïté qui facilite le transfert métaphorique des concepts de l'électronique et de la cybernétique vers la biologie cellulaire »²

Enfin, rappelons que c'est parce qu'aucune de ces deux possibilités ne nous a paru pleinement convaincante que nous avons proposé de les qualifier de « notions pivot », un terme que nous pensons avoir suffisamment explicité et justifié³.

Et c'est précisément cette ambiguïté qui nous intéresse ici, puisqu'elle rend possible et qu'elle justifie l'existence, dans ce domaine, d'une certaine forme de pluralisme. Mais c'est aussi parce qu'un certain degré de « flou » ou d'imprécision est conservé (voire entretenu) que subsiste une « absence de consensus » permanente entre les biologistes du vieillissement. De la même façon, et contrairement à Cohen et al., il nous semble que c'est parce que le vieillissement lui-même est une notion relativement « floue », mal définie – c'est-à-dire, très concrètement : une notion pour laquelle il n'existe pas de définition claire ou consensuelle – qu'une telle variété de disciplines peuvent l'appréhender, avec autant d'approches et des méthodes aussi diverses.

Nous pourrions ici objecter que ce pluralisme et cette ambiguïté ne sont peut-être que temporaires, qu'ils sont une preuve que la biologie du vieillissement est une discipline scientifique plutôt « jeune », c'est-à-dire en cours de constitution / d'élaboration. Nous pourrions ainsi nous attendre à ce que, avec le temps, cette ambiguïté finisse par disparaître – tout comme disparaîtrait l'« absence de consensus ». Or, nous pensons que tel n'est pas le cas. Au contraire, nous tenons cette ambiguïté et ce pluralisme pour deux caractéristiques d'un domaine dont l'objet d'étude est, comme nous l'avons montré, particulièrement complexe.

Inutile donc, selon nous, de critiquer ou de dénoncer un « manque de consensus » en biologie du vieillissement : au contraire, nous pensons que cette absence de consensus peut être une source de richesse, l'occasion de développer simultanément plusieurs perspectives sur un même phénomène. Elle est donc, en un sens, une force en puissance pour le progrès et l'avancée de la connaissance scientifique.

¹ Reynolds, A. S. (2018). *The third lens: metaphor and the creation of modern cell biology*. University of Chicago Press.

² *Ibid.*, p.123

³ Voir *supra*, Partie II, section 2.1.4

D'autant qu'il nous semble que cette « absence de consensus » que dénoncent Cohen et al. peut être assez facilement nuancée. En effet, s'il est vrai que la biologie du vieillissement repose principalement sur une forme de « discordance » ou, *a minima*, sur une multiplicité de théories, nous avons aussi précédemment montré qu'elle n'en était pas moins structurée autour de quelques grandes hypothèses de recherche, d'un petit nombre de notions emblématiques et de quelques questionnements récurrents¹. À ce sujet, nous avons noté que certaines théories, certaines analogies, de même que certaines hypothèses de travail paraissaient particulièrement explorées par les biologistes *actuellement*, bien que les raisons de cette préférence ne soient pas toujours évidentes². De même, nous avons souligné que certaines zones ou entités de l'organisme (télomères, mitochondries, microbiote intestinal, etc.) faisaient aujourd'hui l'objet d'une attention particulière de la part des spécialistes du domaine, bien que ce surcroît d'intérêt ne nous semble pas toujours parfaitement justifié³.

Or, de la même manière, nous pensons que la biologie contemporaine du vieillissement se distingue par certaines tendances, certains traits caractéristiques, plus ou moins problématiques mais qui méritent d'être examinés avec un regard critique. C'est le cas par exemple des trois autres éléments de « critique »⁴ que nous nous proposons d'expliciter dans cette partie.

3.2 Une biologie marquée par le réinvestissement de « vieilles idées préscientifiques » (Fleck 1934)

Outre l'« absence de consensus » évoquée précédemment, la biologie du vieillissement contemporaine semble caractérisée par une certaine forme de « réinvestissement » de quelques « vieilles idées préscientifiques »⁵. Nous empruntons cette expression à Ludwik Fleck, bien que nous choisissons de l'interpréter dans un sens légèrement différent.

Pour Fleck en effet, de telles « idées pré-scientifiques » peuvent influencer et/ou contribuer à entretenir une « ambiance sociale puissante », susceptible d'orienter et/ou de dynamiser de façon déterminante les recherches menées dans tel ou tel domaine, par exemple pour comprendre telle ou telle maladie. Fleck s'appuie sur l'exemple de la syphilis et souligne la « connotation morale » de la maladie, longtemps considérée comme une « épidémie due au plaisir sexuel »⁶. Il écrit à ce sujet :

¹ Voir *supra*, Partie I, second chapitre, et l'ensemble de la Partie II

² Voir *supra*, Partie I, section 2.3.4

³ Voir *supra*, Partie I, section 2.3.5

⁴ Au sens précisé plus haut.

⁵ Fleck, L. (1934), *op.cit.*, p.136. Voir *supra*, Partie I, section 2.1

⁶ *Ibid.*, p.136

« L'attention, l'importance, la puissance de développement qui furent conférées à la recherche par la forte connotation morale associée à la syphilis ne sont jamais appréciées à leur juste valeur. »¹

De telles idées sont ainsi dites « pré-scientifiques » au sens d'essentiellement *profanes*, et circulant dans l'espace public. Elles révèlent avant tout quelle est l'opinion publique, ou le « point de vue social », prédominant(e) sur tel ou tel sujet ; leur influence sur les recherches menées en sciences (qui succèdent à la constitution d'une certaine « ambiance sociale ») n'est envisagée que dans un second temps.

Dans notre cas cependant, il s'agit de rechercher l'existence de « vieilles idées pré-scientifiques », non dans un contexte profane – qui témoignerait, en un sens, de l'« opinion publique » – mais plutôt dans le cadre des recherches de scientifiques, d'intellectuels ou de collectifs, ayant *précédé* (d'un point de vue essentiellement temporel) les biologistes du vieillissement actuels.

La question que nous nous posons est donc plus précisément la suivante : est-il possible d'identifier une ou plusieurs idées ou hypothèses, qui seraient vieilles de plusieurs siècles – et notamment, qui dateraient d'*avant* la constitution d'une véritable « biologie du vieillissement » – qui (1) dynamiseraient et orienteraient toujours la recherche ce domaine, et qui (2) influenceraient encore aujourd'hui la façon dont les biologistes du vieillissement appréhendent le phénomène ?

Dans notre cas, donc, le qualificatif de « pré-scientifique » est à comprendre au sens d'*antérieur* (qui précède dans le temps) sinon de *précurseur* (qui annonce), avec l'idée d'une continuité (héritage ou lignage) entre les différentes théories « biologiques »² du vieillissement, élaborées au cours des siècles. En un sens, l'expression de « rails intellectuels » (également empruntée à Fleck³) pourrait s'avérer encore plus appropriée.

Avant toute autre chose, rappelons que nous avons déjà formulé ce constat (*i.e.* celui d'un possible « réinvestissement » de « vieilles idées pré-scientifiques » en biologie du vieillissement) à la fin de notre analyse de l'utilisation de la notion d'« usure »⁴. En effet, après avoir brièvement envisagé que cette notion puisse être une preuve de la persistance d'une certaine vision « mécaniste » du vivant (qui pourrait nous faire remonter au moins jusqu'aux théories cartésiennes), nous avons dû reconnaître que la notion d'« usure » faisait probablement davantage écho aux théories vitalistes, élaborées notamment par Xavier Bichat au tournant des XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles. Souvenons-nous de ce qu'écrivait André Pichot dans ses notes aux *Recherches physiologiques sur la vie et la mort* : pour Bichat, « le

¹ *Ibid.*, p.137

² « Biologique » est ici à comprendre dans un sens très large. Ce terme peut ainsi permettre de qualifier des théories scientifiques du vieillissement élaborées bien avant la constitution de la « biologie » à proprement parler, et relevant davantage de la philosophie naturelle.

³ *Ibid.*, p.72

⁴ Voir *supra*, Partie II, section 2.2

principe vital est plus puissant chez l'enfant que chez l'adulte et, a fortiori, chez le vieillard » ; par ailleurs, « il n'y a qu'une certaine somme limitée « d'énergie vitale » et « son application intense à un domaine entraîne une moindre application à une autre »¹. En d'autres termes, ce sont ce « principe vital » ou cette « énergie vitale » qui s'« usent » avec les années, participant ainsi au vieillissement de l'organisme. Nous avons alors montré que cette métaphore de l'« usure », utilisée pour qualifier l'évolution d'un corps vieillissant, est toujours présente, bien que dans une certaine mesure et sous certains aspects, en biologie contemporaine du vieillissement.

Dans cette section, nous proposons de nous focaliser sur un exemple particulier de « vieille idée pré-scientifique », au sens où nous l'entendons – c'est-à-dire : une idée vieille de plusieurs siècles mais influençant encore, et de façon non négligeable, les recherches menées en biologie du vieillissement : il s'agit de l'hypothèse d'un lien entre vieillissement et nutrition (ou alimentation) d'un organisme vivant.

En effet, nous avons vu précédemment² que le microbiote intestinal faisait partie de ces quelques zones, organes ou entités de l'organisme qui sont aujourd'hui particulièrement scrutés par les biologistes du vieillissement. Dans le cadre de notre analyse, nous avons souligné que l'hypothèse d'un rôle central du microbiote intestinal (et plus généralement, du système digestif) dans le processus de vieillissement était mentionnée de façon récurrente dans ce domaine. Elle nous semblait alors faire écho à la théorie du vieillissement d'Élie Metchnikoff, élaborée au tout début du XX^e siècle³.

Dans la littérature scientifique, le lien entre microbiote intestinal (et/ou système digestif) et vieillissement est parfois évoqué de façon plus implicite : certains auteurs se contentent de décrire une « dérégulation de la détection de nutriments »⁴. Par ailleurs, de nombreuses équipes de recherche examinent plus spécifiquement l'hypothèse d'un lien entre vieillissement et métabolisme^{5,6}, avec une attention accrue pour le métabolisme des lipides. L'hypothèse d'un « trade-off » entre métabolisme basal et longévité a également été envisagée⁷, avant d'être écartée.

¹ Bichat, X. (1801), *op. cit.*, p.375 (note n°87)

² Voir Partie I, section 2.3.5

³ Rappelons qu'Élie Metchnikoff considérait le vieillissement comme une forme d'auto-intoxication de l'organisme par les micro-organismes contenus dans l'intestin.

⁴ Voir notamment : López-Otín, C. et al. (2013), *op.cit.*

⁵ On parle de « métabolisme » pour désigner l'ensemble des réactions physico-chimiques qui se déroulent au sein d'un organisme vivant et lui permettent d'assurer ses principales fonctions : conservation, reproduction, développement, interactions avec son environnement. La dégradation et la transformation des nutriments issus de l'alimentation en font partie.

⁶ Voir par exemple : Guarente, L. (2011, January). Sirtuins, aging, and metabolism. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 76, pp. 81-90). Cold Spring Harbor Laboratory Press.

⁷ Voir notamment: Keys, A., Taylor, H. L., & Grande, F. (1973). Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism*, 22(4), 579-587. Cette hypothèse est aujourd'hui controversée.

De nombreux chercheurs explorent ainsi le rôle joué par les voies de signalisation moléculaire liées à la détection de nutriments et/ou au fonctionnement du métabolisme dans le processus de vieillissement. Ainsi, la voie de signalisation insuline / IGF1, ou encore les voies mTOR, AMPK ou celles des sirtuines, sont particulièrement examinées.

De façon encore plus emblématique, on sait aujourd'hui avec certitude (et ce depuis presque un siècle¹) qu'une modification de l'alimentation peut avoir un effet direct sur le vieillissement (et/ou la longévité) des représentants de nombreuses espèces. Ainsi, pour Julia Marchal, Martine Perret et Fabienne Aujard, la « restriction calorique » – à savoir : « une diminution de la prise alimentaire sans malnutrition » – est aujourd'hui « la seule intervention non génétique connue [...] pour ralentir l'apparition de pathologies liées à l'âge et augmenter la durée de vie moyenne et maximale chez plusieurs espèces »². En outre, la restriction calorique « pourrait être une stratégie anti-âge très efficace » chez l'homme, même s'il est certain que « sa définition et ses limites doivent être bien comprises avant d'envisager de l'appliquer à [celui-ci] »³. Entre-temps, certains protocoles de recherche ont déjà permis de mettre au point des « mimétiques de restriction calorique »⁴. De tels composés imitent les effets biochimiques et fonctionnels de la restriction calorique, en modulant, notamment, certaines des voies de signalisation moléculaire associées à la détection des nutriments et/ou au fonctionnement du métabolisme que nous évoquions précédemment.

Or, pour Marchal, Perret et Aujard, l'exploitation de l'hypothèse d'un lien entre vieillissement et nutrition est étonnamment récente. Elles notent ainsi :

« *Malgré de nombreux témoignages et anecdotes concernant les bienfaits d'une vie « sobre » où l'apport énergétique est réduit, l'utilisation de ce paradigme nutritionnel dans un contexte de recherche fondamentale ou appliquée est plus tardive.* »⁵

Pour notre part, nous souhaitons montrer que, outre ces « nombreux témoignages et anecdotes » qui relèvent davantage du contexte social et de la dimension profane, l'hypothèse d'un lien entre nutrition (ou alimentation) et vieillissement (ou, plus indirectement, longévité) est en réalité très ancienne,

¹ McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutrition* ; 10 : 63–79. Cité par Marchal, J., Perret, M., & Aujard, F. (2012). La restriction calorique chez les primates. *Médecine/sciences*, 28 (12), 1081-1086. C'est « en 1935 qu'une première étude menée chez le rat par McCay *et al.* met en évidence qu'une restriction calorique de 40 % au moment du sevrage entraîne une augmentation de l'espérance de vie chez les animaux restreints. »

² Marchal, J., Perret, M., & Aujard, F. (2012). La restriction calorique chez les primates. *Médecine/sciences*, 28 (12), 1081-1086.

³ Pifferi, F., & Aujard, F. (2019). Caloric restriction, longevity and aging: Recent contributions from human and non-human primate studies. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 95, 109702. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109702>

⁴ Madeo, F., Pietrocola, F., Eisenberg, T., & Kroemer, G. (2014). Caloric restriction mimetics: towards a molecular definition. *Nature reviews Drug discovery*, 13(10), 727-740.

⁵ Marchal, J., Perret, M., & Aujard, F. (2012), *op.cit.*

puisqu'on la retrouve jusque dans l'Antiquité. Et c'est davantage en ce sens que nous souhaitons la qualifier de « vieille idée pré-scientifique ».

L'hypothèse d'un lien entre vieillissement et nutrition remonte au moins à l'Antiquité ; elle est déjà présente, notamment, dans la philosophie de Platon.

Pour Platon, et plus spécifiquement dans le cadre de la physique géométrique du *Timée*, chaque animal nouvellement formé est un assemblage de « triangles neufs », provenant « de l'espèce primitive » et constitutifs de la moelle. Progressivement, par les aliments dont il se nourrit et par les breuvages qu'il absorbe, l'animal broie et assimile de nouveaux triangles (qualifiés de « triangles nourriciers »), qui sont « plus vieux et plus faibles que les siens » et qu'il « dissout au moyen de ses triangles neufs ». Cependant, avec le temps, les « triangles primitifs » (*i.e.* ceux dont est formé l'animal à sa naissance) « perdent leur force » et « ne peuvent plus diviser et transformer [...] les triangles que la nourriture contient ». C'est même tout le contraire, puisqu'ils sont désormais « facilement dissous par [les triangles] qui viennent du dehors »¹. Pour reprendre les termes de Laetitia Monteils-Laeng, le vieillissement correspond donc, chez Platon, à « un émoussement, une usure des triangles constitutifs de la moelle » :

« De moins en moins aiguisés, ces triangles deviennent incapables de broyer les triangles nourriciers venant des aliments et des boissons (Tim. 81c-d). Le corps se désagrège peu à peu de l'intérieur, les liens qui le constituent se distendent. »²

Il existe donc, dans la conception platonicienne du vieillissement, une relation directe entre l'assimilation d'aliments et de breuvages (la nutrition) et la dégradation des éléments constitutifs du corps (ces fameux « triangles »). C'est par la nutrition, pourtant essentielle au développement du corps ainsi qu'à son bon fonctionnement, que les triangles constitutifs de la moelle s'usent peu à peu jusqu'à ce que finalement « tout l'animal cède »³ : la nutrition est donc directement responsable du vieillissement (et, *in fine*, de la mort) de l'organisme.

On retrouve un écho de cette idée chez Aristote qui, dans son *Traité de l'âme*, cherche à caractériser le vivant en énumérant les facultés de l'âme.

¹ Platon, *Timée*, 81b-e, traduction de Victor Cousin

² Monteils-Laeng, L. (2019). Platon et la vieillesse : idéalisation du grand âge ou valorisation de l'ancien?. *Revue de philosophie ancienne*, XXXVII, 153-178. <https://doi-org.ezproxy.u-paris.fr/10.3917/rpha.372.0153>

³ Platon, *Timée*, 81b-e, traduction de Victor Cousin, *op.cit.*

Selon Aristote, la faculté nutritive est « la première faculté de l'âme et la plus commune, celle en vertu de laquelle la vie appartient à tous »¹. En d'autres termes, la faculté nutritive est universellement présente chez les vivants, elle en est une (sinon la) caractéristique commune. Tous les vivants sont ainsi caractérisés par un « appétit fondamental » qui guide chacune de leurs actions.

Par ailleurs, pour Aristote, la faculté nutritive permet d'assurer la reproduction et la nutrition – c'est-à-dire, selon l'analyse de Richard Bodéüs, autant le « maintien de l'espèce » (par la reproduction) que le « maintien de l'individu »² (par la nutrition). Dans les deux cas, la finalité est la même : il s'agit de garantir « la perpétuation de la vie ».

Mais pour Aristote, le nutritif (ou faculté nutritive) est aussi à l'origine de deux autres phénomènes : la croissance et l'altération. À ce sujet, le philosophe écrit :

« Bien que tous les vivants ne soient pas doués de cette faculté, l'altération, cependant, et la croissance dépendent aussi de l'âme. De son côté, en effet, la sensation, passe pour être une sorte d'altération. Or nul n'a de sensation, qui n'ait point l'âme en partage. Et le cas de la croissance et du dépérissement est semblable. Car nul ne dépérit, ni ne croît dans l'ordre naturel, sans se nourrir. Or nul ne se nourrit qui n'ait point part à la vie. »³

Croissance et altération (et ainsi, dépérissement) sont donc indissociables de la nutrition, elle-même caractéristique du vivant comme l'indique la formule : « nul ne se nourrit qui n'ait point part à la vie ».

À ce sujet, Aristote précisera plus loin que :

« Puisque rien ne se nourrit qui n'ait point part à la vie, c'est le corps animé qui s'alimente, en tant qu'il est animé, de telle sorte que la nourriture a une relation au sujet animé qui n'est pas accidentelle. »⁴

Ce dernier extrait du *Traité de l'âme* permet de mettre enfin complètement en évidence le lien entre nutrition et dépérissement dans la conception aristotélicienne du corps : la nutrition n'est pas « accidentelle » – elle est, au contraire, rendue possible par la « première faculté de l'âme » de tout corps animé (la faculté nutritive), c'est-à-dire de tout être vivant⁵. Or, c'est aussi elle qui permet, entre autres choses, ce « dépérissement » progressif du corps que constitue le vieillissement.

¹ Aristote. *De l'âme*. Traduction inédite, présentation, notes et bibliographie par Richard Bodéüs, Paris : GF, 1993. III, 15. Ici p.151

² *Ibid.*, p.151, note n°3 de Richard Bodéüs

³ *Ibid.*, p.154 (nous soulignons)

⁴ *Ibid.*, p.157

⁵ À ce sujet, Richard Bodéüs note qu'« il n'y a pas lieu, sauf à verser dans la métaphore, de parler d'aliment en rapport avec ce qui n'est pas vivant, un corps simple, par exemple. [...] La nutrition, phénomène inorganique, n'est pas réductible à la transformation des éléments inorganiques. ». *Ibid.*, p.157, note n°4

Bien plus tard – au début du XVII^{ème} siècle, et notamment dans son *Traité de l'Homme* – Descartes élabore sa conception du corps humain, dont le fonctionnement est assimilé à celui d'une machine. Dans l'ensemble, une telle vision semble laisser peu de place à la question du dépérissement, sinon du vieillissement. Descartes se contente en effet de décrire la « structure admirable de cette machine »¹ sans expliquer pourquoi ni comment il est possible que celle-ci se détériore avec le temps. Nous avons déjà noté, en effet, qu'il n'est jamais question, chez Descartes, d'une « simple usure mécanique de la machine vivante »².

C'est l'analyse de l'œuvre de Descartes élaborée par Mirko D. Grmek qui permet véritablement de mettre en lumière l'existence d'un lien direct entre vieillissement et nutrition dans le cadre de la philosophie cartésienne.

Grmek souligne d'abord un point intéressant : dans la *Description du corps humain*, « le paragraphe sur le vieillissement fait partie des explications concernant la nutrition »³. Descartes y écrit en effet :

« Et pource qu'à mesure qu'on vieillit, les petits filets qui composent les parties solides, se serrent et s'attachent de plus en plus les uns aux autres, ils parviennent enfin à un tel degré de dureté, que le corps cesse entièrement de croistre, et mesme aussi qu'il ne peut plus se nourrir ; en sorte qu'il arrive tant de disproportion entre les parties solides et les fluides, que la vieillesse seule oste la vie »⁴

D'après Grmek, un examen similaire des rapports entre vieillissement et nutrition avait déjà été proposé par Bacon et Santorio, deux contemporains de Descartes, peu avant ce dernier. Quelle qu'ait été leur influence sur le philosophe français, il en résulte que, chez Descartes, la « sénescence » n'est jamais considérée comme « une perte de la « chaleur innée » des scolastiques »⁵. En effet, dans la philosophie cartésienne :

« Le vieillissement consiste tout simplement dans un défaut de nutrition provoqué par des causes mécaniques »⁶

Ceci permet d'expliquer, au moins en partie, le souci récurrent de Descartes de trouver « un régime alimentaire macrobiotique » ou un « régime diététique » adapté, qu'il pourrait associer à « une vie régulière et frugale »⁷. À ce sujet, il est probable que Descartes ait été influencé par certains auteurs de la Renaissance, et notamment l'italien Luigi Cornaro, auteur du *Traité de la vie sobre* (*Tratatto della*

¹ Descartes, R. *L'homme*. Paris : Flammarion, 2018. Ici p.178

² Grmek M.D. (1968) Les idées de Descartes sur le prolongement de la vie et le mécanisme du vieillissement. In: *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, tome 21, n°4, pp. 285-302. Ici p.302

³ Grmek M.D. (1968), *op.cit.*, p.294

⁴ Descartes, *La description du corps humain*, §XXIII, in Œuvres de René Descartes, publiées par Charles Adam et Paul Tannery (= A.T.), vol. V, p. 470-500. Cité par Grmek M.D. (1968), *op.cit.*, p.293 (nous soulignons)

⁵ Grmek M.D. (1968), *op.cit.*, p.298

⁶ *Ibid.*, p.298 (nous soulignons)

⁷ *Ibid.*, p.300

Vita Sobria), rédigé en 1550 et publié en 1558. Descartes, comme Cornaro avant lui, prône une alimentation frugale, condamne les médicaments et considère l'utilité de la saignée – le tout afin de « [se] conserver » et de « parvenir à une vieillesse beaucoup plus longue et plus heureuse »^{1,2}.

Le lien entre vieillissement et nutrition est peut-être moins évident chez Claude Bernard, au XIX^{ème} siècle. Pourtant, dans son II^{ème} appendice aux *Leçons sur les phénomènes de la vie, communs aux animaux et aux végétaux*, Bernard souligne bien le caractère universel de la nutrition :

« Lorsque l'on a cherché à pénétrer ce qui est essentiel dans la vie d'un être, on a vu que la nutrition en était le caractère le plus général et le plus constant. [...] »³

Ceci fait bien entendu écho aux considérations d'Aristote sur la « faculté nutritive », décrite comme « la première faculté de l'âme et la plus commune »⁴.

Or, selon Bernard, il est « impossible de séparer la propriété de nutrition des conditions de son exercice », c'est-à-dire, très concrètement, « de l'accroissement, du développement et de la succession des âges » – ce que Bernard appelle « l'évolution ». Selon lui :

« L'évolution, c'est l'ensemble constant de ces alternatives de la nutrition, c'est la nutrition considérée dans sa réalité, embrassée d'un coup d'œil à travers le temps. Cette évolution, ou loi des variations de la nutrition, est au point de vue des philosophes ce qu'il y a de plus caractéristique dans la vie. »⁵

Bernard distingue donc, d'une part, « le fait et la propriété » que sont « la nutrition avec ses alternatives », et, d'autre part, « l'idée » qui est « l'évolution »⁶. Or, pour Bernard, nutrition et évolution (un terme qui désigne « cette trajectoire », « cette loi qui gouverne l'être vivant ») sont étroitement liées. C'est ce que résume le titre de son II^{ème} appendice : « L'évolution se confond avec la nutrition »⁷.

Au début du XX^{ème} siècle, ce sont d'abord les travaux d'Élie Metchnikoff, évoqués précédemment, qui reprennent l'idée d'un lien entre vieillissement et nutrition. Metchnikoff soutient en effet que

¹ Lettre de Descartes du 25 janvier 1638 à Constantyn Huygens, citée par Grmek M.D. (1968), *op.cit.*, p.289

² Ici, le lien semble fait entre une bonne gestion de son vieillissement au sens d'un processus organique et l'expérience subjective de la vieillesse. Bien que nous ne l'abordions pas directement dans ce travail, c'est un point qui mérite d'être approfondi. Nous y reviendrons en conclusion.

³ Bernard, C. (1879). *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux* (Vol. 2). Baillière. Ici, p.387 (nous soulignons)

⁴ Voir *supra*

⁵ Bernard, C. (1879), *op.cit.*, p.387

⁶ *Ibid.*, p.388

⁷ *Ibid.*, p.383

l'alimentation et le système digestif (ou la digestion) des êtres vivants sont au cœur du processus de vieillissement. Dans son ouvrage de 1908, *The Prolongation of Life*, il écrit :

« *La clé du problème se trouve dans les organes de la digestion.* »¹

Selon lui, le vieillissement peut être assimilé à un empoisonnement chronique de l'organisme par les micro-organismes contenus dans l'intestin – cette « flore intestinale abondante »² que l'on sait impliquée dans la digestion.

Avec Schrödinger, le rapport entre vieillissement et nutrition, bien que toujours présent, s'inverse. Si jusqu'ici la nutrition était considérée comme une (sinon la) *cause* (plus ou moins directe) du processus de vieillissement, avec Schrödinger elle est, au contraire, ce qui permet de ralentir, de s'y opposer, de lutter contre ce phénomène.

Dans son ouvrage *Qu'est-ce que la vie ?*, publié en 1944, Schrödinger adopte en effet une vision énergétique des organismes vivants. Comme toute substance, ceux-ci sont soumis aux lois de la physique, et en particulier à cette « tendance naturelle des choses de s'en aller vers le désordre »³. Mais l'auteur souligne également la particularité de ces organismes. Ainsi :

« *L'organisme vivant semble être un système macroscopique dont le comportement se rapproche, pour une part, de ce comportement purement mécanique (par opposition à thermodynamique), vers lequel tous les systèmes tendent lorsque la température se rapproche du zéro absolu et que le désordre moléculaire est aboli.* »⁴

Le vivant se distingue en effet de toutes les autres matières par sa capacité (étonnante, pour un physicien) à conserver une certaine forme d'ordre. Schrödinger cherche donc à identifier « le trait caractéristique de la vie », celui qui permette d'expliquer pourquoi « la matière vivante évite la décomposition vers l'équilibre »⁵. C'est la réponse à cette question qui lui permet de faire le lien avec la nutrition : le vivant, selon lui, « se nourrit d'entropie négative »⁶. Il écrit en effet :

« *Comment l'organisme vivant retarde-t-il la décadence ? La réponse est évidente : en mangeant, buvant, respirant et (dans le cas des plantes) en assimilant* »⁷

¹ Metchnikoff E. (1908), *op.cit.*, p.44

² *Ibid.*, p.52

³ Schrödinger, E. (1944, 1986 pour l'édition française). *Qu'est-ce que la vie? : de la physique à la biologie*. Paris : Christian Bourgeois Éditeur. Ici p.125

⁴ *Ibid.*, p.125

⁵ *Ibid.*, p.126

⁶ *Ibid.*, p.129

⁷ *Ibid.*, p.127-128

Par la nutrition, « l'organisme réussi[t] à se débarrasser de toute l'entropie qu'il ne peut s'empêcher de produire tant qu'il vit »¹. C'est donc par la nutrition – en se nourrissant « d'entropie négative » – que l'organisme retarde sa dégradation, et ainsi son vieillissement.

Plus tard, en 1970, c'est encore par la nutrition que François Jacob explique la conservation d'un certain ordre au sein d'une bactérie, à une différence près. Celle-ci, selon lui, se nourrit, non pas d'entropie négative, mais d'« ordre » ou d'« organisation » qu'elle extrait de son milieu – plus précisément, des molécules de glucose qu'elle convertit en énergie chimique. Jacob explique ainsi que :

« Dans une molécule de sucre, de glucose par exemple, les atomes sont arrangés en une structure bien définie, selon un ordre précis dans l'espace. C'est en détruisant la molécule, en désorganisant sa structure que la cellule bactérienne convertit l'ordre initialement contenu dans le glucose en énergie chimique. Celle-ci est alors utilisée pour la synthèse des constituants bactériens, c'est-à-dire pour l'établissement d'un ordre moléculaire différent, celui de la cellule. En fin de compte, c'est donc par un transfert d'organisation, par une conversion de l'ordre du milieu en ordre de la bactérie que se traduit la mobilisation d'énergie »²

D'autres auteurs auraient pu être évoqués. Au XX^{ème} siècle, c'est le philosophe Henri Bergson qui suggère l'existence d'un rapport (plus subtil, moins immédiat, peut-être moins évident) entre vieillissement et nutrition. Bien que Bergson ne puisse être considéré comme relevant des « sciences biologiques »³, sa conception de ce rapport semble, en un sens, prolonger les réflexions des auteurs précédemment cités. Nous nous contenterons de mentionner quelques points.

À la fin du troisième chapitre de *L'Évolution créatrice*, Bergson identifie deux caractéristiques universelles de l'animalité, que sont l'approvisionnement et la dépense d'énergie. Il note ainsi :

« Qu'on se place en bas ou en haut de la série des animaux, on trouve toujours que la vie animale consiste à 1° se procurer une provision d'énergie, 2° à la dépenser, par l'entremise d'une matière aussi souple que possible, dans des directions variables et imprévues. »⁴

Or, pour Bergson, cette « énergie » que tout animal se procure, puis dépense dans des directions diverses, provient précisément de la nutrition – plus spécifiquement, de l'« aliment ingéré » par

¹ *Ibid.*, p.129

² François, J. (1970), *op.cit.*, p.290

³ Bergson est bien philosophe et considéré comme tel à l'époque.

⁴ Bergson H. (1907) *L'évolution créatrice*. Paris : PUF, 2018. Ici p.253

l'organisme, qui est comparé à « une espèce d'explosif », n'attendant « que l'étincelle pour se décharger de l'énergie qu'il emmagasine »¹.

Cette conception bergsonienne de l'animalité (et de la nutrition) fait écho à la notion d'« élan vital » qui est au cœur de son ouvrage :

« La vie toute entière, animale et végétale, dans ce qu'elle a d'essentiel, apparaît comme un effort pour accumuler de l'énergie et pour la lâcher ensuite dans des canaux flexibles, déformables, à l'extrémité desquels elle accomplira des travaux infiniment variés. Voilà ce que l'élan vital, traversant la matière, voudrait obtenir tout d'un coup. »²

Or, selon Bergson, un tel élan est « fini », c'est-à-dire qu'« il a été donné une fois pour toutes ». En outre, il « ne peut pas surmonter tous les obstacles » : il est ainsi « tantôt dévié, tantôt divisé, toujours contrarié »³. Pour Bergson, il est évident que « l'évolution du monde organisé », et notamment l'apparition et le façonnement de nouvelles espèces, rendent compte de cette « lutte » permanente.

Par ailleurs, cette essentielle « finitude de l'élan vital »⁴ est une caractéristique concrète et observable, notamment au niveau de l'espèce. Selon Bergson en effet :

« Chaque espèce se comporte comme si le mouvement général de la vie s'arrêtait à elle au lieu de la traverser. Elle ne pense qu'à elle, elle ne vit que pour elle. »⁵

Nous pourrions imaginer, de même, que l'« élan vital » puisse se heurter aux contraintes matérielles, indissociables du corps d'un animal donné – et que cette « lutte » intra-organisme entre élan et matière puisse être envisagée comme un aspect, sinon une cause, du vieillissement. À notre connaissance, une telle idée n'est jamais explicitement formulée chez Bergson qui, fidèle à sa pensée, décrit essentiellement le vieillissement en termes de *mémoire* : selon lui, le vieillissement d'un être vivant implique « un enregistrement continu de la durée, une persistance du passé dans le présent, et par conséquent une apparence au moins de mémoire organique »⁶.

Il y a pourtant bien, chez Bergson, un lien entre le vieillissement d'un organisme et l'élan vital qui l'anime. Car :

« La poussée en vertu de laquelle l'être vivant grandit, se développe et vieillit, est celle même qui lui a fait traverser les phases de la vie embryonnaire. »⁷

¹ *Ibid.*, p.253

² *Ibid.*, p.254

³ *Ibid.*, p.254

⁴ Comme le souligne Frédéric Worms *in* Bergson H. (1907), p.493, la « finitude de l'élan vital » constitue, selon Jankélévitch, le principe le plus important du bergsonisme. Voir : Jankélévitch (1959) *Henri Bergson*. Paris : PUF, coll. « Quadrige », 1999, p.166-181

⁵ *Ibid.*, p.255

⁶ *Ibid.*, p.19

⁷ *Ibid.*, p.18

Aussi, il est probable qu'un examen plus approfondi de l'œuvre de Bergson puisse permettre, *in fine*, d'explicitier (et peut-être d'étayer) l'hypothèse d'un lien entre élan vital (donc nutrition) et mémoire organique (donc vieillissement). Le cas échéant, il faudrait pouvoir en identifier la nature, et en expliciter les modalités¹.

Ainsi, retenons que l'hypothèse d'un lien entre vieillissement et nutrition, quelle qu'en soit la nature, n'est pas nouvelle, bien au contraire : elle remonte à l'Antiquité, et notamment au cadre de la philosophie platonicienne. Aussi, l'intérêt particulier des biologistes du vieillissement pour le microbiote intestinal, l'idée qu'une modification de l'alimentation (dans le sens d'une restriction calorique) puisse ralentir le processus de vieillissement, ou encore l'exploitation d'un lien entre vieillissement et métabolisme (en particulier par le biais des voies insuline, mTOR, AMPK ou sirtuines) – ne nous paraissent pas constituer des éléments franchement nouveaux. Faut-il pour autant en conclure que tout le cadre théorique de la biologie du vieillissement repose sur d'anciennes hypothèses, d'anciens postulats – sur le « réinvestissement », en somme, de « vieilles idées pré-scientifiques » ?

Bien sûr, nous n'avons ici examiné dans le détail qu'un seul exemple de possible « réinvestissement de vieilles idées pré-scientifiques », mais il en existe d'autres.

Par exemple, nous aurions pu évoquer l'utilisation de la notion de « trade-off » qui pourrait, en un sens, être considérée comme une forme de « réinvestissement » de cette « vieille idée » (ou croyance) selon laquelle se contenter d'une vie sobre et mesurée, sans écart ni excès, serait le prix à payer pour une plus grande longévité. La notion de « trade-off » ferait ainsi écho (entre autres) à tout un pan de la littérature gérontologique médiévale : celle du *Regimen senium* ou du *De conservanda iuventute et retardanda senectute*, focalisée sur l'évitement des maladies liées au vieillissement².

Il y a donc bien, en biologie du vieillissement, *une certaine forme* de « réinvestissement » de « vieilles idées » (ou hypothèses de recherche) que l'on pourrait qualifier de « pré-scientifiques », puisqu'elles précèdent une certaine conception (contemporaine) de la science³ et, plus spécifiquement, la constitution

¹ À nouveau, nous proposons ici de nous appuyer sur l'œuvre d'un philosophe (Henri Bergson) pour traiter d'un problème scientifique. Ce va-et-vient entre deux types de littérature (scientifique et philosophique) a été introduit et explicité en introduction.

² À ce sujet, voir : Gil, S. P. (1995). Les régimes de santé. *Histoire de la pensée médicale en Occident*, 1, 257-281. À la Renaissance, le *Traité de la vie sobre (Tratatto della Vita Sobria)* de l'italien Luigi Cornaro, rédigé en 1550 et publié en 1558, reprendra et développera cette vision particulière de la vie.

³ Il est difficile de définir ce que nous entendons exactement par là : comment définit-on précisément la science moderne ? Sur quoi repose notre conception actuelle, « contemporaine » de la science ? Qu'est-ce qui distingue la science d'aujourd'hui de celle d'avant ? Plutôt que de parler d'idées « pré-scientifiques », nous aurions pu les qualifier de « pré-biologiques » pour renvoyer – plus simplement peut-être – à la période précédant la constitution de la biologie en tant que discipline. Nous avons préféré conserver le terme introduit par Fleck, qui

de la « biologie » en tant que discipline. Or, nous pensons qu'un tel réinvestissement ne va pas de soi. Celui-ci ne devrait-il pas être questionné ? Est-il toujours, systématiquement, justifié ? Et même dans ce cas, n'est-il pas indispensable, *a minima*, de le mentionner, d'en faire le constat – pour mieux l'interroger peut-être ?

En effet, il est probable qu'un tel « réinvestissement » soit le signe de quelque chose de plus profond : permet-il de révéler une certaine conception / compréhension du vieillissement, peut-être plus intuitive ? Ces « vieilles idées pré-scientifiques » permettent-elles de rendre compte de certains aspects de l'expérience individuelle, subjective du vieillissement, dont la biologie ne tient généralement pas (ou pas suffisamment) compte ? Permettent-elles de décrire quelque chose que le langage et la méthode utilisés par les sciences peinent à décrire ? Sans prétendre y répondre, nous reviendrons ponctuellement sur quelques-unes de ces questions.

Outre le « réinvestissement » de certaines de ces « vieilles idées pré-scientifiques », d'autres aspects (ou tendances) récurrent(e)s de la biologie du vieillissement méritent, à notre avis, d'être examinés – et peut-être critiqués.

3.3 Une biologie à partir de l'humain et pour l'humain : une forme d'anthropocentrisme ?

Comme de nombreuses autres branches de la biologie contemporaine, la biologie du vieillissement semble caractérisée par une tendance récurrente à l'anthropocentrisme. De façon caricaturale, nous pourrions dire qu'il s'agit d'une biologie élaborée *à partir de l'humain et pour l'humain*. Dans cette section, nous justifierons et commenterons cette affirmation en trois temps.

Premièrement, nous verrons que la biologie du vieillissement repose principalement sur une compréhension *humaine* du vieillissement *humain*. Nous verrons que ceci se traduit par toute une série de biais, à plusieurs échelles et de plusieurs natures, que nous expliciterons.

Deuxièmement, nous montrerons qu'il s'agit d'une biologie nettement orientée *vers l'action*, et *pour l'humain*.

Enfin, troisièmement, nous nuancerons ces propos en examinant un aspect que nous avons déjà évoqué à plusieurs reprises dans ce travail de thèse : la biologie du vieillissement, contrairement à la plupart des disciplines scientifiques, appréhende généralement le vieillissement comme un phénomène *universel*.

nous a semblé plus général et qui semble renvoyer à une période encore antérieure à la précédente. L'exemple détaillé plus haut (l'hypothèse d'un lien entre vieillissement et nutrition) montre bien qu'il s'agit de réinvestir une idée vieille de plusieurs siècles, initialement formulée dans un contexte très différent de celui de notre époque.

Une compréhension du vieillissement à partir de l'humain

L'affirmation selon laquelle la biologie du vieillissement reposerait sur une compréhension du vieillissement *à partir de l'humain* est elle-même à double sens. D'une part, cette biologie s'appuie essentiellement sur une compréhension du vieillissement *du corps humain* (plutôt que de celui de tout autre être vivant) ; d'autre part, elle est influencée par la perception que nous (en tant qu'êtres humains) avons du phénomène.

Très concrètement, ceci se traduit par une série de biais, observables à plusieurs niveaux, et notamment :

- (1) Par des biais dans le choix des endroits, zones ou entités de l'organisme particulièrement examinés par les spécialistes du domaine ;
- (2) Par des biais au niveau des phénomènes biologiques ou physiologiques qui suscitent un intérêt particulier de la part des chercheurs ;
- (3) Par des biais dans la sélection des animaux modèles et des espèces jugées particulièrement dignes d'intérêt.

- (1) Certains endroits, zones ou entités de l'organisme vieillissant sont particulièrement examinés

Nous reprenons ici un point que nous avons déjà abondamment commenté¹. Le fait est qu'en biologie du vieillissement, certaines zones (ou entités ou organes) de l'organisme vieillissant font l'objet d'une attention particulière de la part des chercheurs. C'est le cas par exemple des télomères, des mitochondries, du microbiote intestinal, de l'épigénome, ou encore du sang. Comme nous l'avons précédemment montré, ce surcroît d'intérêt s'explique par des raisons diverses et, généralement, tout à fait légitimes.

À la fin de notre analyse cependant, nous avons souligné que cette petite sélection de zones (ou d'entités, ou d'organes) privilégiées par la recherche en biologie du vieillissement pouvait également être considérée comme une preuve, parmi d'autres, que celle-ci restait finalement très anthropocentrée. Le problème peut être résumé très simplement, de la façon suivante : en biologie du vieillissement, de nombreuses équipes de recherche se focalisent aujourd'hui sur une ou plusieurs zones (ou organes, ou entités) de l'organisme qui sont, certes, impliquées dans le processus de vieillissement, mais qui sont également spécifiques à certaines espèces ou catégories d'espèces (les mammifères par exemple). Dans ce cas, le plus souvent, il s'agit de zones (ou d'organes, ou d'entités) particulièrement impliquées dans le vieillissement *humain*, et/ou représentatives de celui-ci.

¹ Voir *supra*, Partie I, section 2.3.5

Par exemple, nous avons vu qu'un lien direct est souvent fait entre le phénomène de raccourcissement (d'attrition) des télomères et le processus de vieillissement, y compris dans des articles de presse à destination du grand public¹. En effet, bien que le raccourcissement des télomères à chaque division cellulaire soit davantage révélateur du vieillissement *d'une cellule donnée*, il est souvent plus largement considéré comme représentatif du vieillissement *de l'organisme tout entier*.

Or, il est important de noter que toutes les espèces ne possèdent pas de télomérase, cette enzyme spécifiquement chargée de la réplication des télomères², qui, lorsqu'elle fait défaut, conduit à un phénomène d'attrition. Chez la drosophile par exemple (qui compte parmi les espèces dépourvues de télomérase), le renouvellement des séquences télomériques s'effectue par transposition, c'est-à-dire par ajout (ou « collage ») de petits morceaux d'ADN appelés « transposons ». Chez de telles espèces, il ne peut y avoir d'attrition des télomères.

Il est donc extrêmement réducteur de vouloir expliquer le vieillissement *en général* en prenant pour point de départ un phénomène aussi spécifique ; à la rigueur, nous pourrions l'interpréter comme une manifestation, un symptôme ou une conséquence du vieillissement de l'organisme et/ou de l'avancée en âge, qui serait caractéristique de certaines espèces.

Notons par ailleurs que l'importance du rôle (plus ou moins central) des télomères dans le processus de vieillissement (pour les espèces qui en possèdent) fait elle-même aujourd'hui débat. C'est notamment ce que souligne le biologiste évolutionniste Andrew J. Young dans un article de 2018 :

*« Alors que des découvertes récentes soulignent la possibilité d'un rôle causal proche pour les télomères dans les compromis actuels et futurs et le vieillissement, il n'est pas clair actuellement (i) que les télomères jouent un rôle causal dans l'un ou l'autre et (ii) qu'un rôle causal pour les télomères provienne plutôt de mécanismes de raccourcissement ou bien de mécanismes indépendants de la longueur. »*³

De la même manière, nous avons vu que certaines modifications épigénétiques semblaient étroitement associées au processus de vieillissement – au point que l'on puisse envisager l'existence, chez certains organismes, d'une « horloge épigénétique » qui soit représentative de leur évolution dans le temps. Le

¹ Voir par exemple l'article publié dans Le Figaro le 10 novembre 2018 par Anne Fefèvre-Balleydier intitulé « Les télomères, une piste pour ralentir le vieillissement cellulaire » (<https://sante.lefigaro.fr/article/les-telomeres-une-piste-pour-ralentir-le-vieillissement-cellulaire/>, page consultée le 26 janvier 2022)

² Sa découverte a été récompensée par le Prix Nobel de médecine de 2009, attribué à Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak

³ Young AJ. (2018) The role of telomeres in the mechanisms and evolution of life-history trade-offs and ageing. *Phil. Trans. R. Soc. B* 373: 20160452. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0452>

plus souvent, il s'agit de considérer les profils de méthylation de certaines cellules (ou populations de cellules), et/ou de suivre l'évolution de ces profils avec l'avancée en âge¹.

Or, comme pour la télomérase, certaines de ces modifications épigénétiques sont inexistantes chez un certain nombre d'espèces ; en l'occurrence, il n'existe quasiment pas de phénomène de méthylation chez la drosophile². Aussi, l'évolution des profils de méthylation ne peut être considérée comme un élément explicatif, et *a fortiori* causal, du processus de vieillissement *en général* – c'est-à-dire du vieillissement considéré comme un phénomène indépendant de l'espèce. Au mieux, elle peut être interprétée comme une conséquence, un symptôme, ou une manifestation de celui-ci.

Plus généralement, vouloir comprendre le vieillissement d'un organisme (et surtout, de *n'importe quel* organisme) à partir d'une caractéristique pourtant loin d'être universelle témoigne d'une approche biaisée – souvent anthropocentrée – du phénomène.

(2) Certains phénomènes biologiques ou physiologiques suscitent un intérêt particulier

Comme l'a montré notre revue de la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement, il semble que certains phénomènes biologiques ou physiologiques soient particulièrement investigués par les spécialistes du domaine³. Nous pourrions nous contenter d'y voir une preuve supplémentaire d'une certaine tendance à l'anthropocentrisme. Pourtant, dans certains cas, le problème n'est pas tant que de tels phénomènes soient spécifiques au vieillissement *humain* (on les retrouve parfois chez de très nombreuses espèces), mais plutôt qu'ils soient associés à des problèmes concrets, particulièrement pénibles et/ou handicapants pour un être humain – et que cet aspect suffise à justifier qu'on les examine plus particulièrement. En un sens, ils sont la preuve que la recherche en biologie du vieillissement – et donc, que notre compréhension biologique du vieillissement – reste influencée par la perception que nous, humains, avons du phénomène.

Prenons un exemple : on observe, chez de nombreuses espèces, un dérèglement progressif du rythme circadien (ou horloge circadienne) des individus vieillissants. Cette « horloge » interne, qui régule de très nombreuses fonctions biologiques (sommeil, température corporelle, pression artérielle, production d'hormones, mais aussi capacités cognitives, humeur, mémoire), est présente chez toutes les espèces, qu'elles soient animales ou végétales. C'est elle qui permet aux organismes de vivre suivant des cycles

¹ Voir *supra*, Partie II, section 1.4.2

² Voir notamment : Lyko, F., Ramsahoye, B. H., & Jaenisch, R. (2000). DNA methylation in *Drosophila melanogaster*. *Nature*, 408(6812), 538-540.

³ Voir Partie I, section 2.3.5

d'environ vingt-quatre heures. Chez l'homme, elle est localisée dans l'hypothalamus, et vraisemblablement contrôlée par une quinzaine de gènes¹.

Or, chez de nombreuses espèces, le vieillissement entraîne des perturbations de ce rythme circadien (ou de cette horloge circadienne), souvent dans le sens d'une avance de phase². Ces perturbations sont de plus en plus fréquentes avec l'avancée en âge. Elles se manifestent notamment par des troubles du sommeil, auxquels sont généralement associées des perturbations métaboliques, cardiovasculaires, immunitaires, ou encore cognitives³. Elles peuvent être accentuées par la présence de pathologies liées à l'âge, notamment la maladie d'Alzheimer⁴. Il s'agit d'un phénomène observé et bien documenté chez l'homme⁵, mais aussi, plus récemment, chez divers animaux modèles tels que la drosophile⁶, la souris⁷, ou encore le microcèbe⁸.

Or, il est probable que l'intérêt des biologistes pour ce phénomène s'explique davantage par les conséquences qu'un tel dérèglement engendre chez les personnes âgées – conséquences qui peuvent être éprouvantes, voire réellement handicapantes – que par un éventuel rôle causal dans le processus de vieillissement.

Il est tout aussi probable qu'à l'inverse, certains phénomènes ou certains aspects soient plutôt laissés de côté – bien qu'ils soient peut-être plus étroitement associés au vieillissement, ou qu'ils se rapprochent davantage de facteurs causaux. L'existence de tels phénomènes est évidemment difficile à mettre en évidence par le biais d'une simple revue de littérature (précisément parce qu'ils sont moins étudiés). Aussi, à ce sujet, les échanges formels et informels que nous avons eus avec certains spécialistes du domaine ont parfois joué le rôle de « révélateur », mettant en lumière des phénomènes ou des tendances peu (ou pas) visibles dans la littérature scientifique, et pourtant dynamisantes pour la communauté des chercheurs.

¹ Pour plus d'informations sur l'horloge circadienne et le rythme circadien, voir notamment le site internet de l'Inserm et le dossier « Chronobiologie » : <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>, consulté le 28 janvier 2022.

² Pour les troubles du sommeil, l'avance de phase se traduit par un endormissement précoce (par exemple vers 20h) et un réveil précoce également (par exemple, vers 4h du matin). Source : <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>, consulté le 28 janvier 2022

³ <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>, consulté le 28 janvier 2022

⁴ Harper, D. G., Volicer, L., Stopa, E. G., McKee, A. C., Nitta, M., & Satlin, A. (2005). Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(5), 359-368.

⁵ Voir notamment : Buysse, D. J., Monk, T. H., Carrier, J., & Begley, A. (2005). Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep*, 28(11), 1365-1376 ; Grandner, M. A., et al. (2012). Age and sleep disturbances among American men and women: data from the US Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Sleep*, 35(3), 395-406 ; Münch, M., et al. (2005). Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiology of aging*, 26(9), 1307-1319.

⁶ Rakshit, K., Krishnan, N., Guzik, E. M., Pyza, E., & Giebultowicz, J. M. (2012). Effects of aging on the molecular circadian oscillations in *Drosophila*. *Chronobiology international*, 29(1), 5-14.

⁷ Biello, S. M. (2009). Circadian clock resetting in the mouse changes with age. *Age*, 31(4), 293-303.

⁸ Aujard, F., Cayetanot, F., Bentivoglio, M., & Perret, M. (2006). Age-related effects on the biological clock and its behavioral output in a primate. *Chronobiology international*, 23(1-2), 451-460.

Nous ne proposerons qu'un seul exemple. Hervé Tricoire, lors de notre échange, nous a expliqué qu'un indicateur de vieillissement – un indicateur, selon lui, « au sens de « décroissance d'adaptation » » – avait été découvert « de façon incidente » chez la drosophile : il s'agit de la résistance au stress, et notamment au stress oxydant. Selon ses termes :

« On s'est rendu compte que la résistance au stress oxydant se cassait la figure dès le premier jour, dès l'émergence de la mouche »¹

Nous avons ici l'exemple d'un phénomène dont les conséquences, chez l'homme, ne sont ni évidentes, ni immédiates – d'où, peut-être, sa découverte « de façon incidente »². Surtout, cette diminution progressive « dès le premier jour » témoigne d'une vision du vieillissement qui commencerait dès la naissance, très différente de la perception que nous avons du vieillissement humain. Il serait intéressant de voir dans quelle mesure cette différence impacte la recherche autour de ce phénomène.

(3) Des biais dans la sélection des animaux modèles et des espèces jugées dignes d'intérêt

Le troisième type de biais n'est pas caractéristique de la biologie du vieillissement ; au contraire, il est représentatif de la biologie en général. En 2003, dans un article de *Médecine/sciences* consacré à « L'apport des animaux modèles en biologie cellulaire », on pouvait lire :

« Aujourd'hui, la majeure partie de la communauté scientifique travaille avec une vingtaine de modèles animaux de référence »³

Depuis 2003, la situation n'a pas beaucoup évolué. Dans toutes les branches de la biologie expérimentale, un petit nombre d'espèces font l'objet d'un intérêt particulier de la part des chercheurs. Il s'agit principalement des espèces suivantes : la souris, le xénope, la drosophile (*D. melanogaster*), certaines levures (notamment *S. cerevisiae*) et le nématode (*C. elegans*). Les raisons qui sous-tendent un tel intérêt sont variées : le cycle de reproduction de la souris est particulièrement rapide ; le xénope est facile à élever en laboratoire, et les œufs qu'il pond en grande quantité sont volumineux et donc faciles à injecter ; la drosophile se prête particulièrement bien aux manipulations génétiques (on dispose aujourd'hui d'une importante collection de mutants) et son cycle de développement est particulièrement court ; le génome de la levure a depuis longtemps été intégralement séquencé et celle-ci, comme la drosophile, se prête particulièrement bien aux manipulations génétiques ; enfin, les œufs transparents du nématode permettent un suivi ininterrompu des différentes étapes de son développement⁴.

¹ (sic) Voir la retranscription de l'entretien

² Nous formulons cet argument avec précaution, et sommes bien consciente du fait qu'il est un peu simpliste. Celui que nous proposons ensuite nous paraît davantage pertinent.

³ Bobinsec, Y. (2003). L'apport des modèles animaux en biologie cellulaire. *Médecine/sciences*, 19(2), 248-251.

⁴ Toutes ces informations sont reprises et étayées dans l'article cité précédemment : Bobinsec, Y. (2003), *ibid.*

Mais bien souvent, le choix d'une espèce plutôt qu'une autre reste très anthropocentré (au moins dans une certaine mesure) : telle espèce modélisera particulièrement bien telle pathologie humaine, telle autre possèdera certaines caractéristiques qui la rapprocheront de l'homme, une autre encore présentera des gènes et/ou voies de signalisation très similaires à l'homme, lui permettant de réaliser telle ou telle fonction biologique.

La biologie du vieillissement n'échappe pas à cette tendance générale. C'est ce qu'observent les auteurs O. R. Jones, A. Scheuerlein, R. Salguero-Gómez et al. dans un article de 2014 lorsqu'ils écrivent :

*« Les ensembles de données actuellement disponibles pour la recherche sur le vieillissement sont biaisés sur le plan taxonomique : il existe des données de haute qualité sur des centaines d'espèces de mammifères et d'oiseaux, mais les données sur d'autres taxons vertébrés et sur les invertébrés sont rares. Les connaissances sur les schémas de mortalité et de fertilité en fonction de l'âge chez les espèces d'algues, de champignons et de bactéries sont très limitées. »*¹

L'abondante quantité de données disponibles sur le vieillissement des mammifères et des oiseaux témoigne d'un anthropocentrisme évident. En effet, puisque ces espèces sont les plus proches de l'homme, il est fort probable que leur vieillissement ressemble (de près ou de loin) à celui d'un être humain. À l'inverse, d'autres catégories d'espèces sont visiblement laissées de côté : c'est le cas des algues, des champignons et des bactéries, qui ne semblent présenter que peu d'intérêt (en tout cas, à première vue) pour comprendre les mécanismes par lesquels nous, humains, vieillissons.

D'autres espèces encore sont volontairement écartées, car considérées comme des exceptions. C'est le cas des espèces dont le vieillissement est négligeable ou nul, comme la tortue de Blanding ou le pin Bristlecone.

Chez la tortue de Blanding en effet, on observe une diminution du taux de mortalité avec l'âge (*i.e.* le taux de survie est plus élevé chez les tortues âgées que chez les jeunes), ainsi qu'une augmentation de la capacité reproductive (*i.e.* augmentation de la production d'œufs) avec le temps. La tendance est exactement inverse à celle du vieillissement humain, et c'est le cas pour la (très) grande majorité des espèces. De même, le vieillissement du pin Bristlecone est considéré comme négligeable, voire inexistant : certains exemplaires ont aujourd'hui plus de cinq mille ans, et on n'observe aucune diminution de leur capacité reproductive avec le temps (la production de pollen reste significativement élevée).

¹ Cf. Jones, O., Scheuerlein, A., Salguero-Gómez, R. et al. (2014) Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 505, 169–173. <https://doi.org/10.1038/nature12789> (nous soulignons)

Mais bien qu'il soit presque évident qu'il existe un biais dans le choix des animaux modèles utilisés et dans celui des espèces choisies pour la récolte de données, il est également évident qu'un certain nombre de scientifiques en sont aujourd'hui bien conscients. Dans un article récent, Alan A. Cohen soutenait que, s'il est désormais essentiel « d'intégrer la recherche mécaniste et démographique » en biologie du vieillissement, il est tout aussi essentiel « d'inclure la recherche sur les espèces non traditionnelles et inhabituelles »¹ – c'est-à-dire de lever les biais existants afin d'élargir le spectre des espèces à étudier.

Par ailleurs, il est impossible d'affirmer que la biologie du vieillissement continue de se développer *exclusivement* (ni même seulement *en grande partie*) à partir de l'humain. En effet, certains des animaux modèles les mieux étudiés et les mieux compris sont des modèles invertébrés, notamment le nématode et la drosophile. Ce sont d'ailleurs avec ces modèles que l'on obtient les résultats les plus spectaculaires, dépassant de très loin ce que l'on parvient à faire avec d'autres espèces, et *a fortiori* chez l'homme. Ainsi, la durée de vie médiane et maximale du nématode a pu être multipliée par dix grâce à certaines manipulations génétiques², alors qu'il est difficile de dépasser cinquante pourcents d'augmentation d'espérance de vie chez la drosophile³. Pour la souris, les meilleurs résultats représentent généralement une augmentation de l'ordre de dix à quinze pourcents⁴.

En outre, dans la plupart des cas, les auteurs des articles qui reposent sur l'utilisation de tels modèles soulignent d'eux-mêmes les limites de leur démarche : souvent, en effet, le vieillissement de ces espèces ne reflète ou ne reproduit pas assez fidèlement le processus de vieillissement tel qu'il se déroule chez l'homme. En 2008, Vijg et Campisi notent ainsi la très grande différence de degré de complexité entre un organisme comme la levure, le nématode ou la drosophile – et l'homme. Selon eux :

« *Les études sur les levures, les nématodes et les mouches éclairent sans aucun doute notre compréhension des bases évolutives et mécanistiques du vieillissement humain. Pourtant, la réponse d'organismes simples à des interventions peut ne pas être prédictive lorsque la complexité augmente ou lorsque la physiologie s'écarte considérablement de celle de l'homme.* »⁵

Vijg et Campisi prennent l'exemple de la voie insuline / IGF1 qui, nous l'avons vu, est particulièrement étudiée en biologie du vieillissement. Mais alors que « les invertébrés possèdent un seul récepteur qui lie des ligands similaires à l'insuline ou à l'IGF-1 », les mammifères (dont l'homme fait partie) « ont des

¹ Cohen, A. A. (2018). Aging across the tree of life: The importance of a comparative perspective for the use of animal models in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(9), 2680-2689.

² Ayyadevara, S., Alla, R., Thaden, J. J., & Shmookler Reis, R. J. (2008). Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. *Aging cell*, 7(1), 13-22.

³ C'est en tout cas ce que nous a déclaré Hervé Tricoire, pendant notre échange du 27 novembre 2019.

⁴ Voir par exemple: Roberts, M. N., et al. (2017). A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell metabolism*, 26(3), 539-546. Les auteurs parviennent à augmenter la durée de vie médiane d'un groupe de souris soumis à un régime cétogène (à faible teneur en glucides) de 13,6 % par rapport aux souris témoins.

⁵ Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071, p.2

récepteurs distincts pour l'insuline et l'IGF-1, avec des fonctions différentes mais qui se chevauchent »¹. Aussi, il n'est pas certain qu'une bonne compréhension du lien entre le vieillissement et une modulation de cette voie de signalisation chez les invertébrés permette d'expliquer, ni même de prouver l'existence, d'un tel lien chez les espèces plus complexes que sont les vertébrés.

Une biologie tournée vers l'action, pour l'humain

Outre le fait qu'elle repose sur une compréhension *humaine* du vieillissement *humain*, la biologie du vieillissement est aussi orientée vers l'action concrète, et *pour l'humain*. Cette orientation peut être considérée comme une seconde preuve de sa tendance récurrente à l'anthropocentrisme.

Afin de prouver qu'il s'agit d'une biologie essentiellement tournée vers l'action, nous renvoyons notre lecteur à toute notre analyse du phénomène de « pathologisation » du vieillissement, que nous prendrons ici comme point de départ². Rappelons simplement que cette « pathologisation » témoignait, à notre avis, d'une volonté de *lutter* contre le vieillissement, comme on lutterait contre n'importe quelle pathologie – c'est-à-dire : avec des traitements ciblés et des techniques de prévention particulières – et ce, sans s'interroger plus avant, ni sans questionner le bien-fondé de cette « lutte ».

Ainsi, dans notre corpus, nous avons vu émerger deux thématiques récurrentes et particulièrement révélatrices :

- Une perspective thérapeutique, d'une part, rendue visible par l'utilisation d'un champ lexical particulier. Par exemple, dans leur article de 2013, Lopez-Otin et al. rappelaient l'objectif ultime de la biologie du vieillissement qui est, selon eux, de parvenir à « identifier des cibles pharmaceutiques pour améliorer la santé humaine durant le vieillissement, avec le minimum d'effets secondaires »³. D'auteurs auteurs évoquaient plus directement la possibilité de mettre au point un « remède contre le vieillissement »⁴. Plus généralement, d'après Flatt et Partridge, le fait que le vieillissement puisse être « médicamenté »⁵ pouvait être considéré comme l'un des « principaux enseignements et défis ayant émergé au cours des 35 dernières années »⁶.

¹ *Ibid.*, p.2

² Voir *supra*, Partie II, section 1.1

³ En anglais : “*identifying pharmaceutical targets to improve human health during ageing with minimal side effects*”. López-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217, ici p.1194.

⁴ En anglais : “*a cure for aging*”. Vijg, J., & Campisi, J. (2008), *op.cit.*

⁵ En anglais : “*aging might be ‘druggable’*”. Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC biology*, 16(1), 1-13.

⁶ *Ibid.*, p.1

- Une logique de prévention, d'autre part, qui se traduisait de même par l'utilisation fréquente d'un certain nombre de termes et d'expressions, tels que « prévenir le vieillissement »¹ ou « retarder la dégénérescence liée à l'âge »^{2,3}, ainsi que par de multiples références au rôle des télomères, qualifiés d'agents « protecteurs », ou de « protection de l'organisme ». Ainsi, la biologie du vieillissement ne reposerait pas simplement sur une volonté de *compréhension* de l'organisme vieillissant ; elle serait aussi caractérisée par une volonté d'*action* et souvent, plus précisément, d'anticipation, afin de prévenir, de retarder ou de ralentir l'apparition et/ou le développement du phénomène.

Si le premier aspect (perspective thérapeutique) permettait d'associer la biologie du vieillissement à la médecine, le second (logique de prévention) la rapprochait plus étroitement de la santé publique.

Pour prouver qu'il s'agit d'une biologie essentiellement tournée vers l'action, d'autres éléments peuvent être soulignés. Par exemple, nous pouvons relever l'existence d'une confusion récurrente entre vieillissement et longévité.

Pour l'introduire, rappelons que certains auteurs, dont A. Brooks-Wilson, soulignaient l'extrême importance, pour toute étude menée dans ce domaine, de bien définir en amont le phénotype d'intérêt⁴ : s'agit-il d'examiner le vieillissement des individus ou de mesurer leur longévité ? Dans le second cas, s'agit-il d'évaluer la durée de vie maximale de l'espèce ou du groupe d'individus considéré, ou bien sa durée de vie moyenne – ou médiane ?

Or, à première vue, il semble que les performances visées par les biologistes dits *du vieillissement* portent plus souvent sur la longévité d'une espèce ou d'un individu donné(e) que sur son vieillissement à proprement parler. En outre, elles sont bien de l'ordre de la performance : par exemple, la réussite (ou non) d'une étude sera évaluée selon l'augmentation relative de la durée de vie (maximale ou moyenne) du groupe d'individus considéré, par rapport à un groupe d'individus de référence.

Par ailleurs, même lorsque leurs recherches portent explicitement sur le *vieillessement* des individus (et non sur leur *longévité*), l'intérêt des biologistes est souvent focalisé sur la *durée de vie* sans pathologie, ou sur la *durée de vie* en bonne santé.

Aussi, plus généralement, il semble que la dimension quantitative prenne souvent le pas sur la dimension qualitative. En d'autres termes, l'idéal recherché est en premier lieu de parvenir à se maintenir (ou à maintenir un individu) en vie et/ou en bonne santé *le plus longtemps possible* – par exemple, de

¹ En anglais : “*prevent aging*”

² En anglais : “*delay age-related degeneration*”

³ Voir notamment: Campisi, J., & Yaswen, P. (2009), *op.cit.*, qui emploie les deux expressions.

⁴ Brooks-Wilson, A. R. (2013), *op.cit.*

repousser au maximum l'âge de l'apparition des premières pathologies liées à l'âge, ou plus simplement l'âge de son décès – plutôt que de moduler, de transformer, d'améliorer le processus de vieillissement lui-même. Or, il n'est pas certain que ceci reflète fidèlement les attentes des individus vieillissant et/ou de la société¹.

Cela étant, nous devons reconnaître qu'il est certainement plus délicat d'évaluer des éléments aussi complexes que la qualité de vie des individus vieillissants, ou que la réussite relative de leur vieillissement (car qu'est-ce qu'un « vieillissement réussi » ? et que signifie « bien vieillir » ?). De nombreux efforts récents vont néanmoins dans ce sens. Nous renvoyons notamment notre lecteur aux protocoles les plus récents de mesure de la « fragilité » des individus âgés².

Plus important encore, la biologie du vieillissement est orientée vers l'action, concrète et rapide, mais surtout *pour l'humain* – ce qui est bien la preuve d'un anthropocentrisme évident.

Outre les nombreux articles qui mentionnent, en conclusion, les potentielles applications de tel ou tel résultat à l'homme, c'est un aspect que révèle très clairement l'article de Longo et al. publié en 2015 et intitulé « Interventions to slow aging in humans: are we ready ? »³. Celui-ci a été rédigé à l'issue d'un workshop du même nom – « Interventions pour ralentir le vieillissement chez l'homme : Sommes-nous prêts ? » – qui s'est tenu en octobre 2013 à Erice, en Italie, où il a réuni de nombreux spécialistes du domaine.

Alors que, précédemment, nous avons abondamment souligné l'absence récurrente de consensus en biologie du vieillissement, dans cet article au contraire, les trente auteurs font état de l'existence d'un consensus clair quant aux découvertes et au développement d'interventions sûres pouvant permettre de ralentir le vieillissement et d'augmenter la durée de vie en bonne santé chez l'homme. Ils disent s'accorder sur les points suivants :

- « (i) *Le vieillissement peut être ralenti par de nombreuses interventions ;*
- (ii) *Le ralentissement du vieillissement permet généralement de retarder ou de prévenir une série de maladies chroniques caractéristiques de la vieillesse ;*
- (iii) *Les interventions diététiques, nutraceutiques et pharmacologiques qui modulent les voies de signalisation intracellulaires pertinentes et qui peuvent être envisagées pour l'intervention*

¹ Voir notamment à ce sujet l'article de Marie Gaille : Gaille, M. (2016). La longévité: un désir à l'épreuve de la vieillesse?. *Gérontologie et société*, 38(3), 151-164.

² À ce sujet, voir par exemple : Howlett, S. E., Rutenberg, A. D., & Rockwood, K. (2021). The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nature Aging*, 1(8), 651-665. Les auteurs notent que « les risques de fragilité vont des dommages subcellulaires aux déterminants sociaux » – déterminants qu'il est nécessaire de prendre compte pour une mesure plus objective de l'état de santé des individus vieillissants (que reflète leur degré de fragilité).

³ Longo, V. D., et al. (2015). Interventions to slow aging in humans: are we ready?. *Aging cell*, 14(4), 497-510.

humaine ont été identifiées. D'autres cibles potentielles supplémentaires continueront d'apparaître à mesure que la recherche progresse ;
*(iv) Il est maintenant indispensable de procéder avec précaution pour tester ces interventions chez l'homme. »*¹

Les points (iii) et (iv) nous intéressent tout particulièrement : selon ces auteurs, il est clair qu'à ce jour, plusieurs interventions (diététiques, nutraceutiques, pharmacologiques), potentiellement applicables à l'homme, ont été identifiées – mais aussi et surtout, qu'il est désormais indispensable de tester ces interventions chez l'homme².

Le fait qu'un panel de trente spécialistes (connus et reconnus) du domaine³ se positionne aussi catégoriquement sur le sujet – plus précisément, leur décision de souligner collectivement l'urgence qu'il y a, aujourd'hui, à évaluer sans plus attendre les effets de telles interventions chez l'homme – nous paraît particulièrement révélateur. Pour ces auteurs, la biologie du vieillissement est avant tout une biologie du vieillissement *humain*, élaborée à partir de l'homme et dont les découvertes devraient permettre de moduler – et si possible d'améliorer – le vieillissement *de celui-ci*⁴.

Un anthropocentrisme à nuancer : le vieillissement biologique, un phénomène universel

Dans les paragraphes précédents, nous pensons avoir montré que la biologie du vieillissement est caractérisée par une nette tendance à l'anthropocentrisme ; nous souhaitons à présent nuancer nos propos. Le plus souvent en effet, et contrairement à la plupart des disciplines scientifiques travaillant sur ce sujet (démographie, économie, sociologie, anthropologie, etc.), la biologie contemporaine appréhende le vieillissement comme un phénomène *universel*⁵.

¹ *Ibid.*, p.498

² La traduction du point (iv) est imparfaite. Les auteurs indiquent, en anglais : « *it is now necessary to cautiously proceed to test these interventions in humans* », ce que nous avons traduit par : « il est maintenant indispensable de procéder avec précaution pour tester ces interventions chez l'homme ». Avec cette traduction, on pourrait penser que les auteurs souhaitent particulièrement insister sur l'importance de procéder avec précaution. Or, la tournure de la phrase, dans sa version originale, et notamment l'utilisation de l'adverbe « *cautiously* » (« *it is now necessary to cautiously proceed* ») permet de mettre l'accent sur la *nécessité* de tester ces interventions – plus que sur les éventuelles précautions à prendre.

³ Parmi les auteurs, nous retrouvons notamment Claudio Franceschi, David Gems, Cynthia Kenyon, David Sinclair et Jan Vijg.

⁴ Notre lecteur pourrait ici s'étonner du fait que nous ne faisons pas mention des promesses de la médecine dite « anti-âge », résolument tournée vers l'action. Rappelons que nous l'avons explicitement écartée de notre analyse, pour nous concentrer sur la « biologie du vieillissement » à proprement parler, qui constitue véritablement notre objet d'étude. C'est bien elle que nous estimons ici « tournée vers l'action ».

⁵ À ce sujet, voir notamment notre analyse de la notion de « vieillissement intrinsèque », cf. *supra*, Partie II, section 2.5

En effet, comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises et bien qu'elle tienne compte de la grande diversité inter-espèce et interindividuelle des formes de vieillissement, la biologie envisage généralement le vieillissement comme un processus *universel*, c'est-à-dire une caractéristique du vivant *en général*, qui ne peut être réduite au vieillissement humain. Le phénomène est ainsi appréhendé comme un objet biologique à part entière, qui peut être observé et étudié indépendamment de (ou des) individu(s) et de l'espèce (ou des espèces) considéré(e)s.

Parfois, cette vision universelle du vieillissement s'inscrit dans une perspective évolutionniste : elle répond alors aux exigences d'une biologie qui souhaite retracer l'évolution d'une caractéristique ou d'un trait donné(e) suivant l'évolution des espèces – trait ou caractéristique que l'on retrouve alors, nécessairement, d'une espèce à une autre. Par exemple, dans un article de 2014, les auteurs Jones et al. examinent et comparent les diverses formes de vieillissement que l'on peut trouver dans « l'arbre du vivant ». Ils expliquent que « pour comprendre l'évolution du vieillissement » suivant l'évolution des espèces, « il faut comparer les schémas de mortalité et de reproduction par âge pour les espèces de l'arbre du vivant ». Ils constatent ainsi que :

« Bien qu'il ait été prédit que l'évolution devrait inévitablement conduire à une augmentation de la mortalité et à une baisse de la fertilité avec l'âge, après la période de maturité, il existe une grande variation entre [les] espèces [étudiées dans cet article], y compris des trajectoires croissantes, constantes, décroissantes, en bosse et en arc pour les espèces à longue et courte durée de vie. »¹

Pour ces auteurs, il est clair qu'il existe *quelque chose* (un trait ? un processus ? un phénomène physiologique ?) que l'on appelle « vieillissement » et que l'on retrouve chez toutes les espèces, bien que sous des formes extrêmement variées – en d'autres termes donc, *quelque chose* qui n'est absolument pas caractéristique à l'homme. Notons que Jones et al. concluent en formulant une mise en garde :

« Dans le cadre [des] études empiriques et théoriques [examinées ci-dessus], les chercheurs doivent se garder de toute intuition anthropocentrique sur le vieillissement : l'homme, et en particulier l'homme moderne, est une aberration extrême »²

Parfois, la perspective évolutionniste est absente, ou simplement secondaire. Dans tous les cas cependant, le caractère universel du vieillissement est un postulat nécessaire : il justifie que l'on puisse réaliser des expériences sur des animaux modèles bien spécifiques (souris, nématode, drosophile, et

¹ Jones, O. R., et al. (2014). Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*, 505(7482), 169-173. Ici : abstract, p.169

² *Ibid.*, p.172 (nous soulignons)

xénope notamment) afin d'identifier et de comprendre les causes et mécanismes physiologiques associés au vieillissement *en général* – et au vieillissement humain en particulier.

C'est pourquoi, dans un article de 2018, Alan A. Cohen souligne l'intérêt d'adopter une démarche comparative pour assurer une utilisation pertinente des modèles animaux en biologie du vieillissement. Il constate ainsi que, bien que « les mécanismes et les modèles de vieillissement varient considérablement, parfois même entre des espèces étroitement apparentées », néanmoins :

*« Il existe des voies de signalisation très conservées, qui régulent la durée de vie dans des organismes aussi variés que la levure, le nématode, la drosophile et la souris »*¹

À nouveau, nous constatons qu'il existe vraisemblablement, pour cet auteur, un *unique* phénomène (trait, caractère ou processus) appelé « vieillissement », qui repose sur des bases physiologiques (en l'occurrence, des voies de signalisation) communes – et ce malgré la diversité des mécanismes et des modèles de vieillissement identifiés. Ceci suffit à justifier que l'on puisse prendre pour modèle des animaux aussi variés et aussi éloignés de l'homme que sont la levure, le nématode, la drosophile ou la souris, pour espérer comprendre tout ou partie du vieillissement chez l'homme. Cohen rappelle cependant que « ces organismes modèles doivent être utilisés avec prudence » et les résultats « toujours [...] interprétés dans une perspective comparative plus large »².

Mais le caractère universel du vieillissement fait aussi partie de ces hypothèses de la biologie du vieillissement qui sont loin de faire l'unanimité. C'est ce que notent Flatt et Partridge dans leur article de 2018 intitulé « Horizons in the evolution of aging ». Après avoir présenté et examiné divers modèles de sénescence, ils concluent :

*« Ces observations suggèrent que le vieillissement pourrait ne pas être universel, malgré certaines affirmations contraires. »*³

De la part de ces auteurs et dans le contexte de cet article, une telle affirmation est néanmoins à considérer avec précaution. En particulier, Flatt et Partridge citent la lignée germinale comme « exemple évident d'un système biologique qui défie la détérioration sénescence »⁴. Il est vrai que celle-ci est souvent décrite comme la lignée par excellence de cellules immortelles – par opposition aux cellules somatiques qui se dupliquent un nombre de fois limité, vieillissent et finalement disparaissent avec la

¹ Cohen, A. A. (2018). Aging across the tree of life: The importance of a comparative perspective for the use of animal models in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(9), 2680-2689. Ici : abstract, p.2680

² *Ibid.*, abstract, p.2680

³ Flatt, T., & Partridge, L. (2018), *op.cit.*, p.6

⁴ *Ibid.*, p.6

mort de l'organisme¹. Cependant, le simple fait de prendre pour exemple une lignée *de cellules* afin d'illustrer le caractère non universel du vieillissement *des organismes* témoigne d'une certaine forme de confusion.

Parmi les défenseurs d'un vieillissement universel, nous pouvons citer l'exemple de Paul Nelson et Joanna Masel qui, dans un article de 2017 portant sur la compétition intercellulaire, s'attachent à démontrer l'inévitabilité du vieillissement multicellulaire. Pour souligner l'importance de leurs travaux, ils écrivent :

« Nous introduisons le premier modèle général de l'interaction entre la compétition intercellulaire, le vieillissement et le cancer. Notre modèle montre que le vieillissement est une caractéristique fondamentale de la vie multicellulaire. »²

À l'inverse, à la question « La sénescence : est-elle ou non universelle ? » qui constitue le titre de son article, S. Munné-Bosch répond négativement. Pour argumenter ses propos, il évoque principalement l'existence de végétaux à sénescence négligeable, voire négative, dont certaines plantes pérennes³ font notamment partie :

« Des études démographiques récentes montrent que la sénescence n'est pas universelle. En effet, plusieurs espèces, dont des plantes pérennes, présentent une sénescence négligeable, voire négative, ce qui signifie une amélioration de la survie et/ou de la capacité de reproduction avec le vieillissement. »⁴

Bien que tous les spécialistes du domaine ne semblent pas partager l'hypothèse du caractère *universel* du vieillissement biologique, tous s'accordent cependant à considérer qu'un tel phénomène n'est pas une caractéristique exclusivement *humaine*.

Retenons donc la chose suivante : s'il est certain que la biologie du vieillissement présente une nette tendance à l'anthropocentrisme, elle n'est pas pour autant exclusivement focalisée sur l'homme. Le vieillissement biologique ou physiologique est une caractéristique que l'on retrouve chez de nombreuses espèces, sinon dans l'ensemble du monde vivant. Cette vision du vieillissement distingue très clairement la biologie du vieillissement de nombreuses autres disciplines ayant pourtant le même objet d'étude.

¹ Rappelons qu'il s'agit d'une hypothèse formulée par August Weismann et reprise par François Jacob dans son ouvrage de 1970, *La logique du vivant*.

² Nelson, P., & Masel, J. (2017). Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(49), 12982-12987. Voir l'encadré "Significance"

³ Une plante pérenne, ou plante vivace, est une plante qui peut vivre plusieurs années : elle est capable de passer l'hiver en terre grâce à la présence d'organes souterrains.

⁴ Munné-Bosch, S. (2015). Senescence: is it universal or not?. *Trends in Plant Science*, 20(11), 713-720.

3.4 Une biologie qui reflète nos perceptions et nos représentations (individuelles et collectives) du vieillissement

Le quatrième et dernier élément de critique que nous souhaitons examiner est le suivant : la biologie contemporaine du vieillissement semble nettement influencée (faut-il dire *biaisée* ?) par nos perceptions et nos représentations (individuelles et collectives) du vieillissement, que celles-ci soient positives ou négatives.

Nous avons déjà abondamment décrit et commenté cette tendance qu'a la biologie du vieillissement à « pathologiser » le phénomène, c'est-à-dire à le considérer comme une maladie¹. Entre autres choses, nous avons vu que cette « pathologisation » passait par l'utilisation du vocabulaire de la thérapeutique – faisant du vieillissement un objet d'intérêt et une préoccupation pour la médecine – mais aussi de la prévention – classant le phénomène parmi les enjeux de santé publique.

Nous avons vu que cette tendance à la « pathologisation » reposait aussi sur l'exploitation d'un parallèle entre cancer et vieillissement, certes fécond, mais qui méritait néanmoins d'être questionné². En effet, le choix du cancer, plutôt que de n'importe quelle autre maladie, ne pouvait être considéré comme anodin ; à ce sujet, nous avons notamment souligné le poids des représentations que la plupart des gens associent à cette maladie.

Nous nous étions alors interrogés sur la pertinence de ce parallèle : les deux phénomènes (le vieillissement et le cancer) présentent-ils réellement des similarités ? Ces dernières ne sont-elles pas plutôt artificiellement introduites par des chercheurs désireux de pouvoir exploiter une telle analogie ? Sans prétendre pouvoir répondre à cette question de façon tranchée ni exhaustive, nous en avons conclu que l'exploitation d'un parallèle entre vieillissement et cancer – et, plus généralement, cette tendance à vouloir « pathologiser » le vieillissement – reflétait dans tous les cas une attitude particulière des biologistes face à ce phénomène.

Plus généralement, la question que nous souhaitons nous poser ici est la suivante : dans quelle mesure la biologie du vieillissement reflète-t-elle (ou trahit-elle) notre perception, individuelle et collective, du vieillissement – que celle-ci soit positive ou négative ? Quels sont les éléments qui en témoignent ? Et le cas échéant, que faire d'un tel constat ? La recherche *en général* n'est-elle pas toujours plus ou moins influencée, orientée, biaisée, par nos représentations et par nos croyances – et ce, quelle que soit la discipline considérée ?

¹ Voir *supra*, Partie II, section 1.1

² Voir *supra*, Partie II, section 1.2

Dans cette section, nous examinerons dans un premier temps quelques-uns des éléments qui nous permettent d'affirmer que la biologie du vieillissement est bien influencée par notre perception et par nos représentations du phénomène. Nous nous appuyerons en particulier sur plusieurs des « notions pivot » que nous avons identifiées.

Dans un second temps, nous nous demanderons quelle attitude nous pouvons adopter face à un tel constat.

Nous verrons enfin, dans un troisième et dernier temps, que cette biologie peut, à l'inverse, nous permettre de nous interroger sur l'attitude que nous *voulons* avoir face au vieillissement – tant d'un point de vue individuel que collectif, à l'échelle de la société.

Le constat selon lequel la biologie du vieillissement est façonnée, orientée par nos perceptions et nos représentations du phénomène (dans la sélection et la formulation de questions de recherche, dans la mise au point de stratégies expérimentales, ou encore dans l'élaboration de théories) est un constat que nous retrouvons sous la plume de cinq auteurs emblématiques du domaine (Alan A. Cohen, Mélanie Levasseur, Parminder Raina, Linda P. Fried et Tamas Fülöp) dans un article de 2019 intitulé « Is Aging Biology Ageist ? » (« La biologie du vieillissement est-elle âgiste ? »). Ils y évoquent notamment l'influence de nos « présupposés culturels » :

« Les questions que nous posons, les expériences que nous menons et la façon dont nous interprétons leurs résultats reflètent tous nos présupposés culturels. »¹

Selon ces auteurs, la société actuelle véhicule une vision extrêmement négative du vieillissement, qui se traduit principalement par une dévalorisation des personnes âgées et du processus de dégradation physique :

« De nombreuses recherches montrent aujourd'hui que, en tant que société, nous dévalorisons les personnes âgées et les considérons comme des fardeaux à minimiser. En fait, les personnes âgées constituent l'un des groupes les plus stéréotypés de notre société, l'accent étant mis sur les déficits, les déclin et les aspects négatifs du vieillissement. »²

Une telle vision du vieillissement (très négative et dévalorisante) orienterait et influencerait la recherche menée en biologie du vieillissement. Dans leur article, Cohen, Levasseur, Raina, Fried et Fülöp, pointent notamment l'utilisation d'un vocabulaire spécifique qui, bien qu'il soit censé rester parfaitement objectif et strictement factuel, trahit pourtant l'existence de biais culturels et sociaux. Plus spécifiquement, ces auteurs mettent en avant l'existence de termes qu'ils jugent négativement connotés, tels que celui

¹ Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2020). Is aging biology ageist?. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), 1653-1655. Ici, p.2

² *Ibid.*, p.2

d'« immunosénescence » (au lieu d'« immunomodulation ») ou de « déclin lié à l'âge » (au lieu de simples « changements » liés à l'avancée en âge)^{1,2}.

Plus généralement, ils soulignent la tendance des biologistes du vieillissement à toujours mettre l'accent sur les déclin fonctionnels associés au vieillissement, plutôt que sur des processus d'adaptation biologique et de sélection ou de composition des populations. Selon eux, un tel discours est révélateur d'une forme d'« âgisme » – un terme qui recouvre l'ensemble des préjugés modernes contre les personnes âgées – ce qui explique le titre de leur article.

À notre tour, nous aimerions montrer que la biologie du vieillissement révèle – voire trahit – certaines de nos représentations, conceptions, visions du vieillissement (individuelles et collectives), bien que celles-ci ne soient, à notre avis, pas nécessairement ni systématiquement négatives. Tout au long de notre présentation et de notre analyse du domaine, de nombreux éléments ont déjà été évoqués ; certains pourraient l'être à nouveau, et notamment les suivants :

- D'une part, la tendance « holiste » de la biologie du vieillissement, que nous avons déjà abondamment commentée, semble être le reflet d'une certaine vision du vieillissement véhiculée par la société actuelle. De nombreuses études ayant prouvé l'influence de facteurs économiques et sociaux sur le vieillissement des individus³, cette tendance « holiste » pourrait refléter une volonté de la part des biologistes d'envisager le vieillissement comme une transformation, non seulement de l'organisme (biologique) dans son ensemble, mais aussi du rapport que celui-ci entretient avec son environnement (géographique mais aussi social et relationnel). Nous reviendrons sur ce point.
- Par ailleurs, la biologie du vieillissement « académique » tient souvent à se distinguer de la médecine dite « anti-âge ». Or, nous avons déjà souligné que choisir de d'accepter collectivement la constitution et l'élaboration d'une médecine anti-vieillescence – ou au contraire, choisir de s'y opposer – revient à prendre position, en tant que société, par rapport à ce phénomène. Très concrètement, cela revient alternativement à : choisir de considérer que le vieillissement est un problème médical et/ou un enjeu de santé publique pour lequel il est urgent de trouver une solution – ou à l'inverse, choisir de l'interpréter comme une phase normale de

¹ *Ibid.*, p.1

² C'est un point que nous avons déjà soulevé. Voir *supra*, Partie II, section 1.1

³ Un tel constat n'est pas récent ; voir notamment : Christensen, K., & Vaupel, J. W. (1996). Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors. *Journal of internal medicine*, 240(6), 333-341. Ou plus récemment : Read, S., Grundy, E., & Foverskov, E. (2016). Socio-economic position and subjective health and well-being among older people in Europe: a systematic narrative review. *Aging & mental health*, 20(5), 529-542.

l'existence de tout être vivant, qui peut tout à fait constituer un objet de recherche, sans qu'il soit absolument nécessaire de chercher à le repousser et/ou à l'éliminer.

Surtout, nous aimerions repartir de notre éventail de « notions pivot » et montrer qu'au moins certaines de ces notions révèlent, soit une forme de jugement, soit une attitude particulière des biologistes face au vieillissement.

En effet, certaines de ces « notions pivot » trahissent une forme de jugement, souvent négatif, et parfois représentatif d'une tendance « âgiste » de la biologie du vieillissement. Sur ce point, nous rejoignons les auteurs de l'article évoqué précédemment, intitulé « La biologie du vieillissement est-elle âgiste ? »¹.

C'est le cas par exemple de la notion de « déclin », souvent employée comme une alternative à celle d'« usure ». Or, décrire le vieillissement d'un organisme vivant en évoquant un « déclin » (au sens de « diminution » voire de « dégradation ») révèle évidemment une certaine tendance et trahit un certain jugement. C'est aussi ce que constatent les auteurs Cohen, Levasseur, Raina, Fried et Fülöp, lorsqu'ils écrivent :

*« Les biologistes du vieillissement ont tendance à mettre l'accent sur les déclin fonctionnels au cours du vieillissement, plutôt que sur l'adaptation biologique et les processus de sélection ou de composition de la population. »*²

Pour ces auteurs, parler d'un « déclin » des capacités sous-entend notamment que l'on choisit d'« utiliser les individus jeunes comme la norme »³. Selon eux, un tel positionnement ne va pas soi – et c'est un constat que nous partageons.

Rappelons en effet que le vieillissement d'un organisme, s'il est caractérisé par une diminution généralisée des performances, ne s'y réduit pas. D'ailleurs, certains mécanismes ou certains phénomènes vont plutôt dans le sens d'une augmentation. On observe notamment une augmentation du stress oxydatif⁴ et des réactions inflammatoires⁵ avec l'avancée en âge.

Plusieurs phénomènes de déclin sont eux-mêmes à l'origine d'une autre forme d'augmentation : par exemple, il semble que le déclin du potentiel des cellules souches soit associé à une augmentation de leurs propriétés anti-cancéreuses (bien qu'au prix d'un déclin de fonctionnalité)⁶.

¹ Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019), *op. cit.*

² *Ibid.*, abstract, p.1

³ En anglais : “*using younger individuals as the norm*”

⁴ Voir par exemple : Cannizzo, E. S., Clement, C. C., Sahu, R., Follo, C., & Santambrogio, L. (2011). Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *Journal of proteomics*, 74(11), 2313-2323

⁵ Voir par exemple : Jenny, N. S. (2012). Inflammation in aging: cause, effect, or both?. *Discovery medicine*, 13(73), 451-460.

⁶ Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019), *op. cit.*, p.2

Rappelons également que l'avancée en âge de certains espèces (souvent considérées comme des exceptions) ne respecte absolument pas cette tendance : par exemple, le vieillissement des tortues de Blanding est associé à une augmentation des capacités reproductives. Aussi, au lieu d'évoquer un « déclin », pourquoi ne pas se contenter de décrire, plus simplement, l'« évolution », la « transformation » ou encore la « modulation »¹ de tel ou tel phénomène ?

De même, parler de « maladaptation » associée au vieillissement (ou caractéristique de celui-ci) n'a rien d'anodin.

En premier lieu, rappelons que la notion de « maladaptation » peut être considérée comme une illustration concrète de cette approche « holiste » du corps vieillissant que nous évoquions précédemment. Elle permet ainsi d'appréhender le vieillissement avec un point de vue particulier, en considérant l'organisme et son environnement comme un « tout », et comme un autre niveau d'individualité biologique. Ce qui « vieillit », ce n'est pas uniquement l'organisme ; ce sont aussi les rapports que celui-ci entretient avec son environnement.

Il est vrai que cette approche particulière d'un phénomène physiologique (que nous avons déjà soulignée et commentée) fait de la notion de « maladaptation » un concept particulièrement utile et opérationnel : elle ne peut qu'encourager les biologistes à porter leur attention sur de nouveaux phénomènes, tels que des modifications du comportement, des troubles du rythme circadien, des troubles du sommeil, etc. Elle est ainsi susceptible d'ouvrir, à elle seule, de nouvelles pistes de recherche.

Cependant, au-delà de cet aspect utile et fécond, la notion de « maladaptation » trahit une vision plutôt négative du vieillissement biologique. Elle est elle-même négativement connotée. En effet, comme la notion de « déclin », elle fait de l'individu jeune (donc « adapté ») la norme, ou l'idéal. Par contraste, l'individu âgé ou vieillissant serait le « maladapté » ou le « désadapté », celui qui ne vivrait pas ou plus en harmonie avec son milieu de vie.

Cependant, il nous semble que cette vision négative du vieillissement *via* l'utilisation de la notion de « maladaptation » peut être nuancée : car considérer que le vieillissement affecte, non pas l'organisme pris isolément, mais l'organisme engagé dans une perpétuelle interaction avec son environnement, peut permettre, en un sens, de décharger l'individu vieillissant d'une certaine forme de responsabilité. Avec l'idée d'une « maladaptation » en effet, s'il est toujours possible de décrire et de considérer une dégradation, un déclin ou une « usure » du corps vieillissant, ce déclin et cette dégradation doivent toujours être replacés dans le contexte bien particulier des rapports que celui-ci entretient avec son environnement.

¹ Rappelons que c'est ce que proposent Cohen et al. (*ibid.*) qui proposent de parler d'« immunomodulation » plutôt que d'« immunosénescence »

Mais parmi ces « notions pivot », d'autres révèlent plutôt une certaine attitude de la part des biologistes face au vieillissement ; parfois même, elles l'encouragent.

C'est le cas notamment de la notion de « vieillissement intrinsèque » qui, nous l'avons vu, possède au moins trois sens différents. Elle peut ainsi désigner (1) la composante génétique du vieillissement (par opposition au vieillissement dit « extrinsèque ») ; (2) une évolution « normale » ou « saine » de l'organisme (par opposition à l'ensemble des pathologies liées à l'âge) ; ou encore (3) une catégorie « pratique » qui regroupe tous les symptômes ou manifestations liés à l'avancée en âge.

Or, l'utilisation de cette notion révèle notamment, de la part des biologistes :

- Une volonté de normalisation, d'une part : la notion de « vieillissement intrinsèque » semble en effet associée à l'idée qu'un vieillissement dit « normal » devrait respecter une certaine temporalité. Ainsi, pour une espèce donnée, les manifestations du « vieillissement intrinsèque » seraient universelles (et donc relativement prévisibles) ; elles seraient donc représentatives de l'âge chronologique de l'individu considéré. À l'inverse, un vieillissement « accéléré » ou « prématuré » (par rapport à l'âge chronologique) témoignerait de l'influence de facteurs extérieurs et/ou de la présence d'une pathologie.
- Une forme de résignation, d'autre part : parce qu'elle renvoie au vieillissement « intrinsèque » du corps – au sens d'universel et/ou de systématique – la notion de « vieillissement intrinsèque » sous-entendrait qu'il existe une composante *essentielle* du vieillissement, inhérente à tout organisme vivant. Elle inviterait donc à une certaine forme de sagesse, voire de résignation, face à certains aspects d'un phénomène contre lesquels il serait illusoire de vouloir lutter. À l'inverse, d'autres aspects, peut-être moins étroitement liés au vieillissement, seraient éventuellement contrôlables, voire neutralisables.

La notion de « trade-off », quant à elle, repose sur une vision essentiellement énergétique de notre organisme, ainsi que de son évolution avec l'âge. Nous avons vu qu'elle faisait en partie écho à la théorie du soma disponible de Kirkwood : en allouant une grande quantité d'énergie à sa croissance ainsi qu'à ses capacités reproductives, l'organisme diminuerait d'autant ses perspectives futures et notamment son espérance de vie. Il y aurait donc un équilibre (*trade-off*) à trouver entre une nécessaire dépense d'énergie *ici et maintenant* et la conservation de ressources suffisantes *sur le long terme*. Mais comment pouvons-nous être certains qu'une telle vision, qui n'est finalement qu'une interprétation de ce que nous percevons du vieillissement, soit en accord avec le fonctionnement réel d'un organisme vivant ? D'où nous vient cette conviction que nous ne disposerions que d'une quantité d'énergie limitée, sinon de l'expérience que nous avons de notre vieillissement et de celui de nos proches ?

Notons qu'à l'inverse, il est fort probable que le discours scientifique en général, et l'attitude des biologistes en particulier, influence à son tour notre compréhension du vieillissement, tant individuelle que collective. En témoigne par exemple cette idée largement répandue qu'il y aurait toujours un choix à faire entre *vivre pleinement* (qui peut se traduire par : prendre des risques, avoir plusieurs enfants, fumer, s'exposer à telle ou telle substance, etc.) ou accepter de prendre de multiples précautions afin de *se conserver le plus longtemps possible*. Une telle idée influence évidemment notre rapport à la vie (comme expérience vécue) en général – et plus spécifiquement : notre rapport au temps, notre attitude face au risque, etc.

Nous pourrions nous contenter de ce constat : d'après tous les éléments que nous venons d'exposer, il est clair que la biologie contemporaine révèle une certaine vision du vieillissement (qui s'apparente parfois à une forme d'âgisme), tout comme il est certain que les grandes orientations de la recherche en biologie sont influencées par nos représentations (individuelles et collectives) du phénomène. Mais ceci ne va pas sans conséquence. Notamment, il semble qu'il existe aujourd'hui une réelle discordance entre la recherche effectivement menée en biologie du vieillissement et les perceptions, mais aussi (et surtout) les attentes, des individus âgés ; nous allons expliciter ce point.

Précédemment, nous avons souligné qu'en biologie du vieillissement, la dimension quantitative prenait souvent le pas sur la dimension qualitative : l'un des objectifs (plus ou moins explicite) des études menées était alors de prolonger la vie (ou la vie en bonne santé, ou la vie en l'absence de pathologie) le plus longtemps possible. Or, nous avons mentionné qu'il n'est pas certain que ceci reflète fidèlement les attentes des personnes âgées, qui sont pourtant les seules à faire effectivement l'expérience de la vieillesse et/ou de la longévité.

Encore faudrait-il pouvoir identifier de telles attentes. Pour ce faire, dans un article de 2016, Marie Gaille s'appuie sur une vaste revue de la littérature effectuée en 2008 sur les enquêtes de qualité de vie chez les plus de 65 ans. Elle écrit :

« La revue de littérature effectuée par G. Netuveli et D. Blane sur les enquêtes de qualité de vie pour les personnes âgées de plus de 65 ans montre l'importance d'autres éléments que la santé dans l'appréciation de la qualité de vie par ces personnes : notamment la sociabilité, l'indépendance dans la vie quotidienne et la capacité à s'investir dans des activités qui sont source de plaisir et d'un sentiment d'autonomie, voire de maîtrise sur les choses. Quelques indicateurs, moins fréquents, mettent l'accent sur ces autres dimensions, par exemple le CASP-19 (l'acronyme CASP, en anglais signifiant : control, autonomy, self-realization et pleasure). »¹

¹ Gaille, M. (2016). La longévité : un désir à l'épreuve de la vieillesse ?, *Gérontologie et société*, 38(3), 151-164. Ici, p.157

« Sociabilité », « indépendance dans la vie quotidienne », « capacité à s’investir », « sentiment d’autonomie » – nous sommes ici très loin de l’idéal de prolongation de la vie et de diminution des maladies qui prévaut en biologie du vieillissement¹.

Notons que, dans leur article de 2019, Cohen, soulignent la même discordance. Ils constatent en effet :

« Les priorités de santé des personnes âgées (autonomie, fonction, absence de souffrance, etc.) sont souvent très différentes des objectifs des biologistes du vieillissement (réduire les maladies, prolonger la vie) »²

Mais si la biologie du vieillissement est biaisée, influencée par notre perception et par nos représentations du vieillissement ; si cela se traduit, parfois, par une forme d’âgisme, c’est-à-dire de dévalorisation du vieillissement et de la fin de vie ; et si cela conduit, entre autres, à une certaine discordance entre la recherche menée en biologie et les attentes et perceptions des personnes âgées – alors que devons-nous, que pouvons-nous faire ?

Faut-il, par exemple, chercher à transformer et/ou à faire évoluer la biologie du vieillissement, pour la rendre plus neutre, moins biaisée – moins « âgiste » peut-être ? C’est en tout cas ce que semblent suggérer Cohen et al. qui proposent plusieurs pistes d’amélioration :

- Puisque la biologie du vieillissement a trop tendance à « mettre l’accent sur les déclin fonctionnels » liés à l’âge, une première piste serait de chercher comment mieux rendre compte de l’ensemble des manifestations du vieillissement (tant positives que négatives ou neutres) : les auteurs suggèrent d’utiliser la notion de « physiobiographie », qui fait écho à celle d’immunobiographie proposée récemment³. Selon eux :

« Une approche permettant de distinguer les changements positifs, négatifs et neutres consiste à cartographier les trajectoires de changement tout au long de la vie d'un individu (physiobiographie). »⁴

- Puisqu’il semble parfois difficile de distinguer le vieillissement d’autres types d’évolution possibles de l’organisme – que celles-ci soient normales (croissance, évolution) ou pathologiques (maladies liées ou non à l’âge) – une seconde piste serait de repenser, de raffiner

¹ Comme en témoignent le titre de nombreux articles évoqués précédemment, notamment : Longo, V. D., et al. (2015). Interventions to slow aging in humans: are we ready?. *Aging cell*, 14(4), 497-510 ; ou encore Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071 (nous soulignons)

² Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019), *op. cit.*, abstract, p1

³ Franceschi, C., Salvioli, S., Garagnani, P., de Eguileor, M., Monti, D., & Capri, M. (2017). Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammation and trained immunity. *Frontiers in immunology*, 8, 982.

⁴ Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019), *op. cit.*, p.2

certaines stratégies expérimentales, ou *a minima* de préciser certains points. Selon ces auteurs, par exemple :

*« Nous devons [...] veiller à ce que tout groupe de comparaison "jeune" soit composé de jeunes adultes (young adults) et non de jeunes (juvéniles), comme c'est souvent le cas dans les études sur les souris ; l'utilisation de jeunes (juvéniles) risque de confondre le vieillissement et le développement »*¹

- Enfin, de nombreuses études ayant démontré l'influence de facteurs psychologiques et sociaux sur le vieillissement des individus, une troisième et dernière piste serait de considérer la pertinence d'éventuels apports et de potentielles interactions avec des disciplines connexes (psychologie, sociologie, mais aussi démographie, économie, droit, etc.). Cohen et al. notent ainsi :

*« Il est toujours utile de rappeler l'ensemble des preuves qui montrent l'importance des facteurs psychosociaux, culturels et liés au mode de vie dans le processus de vieillissement ; la biologie s'inscrit dans un contexte plus large dont elle est façonnée et dont elle ne peut être dissociée »*²

Faut-il, plutôt, nous focaliser sur le langage ? Faut-il reconsidérer et, peut-être, faire évoluer la façon dont les biologistes parlent du vieillissement (les termes employés, la formulation des hypothèses et des théories, les expressions utilisées de façon récurrentes) ?

Une grande partie de ce travail de thèse aura été consacré à la mise en évidence de quelques notions emblématiques du domaine que nous avons qualifiées de « notions pivot ». Or, la plupart de ces notions (maladaptation, usure, fragilité) sont révélatrices d'une vision plutôt négative du vieillissement. Face à ce constat, que faire ? Quelles sont les alternatives ? Il nous semble que deux options au moins soient envisageables.

D'une part, nous pourrions suggérer aux biologistes de *changer de notions*, et notamment de remplacer ces « notions pivot » par des termes et/ou des expressions plus neutres. Par exemple, nous avons proposé de remplacer la notion d'« usure » par celle de « déclin » (ou de « diminution »), qui restait cependant négativement connotée.

De la même manière, la notion d'« erreur » pourrait être remplacée par un terme plus neutre, comme celui d'« accident ». C'est en tout cas le terme qu'utilisent les auteurs Kauppila et al. pour désigner la

¹ *Ibid.*, p.2

² *Ibid.*, p.2

formation *de novo* de délétions dans l'ADN mitochondrial de l'oocyte ou de l'embryon précoce. Ils écrivent :

« Ces délétions ne sont presque jamais héritées [...] mais se produisent spontanément, probablement sous forme d'accidents lors de la réplication de l'ADNmt dans l'ovocyte ou l'embryon précoce. »¹

La notion d'« accident » est en effet plus neutre que celle d'« erreur » qui, nous l'avons vu, est elle-même moins connotée moralement que l'idée de « faute ».

D'autre part, nous pourrions inviter les biologistes à *changer d'approche*, c'est-à-dire à rester toujours le plus neutre possible, en se contentant de décrire des faits. À nouveau, il nous semble que c'est une démarche dont font preuve les auteurs Kauppila et al. dans leur article de 2017 lorsqu'ils expliquent très factuellement la formation de délétions, par un « glissement de réplication » :

« Dans les deux cas, un glissement de réplication est supposé être à l'origine de la formation de ces délétions. »²

En évoquant un « glissement de réplication », sans pour autant le qualifier d'« erreur », ces auteurs choisissent d'utiliser une formulation neutre, factuelle, et vraisemblablement dépourvue de connotation morale ; ils se concentrent sur la description d'un mécanisme que le lecteur doit pouvoir se représenter mentalement³.

Plus généralement, nous pensons qu'un tel constat (celui d'une biologie biaisée, influencée par nos représentations) peut nous encourager à nous interroger sur l'attitude que nous avons et, surtout, celle que nous *voulons avoir* face au vieillissement, tant d'un point de vue individuel que collectif.

Dans un article de 2015⁴, Julie Henry et Sarah Carvallo énumèrent trois lectures de la vieillesse, qui justifient respectivement trois attitudes qu'il est possible d'adopter face à la fin de vie et au vieillissement :

- La première « relève d'une morale de l'enhancement ancrée dans l'idéal d'une maîtrise de soi ». Elle correspond au prisme de la médecine anti-âge : il s'agit « de ralentir ou contrôler le vieillissement en améliorant les formes et les fonctions humaines grâce à une connaissance plus

¹ Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017), *op.cit.*, p.61 (nous soulignons)

² *Ibid.*, p.62

³ Notamment, une telle explication ne présuppose en effet l'existence d'aucune valeur, d'aucune intention particulière de la part de l'organisme. Voir *supra*, Partie II, section 2.3

⁴ Henry, J., & Carvallo, S. (2015). *Du principe d'autonomie au désir de vieillir : normes et valeurs de la vieillesse.*

approfondie des mécanismes du vieillissement et grâce à l'implémentation d'interventions « anti-aging » »¹.

- La seconde « propose de penser la vieillesse en termes de réussite ». Elle s'appuie sur l'article très souvent cité de Rowe et Kahn² qui distinguent un vieillissement « normal », usuel, d'un vieillissement dit « réussi ». Henry et Carvallo note d'ailleurs qu'il s'agit du discours retenu, de fait, par l'OMS : il est question de responsabiliser l'individu, ce qui revient « à faire porter le poids de la valeur accordée par autrui à sa propre vieillesse sur la personne âgée elle-même »³.
- Enfin, la troisième définit la vieillesse comme un stade particulier de l'existence, une « phase » de la vie à part entière, bien que caractérisée par une certaine fragilité :

« L'enjeu consiste ici à ne pas refouler la vieillesse en tentant de prolonger indéfiniment l'activité sociale et la jeunesse du corps, mais de désirer cette vieillesse en lui accordant une valeur propre, en la reconnaissant comme période de la vie à part entière, moment précieux, irremplaçable, sans prix, pour moi et pour l'autre. »⁴

La biologie du vieillissement peut-elle nous aider à nous positionner vis-à-vis de ces trois conceptions du vieillissement, et de ces trois attitudes possibles – et, peut-être de justifier notre préférence pour la troisième d'entre elles ? Il nous semble que oui.

Prenons l'exemple d'un modèle de vieillissement élaboré relativement récemment, celui de Tricoire et Rera, que nous avons déjà abondamment commenté⁵. Parce qu'il permet de mettre en évidence l'existence d'une transition « Smurf », parce qu'il permet d'identifier des individus dits « Smurfs », indéniablement en fin de vie, ce modèle semble indiquer : d'une part, que le prisme de la médecine anti-âge ne fonctionne pas – car quel sens y aurait-il à vouloir lutter contre « le vieillissement » s'il est démontré que tous les individus d'une espèce expérimentent la même transition, menant irrévocablement à la mort ? ; d'autre part, que l'opposition entre un vieillissement « usuel » vs « réussi » perd également de son sens – car comment peut-on « réussir » une transition qu'il est physiologiquement « normal » de passer ? Peut-on dire que l'on « réussit » sa puberté, sa ménopause ? En ce sens, au mieux, que pourrait signifier « réussir » à part, peut-être, « accepter », sinon, *à la rigueur*, « repousser » le plus longtemps possible ?

À l'inverse, le modèle de Tricoire et Rera, et en particulier l'existence d'une phase « Smurf » caractéristique de la fin de vie, semble justifier une préférence pour la dernière des trois attitudes énumérées par Julie Henry et Sarah Carvallo face au vieillissement. En effet, à la lumière des

¹ *Ibid.*, p.10

² Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237(4811), 143-149.

³ Henry, J., & Carvallo, S. (2015), *op.cit.*, p.11

⁴ *Ibid.*, p.13

⁵ Voir *supra*, Partie I, section 2.4

constatations expérimentales sur lesquelles il s'appuie, il semble beaucoup plus cohérent, justifié, légitime, d'appréhender la période de « fin de vie » comme une « phase », comme une étape particulière de celle-ci, qui se distingue de l'autre (ou des autres) sur de nombreux plans (y compris physiologique) et qui peut être notamment caractérisée par une certaine forme de « fragilité ».

Ainsi, le constat d'une biologie du vieillissement biaisée, influencée par nos perceptions et nos représentations du phénomène ne doit pas nécessairement nous alerter. Au contraire, il peut être considéré comme une occasion supplémentaire de nous interroger, non seulement sur les aspects et les orientations de la recherche que nous pouvons / devons encourager, mais aussi, plus généralement, sur l'attitude que nous voulons adopter (individuellement et collectivement) face au vieillissement – une question qui sera au cœur du chapitre suivant.

2 Apports potentiels de la biologie du vieillissement

Nous venons de montrer, dans une perspective « critique » (au sens de la deuxième définition du *Vocabulaire* d'André Lalande¹) que la biologie du vieillissement présentait un certain nombre de limites et/ou de biais – une biologie, donc, qu'il était nécessaire d'appréhender et de convoquer avec précaution dans le contexte plus large d'une réflexion globale sur le vieillissement. Nous avons ainsi examiné quatre éléments de « critique » potentielle : (1) l'absence de consensus dans le domaine, (2) l'apparent réinvestissement de « vieilles idées préscientifiques », (3) sa tendance récurrente à l'anthropocentrisme, et enfin (4) l'influence notable de nos représentations (individuelles et collectives) sur les grandes orientations de la recherche.

Face à ce constat, que faire ? Puisque la biologie contemporaine du vieillissement semble pouvoir être « critiquée » – puisqu'elle peut faire l'objet d'un « jugement défavorable », sous certains aspects et dans une certaine mesure, comme l'a montré le précédent chapitre – faut-il pour autant l'écarter d'une réflexion plus générale sur le vieillissement ? Faut-il la mettre de côté, en arguant qu'elle est (à ce jour) multiple, divisée, trop anthropocentrée et, plus généralement, biaisée ? Mais en retour est-ce qu'une conception globale, générale, universelle du vieillissement peut faire totalement abstraction d'une compréhension biologique du phénomène ?

Sinon, quel usage pouvons-nous faire de la biologie du vieillissement, et dans quel but ? Est-ce pour penser le vieillissement, pour le conceptualiser ? Est-ce pour mieux le comprendre, pour mieux l'appréhender ? Est-ce que la vision *biologique* du vieillissement corrobore, complète, ou au contraire s'oppose à ce que l'on sait du vieillissement *via* d'autres voies, grâce à d'autres disciplines / savoirs / connaissances ou modes d'appréhension ?

Les questions sont donc multiples. Pour plus de clarté, nous proposons de distinguer et de nous focaliser, ici, sur trois grands types de questionnements :

- (i) Sur la place de la biologie du vieillissement dans le cadre d'une réflexion plus générale : quelle place la biologie du vieillissement peut-elle / doit-elle occuper dans une réflexion globale sur le vieillissement ? Faut-il nous contenter *d'ajouter* la perspective biologique à l'ensemble des discours tenus par diverses disciplines sur le vieillissement ? Ou bien faut-il envisager de *l'intégrer* pleinement à la réflexion afin de parvenir à élaborer une vision (et, peut-être, à formuler une définition) consensuelle du phénomène ?

¹ Voir *supra*. Pour rappel, selon la définition A du *Vocabulaire technique et critique de la philosophie* d'André Lalande, la critique est l'« examen d'un principe ou d'un fait, en vue de porter à son sujet un jugement d'appréciation ». La définition B, quant à elle, restreint la critique à un « jugement défavorable » : elle est « soit une objection ou une désapprobation portant sur un point spécial, soit une étude d'ensemble visant à réfuter ou à condamner un ouvrage. »

- (ii) Sur la volonté de « biologiser » notre vision du vieillissement : que veut dire, concrètement, « (re-)biologiser » : est-ce médicaliser ? naturaliser ? (ré-)incorporer ? Est-ce (ré-)introduire une forme de temporalité ? Y a-t-il seulement un sens à vouloir (re-)biologiser un tel phénomène ? Et si oui, lequel ?
- (iii) Enfin, sur les apports potentiels de la biologie du vieillissement à la réflexion collective : quel intérêt y aurait-il à redonner toute sa place à la biologie dans le cadre d'une réflexion générale sur le vieillissement ? La biologie du vieillissement va-t-elle nous aider à conceptualiser, à analyser, à comprendre le vieillissement ? Peut-elle permettre de lui (re)donner un sens ?

Toutes ces questions seront au cœur de la réflexion qui va suivre. Même s'il est difficile d'y répondre de façon tranchée, l'ensemble de ce chapitre pourra être considéré comme une proposition de réponse aux questions soulevées en (i). De façon plus explicite, nous répondrons successivement aux points (ii) et (iii).

Nous partirons de l'hypothèse selon laquelle la biologie du vieillissement, bien que « critiquable » (au sens de la définition B), mérite d'être intégrée, pleinement, aux débats publics et aux réflexions collectives sur le vieillissement.

Ceci nécessite d'avoir eu préalablement connaissance de ces débats et de ces réflexions collectives. Or, si nous voulons rendre compte des questionnements principaux et des préoccupations majeures de la société actuelle au sujet du vieillissement, il est bien sûr indispensable, avant toute autre chose, d'identifier les sources les plus pertinentes, afin d'élaborer un corpus qui soit le plus représentatif possible.

De nombreux éléments de natures diverses sont susceptibles de témoigner des débats de société : prises de position publiques, avis de comités d'éthique, déclarations de fondations, programmes législatifs, etc. À l'instar de certains philosophes ou éthiciens¹, nous aurions également pu nous appuyer sur des éléments du droit contemporain, en tenant compte, notamment, des débats législatifs qui circulent actuellement dans l'espace social ; pour diverses raisons, nous avons préféré les écarter. Si la plupart de ces éléments sont (plus ou moins directement) liés à la presse, tous ont en commun d'avoir (tôt ou tard) été rendus publics. C'est donc vers la philosophie de l'action collective, des débats publics et des problèmes publics – et même, plus spécifiquement, vers la sociologie de celle-ci – que nous avons choisi de nous tourner.

¹ Voir par exemple les travaux de Ruth Horn, et notamment : Pfeifer, U., & Horn, R. (2020). Can there be wrongful life at the end of life? German courts revisit an old problem in a new context. *Journal of Medical Ethics*, 46(5), 348-350 ; Horn, R. (2020). Law, public debates and professionals' attitudes: A comparative study on the use of advance directives in England, France and Germany. In *Contemporary European perspectives on the ethics of end of life care* (pp. 259-276). Springer, Cham ; Horn, R. (2020). The right to a self-determined death as expression of the right to freedom of personal development: The German Constitutional Court takes a clear stand on assisted suicide. *Journal of Medical Ethics*, 46(6), 416-417.

En sociologie, il est probable que le concept d'« arène publique » soit celui qui permette le mieux de qualifier l'espace que nous avons cherché à caractériser. Celui-ci fut « remis à l'agenda par Jürgen Habermas » en 1962¹, puis développé « à partir de la fin des années 90 », suite à « une enquête sur les racines de la sociologie des publics et des problèmes publics à Chicago, au début du XXème siècle »². Récemment, il a notamment fait l'objet d'un article de Daniel Cefaï, publié en 2016, que nous prendrons pour point de départ³.

Notons que, dans cet article, il est davantage question de « problèmes publics » que de « débats publics ». Cefaï propose de s'inspirer de la perspective pragmatiste⁴ afin d'« étudier les milieux spécifiques que font naître les discussions, enquêtes et expérimentations des citoyens, des politiques et des scientifiques, des policiers, des avocats et des juges, des lanceurs d'alerte, des témoins et des experts, des journalistes, des agents de communication et des représentants des lobbies... »⁵. Pour Cefaï, il s'agit de parvenir à identifier les éléments qui constituent ce qu'il appelle l'« *armature matérielle* de l'arène publique » – des éléments qui, tous, sont susceptibles de nous intéresser : « les réseaux de sociabilité et les agences d'information, les groupes de pression et les ordres d'institution, ainsi que les ressources financières ou organisationnelles, culturelles ou humaines »⁶. Cefaï souligne également l'existence d'une pluralité de « scènes publiques » – « médiatique, juridique, judiciaire, scientifique, administrative, politique »⁷ – sur lesquelles se joue le débat (ou se déroule le problème) public, qui constituent autant d'espaces où nous pouvons exercer notre travail d'analyse.

Si le cadre théorique de Cefaï paraît pertinent pour appréhender la question qui nous intéresse – celle des préoccupations publiques au sujet du vieillissement – il nous faut cependant préciser quelques points.

Premièrement, le processus de « construction », de « configuration » ou de « constitution » d'un débat ou d'un problème public – ce que Cefaï appelle son « histoire naturelle » – ne nous intéresse pas. Son examen exigerait un « travail de temporalisation » et « contextualisation »⁸ qui dépasse très largement l'objet de notre étude. Notre intérêt portera davantage sur le contenu des discours qui circulent dans l'espace public : par l'analyse de ces discours, nous tâcherons d'identifier les thématiques majeures et les préoccupations les plus récurrentes de notre société actuelle, au sujet du vieillissement.

¹ Habermas J., (1992) *Droit et démocratie. Entre faits et normes*, trad. de l'allemand par R. Rochlitz et C. Bouchindhomme. Paris : Gallimard, 1996.

² Cefaï, D. (2016). Publics, problèmes publics, arènes publiques.... *Questions de communication*, (2), 25-64.

³ *Ibid.*

⁴ Notamment dans la lignée de John Dewey, puis de George H. Mead et de Robert E. Park.

⁵ Cefaï, D. (2016), *op.cit.*, p.57

⁶ *Ibid.*, p.50

⁷ Cefaï, D. (1996). La construction des problèmes publics. Définitions de situations dans des arènes publiques. *Réseaux. Communication-Technologie-Société*, 14(75), 43-66. Ici, p.55

⁸ *Ibid.*, p.51

Deuxièmement, bien que, pour Cefaï, il soit essentiel de pouvoir identifier les zones de concentration de l'« attention publique », tout en laissant de côté « les thèmes potentiels d'inquiétude et de préoccupation »¹, nous refusons, pour notre part, d'écarter ces dernières. Inquiétude et préoccupation, lorsqu'elles se manifestent dans l'espace public, seront pour nous le signe que *quelque chose* se joue (sur le sujet du vieillissement) – et que ce *quelque chose* mérite d'être examiné. Notre analyse du « *champ d'attention publique* [...] », avec sa structure organisée autour d'un thème, de ses horizons et de ses marges »² tâchera ainsi d'en tenir compte.

Troisièmement, contrairement au reste de notre travail, centré sur la communauté scientifique et, plus précisément, sur ce domaine particulier que constitue la biologie du vieillissement, il s'agira bien, dans ce dernier temps de notre travail, de nous focaliser sur l'espace *public*. La précision est importante. En effet, dans un article intitulé « La définition des problèmes publics », publié en 2012, les sociologues Claude Gilbert et Emmanuel Henry dénoncent une certaine tendance – caractéristique des travaux de recherche portant sur la constitution et la prise en charge politique des problèmes publics – à mettre en avant le rôle des espaces publics, tout en laissant de côté certains « espaces plus discrets de production de l'action publique »³. La politisation d'un problème collectif est ainsi perçue comme le « déconfinement de son traitement par ceux qui en sont considérés comme les spécialistes ou les professionnels »⁴. Ce « déconfinement » se traduit généralement (mais pas toujours) par un processus de « publicisation », que l'on peut interpréter comme un « débordement consécutif à un désaccord, un conflit qu'il a été impossible de réguler dans les systèmes de relations qui existaient antérieurement »⁵. Pour notre part, et bien que nous soyons conscients de l'existence de tels espaces (plus discrets, confinés ou confidentiels, au sein desquels se déroulent, selon Gilbert et Henry, les « processus définitionnels des problèmes publics »), nous ne nous intéresserons qu'à la phase post-politisation, une fois le processus de publicisation achevé. Les espaces plus confidentiels seront explicitement exclus de notre analyse.

Retenons donc que, pour ce dernier temps de notre réflexion, nous nous focaliserons sur le *contenu des discours* véhiculés au sein de l'arène publique qui s'est progressivement constituée autour du sujet du vieillissement. Or, selon Cefaï, au sein de toute arène publique :

¹ Cefaï, D. (2016), *op.cit.*, p.53

² *Ibid.*, p.53

³ Gilbert, C., & Henry, E. (2012). La définition des problèmes publics : entre publicité et discrétion. *Revue française de sociologie*, 53(1), 35-59.

⁴ *Ibid.*, p.54

⁵ *Ibid.*, p.53

« [...] Des acteurs accomplissent [sans cesse] des opérations de dramatisation, d'argumentation, de narration, qui ont des visées d'expression, de persuasion, de séduction et qui transportent leurs auditoires dans des champs d'expérience et des univers de discours. »¹

Nous suivrons donc ses recommandations, lui qui nous conseille « [d']aller au-delà de cette typification de genres et de stratégies de publicisation qui part du modèle de l'art théâtral ou oratoire »². Pour notre part, nous tâcherons de faire fi de ces diverses stratégies rhétoriques et argumentatives : lorsque nous nous pencherons sur les différentes « scènes publiques » – en l'occurrence, principalement médiatique et politique – nous adopterons plutôt une attitude de « désintéressement pratique »³ afin d'identifier les thématiques les plus récurrentes, d'une part, et de mettre en lumière les questionnements sous-jacents, d'autre part.

Pour toutes les raisons précitées, nous travaillerons à partir d'un corpus restreint au contexte français, sur une période de 3 ans (de début 2019 à fin 2021). Celui-ci sera composé d'articles de presse à destination du grand public et de quelques rapports gouvernementaux récents⁴.

Dans un premier temps, sur la base de ce corpus, nous avons examiné les thèmes les plus fréquemment évoqués au sujet du vieillissement. Nous ne commenterons pas l'ensemble de nos résultats, disponibles en annexe⁵. Nous nous contenterons d'énumérer, ici, les cinq thématiques les plus récurrentes :

- La question du logement, de l'habitat, du maintien à domicile des personnes âgées ;
- Diverses questions liées à la dimension sociale, au lien social, à la solidarité, à la lutte contre l'isolement des plus âgés ;
- La question des retraites et la réforme des retraites ;

¹ Cefaï, D. (2016), *op.cit.*, p.52

² *Ibid.*, p.52

³ Nous nous retrouvons ici dans la position du « spectateur » (que Cefaï qualifie d' « observateur ») désintéressé et impartial – figure dépeinte par Kant puis analysée par Arendt, qui peut se permettre de formuler un jugement (Cefaï parle plutôt de « diagnostic »).

⁴ Voir la constitution de corpus en introduction : tout en nous restreignant au contexte français sur une période de 3 ans (de début 2019 à fin 2021), nous avons choisi de nous concentrer sur les éléments suivants : (i) les articles de presse publiés, pendant cette période, dans une sélection de cinq quotidiens parmi les plus lus en France et portant sur le thème du « vieillir » ou du « vieillissement » ; (ii) tous les numéros de l'hebdomadaire *Le 1* parus en 2019, 2020 et 2021 et portant sur ce même sujet ; enfin (iii) les rapports gouvernementaux élaborés et publiés pendant cette période sur la question du vieillissement et de sa prise en charge d'un point de vue social. Notons que, bien que nous ayons initialement envisagé de ne considérer que des éléments (articles, prises de position, publications, etc.) antérieurs à la pandémie de Covid-19, nous avons finalement préféré les inclure. En effet, il est probable que celle-ci ait agi comme une sorte de « révélateur », permettant de soulever – ou de (re)mettre en avant – certaines problématiques et certains points de questionnement qui seraient, sinon, longtemps restés au second plan. Cette vision d'une pandémie « révélatrice » de certains questionnements, notamment liés à la vieillesse et au vieillissement, est partagée par plusieurs auteurs. Ainsi, Emmanuel Hirsch écrivait, dans le numéro 333 du journal *Le 1* (en date du 10 février 2021) : « La déferlante pandémique est révélatrice de ce que nous sommes ».

⁵ Voir *Annexe 2*.

- La biologie du vieillissement, les aspects biologiques du vieillissement¹ ;
- Les aspects financiers, les questions de financement (notamment des retraites, mais pas uniquement), de moyens, d'héritage².

En réalité, ces thématiques (en apparence, relativement diverses) reposent sur un petit nombre de questionnements fondamentaux.

Dans un second temps donc, nous avons cherché à identifier, plutôt, les questionnements qui les sous-tendent et les préoccupations sous-jacentes, ceux (et celles) qui animent la société actuelle et alimentent les débats publics sur le sujet du vieillissement. Ces questionnements et ces préoccupations s'articulent autour de trois éléments : (1) l'individu vieillissant, (2) le processus de vieillissement en tant que tel, et (3) l'attitude à adopter face au vieillissement.

Une première catégorie s'intéresse à l'individu vieillissant, aux personnes âgées et/ou vieillissantes. Elle regroupe les thèmes suivants³ :

- Les inégalités face au vieillissement. Il s'agit alors principalement de répondre à la question suivante : sommes-nous tous égaux face au vieillissement ? Ou bien existe-t-il, au contraire, des inégalités – et si oui, de quelle nature sont-elles ? La société peut-elle / doit-elle compenser ces inégalités ?
- Les singularités, les particularités du vieillissement individuel (qui diffère d'un individu à l'autre) : puisqu'il est clair que nous ne sommes pas égaux face au vieillissement et puisque le vieillissement semble être, par essence, un phénomène individuel, comment tenir compte des particularités du vieillissement d'un individu par rapport à un autre ? Et qu'est-ce qui prime alors : est-ce plutôt la composante individuelle du vieillissement (et donc la multiplicité *des* vieillissements) ou son caractère universel (*i.e.* les aspects partagés par l'ensemble des individus d'une espèce, voire par l'ensemble des espèces) ?
- La personnalité à l'épreuve du vieillissement : quelle place pour la personnalité, pour la dimension psychologique de l'individu vieillissant ? Par ailleurs, qu'en est-il de ce que Sarah Lamb appelle « la permanence de l'identité » : restons-nous le même (ou la même) en vieillissant ? Qu'est-ce qui subsiste ? Qu'est-ce qui évolue ?
- La (ou les) fragilité(s) et vulnérabilité(s) liées au vieillissement : face aux individus âgés, considérés comme « fragiles », « vulnérables », et même « victimes » (du Covid notamment,

¹ Notons en passant que la biologie du vieillissement, et les aspects biologiques du phénomène, ne sont pas totalement absents du spectre de la discussion, au contraire.

² L'ordre dans lequel ces cinq thématiques sont énumérées n'a pas d'importance.

³ Pour chaque catégorie, les principaux questionnements associés à chacun des thèmes sont regroupés en annexe, voir *Annexe 3*

mais pas uniquement), comment identifier, mettre en avant, ou encore (mieux) définir une certaine forme de fragilité et/ou de vulnérabilité associée au vieillissement ?

Une seconde catégorie porte sur le processus de vieillissement en tant que tel. On y trouve les thématiques suivantes :

- Le vocabulaire associé au vieillissement : comment conceptualiser, comment nommer le vieillissement ? Entre « aînés », « séniors », « sénescence », « séniorescence », etc. – peut-on trouver des termes plus appropriés pour le décrire ?
- Normalité et anormalité(s) du vieillissement : face à l'utilisation de notions telles que « vieillissement normal » ou « mort normale », comment définir le normal ? Comment distinguer le normal de l'anormal ? Par ailleurs, est-il (encore) justifié d'assimiler tout ou partie du processus de vieillissement à une pathologie ?
- Temporalité(s) du vieillissement : par analogie avec la retraite, la vieillesse « tombe-t-elle comme un couperet » ? Autrement dit : est-ce par paliers que l'on devient vieux ? Ou d'un seul coup ? Ou progressivement ? La société est-elle adaptée à cette temporalité ? Au rythme de cette évolution, de cette « transformation » ?
- Vieillesse et déclin : le vieillissement va-t-il nécessairement dans le sens d'un déclin, d'une détérioration, d'une diminution ?

La troisième et dernière catégorie porte sur l'attitude à adopter face au vieillissement. Elle regroupe les thématiques suivantes :

- L'individu face au vieillissement de son corps : est-il possible de modifier, et en particulier de ralentir, le rythme de son propre vieillissement ? Est-il raisonnable de le vouloir ? Ne faut-il pas plutôt chercher à anticiper, sinon à accompagner au mieux, cette transformation de notre corps ? Par ailleurs : peut-on réellement espérer « bien vieillir » ? Peut-on « jouir », ou tirer profit, de son propre vieillissement ?
- La société face au vieillissement : est-il possible de freiner, de ralentir le vieillissement des individus ? Est-il raisonnable de le vouloir ? Ne faut-il pas plutôt chercher à transformer la société pour faciliter la vie des individus vieillissants ? Plus généralement : quelle doit être l'attitude de la société face au vieillissement ?¹
- La place du médecin, de la médecine, de la santé publique : quelle doit être l'attitude du médecin face au vieillissement ? Plus précisément : l'objectif de la médecine doit-il être la prolongation de la vie à tout prix ? La meilleure qualité de vie possible ? Autre chose ?

¹ À cela s'ajoute la question formulée par Simone de Beauvoir à la fin de son essai de 1970, *La Vieillesse* : « Qu'y a-t-il d'inéluctable dans le déclin des individus ? Dans quelle mesure la société en est-elle responsable ? ». Voir de Beauvoir, S. (1970). *La vieillesse*. Paris : Folio. Ici, p.758

Ces différentes préoccupations de la société actuelle au sujet du vieillissement n'ont apparemment pas de rapport immédiat, évident ou spécifique, avec la biologie. Elles constitueront pourtant le fil rouge de notre réflexion dans ce chapitre.

Nous partirons de considérations très générales. Dans un premier temps, nous tâcherons de montrer que la biologie (la biologie en général, et la biologie du vieillissement en particulier) peut avoir une réelle influence sur un certain nombre de décisions politiques et de choix de société. En particulier, elle est susceptible de s'intéresser aux diverses préoccupations évoquées ci-dessus.

Nous montrerons ensuite qu'une forme de « (re-)biologisation » du vieillissement est possible et même envisageable, à condition de bien expliciter ce que recouvre ce terme. Nous tâcherons ainsi de répondre aux questions soulevées en (ii)¹.

Nous verrons alors que la biologie contemporaine du vieillissement peut apporter des éléments pertinents pour alimenter la réflexion sur le sujet et pour aborder, très concrètement, les différentes thématiques énoncées plus haut – avec l'idée, non seulement de mieux comprendre ce qu'est le phénomène de vieillissement, de le conceptualiser, mais aussi (et surtout ?) de lui (re)donner un sens. Nous raisonnerons ainsi selon deux dimensions : *politique*, d'une part (quelle place du vieillissement pour la société, à l'échelle collective ?), *existentielle* d'autre part (du point de vue de l'individu : comment appréhender son propre vieillissement ?). Ceci nous permettra d'apporter quelques éléments de réponse aux questions soulevées en (iii), qui seront au cœur de notre propos².

2.1. La biologie du vieillissement peut avoir une réelle influence sur les décisions politiques et les choix de société

Du rôle des instances gouvernementales et/ou décisionnelles

Avant nous, plusieurs auteurs ont souligné l'importance du positionnement des instances gouvernementales et décisionnelles et, plus généralement, le rôle des politiques publiques, dans l'élaboration de notre conception (individuelle et collective) du vieillissement³. Par les débats qu'elles

¹ Pour rappel : que veut dire « biologiser » : est-ce médicaliser ? naturaliser ? (ré-)incorporer ? Est-ce (ré-)introduire une forme de temporalité ? Y a-t-il seulement un sens à vouloir (re-)biologiser un tel phénomène ? Et si oui, lequel ?

² Pour rappel : Quel(s) intérêt(s) y aurait-il à redonner toute sa place à la biologie ? La biologie du vieillissement va-t-elle nous aider à conceptualiser le vieillissement ? Peut-elle permettre de lui (re)donner un sens ?

³ Nous en évoquerons quelques-uns ici, notamment : Fletcher, J. R. (2020). Anti-aging technoscience & the biologization of cumulative inequality: Affinities in the biopolitics of successful aging. *Journal of Aging Studies*, 55, 100899; Lamb, S. (2014). Permanent personhood or meaningful decline? Toward a critical anthropology of successful aging. *Journal of aging studies*, 29, 41-52; Neilson, B. (2012). Ageing, experience, biopolitics: Life's unfolding. *Body & Society*, 18(3-4), 44-71.

suscitent, par les acteurs qu'elles encouragent et par les décisions qu'elles prennent, ces instances peuvent considérablement influencer la façon dont nous appréhendons le vieillissement ; par extension, elles peuvent également orienter la recherche menée sur le sujet¹.

En 2012, Brett Neilson dénonçait le positionnement particulier des instances gouvernementales vis-à-vis des récentes innovations de la médecine dite « anti-âge ». Il notait ainsi :

*« Si les gouvernements peuvent mettre en garde les populations contre certaines des variantes les plus extrêmes et scientifiquement douteuses de la médecine anti-âge, ils peuvent aussi contribuer à la création d'environnements où les agents qui promeuvent ces pratiques peuvent opérer efficacement. »*²

En effet, selon Neilson, un tel positionnement de la part des gouvernements est susceptible d'avoir de nombreuses conséquences. Neilson souligne notamment le désintérêt global de la société actuelle pour « les pensions, les services de santé, etc. » – désintérêt qui « contribue[rait] à créer une atmosphère sociale dans laquelle les investissements individuels dans la santé et le bien-être [seraient] encouragés »³.

Bien qu'elle s'oppose généralement à la médecine anti-âge, nous sommes convaincus qu'un constat similaire peut être formulé pour la biologie du vieillissement. Très concrètement, il nous semble que chaque gouvernement peut ainsi choisir de « contribuer », plus ou moins directement (et, bien entendu, dans une certaine mesure), à la création d'un « environnement » qui soit davantage propice à l'un ou l'autre de ces deux domaines (que sont respectivement la biologie du vieillissement et la médecine anti-âge).

Plus récemment, en 2020, le sociologue James R. Fletcher soulignait l'importance du positionnement d'autres types d'instances décisionnelles, en s'appuyant pour sa part sur des éléments très concrets, et notamment législatifs. Dans un article intitulé : « Anti-aging technoscience & the biologization of cumulative inequality: Affinities in the biopolitics of successful aging », Fletcher soulignait notamment le refus de la Food and Drug Administration (FDA) « de définir le vieillissement comme une *indication* », c'est-à-dire « une cible d'intervention officiellement sanctionnée »⁴. En d'autres termes, pour la FDA, le vieillissement est une condition qui ne justifie ni la recherche, ni le développement de solutions thérapeutiques, que celles-ci soient préventives ou curatives. Ainsi :

¹ Il pourrait nous être reproché de faire ici un raccourci un peu trop rapide. Rappelons que nous avons précédemment pris soin de montrer que la biologie du vieillissement était nettement influencée (voire biaisée) par nos représentations individuelles et collectives du phénomène (voir *supra*)

² *Ibid.*, p.51 (nous soulignons)

³ Neilson, B. (2012). Ageing, experience, biopolitics: Life's unfolding. *Body & Society*, 18(3-4), 44-71. Ici, p.51 (nous soulignons)

⁴ Fletcher, J. R. (2020). Anti-aging technoscience & the biologization of cumulative inequality: Affinities in the biopolitics of successful aging. *Journal of Aging Studies*, 55, 100899. Ici, p.3

« Les organismes de réglementation n'examineront donc pas les agents qui ciblent explicitement le vieillissement. »¹

Fletcher notait alors qu'un tel positionnement « inhibe [nécessairement] le développement pharmaceutique » autour de la question du vieillissement. Pour notre part, nous pensons qu'il est probable que ce refus de la FDA de considérer le vieillissement comme une cible potentielle d'intervention thérapeutique ait un impact sur la recherche, même académique, sur le sujet.

Si certaines instances gouvernementales ou décisionnelles sont susceptibles d'influencer la recherche (même fondamentale) dans de nombreux domaines, l'un des objectifs de cette section sera de montrer qu'à l'inverse, ces mêmes instances peuvent à leur tour être influencées par les sciences en général, et la biologie en particulier. En effet, comme le rappelle Neilson :

« L'expérience du vieillissement [...] a également un versant biologique, cellulaire et moléculaire qui a été de plus en plus mis en évidence dans les études biomédicales »²

Or, comme en témoigne la liste des thématiques les plus récurrentes et des préoccupations majeures de la société actuelle au sujet du vieillissement que nous avons élaborée³, il semble que cette dimension « biologique, cellulaire et moléculaire » (biologique, donc) du vieillissement a plutôt tendance à être laissée de côté. Nous tâcherons donc d'évaluer s'il est possible de lui redonner un rôle, et une certaine importance – et si oui, dans quelle mesure. Gardons en tête, cependant, qu'à travers ces institutions potentiellement influencées par la biologie, c'est le regard que la société toute entière porte sur le vieillissement qui peut évoluer.

L'omniprésence de l'idéal de « vieillissement réussi »

Nous venons de souligner qu'il existait de potentielles interactions entre les instances gouvernementales et/ou décisionnelles et la biologie du vieillissement (et, par extension, qu'il pouvait être envisageable de réintroduire la biologie dans une réflexion générale sur le vieillissement). À ce stade de notre réflexion, et en tenant compte de ces interactions, il est également important que remarquer que, si l'on met de côté le discours de la médecine dite « anti-âge »⁴, seul l'idéal de « vieillissement réussi » (en anglais : *successful aging*) aura su réellement s'imposer dans le paysage social et politique, au cours des dernières décennies.

¹ *Ibid.*, p.3

² Neilson, B. (2012), *op.cit.*, p.54 (nous soulignons)

³ Voir *supra*.

⁴ Un discours que nous mettons de côté, puisque nous avons choisi de le distinguer explicitement de la biologie du vieillissement à proprement parler. Voir *supra*, Partie I, section 2.5

L'expression de « vieillissement réussi » apparaît pour la première fois en 1961, sous la plume du chimiste et physicien américain Robert J. Havighurst. On la trouve simultanément mentionnée dans un article intitulé « Successful Aging », qui sera publié au sein du numéro inaugural de *The Gerontologist*¹, et dans un chapitre de l'ouvrage collectif *Process of Aging : Social and Psychological Perspectives*, publié en 1963². L'expression sera ensuite diffusée et popularisée en grande partie grâce à l'article princeps de 1987 de John W. Rowe et Robert L. Kahn, deux chercheurs de la MacArthur Foundation, intitulé « Human Aging: Usual and Successful »^{3,4}.

Selon la définition de Rowe et Kahn, un « vieillissement réussi » est principalement caractérisé par trois éléments : (1) une absence de maladie ou d'infirmité ; (2) des capacités physiques et cognitives élevées ; et (3) des interactions sociales significatives⁵. Surtout, notons bien que cet idéal de « vieillissement réussi » met l'accent sur la responsabilité individuelle qui doit permettre d'« optimiser la vieillesse » : c'est ce que soulignent les philosophes Julie Henry et Sarah Carvallo dans un article de 2012 :

« Par ce nouveau paradigme, Rowe et Kahn espèrent parvenir à optimiser la vieillesse en responsabilisant l'individu »⁶

Ainsi, en 2020, Fletcher décrit « une biopolitique plus large » au sein de laquelle le « vieillissement réussi » est désormais considéré comme « un projet personnel, maîtrisé par des formes spécifiques d'actions individuelles entrepreneuriales »⁷.

L'expression de « vieillissement réussi » est aujourd'hui abondamment utilisée⁸ ; le plus souvent, elle est considérée un idéal. De fait, Henry et Carvallo rappellent qu'il s'agit du « discours retenu par l'OMS (2002), l'Union européenne (2004-2007) et le gouvernement français (2007-2010) »⁹.

Or, bien qu'il soit très populaire – et popularisé – l'idéal de « vieillissement réussi » ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes. Neilson dénonce notamment une forme de désengagement et, surtout, de déresponsabilisation des gouvernements face aux enjeux liés au vieillissement des individus :

¹ Havighurst, R. J. (1961). Successful aging. *The Gerontologist*. 1(1), 8-13.

² Havighurst, R. J. (1963). Successful aging. *Processes of aging: Social and psychological perspectives*, 1, 299-320.

³ Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237(4811), 143-149.

⁴ Sur l'histoire de la notion de « vieillissement réussi », voir notamment: Rowe, J. W., & Carr, D. C. (2018). Successful aging: History and prospects. In *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*.

⁵ Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1998). Successful aging: The MacArthur foundation study. *New York: Random House*. Ici, p.38. Cité par Katz, S., & Calasanti, T. (2015). Critical perspectives on successful aging: Does it “appeal more than it illuminates”? *The Gerontologist*, 55(1), 26-33.

⁶ Henry, J., & Carvallo, S. (2012). *Du principe d'autonomie au désir de vieillir : normes et valeurs de la vieillesse*. Publié dans *L'Automne de la vie : enjeux éthiques du vieillissement*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2012, p. 269-281 (nous soulignons)

⁷ Fletcher, J. R. (2020), *op.cit.*, p.1

⁸ Rowe, J. W., & Carr, D. C. (2018), *op.cit.*, voir Figure 1

⁹ Henry, J., & Carvallo, S. (2012), *op.cit.*

« *La tendance, dans le cadre des arrangements politiques actuels, à ce que le vieillissement devienne davantage un risque individuel et moins une responsabilité collective signifie qu'un nombre croissant de personnes sont contraintes de s'occuper d'elles-mêmes, que ce soit sur le plan économique ou physique, à mesure qu'elles vieillissent.* »¹

L'anthropologue Sarah Lamb, quant à elle, rappelle que le discours sur le « vieillissement réussi » n'est qu'un « modèle culturel et biopolitique particulier », parmi d'autres. Or, selon elle, ce « paradigme », certes « dominant » – et qui se voudrait universel – n'est absolument pas représentatif de toutes les sociétés humaines ; surtout, il est « à certains égards contre-productif »². Et si Lamb lui reproche d'être à la fois « un conte moral, un conte médical, un conte gouvernemental et un conte existentiel », son principal défaut reste, selon elle, celui d'être « normatif ». En effet :

« *Le discours sur le vieillissement réussi en Amérique du Nord [...] édicte des normes culturelles pour des personnes en bonne santé, actives, indépendantes et qui vivent longtemps.* »

3

À ce sujet, Lamb s'appuie notamment sur les travaux de Colin Depp et Dilip Jeste qui constatent, en 2009, que la majorité des articles sur le « vieillissement réussi » définissent les « successful agers » (c'est-à-dire les personnes âgées dont le vieillissement peut être considéré comme « réussi ») comme « des adultes âgés dont l'état de santé est similaire à celui de personnes plus jeunes »⁴. L'état général des individus vieillissant y est donc évalué par comparaison à celui d'individus plus jeunes, considérés comme la norme. L'individu dont le vieillissement est « le plus réussi » est finalement... celui qui n'a pas vieilli – ainsi :

« *Le moi vieillissant est, idéalement, un moi sans âge* »⁵

Plus généralement, à travers leur critique de l'idéal de « vieillissement réussi », de nombreux auteurs soulignent l'existence d'un écart (récurrent) entre discours officiel et réalité(s) du vieillissement. Pour la plupart de ces auteurs, il est douteux que cet idéal, pourtant prédominant, soit en adéquation avec notre perception, notre expérience *vécue* – individuellement ou à travers nos proches – du vieillissement.

¹ Neilson, B. (2012), *op.cit.*, p.45 (nous soulignons)

² Lamb, S. (2014). Permanent personhood or meaningful decline? Toward a critical anthropology of successful aging. *Journal of aging studies*, 29, 41-52. Ici : Abstract.

³ Lamb, S. (2014), *op.cit.*, p.50 (nous soulignons)

⁴ Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2009). Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Focus*, 7(1), 137-150. Cité par Lamb, S. (2014), *op.cit.*, p.45

⁵ Lamb, S. (2014), *op.cit.*, p.46

Cosco, Stephan et Brayne regrettent ainsi que « les modèles actuels de vieillissement réussi négligent les réalités de la vie vécue »¹. Selon eux, de tels modèles gagneraient à prendre davantage en compte cette réalité, et notamment :

*« Le modèle populaire et scientifique du vieillissement réussi serait amélioré – plus productif, plus utile, plus réaliste et peut-être même plus inspirant – s'il intégrait les réalités du changement, du déclin et de la mortalité »*²

Sarah Lamb, quant à elle, oppose à l'idéal de « vieillissement réussi » (qui va de pair avec la vision d'une « identité permanente »³) l'idée d'un « déclin significatif »⁴ (qui est, semble-t-il, plus en accord avec la réalité). Elle rappelle qu'en effet :

*« La plupart [des gens] connaissent un certain niveau de déclin pendant les mois ou les années qui précèdent la mort, et/ou vivent profondément le déclin et la mort d'un conjoint, d'un partenaire ou d'un ami proche. Pourtant, le modèle dominant de vieillissement réussi, dans le discours populaire, la biomédecine et le monde universitaire, n'inclut pas l'existence de tels déclin. »*⁵

Notons enfin que d'autres auteurs proposent des pistes de réflexion intéressantes, susceptibles d'enrichir la réflexion autour de l'idée de « vieillissement réussi ». Entre autres choses, les notions mêmes de « réussite » (dans l'expression « vieillissement réussi ») ou de « succès » (« successful aging ») méritent d'être interrogées. Car pour les sociétés qui le considèrent comme un idéal, qu'est-ce qu'un « vieillissement réussi » ? Que signifie « réussir » son vieillissement ? À quelle(s) condition(s) peut-on le considérer comme un succès ?

Peterson et Marton, en 2015⁶, proposent de remonter aux origines du terme de « succès » dans au moins trois langues (anglais, français, allemand) – des origines qui se révèlent « ambiguës » sinon « ambivalentes ». Ils notent (avec raison, selon nous) que les questionnements actuels autour de l'expression de « vieillissement réussi » semblent faire écho à cette ambiguïté initiale :

*« Ignorer les origines ambiguës de [la notion de] succès efface le fait que le vieillissement dans les siècles précédents fait écho à une grande partie de la même ambivalence avec laquelle de nombreuses personnes en discutent aujourd'hui. »*⁷

¹ Cosco, T. D., Stephan, B. C., & Brayne, C. (2013). Deathless models of aging and the importance of acknowledging the dying process. *Cmaj*, 185(9), 751-752. Ici p.143. Cité par Lamb, S. (2014), *op.cit.*, p.45

² Lamb, S. (2014), *op.cit.*, p.49

³ En anglais : « *permanent personhood* »

⁴ En anglais : « *significant decline* ». « Significatif » est ici à comprendre au sens de « signifiant », « qui a du sens », « qui est digne d'être considéré »

⁵ *Ibid.*, p.49

⁶ Peterson, N. M., & Martin, P. (2015). Tracing the origins of success: Implications for successful aging. *The Gerontologist*, 55(1), 5-13.

⁷ *Ibid.* Ici : Abstract

Entre autres choses, Peterson et Marton rappellent que ce que l'on peut qualifier de « succès » ou de « réussite » est toujours relatif. Ainsi, « même si le vieillissement est [généralement] considéré comme un processus négatif, il peut néanmoins être une réussite ». En effet, selon ces auteurs :

« Le succès est une question de perception. [Ainsi], des contributions récentes à la littérature sur le vieillissement réussi ont mentionné que le « vieillissement réussi » devrait davantage tenir compte des perceptions subjectives, plutôt que de se limiter à des critères objectifs, principalement liés à la santé. »¹

Il est intéressant de noter que Peterson et Marton, à la fin de leur article, semblent s'adresser directement aux (bio)gérontologues, à qui ils recommandent de « se concentrer davantage sur la nature du vieillissement ». Ils notent ainsi :

« Le terme « succès » n'a pas toujours eu et ne doit pas nécessairement avoir une signification positive. Vu sous cet angle, une grande partie du débat actuel sur le vieillissement réussi devrait peut-être se concentrer davantage sur la nature du vieillissement [the substance of aging] plutôt que sur son importance en termes de succès ou d'échec. »²

La « nature », l'« essence », la « substance » ou la « réalité » du vieillissement – quelle que soit la façon dont nous choisissons de traduire cette expression – pourtant difficilement traduisible (*substance of aging*) – l'idée est toujours la même : il s'agit de revenir, au moins temporairement, à la nature même (physiologique, biologique) du phénomène, de redonner progressivement sa place à la dimension biologique du vieillissement.

Bien entendu, cette solution que nous proposons n'en est qu'une, parmi d'autres, pouvant permettre de faire face à la prédominance de l'idéal de « vieillissement réussi » dans le paysage social et politique. Elle n'est qu'un nouvel éclairage, une autre perspective (que nous espérons féconde) sur ce phénomène que nous savons complexe. Nous tâcherons de montrer que cette solution, parmi les autres, mérite d'être examinée.

Redonner sa place au biologique : oui, mais comment ?

Tout en dénonçant les effets potentiellement néfastes du discours sur le « vieillissement réussi », certains sociologues reconnaissent que leurs propres travaux ont probablement contribué à véhiculer cet idéal de réussite. C'est notamment le cas de Fletcher qui écrit :

¹ *Ibid.*, p.10

² *Ibid.*, p.10

« La croyance en l'idée que le vieillissement biologique dépend de l'action – et par extension de la consommation – individuelle, est l'art d'une biopolitique du vieillissement à laquelle certaines sociologies ont largement contribué. »¹

Dès lors, pourquoi ne pas envisager, d'une part, que les discours élaborés par les biologistes du vieillissement puissent à leur tour influencer les politiques publiques ? Et, d'autre part, que la biologie du vieillissement puisse encourager l'examen critique de cet idéal de « vieillissement réussi » dont nous avons vu qu'il posait problème ? Qu'elle puisse aider à élaborer une vision sociale et politique du vieillissement qui soit peut-être plus en adéquation avec la réalité (biologique, physiologique, mais aussi expérimentielle) du phénomène ?

De façon similaire, lorsqu'elle reproche à l'idéal de « vieillissement réussi » d'« édicte[r] [et d'imposer] des normes culturelles », Sarah Lamb prend soin de rappeler que notre conception d'une existence et d'un vieillissement « normaux », sinon valorisés et valorisables, émerge toujours d'un faisceau de circonstances culturelles, historiques, politiques et économiques qui sont essentiellement contingentes :

« Nos idées mêmes sur ce que c'est qu'être un être humain normal, respecté et accompli tout au long de sa vie dépendent de – et sont façonnés par – des conditions et des discours culturels, historiques [cultural-historical], et politico-économiques [political-economic] particuliers et puissants, dont beaucoup circulent aujourd'hui dans le monde entier. »²

Si tant est que les politiques publiques ne le soient pas directement, il est probable que ces différents discours (culturels, historiques, politiques et économiques) soient eux-mêmes influencés par les discours scientifiques, et notamment biologiques, sur le vieillissement. Peut-être est-ce liée à son apparente fragmentation, à sa trop grande diversité ? Peut-être l'absence d'un « paradigme » biologique simple, suffisamment puissant et surtout *consensuel*³ empêche-t-elle à la biologie de s'imposer dans ce paysage social ? Comment, alors, pouvons-nous « redonner sa place » (sinon une place) au biologique ?

Suite à l'examen de notre corpus et face à la liste des thématiques et des préoccupations majeures de la société au sujet du vieillissement, nous avons constaté que la biologie semblait avoir plutôt tendance à être écartée, ou mise de côté – autrement dit : que, dans un contexte social et politique où coexistent de très nombreuses disciplines, elle peine à se faire entendre. Peut-être est-ce liée à son apparente fragmentation, à sa trop grande diversité ?

¹ Fletcher, J. R. (2020), *op.cit.*, p.7

² Lamb, S. (2014), *op.cit.*, p.50

³ Voir *supra*, Partie III, section 1.1

Quoiqu'il en soit, il nous semble que la dimension biologique du phénomène mérite d'être examinée, ainsi que ses apports éventuels dans le cadre d'une réflexion plus globale. C'est ce que nous proposons de faire dans ce dernier chapitre. Mais comment pouvons-nous envisager de « redonner sa place » (sinon une place) au biologique ?

Notons bien que, tout au long de la réflexion qui va suivre, nos propos devront toujours rester nuancés. Car en voulant « redonner sa place » au biologique, nous devons prendre soin de ne pas céder à un autre travers : celui de *biologiser* à l'extrême, d'être tentés de faire du vieillissement un phénomène *exclusivement* biologique. En effet, comme le fait remarquer Neilson, s'il est vrai que la dimension biologique du vieillissement semble primordiale, si elle mérite d'être rappelée, soulignée, mise en avant, à l'inverse, le déroulement de l'existence humaine ne peut être réduit à sa dimension biologique. Selon ses termes :

« *Le déroulement de la vie [est] un processus qui englobe les aspects biologiques du vieillissement, mais ne peut y être réduit.* »¹

Comment, donc, redonner sa place à la dimension *biologique* du vieillissement sans la transformer en perspective unique – sans éclipser d'autres discours, ni le point de vue d'autres disciplines / savoirs / connaissances / modes d'appréhension ?

C'est dans l'œuvre de Michel Foucault, et en particulier dans le cadre de son intérêt pour la biopolitique, que Brett Neilson suggère d'aller puiser quelques éléments de réponse². Cet intérêt aura malheureusement été « de [trop] courte durée », et Neilson regrette que Foucault « n'[ait] jamais vraiment élaboré une politique attentive aux significations et aux tonalités de la vie en tant que telle »³.

Il note en effet :

« *La question de la vie elle-même, comme forme et valeur, comme ce qui constitue la substance de l'existence et forme l'expérience du vivre, tend à disparaître de son œuvre.* »⁴

Aussi, à la suite du philosophe Didier Fassin, Neilson propose de poursuivre et de prolonger la réflexion de Foucault en vue d'élaborer « une autre politique de la vie »⁵, « centrée sur la vie telle qu'elle est vécue à travers un corps et en tant que société »⁶. Et pour Neilson, c'est surtout dans le tout dernier essai de

¹ Neilson, B. (2012), *op.cit.*, p.47

² Bien que nous l'ayons lue avec attention, nous ne sommes spécialiste ni de l'œuvre ni de la pensée de Michel Foucault. Nous ferons donc ici appel à des éléments de littérature secondaire que nous estimons susceptibles de nourrir notre réflexion. Rappelons que nous avons précisé et explicité ce point (*i.e.* l'utilisation ponctuelle de littérature secondaire, quand nous l'estimons nécessaire) en introduction.

³ *Ibid.*, p.64

⁴ *Ibid.*, p.64 (nous soulignons)

⁵ En anglais : « *Another politics of life* ». Neilson fait ici référence à l'article suivant : Fassin, D. (2009). Another politics of life is possible. *Theory, culture & society*, 26(5), 44-60.

⁶ Neilson, B. (2012), *op.cit.*, p.65 (nous soulignons)

Foucault, intitulé « La vie : Expérience et science », que son approche biopolitique devient particulièrement explicite et intéressante :

« [Dans cet essai], s'appuyant sur la distinction de Canguilhem entre le vivant et le vécu, [Foucault] soutient que le premier est plus fondamental et commande le second. Ce faisant, il avance un concept de la vie enraciné dans la forme et la puissance de la matière vivante. »¹

« Substance de l'existence », « vie [...] vécue à travers un corps », « vie enracinée dans la forme et la puissance de la matière vivante » : l'orientation théorique est ici donnée. L'idée est de repartir de l'évolution *du corps*, de la transformation *de la substance vivante* pour mieux appréhender l'existence humaine en général. En d'autres termes, il s'agit d'encourager une forme de réincorporation et, croyons-nous, de « (re-)biologisation » du vieillissement.

2.2. Qu'entendons-nous par le terme de « (re-)biologisation » ?

Qu'entendons-nous, donc, à travers ce terme de « (re-)biologisation » ? S'agit-il de (re-)médicaliser ? De naturaliser ? De (ré-)incorporer ? S'agit-il de (re-)conceptualiser le vieillissement à la lumière de la biologie contemporaine ? Y a-t-il seulement un sens à vouloir (re-)biologiser un tel phénomène ? Nous allons à présent nous pencher sur les interrogations du point (ii), et tâcher d'y répondre.

(Re-)biologiser n'est pas (re-)médicaliser

Avant toute autre chose, il nous semble indispensable de préciser qu'en aucun cas, ici, l'idée de « (re-)biologiser » ne peut être considérée comme synonyme de « médicaliser » ou de « re-médicaliser » – que notre volonté de « (re-)biologisation » du vieillissement n'a rien à voir avec le phénomène, plus large et très abondamment commenté², de « médicalisation » de l'existence et/ou de la société. Il est sûrement utile de préciser et de commenter, même brièvement, cette importante distinction.

Pour reprendre la définition qu'en donne le sociologue Peter Conrad, le terme de « médicalisation » désigne « une extension du médical à l'existence personnelle et collective », qui passe par « la redéfinition dans un langage médical d'un problème existant »³. Plus concrètement, il s'agit du

¹ *Ibid.*, p.65

² Voir notamment l'article de Marie-Jo Thiel, sur lequel nous allons nous appuyer pour introduire nos propos : Thiel, M. J. (2006). Le mouvement de médicalisation de l'existence humaine. *Revue d'éthique et de théologie morale*, 241, 87-117.

³ Conrad, P. (1992). Medicalization and social control. *Annual review of Sociology*, 18(1), 209-232. Cité par Thiel, M. J. (2006), *op.cit.*

« processus par lequel des problèmes non médicaux [e.g. activité sportive, assurance, prêt bancaire, activité professionnelle] sont définis et traités comme des problèmes médicaux, généralement en termes de maladies et de troubles. »¹. La « médicalisation » de l'existence est donc avant toute autre chose une « construction sociale »² qui, comme l'écrit Didier Fassin, « consiste à conférer une nature médicale à des représentations et des pratiques qui n'étaient pas jusqu'alors socialement appréhendées dans ces termes »³.

Selon l'historien Jean-Pierre Goubert, le phénomène de « médicalisation » de l'existence humaine est un « processus de longue durée » : il aurait commencé, en France, « dans la seconde moitié du XVIIIème siècle » et « se prolonge[r]ait jusqu'à nos jours »⁴.

Tout au long du XXème siècle, cette « médicalisation » de l'existence humaine a été décrite, analysée et souvent questionnée, par plusieurs auteurs, quoique de différentes manières.

Ivan Illitch, notamment, dénonce une « colonisation » progressive, par la médecine, de tous les domaines de la vie quotidienne. Dans son essai intitulé *Nemesis médicale, L'expropriation de la santé*, publié en 1975, il soutient que « l'entreprise médicale menace la santé », que « la colonisation médicale de la vie quotidienne aliène les moyens de soins », que « le monopole professionnel sur le savoir scientifique », enfin, « empêche son partage »⁵. Dans cet essai, Illitch s'attache à montrer qu'une part croissante des événements, des conditions et des pratiques de la vie sont « colonisés » par la médecine, puissance impériale en pleine expansion. Sexualité, nutrition, fin de vie, vieillesse... Tout, en effet, semble rapporté à la médecine. Or s'il est vrai qu'en s'appropriant ces différents domaines, la médecine annexe une grande partie des malheurs et des souffrances de la société contemporaine, elle contribue de ce fait à créer de nouvelles maladies⁶. Par exemple, dans le cadre des soins proposés aux personnes âgées :

« Le soutien d'un système vital fait fréquemment apparaître dans un autre système des troubles nouveaux encore plus gênants ou douloureux. »⁷

Rappelons que, dans son article de 2012, Brett Neilson évoquait les travaux de Michel Foucault⁸. En effet, comme Illitch, Foucault décrit, au moment où il s'intéresse à la notion de « biopouvoir », une « médicalisation » excessive de l'existence humaine. Cette notion de « médicalisation » renvoie, chez

¹ Conrad, P. (1992), *op.cit.* Ici p.209

² Thiel, M. J. (2006), *op.cit.*

³ Fassin, D. (1998). Les politiques de la médicalisation. Avant-propos. En P. Aiach y D. Delanoë (dir.). *L'ère de la médicalisation. Anthropos. Paris*. Cité par Thiel, M. J. (2006), *op.cit.*

⁴ Goubert, J. P. (1982). The medicalization of French society at the end of the Ancien Régime. *The Henry E. Sigerist Supplements to the Bulletin of the History of Medicine*, (6), 157-179. Cité par Thiel, M. J. (2006), *op.cit.*

⁵ Illich, I. (1975). *Némésis médicale* (Vol. 9, pp. 351-364). Paris: Seuil. Ici, p.6

⁶ Notons que Steeve Demazeux formule un constat similaire dans le domaine de la psychiatrie. Voir notamment : Demazeux, S. (2013). L'échec du DSM-5, ou la victoire du principe de conservatisme. *L'information psychiatrique*, 89(4), 295-302 ; ou encore Brun, C., Demazeux, S., et al. (2015). La construction des catégories diagnostiques de maladie mentale. *Revue de la régulation. Capitalisme, institutions, pouvoirs*, (17).

⁷ *Ibid.*, p.49

⁸ Voir *supra*.

Foucault, au fait que non seulement l'existence, mais aussi la conduite, le comportement, et même le corps humain, s'intègrent, à partir du XVIII^{ème} siècle, dans un réseau de médicalisation de plus en plus dense et important. C'est une idée que l'on retrouve dans certains de ses ouvrages – notamment : *Surveiller et Punir*¹ et *Histoire de la folie à l'âge classique*² – mais aussi dans le cadre de ses cours au Collège de France sur le pouvoir psychiatrique³.

Plus récemment, l'ouvrage collectif co-dirigé par Dominique Memmi et Didier Fassin, intitulé *Le gouvernement des corps* et publié en 2004⁴, met en lumière les (très nombreux) domaines d'intervention de la société sur les corps : éducation à la santé, sexualité, vie quotidienne, grossesse, prostitution, détention, demandes d'asile, etc. Les différents chapitres révèlent ainsi la constitution progressive d'une forme d'emprise sur les corps, qui passe par la mise en place de « dispositifs diffus, souvent banals et familiers »⁵. Les préoccupations de Memmi et Fassin sont ici très loin du rôle des instances gouvernementales : en effet, comme le souligne Agnès Méritan, les dispositifs décrits sont « peu perçus en termes de politique », et ce bien qu'ils soient visiblement « au cœur de ce qui constitue aujourd'hui le politique »⁶. Selon les auteurs, le principal enjeu de ce « gouvernement des corps » est la possibilité d'une redéfinition des frontières – entre « le psychique et le somatique, le normal et le déviant »⁷, mais surtout entre le social et le médical – qui sous-tend et justifie une forme de « médicalisation » d'un certain nombre de phénomènes sociaux.

En particulier, de nombreux auteurs dénoncent aujourd'hui une certaine forme de « médicalisation » (ou de « biomédicalisation ») du vieillissement par la société⁸. Dans un article de 2006, le sociologue John Vincent évoque notamment les travaux du philosophe américain Harry Moody :

¹ Foucault, M. (1975). *Surveiller et punir*. Paris : Gallimard.

² Foucault, M. (1976). *Histoire de la folie à l'âge classique*. Paris : Gallimard.

³ Voir Dits et Ecrits, t. II, « la politique de la santé au 18^{es} », « crise de la médecine ou crise de l'antimédecine ? », « la naissance de la médecine sociétale », « naissance de la biopolitique »

⁴ Fassin, D., & Memmi, D. (Eds.). (2004). *Le gouvernement des corps* (Vol. 3). Éditions de l'École des Hautes Études en sciences sociales.

⁵ Méritan, A. (2006). D. Fassin & D. Memmi (Eds.). *Le gouvernement des corps*. Paris: Éditions de l'EHESS. *L'orientation scolaire et professionnelle*, (35/3), 475-477.

⁶ *Ibid.*

⁷ *Ibid.*

⁸ Voir notamment, par ordre chronologique : von Kondratowitz HJ. The medicalization of old age. In: Pelling MS, Michael R, editors. *Life, Death, and the Elderly: Historical Perspectives*. London : Routledge (1991). p. 134–64; Clément, S., & Drulhe, M. (1998). Enjeux et formes de la médicalisation : d'une approche globale au cas de la gérontologie. *L'Ère de la médicalisation. Ecce homo sanitas, Paris, Anthropos/Economica* ; Le Bihan-Youinou, B. & Mallon, I. (2014). Avant-propos. *Retraite et société*, 67, 9- 15. Sur la biomédicalisation en général, voir par exemple : Clarke, A. E., Fishman, J. R., Fosket, J. R., Mamo, L., & Shim, J. K. (2000). Technosciences et nouvelle biomédicalisation: racines occidentales, rhizomes mondiaux. *Sciences sociales et santé*, 18(2), 11-42.

« [Celui-ci] affirme que la médicalisation du vieillissement fait que les gens se sentent coupables d'être la cause de leur propre vieillissement – ne pas prendre les pilules anti-âge, etc. »¹

À l'inverse, une proportion non négligeable de la littérature contemporaine (qu'elle soit scientifique ou non) révèle une volonté de démedicalisation du vieillissement bien assumée et parfaitement explicite². Luc Broussy, dans son rapport remis au gouvernement en mai 2021, écrit notamment :

« Il est urgent et nécessaire de « démédicosocialiser la question du vieillissement » pour ne pas la réduire la personne âgée d'aujourd'hui ou de demain à son état de santé ou à son niveau de dépendance »^{3,4}

Dans notre cas, donc, il ne peut être question de médicaliser (en l'occurrence de re-médicaliser) le vieillissement. Ce n'est d'ailleurs pas tant de la médecine, ni de la relation de soin, ni du rôle du personnel soignant – et de leur rapport au vieillissement – dont il est question ici. Quant à notre objectif, il n'est certainement pas d'éloigner la médecine d'un phénomène (le vieillissement) qui serait en grande partie « non médical », à défaut d'être essentiellement « social », et pour lequel elle ne disposerait d'aucun savoir spécifique, ni d'aucune prérogative.

Mais s'il n'est pas question de « (re-)médicaliser » le vieillissement, comment comprendre notre volonté de « (re-)biologiser » un tel phénomène ?

Une quatrième forme de « biologisation du social » ?

¹ Vincent, J. A. (2006). Ageing contested: Anti-ageing science and the cultural construction of old age. *Sociology*, 40(4), 681-698. Voir aussi : Sage Crossroads (2004) 'Is Aging a Disease?', Broadcast 22 January, 11 a.m. EST. Video Archive, URL (consulted Mar. 2006): <http://www.sagecrossroads.net/public/webcasts/11/index.cfm>

² Voir notamment : Mallon, I. (2013). Vieillir entre médicalisation et démedicalisation : les trajectoires de maladie d'Alzheimer. Voir aussi l'ensemble des communications proposées pour le colloque de décembre 2012 : « Vieillir : entre médicalisation et démedicalisation » (Colloque Chaire social care-Lien social et santé, EHESP-CNSA, en collaboration avec le RT 7 et le RT 19 de l'Association Française de Sociologie) : Doidy, E., & Dumont, E. (2012, December). Reverdir les personnes âgées. Les entrepreneurs de morale de l'horticulture thérapeutique ; Le Borgne-Uguen, F. (2012) ; Pennec, S. (2012). Voir aussi : Le Bihan, B., & Mallon, I. (2014), *op.cit.*

³ Broussy, L. (2021). *Nous vieillirons ensemble... 80 propositions pour un nouveau Pacte entre générations*. Ici, p.20

⁴ Ces propos de Luc Broussy renvoient à une réflexion philosophique plus large, élaborée notamment par Canguilhem. Celui-ci définissait la normalité comme dépendante de plusieurs dimensions (notamment biologique, individuelle et sociale). Dans ce cas précis, il s'agit de lutter contre l'imposition d'une norme qui serait essentiellement médicale, au détriment de toutes les autres.

Pour expliquer plus précisément ce que nous sous-entendons lorsque nous appelons à une « (re-)biologisation » du vieillissement, nous proposons de prendre pour point de départ l'article de Sébastien Lemerle, paru en 2016, intitulé « Trois formes contemporaines de biologisation du social »¹.

Avant toute autre chose, Lemerle prend soin de distinguer la « biologisation » du « biologisme » : en effet, si le biologisme est un « mouvement de pensée » qui se traduit essentiellement par une « tendance à réduire l'explication de l'ensemble des phénomènes dont il traite à un noyau de facteurs identifiés, en l'occurrence biologiques »², la « biologisation » est une entreprise plus vaste, et qui peut prendre des formes plus variées. Lemerle note ainsi :

*« La biologisation [...] englobe certainement le biologisme, mais ne s'y restreint pas et concerne des pratiques dont la relation à un ensemble cohérent de concepts et de « lois » biologiques est plus relâchée »*³

Lemerle propose donc de distinguer trois types de « biologisation » de situations et/ou phénomènes sociaux :

*« Sont ainsi distingués ici [i.e. dans cet article] trois domaines ou registres où ces savoirs sont utilisés de façon différente : théorique, pratique, culturel »*⁴

Le premier type de « biologisation » correspond au « biologisme *stricto sensu* », celui qui s'inscrit sur un plan théorique. L'idée est alors de « délivrer des explications des comportements ou des états mentaux, des phénomènes sociaux et culturels à l'aide de facteurs biologiques (gènes, neurones, hormones, etc.), éventuellement en combinaison avec des facteurs plus « environnementaux », toutefois considérés d'une importance secondaire ». En d'autres termes, il s'agit d'expliquer le social à la lumière du biologique, ou grâce à celui-ci.

Lemerle souligne cependant qu'il existe plusieurs formes de biologisme (faut-il parler *des* biologismes, au pluriel ?), allant des premières théories biologisantes des années 1960, en France (théories éthologiques et en génétiques, principalement), aux neurosciences sociales qui se développent particulièrement aux États-Unis depuis le début des années 2000 – en passant par la sociobiologie des années 1970 (notamment sous l'impulsion d'Edward O. Wilson), par les théories de Richard Dawkins, sans oublier l'essor des sciences du cerveau, sciences cognitives et neurosciences des années 1980-1990.

Le second type de « biologisation » relève davantage du domaine pratique. Il désigne un ensemble de « pratiques » qui s'appuient sur « des paramètres biologiques afin d'atteindre leurs objectifs ». Les

¹ Lemerle, S. (2016). Trois formes contemporaines de biologisation du social. *Socio. La nouvelle revue des sciences sociales*, (6).

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

paramètres biologiques sont alors considérés comme étant « les paramètres les plus susceptibles de conduire au résultat escompté ». Pour Lemerle :

« *Ce mode de biologisation réduit les individus à certaines de leurs propriétés biologiques, appréhendées au moyen de paramètres définis par la biométrie, les tests génétiques, les tests de mesure du quotient intellectuel, l'imagerie cérébrale fonctionnelle, etc.* »¹

Cette seconde forme de « biologisation » est utile et utilisée dans de nombreux domaines (qui pourraient être qualifiés de « biosociaux »), tels que la santé, l'éducation, le sport, le management, etc. Lemerle évoque notamment les situations d'échec scolaire, aujourd'hui redéfinies « en termes de « troubles des apprentissages », plutôt qu'en termes de déficience intellectuelle ou de troubles psychoaffectifs ». De manière similaire, plusieurs associations de personnes autistes revendiquent aujourd'hui la possibilité d'une certaine « neurodiversité » et appellent à « une plus grande tolérance à l'égard des styles de vie « différents » »².

Enfin, le troisième type de « biologisation » s'inscrit sur un registre essentiellement culturel, puisqu'il regroupe « tous les usages culturels faits d'une terminologie inspirée des sciences du vivant », sans qu'ils aient nécessairement de « lien direct avec les débats intellectuels ou des situations pratiques impliquant des paramètres biomédicaux ». La fonction de cette troisième forme de « biologisation » est principalement rhétorique ; elle témoigne avant tout « de l'existence d'un imaginaire social, voire d'un sens commun « biologisé » ».

Contrairement au premier type de « biologisation », il s'agit davantage « d'emprunts terminologiques » plutôt que « de tentatives d'explication à partir de facteurs biologiques ou de transposition analogique des « lois » découvertes en biologie ». On peut, par exemple, parler de « l'ADN » d'un parti ou d'une entreprise pour désigner « son identité profonde, sa nature » ; de façon similaire, le mot « neurone » peut être utilisé comme synonyme d'intelligence. Très concrètement donc, ce troisième type de « biologisation » se traduit par l'utilisation et « l'inclusion dans le langage courant d'images, de thèmes, de métaphores, inspirées (plutôt qu'issues) du discours scientifique »³.

S'il est vrai que, dans notre cas, il n'est pas vraiment question d'envisager une « biologisation du social », c'est-à-dire d'un phénomène *social* – le vieillissement étant, avant tout, un phénomène physiologique – il nous semble que la classification proposée par Lemerle mérite néanmoins d'être considérée. Dans notre cas cependant, l'objectif n'est ni *théorique* (puisque'il ne s'agit pas d'aller vers le biologisme), ni *pratique* (il n'est pas non plus question de réduire les individus vieillissants à un petit

¹ *Ibid.*

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

nombre de paramètres biologiques bien déterminés), ni *culturel* (il n'est évidemment pas question d'emprunts terminologiques). Pourtant, nous sommes convaincus que ce que nous appelons de nos vœux correspond bien à une forme de « biologisation ».

Aussi, pour compléter la classification de Lemerle, nous proposons d'envisager une quatrième forme de « biologisation ». Celle-ci ne serait ni strictement théorique, ni purement pratique, et certainement pas culturelle ; elle consisterait plutôt à souligner, ainsi qu'à mettre (ou à remettre) en avant, la dimension biologique d'une situation ou d'un phénomène donné(e).

Pour le vieillissement en particulier, l'hypothèse centrale serait que la biologie (du vieillissement, en particulier) a son mot à dire sur ce phénomène complexe, qui reste avant tout physiologique (et donc biologique ; qu'elle peut fournir des éléments tout à fait pertinents, non seulement pour mieux le comprendre, l'appréhender, le conceptualiser, mais aussi pour mieux le vivre, tant à l'échelle individuelle que collective ; et qu'il peut être ainsi fécond de permettre, de favoriser, d'encourager une forme de dialogue entre la biologie du vieillissement et l'ensemble des disciplines et des acteurs qui s'y intéressent.

En cherchant à « (re-)biologiser » le vieillissement, en tâchant de redonner toute sa place à la dimension biologique, il pourrait nous être reproché de vouloir réinvestir la (traditionnelle) opposition entre naturalisme et constructivisme¹ – en l'occurrence, de défendre le retour à une certaine forme de naturalisme. Le risque serait alors de considérer le vieillissement comme un phénomène *essentiellement* biologique, et de vouloir le *réduire* à cette (unique) dimension. C'est un risque que souligne Brett Neilson, entre autres, lorsqu'il décrit le vieillissement comme « un processus à plusieurs échelles, mais [trop] souvent réduit à un fait biologique »². Pour notre part, nous pensons qu'aujourd'hui le risque est plus grand que l'aspect biologique soit, à l'inverse, complètement laissé de côté.

Aussi, plutôt que de réduire le vieillissement à un phénomène exclusivement biologique, nous voudrions montrer que cette dimension n'est probablement pas autant exploitée, pas aussi investie qu'elle pourrait l'être, et surtout, que la société actuelle gagnerait peut-être à vouloir l'explorer davantage. D'où l'idée d'un dialogue entre biologie et philosophie ; d'où l'idée, par suite, d'un échange permanent et sans cesse renouvelé entre la biologie du vieillissement et les réflexions qui animent la société actuelle. Mais comment redonner sa place au biologique sans pour autant retomber dans le plus quelconque des naturalismes ?

Vers l'alternaturalisme de Thierry Hoquet ?

¹ À ce sujet, voir notamment : Lemieux, C., & de Fornel, M. (2007). *Naturalisme versus constructivisme*. Éditions de l'École des hautes études en sciences sociales.

² Neilson, B. (2012), *op.cit.*, p.63. L'auteur ajoute : « ou à une construction sociale ».

Une solution à ce nouveau problème pourrait être d'explorer la piste de l'« alternaturalisme » que propose Thierry Hoquet. Pour cet auteur, en effet, il est important de pouvoir critiquer le naturalisme, sans pour autant y renoncer¹. Très concrètement, il s'agit de conserver la dimension biologique d'un phénomène ou d'une situation donné(e), mais sans la mettre sur un piédestal, et sans nécessairement écarter toutes les autres. En d'autres termes :

« Il s'agit de ne pas négliger un ensemble de phénomènes vitaux, dont nous sommes partie prenante. »²

La position de Thierry Hoquet est d'autant plus intéressante à nos yeux que celui-ci envisage pleinement la possibilité d'un dialogue entre philosophie et biologie – car selon lui, « réinjecter une forme de naturalisme dans la philosophie est plus que nécessaire »³. Pour sa part, et pour échapper à la traditionnelle opposition entre naturalisme et constructivisme que nous avons précédemment mentionnée, Hoquet suggère d'emprunter une voie médiane, qu'il qualifie d'« alternaturalisme » :

« Ainsi l'alternaturalisme échappe-t-il à la fausse alternative entre naturalisme classique et constructivisme radical. Le principe de l'alternaturalisme repose sur la prise en compte de la diversité des mécanismes naturels et de la contingence nécessaire des conceptualisations biologiques »⁴

« Diversité des mécanismes naturels », « contingence nécessaire des conceptualisations biologiques » : nous retrouvons ici, explicitement formulés, deux des aspects les plus problématiques du phénomène de vieillissement envisagé dans le règne du vivant. En outre, toujours selon Hoquet :

« L'alternaturalisme se nourrit des crises théoriques qui traversent la biologie. Il s'appuie sur les propositions, émanant de l'intérieur de la biologie, pour une transformation de celle-ci. »⁵

Parmi ces « crises théoriques », nous avons précédemment mentionné l'absence de paradigme consensuel en biologie du vieillissement⁶ – une absence remarquée et commentée par un collectif de trente-sept spécialistes du domaine dans un article publié en 2020⁷. Rappelons que, face à un tel constat, Cohen et al. énuméraient plusieurs propositions concrètes pour résoudre ce qu'ils choisissaient de considérer comme un « problème ». Nous avons, pour notre part, puisé dans ces différentes suggestions pour élaborer ensuite notre propre réflexion. En un sens donc, et dans une certaine mesure, notre

¹ Hoquet, T. (2015). L'alternaturalisme. *Esprit*, (1), 41-51.

² *Ibid.*, p.48

³ *Ibid.*, p.48

⁴ *Ibid.*, p.50 (nous soulignons)

⁵ *Ibid.*, p.50

⁶ Voir *supra*, Partie III, section 1.1

⁷ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*

« biologisation » du vieillissement pourrait considérée comme une forme d'« alternaturalisme », au sens où l'entend Thierry Hoquet.

Plus spécifiquement, l'approche que nous proposons pour « (re-)biologiser » le vieillissement est la suivante. Rappelons qu'à partir du corpus constitué en début de chapitre (composé principalement d'articles de presse à destination du grand public et de rapports gouvernementaux), nous avons identifié quelques-uns des principaux questionnements et quelques-unes des préoccupations majeures qui animent la société et alimentent les débats publics actuels au sujet du vieillissement. Nous avons alors remarqué que la plupart d'entre eux n'avaient visiblement que peu, sinon rien à voir, avec la biologie contemporaine.

Pourtant, dans chaque cas, nous tâcherons de montrer que la biologie du vieillissement peut (i) apporter des éléments de réponse *concrets* à ces différents questionnements et (ii) nourrir la réflexion autour de ces diverses préoccupations. Nous tâcherons de préciser (i) lesquels ? dans quelle mesure ? et (ii) comment ? La dernière section de notre thèse sera articulée autour de ces deux exigences et tâchera de répondre à ces deux interrogations.

2.3. Quelques éléments pour (re-)biologiser notre vision du vieillissement

Ainsi, pour chacune des préoccupations identifiées précédemment, et pour l'ensemble des questionnements associés, nous avons pris soin, d'une part, de relever quelques éléments de notre corpus qui reflètent le degré de préoccupation de la société actuelle et qui témoignent de l'importance de ces interrogations ; d'autre part, d'identifier quelques éléments que la biologie est susceptible d'apporter pour répondre (en partie) à ces questionnements ou, *a minima*, pour enrichir la réflexion sur ce sujet.

Notre objectif n'est pas de viser l'exhaustivité. Il s'agit simplement *d'amorcer* ce processus de « (re-)biologisation » du vieillissement que nous appelons de nos vœux ; d'ouvrir *progressivement* un espace de dialogue entre la biologie du vieillissement et une réflexion plus globale, sociale et collective sur ce phénomène ; de montrer, enfin, que la dimension *biologique* du vieillissement mérite probablement d'être examinée, parce qu'elle est susceptible d'apporter des éléments concrets pour nourrir une réflexion plus générale sur ce sujet.

Nous aborderons successivement les trois catégories définies précédemment, portant (1) sur l'individu vieillissant, (2) sur le processus de vieillissement en tant que tel, et (3) sur l'attitude à adopter face au vieillissement.

(1) Première catégorie : des individus vieillissants, des personnes âgées et/ou vieillissantes

- Inégalités face au vieillissement

Dans notre corpus, le problème des inégalités face au vieillissement est souvent abordé indirectement et/ou formulé de façon légèrement différente. Par exemple, la question posée au géographe Mickaël Blanchet dans le numéro 256 du journal *Le I* est plutôt celle de savoir si nous sommes « tous égaux face à la *vieillesse* »¹ et non face au vieillissement (ce qui, nous l'avons vu, n'est certainement pas la même chose²). À cette question, Mickaël Blanchet répond qu'« il existe de réelles fractures sociales et territoriales parmi les personnes âgées », et notamment des inégalités générationnelles, d'origine sociale, ou encore (selon ses termes) des « inégalités de sexe ». Mais dans cet article, il n'est question que de la *vieillesse* des individus et de sa prise en charge par la société française. À aucun moment l'existence d'inégalités strictement *biologiques*, pouvant expliquer l'existence de profils et/ou de rythmes de vieillissement variés, n'est évoquée.

Dans un autre numéro du *I*, consacré au projet de réforme des retraites proposé par le gouvernement³, la formulation est encore plus indirecte : il s'agit cette fois-ci de savoir si nous sommes (ou non) « tous égaux devant la retraite ». Pour y répondre, les journalistes reprennent les propos d'un expert associé à la fondation Jean-Jaurès, Sébastien Podevyn, qui considère la retraite comme « une sorte de miroir de la vie professionnelle qui reproduit les inégalités rencontrées au cours de la vie active »⁴. Dans le même numéro du *I*, l'économiste Daniel Cohen souligne en effet l'existence de nombreuses injustices sociales face à la retraite et, par extension, face à l'expérience de la *vieillesse*. Selon lui :

*« La plus grande injustice sociale est celle de l'espérance de vie qui n'est pas la même selon les situations professionnelles. La notion de pénibilité permet de la mesurer et de corriger les retraites selon cette variable. »*⁵

Dans les deux cas, et bien qu'il soit question d'inégalités de genre (dans le premier cas) et d'« espérance de vie » (dans le second), la dimension biologique n'est jamais évoquée, et les inégalités biologiques (et notamment génétiques) ne sont pas mentionnées. Elles sont pourtant susceptibles de compenser ou, à l'inverse, d'accentuer les inégalités sociales qui existent d'un individu à l'autre⁶.

Le problème est le même dans les divers rapports gouvernementaux publiés en 2019, 2020 et 2021 sur le vieillissement et sur sa prise en charge par la société. Par exemple, le rapport Libault (remis au

¹ *Le I* n° 256 « Vieillesse et dépendance »

² À ce sujet, voir notre Introduction

³ *Le I* n° 274 « Retraites : tabous et non-dits »

⁴ *Ibid.*, voir l'article de Manon Paulic et Sophie Gherardi : « Questions-réponses sur le système français »

⁵ *Ibid.*, voir l'article de Daniel Cohen : « Cette réforme facilite la plasticité des carrières » (nous soulignons)

⁶ Dans une perspective politique (que nous ne souhaitons pas adopter), nous pourrions nous interroger : si les différences interindividuelles face au vieillissement peuvent être considérées comme des « inégalités », le rôle de la société peut-il / doit-il être de chercher à les compenser ?

gouvernement en mars 2019) propose de « créer de nouveaux indicateurs permettant de suivre les inégalités en rendant compte de l'ensemble des dimensions de la prise en charge lors du vieillissement »¹. L'objectif est alors principalement de « lutter contre les inégalités d'accès aux aides et dispositifs »². Il n'est nulle part explicitement question de l'existence d'inégalités biologiques ou de leur importance relative face au vieillissement.

Or il se trouve que, sur ce sujet, la biologie a beaucoup à dire. Il existe indéniablement des inégalités *biologiques* face au vieillissement, qui se traduisent par une certaine disparité des individus face à la vieillesse et, plus indirectement, face à l'expérience de la retraite.

Comme pour les inégalités sociales, certaines de ces inégalités biologiques sont étroitement liées au sexe des individus. Dans un article de 2019, Singh et al. notent par exemple que :

*« La régulation génétique de la durée de vie et de la durée de vie en bonne santé est fortement influencée par le sexe. Des différences de durée de vie entre les sexes sont ainsi observées chez de nombreuses espèces »*³

Ces « différences d'espérance de vie et d'espérance de vie en bonne santé » et plus généralement, les nombreuses inégalités que l'on observe entre les sexes chez les vertébrés, au cours du vieillissement, s'expliquent par des facteurs que ces auteurs qualifient de « probablement variés »⁴. Ils évoquent notamment : des demandes énergétiques variables pour la reproduction, des hormones sexuelles différentes aux effets distincts sur l'organisme, des différences notables entre les chromosomes sexuels. À cela s'ajoutent, chez les humains, des inégalités environnementales et sociétales.

Mais pour expliquer et analyser le vieillissement des individus, la biologie ne se restreint pas à la composante génétique ; elle s'intéresse également aux inégalités associées au milieu de vie et aux divers facteurs environnementaux. Ainsi, selon plusieurs études :

*« De nombreux facteurs environnementaux (régime alimentaire, exercice physique, température, microbes, interaction sociale et structure sociale) ont une influence sur la durée de vie et la durée de vie en bonne santé »*⁵

Notons que l'influence de tous ces facteurs (alimentation, activité physique, microbes, activité sociale, etc.) ne se limite pas aux seules « durée de vie » et « durée de vie en bonne santé ». Plus généralement,

¹ Libault, D. (2019). Grand âge, le temps d'agir. *La documentation française*. Ici, p.171

² *Ibid.*, p.173

³ Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019). The genetics of aging: a vertebrate perspective. *Cell*, 177(1), 200-220. Ici, p.211

⁴ *Ibid.*, p.211

⁵ *Ibid.*, p.212

il est aujourd'hui démontré que plusieurs d'entre eux ont une influence directe sur le processus de vieillissement. C'est le cas par exemple de l'alimentation et du microbiote intestinal :

« *Les microbes présents dans l'intestin (microbiome intestinal) ont été associés au vieillissement chez l'homme et d'autres espèces.* »¹

Mais là où l'apport de la biologie devient essentiel à la réflexion sociale et politique sur le vieillissement, c'est qu'il permet aussi de prouver, de mesurer, et ainsi de *mettre (très clairement) en évidence* cet autre type d'inégalités que sont les inégalités biologiques².

Par exemple, nous avons vu que l'utilisation d'« horloges biologiques » (télomérique, épigénétique, protéomique) permettait de révéler des profils de vieillissement variés, distincts d'un individu à l'autre. Ainsi, dans leur article de 2017, Kahn, Singer et Vaughan différenciaient trois trajectoires hypothétiques de vieillissement représentant respectivement 1) la trajectoire d'un individu vieillissant « normalement » (*normal ager*) ; 2) celle d'un individu vieillissant « mieux » (c'est-à-dire moins vite) que la moyenne (*super ager*) ; enfin 3) celle d'un individu vieillissant plus rapidement que la moyenne (*accelerated ager*)³. En 2015, Jones, Goodman et Kabor se contentaient de souligner l'existence d'une « variabilité interindividuelle significative »⁴ dans l'évolution des profils de méthylation.

De facto, l'un des principaux intérêts de l'utilisation de telles « horloges » est précisément de pouvoir détecter les différences interindividuelles même les plus infimes (dans l'évolution, dans le rythme ou dans la vitesse de progression du processus) afin d'identifier, le plus rapidement possible, un profil de vieillissement qui s'éloignerait du « statistiquement *normal* ».

De façon similaire, nous avons montré que la notion de « fragilité » permettait de mieux rendre compte de l'inégalité des individus face au vieillissement, et notamment de distinguer les « personnes âgées fragiles » – donc plus vulnérables, et nécessitant peut-être un suivi plus rapproché – des « personnes âgées en bonne santé ». Nous avons cité l'article de Bisset et Howlett, publié en 2019 et intitulé « la biologie de la fragilité chez l'homme et chez l'animal », dans lequel ses auteurs proclament :

« *Le concept de fragilité aide à expliquer l'hétérogénéité du phénomène de vieillissement.* »⁵

Les tentatives de description objective et la mise au point d'instruments de mesure de cette « fragilité » sont alors autant d'occasions d'en énumérer les principales caractéristiques, voire d'en expliciter les

¹ *Ibid.*, p.212. À ce sujet, voir notamment : Partridge, L., Deelen, J., & Slagboom, P. E. (2018). Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*, 561(7721), 45-56.

² Toujours dans une perspective politique, nous pourrions ici nous interroger : que faire de ces informations fournies par la biologie au sujet du vieillissement ? Quel est leur utilité pour un politique ? Nous reviendrons sur ces questions à la fin de cette section, sans toutefois y apporter de réponse définitive.

³ Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017), *op.cit.*, Figure 2, p.626

⁴ Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kabor, M. S. (2015), *op.cit.*, p.926

⁵ Bisset, E. S., & Howlett, S. E. (2019), *op.cit.*, p.27.

mécanismes sous-jacents – et ainsi, non seulement de prouver, mais aussi d’expliquer, de justifier, ces différences interindividuelles.

- Singularités, particularités du vieillissement individuel

Cette seconde problématique traverse l’ensemble de notre corpus. Dans les articles de presse, il est (très) souvent question de mettre au point des « solutions individualisées »¹ pour les personnes âgées, de tenir compte de leurs exigences individuelles, d’être solidaires, oui, mais « dans le respect de la liberté et de l’indépendance de chacun »².

Pourtant, dans le numéro 333 du *I*, le sociologue Serge Guérin dénonce une « vision monolithique des seniors », heureusement (si l’on ose dire) remise en question par la pandémie de Covid-19. Car selon lui :

*« Il n’y a pas qu’une manière d’être senior »*³

Aussi, comme il le fait dans son ouvrage intitulé *L’Invention des seniors*, publié en 2017⁴, Guérin propose de distinguer au moins quatre types de seniors (« seniors traditionnels », « seniors fragilisés », « boomers bohèmes » et « boomers fragilisés ») dont il énumère les différentes caractéristiques, afin de mieux rendre compte de « la diversité des situations des personnes âgées »⁵.

Tout l’enjeu est alors de parvenir à identifier ce qui distingue le vieillissement d’un individu de celui d’un autre, et ainsi de le reconnaître dans toute sa singularité. C’est ce que défend Emmanuel Hirsch dans le même numéro du *I* lorsqu’il écrit :

*« Les personnes [ne sont] jamais assimilables à des catégories, et, pour être âgées, il importe de les reconnaître dans leur singularité et dans leurs droits inaliénables »*⁶

Là encore, la biologie a son mot à dire. Elle peut notamment aider à cerner (identifier, mesurer, quantifier) les particularités du vieillissement chez un individu donné.

Ainsi, de nombreuses études s’intéressent à la composante génétique du vieillissement, dont le rôle est pourtant relativement restreint. Sur la durée de vie en particulier, Singh et al. notent ainsi :

¹ *Ouest France*, numéro du 26/03/2021, article : « Des conseils pour bien vieillir chez soi »

² *Ouest France*, numéro du 19/10/2021, article : « L’habitat participatif pour favoriser le bien vieillir »

³ *Le I* n° 333 « Pandémie : priorité aux vieux ? », voir l’article de Serge Guérin : « Les seniors doublement victimes du Covid »

⁴ Guérin, S. (2007). *L’invention des seniors*. Hachette Littératures.

⁵ *Le I* n° 333 « Pandémie : priorité aux vieux ? », voir l’article de Serge Guérin : « Les seniors doublement victimes du Covid »

⁶ *Le I* n° 333 « Pandémie : priorité aux vieux ? », voir l’article d’Emmanuel Hirsch : « Faire front ensemble » (nous soulignons)

« *Un autre défi dans les études menées sur l'homme est l'héritabilité relativement faible de la durée de vie. Initialement considérée comme étant d'environ 25 % par les études de jumeaux, l'héritabilité génétique de la durée de vie pourrait en fait être plus faible* »¹

Pour contourner ce problème, certaines études choisissent de se focaliser sur des individus (ou des lignées d'individus) au vieillissement ou à la longévité exceptionnel(le), comme les centenaires. L'idée est alors de parvenir à identifier quelques caractéristiques récurrentes du génome de ces individus qui permettraient d'expliquer leur vieillissement hors normes et/ou leur durée de vie exceptionnellement longue² – et ainsi, de mettre en avant, d'expliquer, de justifier leur singularité.

Sur ce point également, les « horloges biologiques » ont leur intérêt. Par exemple, nous avons vu que l'« horloge protéomique » reflétait certaines des caractéristiques (physiologiques mais aussi génétiques) d'un individu donné. En effet, selon Lehallier et al. :

« *Le protéome plasmatique est sensible à l'état physiologique de l'individu, mais il est également influencé par la génétique* »³

L'« horloge protéomique » en particulier, et les « horloges biologiques » en général, ont ainsi une valeur heuristique non négligeable : elles sont susceptibles de fournir des informations supplémentaires sur un individu vieillissant, qui ne seraient peut-être pas (ou pas aussi facilement) accessibles autrement. Il est donc raisonnable d'espérer que celles-ci puissent permettre de mieux accompagner l'individu, de lui proposer des soins plus adaptés, voire personnalisés – de tenir compte, enfin, de toute sa singularité.

- La personnalité à l'épreuve du vieillissement

La dimension psychologique du vieillissement et, plus sporadiquement, la question de la personnalité de l'individu vieillissant, apparaissent de façon récurrente dans les articles de presse qui font partie de notre corpus : le vieillissement du corps et la dégradation physique s'opposent alors à « l'expérience individuelle » (psychologique, intellectuelle, mentale) du vieillissement, qui peut être très différente⁴. Souvent, il est question des « peurs » et des « angoisses » potentielles des personnes âgées face à la perte d'autonomie⁵ ou confrontés à une certaine « perception de la vieillesse et du vieillissement »⁶. Selon

¹ Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019), *op.cit.* (nous soulignons)

² Les résultats les plus marquants de ces études sont présentées dans l'article d'A. Brooks-Wilson : Brooks-Wilson, A. R. (2013), *op.cit.*

³ Lehallier, B., et al. (2019). Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nature medicine*, 25(12), 1843-1850.

⁴ *Ouest France*, numéro du 05/10/2020, article : « Le corps vieillit, mais pas la sensualité ni la jouissance »

⁵ *Ouest France*, numéro du 27/05/2021, article : « Des propositions pour bien vieillir chez soi »

⁶ *Ouest France*, numéro du 27/02/2020, article : « Vieillir est une chance et non un fléau »

divers articles de presse, ce sentiment de « solitude » ou d'« anxiété » serait également lié des « modifications neurobiologiques »¹.

De même, certains rapports gouvernementaux mettent en avant la dimension psychologique du phénomène de vieillissement. Par exemple, le rapport Dufeu-Schubert suggère de procéder à « une rénovation de la grille AGGIR pour prendre en compte les différentes dimensions du projet de vie des personnes »², notamment les dimensions sociales et psychologiques.

Au-delà de l'aspect psychologique du vieillissement, se pose également parfois la question de l'identité de l'individu vieillissant, et de la « permanence » de cette identité. Ainsi, dans le numéro 314-1 du *I* consacré à la maladie d'Alzheimer, la médecin Geneviève Demoures écrit, au sujet des patients atteints de cette maladie :

*« La question est de savoir comment nous regardons ces personnes qui ne sont plus tout à fait les mêmes et pourtant pas tout à fait autres »*³

Le problème de la « permanence de l'identité » nous pousse aussi à nous interroger sur l'attitude que nous voulons et/ou devons adopter face aux personnes âgées. À ce sujet, le sociologue Serge Guérin, cité plus haut, alerte quant à la profusion de discours infantilisants et moralisateurs, accentuée par la pandémie de Covid-19. Il écrit :

*« Les aînés ont largement été infantilisés durant la période, à travers la multiplication des discours moralisateurs. Pensons à la polémique de mai 2020, lorsque certains experts proposaient de maintenir les plus de 65 ans (ou 70 ans) confinés tandis que les plus jeunes, les « normaux », les actifs pourraient s'ébattre en liberté. »*⁴

Il est intéressant de noter que l'on retrouve, en biologie, cette même volonté de tenir compte de *toutes* les dimensions du vieillissement, y compris de la dimension biologique. À ce sujet, nous avons vu que les biologistes du vieillissement se heurtaient à un certain nombre d'obstacles, ou de difficultés, notamment dans le cadre de l'utilisation d'animaux considérés comme des « modèles »⁵. Dans ce cas, la dimension psychologique du vieillissement et/ou la « personnalité » des individus vieillissants étaient souvent évaluées *via* l'observation de certains comportements types – une approche qui reste relativement réductrice.

¹ *Le Figaro*, numéro du 10/07/2020, article : « Devient-on plus crédule en vieillissant ? »

² Dufeu-Schubert, A. (2019). Réussir la transition démographique et lutter contre l'âgisme. *Remis au Premier Ministre*. Ici, p.12

³ *Le I* n° 314-1 « Alzheimer : un autre regard », voir l'article de Geneviève Demoures : « Il faut toujours remettre le malade au centre des choses » (nous soulignons)

⁴ *Le I* n° 333 « Pandémie : priorité aux vieux ? », voir l'article de Serge Guérin : « Les seniors doublement victimes du Covid » (nous soulignons)

⁵ Voir *supra*, Partie II, section 1.3.2

Rappelons cependant que certaines « horloges biologiques » semblaient pouvoir refléter, en un sens et dans une certaine mesure, l'expérience *vécue* d'un individu donné. Par exemple, nous avons vu que l'« horloge épigénétique » pouvait être influencée par divers facteurs environnementaux (fumée de cigarette, etc.) mais aussi psychologiques et sociaux (violences répétées, traumatisme, etc.). De même, le taux d'attrition des télomères, et donc l'« horloge télomérique », étaient susceptibles d'être modifiés par des facteurs environnementaux, des différences de genre, mais aussi par un certain contexte social ou par un mode de vie particulier (situation de stress, etc.)¹.

- Fragilité(s) et vulnérabilité(s) liées au vieillissement

Dans notre corpus, les notions de « fragilité » et de « vulnérabilité » sont des notions relativement récurrentes, bien qu'elles ne soient pas omniprésentes². Le rapport Dufeu-Schubert rappelle que « les vulnérabilités sont amplifiées avec l'âge »³. Selon la députée Audrey Dufeu-Schubert, qui est l'auteur de ce rapport, « la question de l'adaptation de notre société aux transitions [démographiques et sociétales] [...] réinterroge la place des personnes vulnérables dans notre société »⁴. Elle suggère ainsi de créer un « institut national prospectif des transitions démographiques et sociétales des vulnérabilités »⁵, afin notamment d'« accroître la visibilité des personnes vieillissantes [donc vulnérables] sans stigmatisations »⁶.

Les pathologies liées à l'âge accentuent évidemment cet état de vulnérabilité. C'est le cas notamment de la maladie d'Alzheimer, à laquelle est consacré le numéro 314-1 du journal *Le I*. D'après le médecin Geneviève Demoures, cette maladie, plus que toute autre, nous questionne sur notre vulnérabilité et met en avant « la fragilité de notre condition humaine ». Elle écrit :

¹ Voir *supra*, Partie II, section 1.4.2

² Pour la notion de « fragilité », voir notamment : *La Croix*, numéro du 22/06/2021, article : « Alice Renavand, danseuse étoile [...] », numéro du 27/11/2020, article : « S'adapter au vieillissement », numéro du 28/09/2020, article : « Aides à domicile. [...] » ; *Le Figaro*, numéro du 27/05/2021, article : « Autonomie : 80 pistes pour permettre aux seniors de mieux vieillir à domicile » ; *Libération*, numéro du 14/07/2020, article : « En vieillissant, sommes-nous condamnés à devenir seulement des clients et des objets de soin ? » ; *Ouest France*, numéro du 30/09/2021, article : « Bien vieillir dans sa maison », numéro du 27/05/2021, article : « Des propositions pour « bien vieillir chez soi » », numéro du 26/05/2021, article : « Entretien. Des propositions pour « bien vieillir chez soi » » et numéro du 24/05/2021, article : « Une équipe d'appui pour mieux vieillir chez soi ».

Pour la notion de « vulnérabilité » (moins fréquente), voir notamment : *La Croix*, numéro du 18/09/2021, article : « La liberté des « vieilles » », numéro du 09/05/2020, article : « Vieillir en temps de Covid » ; *Ouest France*, numéro du 09/10/2020, article : « Une gériatre donne les clés du bien vieillir »

³ Dufeu-Schubert, A. (2019), *op.cit.*, p.42

⁴ *Ibid.*, p.55

⁵ *Ibid.*, p.55. À ce sujet, voir toute la section IV.C. du rapport.

⁶ *Ibid.*, p.56

« [La maladie d'Alzheimer] a toujours existé, mais elle nous pose plus qu'autrefois des questions sur notre vulnérabilité, sur la fragilité de la condition humaine... La question est de savoir comment nous regardons ces personnes qui ne sont plus tout à fait les mêmes et pourtant pas tout à fait autres, ces personnes qui font un pas de côté, qui ne sont plus aussi performantes »¹

Or, nous avons vu que la biologie du vieillissement permettait de pointer, de mesurer, d'évaluer de façon objective (« scientifique ») cette « fragilité » caractéristique des personnes âgées². En l'occurrence, elle pouvait non seulement l'expliquer (au moins en partie), mais aussi alerter sur les conséquences éventuelles de cet état particulier, qui rend l'organisme plus vulnérable à diverses formes d'agressions (stress, maladies, blessures, etc.). Moskalev et al. notent ainsi :

« Au cours du vieillissement, les fonctions vitales de l'organisme, telles que la régénération et la reproduction, déclinent lentement. De ce fait, l'organisme perd sa capacité à maintenir l'homéostasie et devient plus sensible au stress, aux maladies et aux blessures. »³

Plus que celle de « vulnérabilité », la notion de « fragilité » est extrêmement intéressante puisqu'elle possède une signification biologique : elle permet ainsi de rendre compte, de façon relativement objective, d'un certain degré de vulnérabilité. Plus spécifiquement, nous avons vu qu'il était désormais possible de mesurer et même de prédire (et donc d'anticiper) cette « fragilité » grâce à divers instruments de mesure. Singh et al. notent ainsi :

« Outre les horloges épigénétiques, les signatures métaboliques, notamment les intermédiaires du cycle de l'acide citrique, l'isocitrate et l'acide biliaire, sont en corrélation avec une durée de vie réduite et pourraient servir de biomarqueurs prédictifs de la fragilité. »⁴

(2) Du processus de vieillissement en tant que tel

Parmi les questionnements qui alimentent les débats et qui animent la société actuelle sur le sujet, nous avons vu que certains sont davantage focalisés sur le processus de vieillissement lui-même – son caractère normal ou anormal, sa temporalité particulière, le phénomène de déclin auquel il est généralement assimilé, mais aussi, plus simplement, le vocabulaire le plus approprié pour le décrire.

¹ Le 1 n° 314-1 « Alzheimer : un autre regard », voir l'article de Geneviève Demoures : « Il faut toujours remettre le malade au centre des choses » (nous soulignons)

² Voir *supra*, Partie II, section 2.6

³ Moskalev, A., Aliper, A., Smit-McBride, Z., Buzdin, A., & Zhavoronkov, A. (2014). Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*, 13(7), 1063-1077. Ici, p.1063 (nous soulignons)

⁴ Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019), *op.cit.*

- Vocabulaire du vieillissement

Dans le numéro 333 du journal *Le I*, l'écrivain et journaliste Robert Solé énumère les différents termes utilisés (aujourd'hui ou par le passé) pour désigner les personnes âgées et leur situation : « vieux », « vieillards », « personnes âgées », « retraités », « anciens », « vétérans », « seniors », « seniors + », « séniorité », et même « seniorescence »¹ – autant de termes que nous retrouvons, en effet, dans l'ensemble de notre corpus. Hubert Prolongeau, dans un autre numéro du *I*, y ajoute celui de « résidents », dont il évoque la vie au sein de l'Ehpad Villa Pia, à Bordeaux. Il précise :

*« C'est le terme consacré, et aucun autre ne sera jamais utilisé, ni « client » ni « pensionnaire », surtout pas « personne âgée » ou encore moins « vieux » »*²

Sur les termes utilisés et les expressions employées par la biologie pour décrire le vieillissement, nous renvoyons notre lecteur à l'ensemble des notions que nous avons analysées dans le deuxième chapitre de ce travail de thèse, que nous avons finalement qualifiées de « notions pivot »³. Nous ne citerons ici qu'un seul exemple :

Entre autres choses, nous avons montré que la notion d'« usure », bien qu'elle soit abondamment employée pour décrire le vieillissement, ne permettait pas de décrire de façon pertinente l'évolution d'un être vivant avec le temps⁴. En effet, en assimilant le vieillissement à une érosion progressive des organes, des systèmes et de leurs fonctions, nous avons montré que la notion d'« usure » ne pouvait rendre compte de l'existence de mécanismes biologiques actifs qui sous-tendent le processus de vieillissement. Dans ce cas précis, la biologie permettait de pointer l'écart entre la notion d'« usure », utilisée pour qualifier un certain type de phénomènes, et le vieillissement d'un organisme.

Plus généralement, nous sommes convaincus que la biologie peut aider à conceptualiser, à décrire et, peut-être, à mieux nommer le vieillissement.

- Normalité et anormalité(s) du vieillissement

¹ *Le I* n° 333 « Pandémie : priorité aux vieux ? », voir l'article de Robert Solé : « Séniorité »

² *Le I* n° 256 « Vieillesse et dépendance », voir l'article de Hubert Prolongeau : « La Nef des vieux »

³ Voir *supra*, Partie II, second chapitre

⁴ Voir *supra*, Partie II, section 2.3

La question de la normalité est directement posée à la virologue Christine Rouzioux dans le numéro 333 du journal *Le 1*. Face au nombre (très important) de personnes âgées décédées du Covid, le journaliste l'interroge :

*« Des voix se sont élevées pour affirmer que ces morts étaient « normales », vu l'âge des malades, et qu'on avait tort de bloquer la société pour sauver quelques vieillards. Qu'en pensez-vous ? »*¹

Dans le même numéro, le sociologue Serge Guérin, que nous avons déjà à plusieurs reprises, s'inquiète de voir l'âge devenir « une norme unique propre à définir une personne » :

*« L'âge est devenu la norme unique propre à définir une personne. Dans les discours dominants, être âgé est associé à la faiblesse et à la nécessité de protection, dans que les intéressés aient leur mot à dire »*²

Aux personnes âgées, fragiles, vulnérables, nécessitant des soins et une attention particulière (anormales, donc), sont désormais opposés les individus plus jeunes, considérés comme « normaux ». Sur ce point en particulier, la gestion de la pandémie de Covid-19 aura été particulièrement révélatrice :

*« Les aînés ont largement été infantilisés durant la période, à travers la multiplication des discours moralisateurs. Pensons à la polémique de mai 2020, lorsque certains experts proposaient de maintenir les plus de 65 ans (ou 70 ans) confinés tandis que les plus jeunes, les « normaux », les actifs pourraient s'ébattre en liberté. »*³

En sciences de la vie, il n'est jamais évident de distinguer le « normal » de l'« anormal », voire du « pathologique ». La notion de « normale » elle-même est polysémique et son rapport aux concepts voisins (anormal, anomalie, expérimental, pathologique) relativement ambigu⁴. Mais il semble que la biologie puisse néanmoins fournir quelques éléments permettant de distinguer un « vieillissement normal » – le plus souvent, au sens de « (statistiquement) moyen » – d'autres phénomènes, indéniablement pathologiques.

Une nouvelle fois, les « horloges biologiques » constituent un bon exemple : elles permettent de décrire en quoi consiste un vieillissement « normal » et d'en donner les principales caractéristiques. C'est

¹ *Le 1* n° 333 « Pandémie : priorité aux vieux ? », voir l'article de Christine Rouzioux : « Un confinement des seules personnes âgées n'aurait pas beaucoup d'intérêt » (nous soulignons)

² *Le 1*, même numéro, voir l'article de Serge Guérin : « Les seniors doublement victimes du Covid » (nous soulignons)

³ *Ibid.* (nous soulignons)

⁴ Rappelons que la philosophe Georges Canguilhem y a consacré sa thèse de médecine. Voir Canguilhem, G. (1966) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF.

notamment le cas de l'« horloge protéomique » qui repose sur des changements, relativement constants d'un individu à l'autre, dans la composition du protéome plasmatique. Lehallier et al. notent ainsi :

« En examinant en profondeur le protéome plasmatique de l'individu vieillissant, nous identifions des changements ondulatoires au cours de la vie humaine. Ces changements sont le résultat de clusters de protéines évoluant selon des schémas distincts, et faisant émerger trois vagues de vieillissement. »

Ces « changements ondulatoires » permettent d'identifier trois « seuils » ou « paliers » distincts, *a priori* présents chez tous les individus, que l'on observe en moyenne à 34, 60 et 78 ans. L'« horloge protéomique » permet donc, en un sens, de définir en quoi consiste la « normalité » du processus de vieillissement et, par opposition, d'identifier ce qui relève de l'anormal ou du pathologique. En effet :

« Les vagues de vieillissement protéomique sont associées de manière différentielle au génome et aux caractéristiques protéomiques de diverses maladies »¹

Ainsi :

« La nature ondulatoire du protéome plasmatique vieillissant et [surtout] ses interactions avec les maladies doivent être prises en compte lors du développement de signatures protéomiques à des fins de diagnostic. »²

- Temporalité(s) du vieillissement

Si en général, la question de la temporalité (ou du passage du temps) n'est pas directement évoquée dans les articles de presse à destination du grand public, les notions de « prévention » et d'« anticipation » (et donc, le rapport à l'avenir) y sont mentionnées de façon récurrente³. Par exemple, un article du 29 décembre 2020 du *Figaro* parle de la prévention comme du meilleur « élixir de jeunesse »⁴ ; comme en écho, de nombreux articles de *Ouest France* annoncent la mise en place d'ateliers de prévention du vieillissement à destination de publics plus ou moins âgés⁵.

¹ Lehallier, B., et al. (2019), *op.cit.* (nous soulignons)

² *Ibid.* (nous soulignons)

³ Sur la notion de « prévention », voir notamment : *Le Monde*, numéro du 19/11/2019, article « Comment le vieillissement va bouleverser nos sociétés » ; *Le Figaro*, numéro du 26/05/2021, article : « Des pistes pour aider les seniors à éviter la dépendance », numéro du 10/02/2020, article « Vieillesse : l'outre-mer face à un « défi complexe et violent » », numéro du 17/01/2020, article : « La loi dépendance reportée à l'été prochain », numéro du 30 décembre 2019, article : « On pense que le vieillissement est une maladie, c'est une erreur. », etc.

⁴ (*Sic.*) *Le Figaro*, numéro du 30/12/2019, article : « La science en quête de l'élixir de jeunesse »

⁵ Voir notamment : *Ouest France*, numéro du 09/10/2020, article : « Une gériatre donne les clés du bien vieillir », numéro du 12/09/2020, article « Vieillir et qualité de vie : un forum pour en parler », numéro du 10/09/2020, article : « Des ateliers pour mieux gérer son vieillissement », numéro du 01/09/2020, article : « Que manger en fonction de son âge pour bien vieillir », numéro du 17/02/2020, article : « L'opération Bien vieillir à Challans est renouvelée », numéro du 06/02/2020, article « Le bus « du bien vieillir » fait étape dans la

Ces notions reviennent également à plusieurs reprises dans les rapports gouvernementaux. Le rapport Broussy, notamment, évoque l'urgence qu'il y a aujourd'hui à « se mettre autour de la table et, ensemble, [à] se fixer quelques objectifs communs en matière de prévention et d'anticipation du vieillissement »¹.

Dans le numéro du *I* consacré à la réforme des retraites, il est plus spécifiquement question du passage à la retraite. Les journalistes Manon Paulic et Sophie Gherardi s'interrogent :

« *La retraite tombe-t-elle comme un couperet ?* »

L'entrée « en retraite » ou « dans la retraite »² étant indéniablement un marqueur social de vieillissement, nous pouvons raisonner par analogie : la vieillesse « tombe-t-elle comme un couperet » ? L'entrée dans la vieillesse est-elle subite, brutale, univoque ? Et s'il est possible d'opter pour une « retraite progressive » (c'est-à-dire de « percevoir une fraction de sa pension de retraite tout en continuant d'exercer son activité à temps partiel »), peut-on de même ralentir le processus de vieillissement, l'assouplir peut-être, et ainsi retarder l'entrée dans la vieillesse ?

Sur la question de la temporalité, la biologie du vieillissement a évidemment beaucoup à dire³. Comme pour les autres thématiques, nous ne ferons qu'énumérer quelques éléments de réponse, et quelques pistes de réflexion⁴.

Nous avons déjà mentionné que la vision (pourtant traditionnelle) du vieillissement comme d'un phénomène linéaire et constant n'était pas forcément en accord avec la réalité. Lehallier et al. notent ainsi :

« *Une modélisation linéaire du vieillissement basée sur des données omiques ne rend pas compte de la complexité du vieillissement biologique tout au long de la vie* »⁵

Nous avons alors souligné le rôle des « horloges biologiques » (notamment « protéomique »), susceptibles de révéler la temporalité particulière associée à ce phénomène. Une nouvelle fois, rappelons qu'en 2019, l'analyse de la composition du protéome plasmatique de très nombreux individus avait

commune », numéro du 03/02/2020, article : « Challans : des ateliers gratuits pour bien vieillir », numéro du 22/01/2020, article : « Une journée pour apprendre à bien vieillir chez soi », numéro du 09/01/2020, article : « L'alimentation et le sommeil, des clés pour bien vieillir », etc.

¹ Broussy, L. (2021). *Nous vieillirons ensemble... 80 propositions pour un nouveau Pacte entre générations*.

² Les deux expressions peuvent être utilisées. À ce sujet, voir *Le I* n° 274 « Retraites : tabous et non-dits », voir l'article de Robert Solé : « Prépositions »

³ À ce sujet, voir tout notre développement sur la place de la temporalité en biologie du vieillissement, cf. *supra*, Partie II, section 1.4

⁴ Même remarque que précédemment. Si nous avons choisi d'adopter une perspective politique, nous aurions dû nous interroger : que faire, en effet, de ces (nombreuses) informations fournies par la biologie au sujet du vieillissement ? Quel est leur intérêt, quelle est leur utilité, tant pour l'individu que pour la société ?

⁵ Lehallier, B., et al. (2019), *op.cit.* (nous soulignons)

notamment permis à Lehallier et al. de mettre en évidence l'existence de trois « vagues » de vieillissement distinctes, rythmant la vie de tout individu¹.

Par ailleurs, l'élaboration de nouveaux modèles de vieillissement biologique, comme celui d'Hervé Tricoire et de Michael Rera, pour nous aider, sinon nous inciter, à repenser notre vision (linéaire et continue) du vieillissement.

En l'occurrence, le modèle de vieillissement de Tricoire et Rera propose de décrire le vieillissement comme un processus discontinu, en deux phases successives, et caractérisé par une cinétique particulière : la seconde de ces phases repose en effet sur une dynamique exponentielle et semble faire suite à une « déflagration », un événement soudain et irréversible, que l'on pourrait assimiler à une forme de « rupture »². En outre, selon les auteurs, il est possible que le processus de vieillissement soit en réalité composé, non pas d'une seule phase relative au fonctionnement d'un seul organe (l'intestin), mais de plusieurs phases, associées – peut-être – à plusieurs systèmes ou à plusieurs organes. Le vieillissement serait alors à envisager, non plus comme un phénomène progressif, linéaire, continu, mais comme la succession et/ou la superposition de plusieurs phases, séparées par des phénomènes de « ruptures » irrémédiables survenant au niveau des divers organes qui composent l'organisme vivant. Toute la temporalité du vieillissement serait alors à reconsidérer.

- Vieillesse et déclin

Dans les articles de presse à destination du grand public, l'idée d'une « déchéance » ou d'une « dégradation physique » associée au vieillissement est rarement évoquée de façon explicite³ – et lorsqu'elle l'est, c'est généralement pour mieux souligner l'importance des choix de société (et en particulier, des politiques de prévention), ou pour donner des conseils pour mieux l'anticiper et/ou l'accepter.

Dans les rapports gouvernementaux, le positionnement varie. Ainsi, en mars 2019, le rapport Libault alertait contre la « dégradation rapide de l'état de santé de la personne âgée »⁴ suite à son entrée en Ehpad, et décrivait, plus généralement, une « dégradation de l'état de santé »⁵ de ces individus en fin de vie. Plus récemment, le rapport Broussy (remis au gouvernement en mai 2021) décrivait explicitement

¹ *Ibid.*

² Sur le modèle de Tricoire et Rera, voir *supra*, Partie I, section 2.4

³ Voir notamment : *Le Monde*, numéro du 26/02/2021, article : « Des choix de société peuvent transformer l'expérience de la vieillesse », numéro du 20/01/2021, article : « Progeria : une manipulation génétique suscite de l'espoir » ; *Libération*, numéro du 07/10/2020, article : « Quand on vieillit, on a besoin de bouger » ; *La Croix*, numéro du 09/10/2020, article : « Vieillir en temps de Covid »

⁴ Libault, D. (2019), *op.cit.*, p.22

⁵ *Ibid.*, p.160

une « dégradation de l'autonomie »¹ des individus âgés, ainsi qu'une « dégradation de [leur] audition » associée à une « acuité visuelle qui diminue »². Dans ce même rapport, il était question de la « dégradation précoce de l'état de santé » des personnes âgées aux Antilles, qui serait liée à une « forte précarité sociale »³.

À l'inverse, le rapport Dufeu-Schubert proposait de décrire le vieillissement, non comme une « déchéance du corps et de l'esprit » – ce qui justifierait des politiques publiques fondées une logique d'assistance – mais plutôt comme une « richesse pour la société » – afin de promouvoir des politiques « globales et intégrées »⁴.

Pourtant, au sein même de notre corpus, plusieurs éléments semblent contredire cette vision (certes un peu simpliste) du vieillissement comme déclin, ou comme dégradation. L'exemple le plus emblématique est probablement ce numéro du *I* consacré à la maladie d'Alzheimer qui invite à poser « un autre regard » sur cette pathologie⁵.

Le journaliste Laurent Dupuis, en particulier, souligne qu'aux pertes de mémoire caractéristiques de la maladie sont associés différents types de « gains », notamment sur le plan émotionnel et affectif :

*« Les fonctions cognitives s'altèrent mais non les sentiments et les émotions. [...] La personne malade, en perdant progressivement des pans de sa mémoire, gagne en perceptions affectives et émotionnelles. De nouveaux espaces de rencontre se créent, un nouveau territoire de l'intime se dessine. »*⁶

Ce « gain de perceptions affectives et émotionnelles », pourtant associé à un déclin cognitif irrémédiable qui se traduit, notamment, par des pertes de mémoire de plus en plus importantes, est-il caractéristique de la maladie d'Alzheimer ? Le processus de vieillissement en tant que tel n'est-il rien de plus qu'une « déchéance du corps et de l'esprit »⁷ ? Une dégradation progressive des facultés physiques et cognitives ?

Précédemment dans ce travail de thèse, nous avons montré que ce n'était pas le cas – que le processus de vieillissement pouvait être, lui aussi, associé à certaines formes d'augmentation, de gain, voire d'amélioration (mais prenons garde d'éviter tout discours normatif) de certaines fonctions⁸. Si certaines de ces augmentations paraissaient spécifiques à telle ou telle espèce (une augmentation de la production d'œufs avec l'âge chez les tortues mouchetées, une plus grande plasticité des microcèbes âgés soumis à un décalage horaire par rapport aux plus jeunes), d'autres semblaient plus universelles : nous avons

¹ Broussy, L. (2021), *op.cit.*, p.98

² *Ibid.*, p.132

³ *Ibid.*, p.153

⁴ Dufeu-Schubert, A. (2019), *op.cit.*, p.49

⁵ *Le I* n° 314-1 « Alzheimer : un autre regard »

⁶ *Ibid.*, voir l'article de Laurent Dupuis : « Retour sur 5 préjugés »

⁷ Dufeu-Schubert, A. (2019), *op.cit.*, p.49

⁸ Voir *supra*, Partie II, section 2.2

notamment évoqué l'augmentation globale des phénomènes d'inflammation avec l'âge (phénomène d'« inflammaging »), dont les conséquences sont multiples et relativement variées¹.

(3) De l'attitude à adopter face au vieillissement

Sur l'attitude (individuelle, sociale, médicale) à adopter face au vieillissement, il est évident que la biologie ne peut ni se prononcer, ni se positionner de façon irrémédiable et univoque. Cependant, là encore, nous verrons qu'elle est susceptible d'apporter des éléments pertinents, permettant de nourrir la réflexion et d'enrichir les débats.

- L'individu face au vieillissement de son corps

Les divers éléments de notre corpus témoignent d'une certaine focalisation de la société actuelle sur la responsabilité individuelle face au vieillissement. Cette focalisation se traduit notamment par l'utilisation (extrêmement fréquente) de l'expression « bien vieillir », présentée comme un objectif en soi, un idéal à atteindre.

Ceci est particulièrement visible dans les articles de *Ouest France* qui composent de notre corpus. Rappelons qu'il s'agit du quotidien régional le plus lu en France ; il n'est donc pas anodin que l'expression « bien vieillir » soit utilisée dans 118 articles, parmi les 245 que nous avons sélectionnés sur une période de 2 ans (de décembre 2019 à décembre 2021). L'expression est même reprise par les politiques. Par exemple, dans un article du 17 avril 2021, Michel Ménard, anciennement député de Loire-Atlantique et aujourd'hui président du conseil départemental de Loire-Atlantique, évoque « la question cruciale du *bien vieillir* »². D'autres expressions analogues sont également utilisées de façon récurrente : « mieux vieillir », « (bien) vieillir chez soi », « anticiper » ou encore « favoriser son vieillissement ».

En outre, il est très souvent question de techniques de prévention, de conseils pour anticiper son vieillissement et/ou favoriser un vieillissement en bonne santé. Certains de ces articles suggèrent des changements d'alimentation et/ou de mode de vie³ ; d'autres invitent à se tourner vers les médecines douces ou le traitement par des plantes permettant de « ralentir le vieillissement »⁴ ; d'autres encore, à

¹ Le lien entre vieillissement et inflammation est complexe. Il existe également des mécanismes d'anti-inflammation dont le rôle dans le processus de vieillissement n'est pas complètement déterminé. À ce sujet, voir notamment : Franceschi, C., et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of ageing and development*, 128(1), 92-105.

² *Ouest France*, numéro du 17/04/2021, article : « Michel Ménard : « la question cruciale du bien vieillir... » » (les italiques sont de nous)

³ *Le Figaro*, numéro du 29/12/2020, article : « Pour bien vieillir, adieu tabac, stress et gras »

⁴ *Le Figaro*, numéro du 21/07/2021, article : « Des plantes pour ralentir le vieillissement »

utiliser la technologie récente – comme cet article de février 2020, qui présente un « robot qui pourrait nous aider à vieillir chez nous »¹. À cela s'ajoutent les (très) nombreux articles qui indiquent, en plusieurs endroits, la mise en place d'ateliers de prévention et/ou d'anticipation du vieillissement, tour à tour focalisés sur l'activité physique, l'équilibre, l'alimentation, le sommeil, etc². L'objectif est toujours le même : il s'agit d'« apprendre à bien vieillir »³, et de pouvoir le faire à l'échelle individuelle.

Sur ce point également, la biologie peut apporter des éléments de réflexion. Avant toute autre chose, rappelons que la prise de position publiée dans le *Scientific American* en 2002, signée par 51 gérontologues, énonçait qu'aucun traitement, à ce jour, ne pouvait objectivement permettre de lutter contre le vieillissement :

*« Aucune intervention actuellement commercialisée – aucune – n'a encore prouvé qu'elle pouvait ralentir, arrêter ou inverser le vieillissement humain – et certaines de ces interventions peuvent être véritablement dangereuses. »*⁴

Vingt ans après, à notre connaissance, cette prise de position est toujours d'actualité. Inutile, donc, de nous tourner vers tel ou tel (pseudo-)traitement pour mieux anticiper ou prévenir son vieillissement.

En revanche, la biologie du vieillissement montre très clairement, aux côtés d'autres disciplines et d'autres modes de connaissance, l'importance de nombreux facteurs environnementaux, psychologiques ou encore sociaux, dont plusieurs ont un impact direct sur certains mécanismes, plus ou moins directement associés au processus de vieillissement⁵. Par exemple, rappelons qu'il est aujourd'hui prouvé que des facteurs environnementaux, mais aussi psychologiques et sociaux, peuvent avoir un impact sur le rythme d'attrition des télomères de certaines cellules. C'est ce que constatent Blackburn et al. en 2015 lorsqu'ils écrivent :

*« Les autres facteurs signalés comme étant associés à la longueur des télomères vont de facteurs sociaux et environnementaux aux facteurs liés au mode de vie, tels que le tabagisme ou l'exercice physique. »*⁶

Et plus loin :

*« [Certaines] études fournissent des preuves que le stress psychologique chronique pourrait être un facteur causal du raccourcissement des télomères chez l'homme. »*⁷

¹ *Ouest France*, numéro du 01/02/2020, article : « Ce robot qui pourrait nous aider à vieillir chez nous »

² Voir notamment les articles mentionnés plus haut, sur la question de la « prévention ».

³ *Ouest France*, numéro du 13/02/2020, article : « Apprendre à bien vieillir, selon Céline Vigier »

⁴ Olshansky, S. J., Hayflick, L., & Carnes, B. A. (2002). No truth to the fountain of youth. *Scientific American*, 286(6), 92-95. Ici, p.92-93

⁵ L'influence de tels facteurs (environnementaux, psychologiques, sociaux) sur le vieillissement des individus est également examinée par d'autres disciplines, et notamment par la sociologie.

⁶ Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193-1198. Ici, p.1197 (nous soulignons)

⁷ *Ibid.*, p.1194 (nous soulignons)

En supposant que « l’horloge télomérique » puisse être considérée comme un instrument de mesure (fiable) de la vitesse de vieillissement d’un individu donné, ceci serait la preuve que le vieillissement d’un organisme est influencé par divers éléments de son environnement physique, social et psychologique.

Et puisqu’« aucune intervention actuellement commercialisée » ne semble pouvoir permettre de ralentir le vieillissement humain, certains auteurs proposent désormais de questionner, plus simplement, notre mode de vie actuel. Aussi, selon Flatt et Partridge, un retour partiel à des conditions de vie en apparence plus difficiles (diminution de l’apport calorique ; augmentation de l’activité physique quotidienne) permettrait non seulement de diminuer le nombre de maladies du métabolisme (diabète, etc.) et de pathologies cardio-vasculaires, mais aussi d’augmenter notre espérance de vie¹.

Voilà bien un point sur lequel il semble possible d’agir, individuellement.

- La société face au vieillissement : action ou adaptation ?

Les thématiques récurrentes de notre corpus témoignent bien de cette autre préoccupation quant à l’attitude à adopter *collectivement* face au vieillissement. La dimension sociale, les questions de solidarité, les possibilités de lutte contre l’isolement des personnes âgées y sont abordées de façon récurrente.

Le problème du logement, de l’habitat, les possibilités de colocations entre seniors pour échapper à la perspective de l’entrée en Ehpad, sont également très fréquentes². Elles sont aussi au cœur du rapport Broussy, qui porte plus généralement sur « l’adaptation des logements, des villes, des mobilités et des territoires à la transition démographique »³ : l’objectif de ce rapport est de proposer des solutions concrètes pour adapter, non seulement l’habitat, mais aussi l’urbanisme, les infrastructures et les transports, afin de faire face au vieillissement de la population.

Face à ces interrogations, il est à nouveau difficile pour la biologie de se prononcer directement ; mais une fois de plus, nous verrons qu’elle fournit des éléments intéressants pour alimenter les débats et nourrir la réflexion collective.

¹ Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC biology*, 16(1), 1-13.

² Sur les colocations entre seniors ou intergénérationnelles, voir notamment : *Le Monde*, numéro du 12/04/2021, article : « Colocation entre seniors : l’envie de vieillir ensemble » ; *Libération*, numéro du 18/11/2019, article : « Vieillir en ville » ; *La Croix*, numéro du 27/05/2021, article : « Mieux vieillir chez soi, une « révolution culturelle à mener »

³ Broussy, L. (2021), *op.cit.*

Revenons par exemple au modèle de vieillissement de Tricoire et Rera. Rappelons que, d'après les auteurs, toutes les drosophiles passent par la même phase de fin de vie, baptisée phase « Smurf », qui fait suite à une augmentation drastique de leur perméabilité intestinale et s'achève systématiquement et irrémédiablement par la mort¹. Sous réserve que ce modèle soit transposable à d'autres espèces, et en particulier à l'homme, nous en avons conclu qu'il était justifié de considérer la vieillesse comme un stade « normal » (au sens d'universel) de l'existence, une « phase » de la vie à part entière, simplement caractérisée par une certaine fragilité.

Or, si la vieillesse est une phase de la vie comme une autre, si le vieillissement est un phénomène universellement partagé, c'est en effet, peut-être, à la société de s'adapter, de trouver des solutions concrètes pour faire place aux individus vieillissants. Nous avons mentionné, précédemment, l'importance du mode de vie, le rôle de certains facteurs environnementaux dans le bon déroulement du processus de vieillissement. Ici, la biologie peut vraisemblablement aider à identifier ces facteurs, à définir le mode de vie le plus approprié pour faire du vieillissement, non plus une épreuve solitaire, mais une expérience collective et riche, tant sur le plan individuel que d'un point de vue social.

- Place du médecin, de la médecine et de la santé publique

Quelle doit être l'attitude du médecin face au vieillissement ? Quel doit être l'objectif de la médecine et/ou de la santé publique : la prolongation de la vie à tout prix ? La meilleure qualité de vie possible ? Bien que ceux-ci soient rarement évoqués de façon aussi explicite au sein de notre corpus, nous avons choisi de faire figurer ces questionnements parmi les préoccupations actuelles majeures de notre société au sujet du vieillissement. Nous pensons en effet qu'ils y ont toute leur place, même s'il est vrai qu'aujourd'hui, il est souvent davantage question de « démedicaliser » le vieillissement. Par exemple, rappelons que Luc Broussy écrivait dans son rapport :

« Il est urgent et nécessaire de « démedicosocialiser la question du vieillissement » pour ne pas la réduire la personne âgée d'aujourd'hui ou de demain à son état de santé ou à son niveau de dépendance »²

Pourtant, à nouveau, la biologie semble susceptible de fournir des éléments intéressants pour nourrir la réflexion. En l'occurrence, certains biologistes envisagent une forme de collaboration avec d'autres « sous-disciplines » qui s'intéressent au vieillissement. C'est le cas notamment de Cohen et al. qui proposent de « combler certains des écarts entre nos sous-disciplines, non seulement par la théorie, mais

¹ Voir *supra*, Partie I, section 2.4.1

² Broussy, L. (2021), *op.cit.*, p.20

aussi par des collaborations concrètes »¹. Parmi lesdites sous-disciplines, il est notamment question de la gériatrie clinique ; les auteurs s'interrogent :

« *Comment une compréhension mécaniste du vieillissement peut-elle avoir un impact sur la gériatrie clinique ?* »²

Une telle collaboration (entre gériatrie et biologie du vieillissement) devrait permettre de mieux définir le rôle du médecin (respectivement, du biologiste) face au vieillissement.

Il est évident que ces différents questionnements sont bien plus vastes que les réponses que la biologie est susceptible d'y apporter. Aussi, d'autres disciplines, d'autres perspectives, d'autres points de vue seront toujours nécessaires pour mener une réflexion globale, pertinente et féconde au sujet du vieillissement.

Par ailleurs, même lorsque la biologie est susceptible de fournir des éléments concrets, nous pouvons nous interroger quant à leur utilisation éventuelle. Quel usage la politique peut-elle faire de ces informations ? Que faire, par exemple, du point de vue biologique sur les différences liées au vieillissement, ou sur la diversité des temporalités associées à ce phénomène ? S'il s'agit bien d'inégalités (et non de simples différences), le rôle de la société doit-il être de les corriger ? Et si oui, de quelle manière ?³

Il n'est pas de notre ressort de répondre directement et exhaustivement à ces différentes questions. Il nous semble cependant qu'il est indispensable et même urgent d'ouvrir un espace de dialogue entre la biologie du vieillissement et une réflexion sociale et citoyenne sur le vieillissement – en d'autres termes : de mettre en regard le vieillissement comme processus physiologique, organique, et le vieillissement comme expérience, tant individuelle que collective.

¹ Cohen, A. A., et al. (2020), *op.cit.*, p.7

² *Ibid.*, p.7

³ La question est trop vaste pour y répondre en quelques mots. Pour une réflexion sur les notions d'« égalité », d'« inégalité » et de « différence », voir notamment : Charaudeau, P. (2017). Les inégalités sont-elles solubles dans le discours ? *Cadernos de Linguagem e Sociedade*, 18, 1.

Conclusion

Notre travail de thèse s'est articulé en trois temps. Dans ce propos conclusif, nous proposons de rappeler brièvement le contenu de ces trois parties, et de mettre en évidence les points-clés et/ou les éléments saillants de chacune d'entre elles. Ceci devrait nous permettre d'identifier plus précisément les principales limites de notre travail, mais aussi d'ouvrir un certain nombre de perspectives pour poursuivre et prolonger notre réflexion.

Retour sur la première partie

La première partie, composée de deux chapitres, nous aura permis de présenter, dans le détail, notre objet d'étude.

Dans le premier chapitre, nous avons brièvement retracé l'histoire de la constitution de la biologie du vieillissement. Nous avons particulièrement souligné le développement progressif, tout au long du XX^{ème} siècle, de deux approches distinctes (mais non incompatibles) du processus de vieillissement : une approche fonctionnaliste, d'une part, qui s'attache à décrire *comment* un organisme vieillit ; une approche évolutionniste, d'autre part, qui tente de répondre à la question *pourquoi* – pourquoi un organisme vivant vieillit-il ? Pourquoi un tel processus aurait-il été conservé, favorisé par la sélection naturelle ?

Dans le cadre de cette seconde approche, nous avons introduit et présenté les trois principaux modèles de vieillissement élaborés au XX^{ème} siècle (respectivement par Peter Medawar, George Williams et Thomas Kirkwood), auxquels les biologistes se réfèrent encore aujourd'hui, bien qu'ils le fassent, le plus souvent, en critiquant certains de leurs aspects. Enfin, nous avons souligné que, depuis les années 1980, la biologie du vieillissement repose essentiellement sur une approche *fonctionnaliste* du phénomène, qui passe par l'étude des mécanismes sous-jacents.

À partir du second chapitre (et jusqu'à la fin de notre travail), nous nous sommes focalisés sur la biologie *contemporaine* du vieillissement, en nous appuyant sur la littérature scientifique publiée dans ce domaine au cours des deux dernières décennies.

Dans ce deuxième chapitre, notre objectif était d'analyser la façon dont la biologie du vieillissement est structurée. Pour cela, nous nous sommes principalement appuyés sur l'ouvrage de Ludwick Fleck de 1934, *Genèse et développement d'un fait scientifique* et, plus spécifiquement, sur la terminologie que l'auteur y déploie. Dès lors, notre objectif aura été d'identifier le « style de pensée » dominant, caractéristique de la biologie du vieillissement.

Pour ce faire, nous nous sommes d'abord intéressés au contenu *explicite* du discours. Nous avons ainsi présenté les principales théories du domaine (et leurs classifications), ainsi que les principaux postulats

et hypothèses de recherche : hypothèse d'une composante génétique du vieillissement, hypothèse d'une limite à la longévité des espèces, hypothèse de l'existence d'un lien entre longévité et reproduction, hypothèse d'un rôle central du stress oxydatif ou oxydant, et focalisation, enfin, sur quelques entités de l'organisme particulièrement scrutées. Nous avons également pris soin de distinguer la « biologie du vieillissement » à proprement parler de disciplines proches (comme la gérontologie) et de courants de pensée alternatifs, tels que la médecine dite « anti-âge ». Nous avons enfin montré qu'émergent, encore aujourd'hui, de nouveaux modèles de vieillissement, tels que le modèle de vieillissement discontinu, en deux phases, de Tricoire et Rera.

Points-clés

Cette première partie, mais surtout ce second chapitre, nous auront permis de mettre en lumière la multiplicité et surtout l'extrême diversité des théories biologiques du vieillissement (et de leurs classifications), ainsi que des hypothèses de recherche circulant dans ce domaine. Il nous aura également permis d'alerter notre lecteur quant à sa possible confusion avec des domaines, disciplines ou courants de pensée connexes (notamment : gérontologie, gériatrie, médecine anti-âge). La biologie du vieillissement dite « contemporaine » apparaît donc comme un domaine de recherche particulièrement complexe et difficile à circonscrire. Ainsi, à la question soulevée en introduction – y a-t-il *une* biologie contemporaine du vieillissement ? peut-on en parler au singulier (et, le cas échéant, quels sont ses éléments structurants) ? – la réponse est loin d'être évidente. Rappelons que certains biologistes eux-mêmes déplorent l'absence générale, globale de consensus dans leur domaine, qui ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes.

Par ailleurs, ce second chapitre nous aura également permis de souligner la persistance de certaines théories et/ou de certains grands modèles théoriques du vieillissement (notamment : la distinction entre les approches évolutionniste et fonctionnaliste, ainsi que les différents modèles élaborés par Medawar, Williams et Kirkwood), bien qu'avec d'éventuels changements, modifications, transformations. La biologie du vieillissement apparaît donc comme une biologie marquée par son passé et « lourde » de celui-ci.

Ainsi, à notre connaissance, il n'y aura pas eu de véritable « révolution »¹ de la biologie du vieillissement sur le plan théorique depuis sa constitution, y compris avec l'avènement des nouvelles biotechnologies. Même l'émergence de la génétique du vieillissement, à partir des années 1990, n'aura pas véritablement bouleversé son cadre théorique². En réalité, il semble que persiste, principalement, un certain « cadre de

¹ Au sens très général de « transformation majeure »

² Il faudrait ici s'interroger sur le caractère potentiellement « révolutionnaire » du modèle de Tricoire et Rera. C'est un point que nous avons brièvement abordé dans notre travail : voir *supra*, Partie I, section 2.4.2.

pensée » ou « style de pensée » caractéristique de cette branche de la biologie, qui justifie (peut-être à lui seul) que l'on puisse parler d'*une* biologie du vieillissement, au singulier.

Retour sur la deuxième partie

Rappelons que cette seconde partie, également divisée en deux chapitres, s'est développée dans la lignée de la précédente : il s'agissait toujours d'identifier et de mettre en lumière le « style de pensée » caractéristique de la biologie contemporaine du vieillissement. Dans cette partie cependant, notre intérêt s'est focalisé, non plus sur le contenu *explicite* du discours (théories, hypothèses de recherche, etc.), mais sur son contenu *implicite*, et sur sa formulation.

Aussi, dans un premier chapitre, nous avons identifié quelques caractéristiques de la biologie du vieillissement : une forme de « pathologisation » du phénomène, l'exploitation d'un parallèle entre vieillissement et cancer, une certaine conception (« holiste ») du corps vieillissant, ainsi qu'une attention particulière portée à la temporalité. Cette liste de caractéristiques est bien entendu non exhaustive ; elle nous aura cependant permis de donner à notre lecteur un aperçu de la façon dont le vieillissement est appréhendé par cette branche de la biologie.

L'objectif initialement fixé pour le second chapitre de cette deuxième partie était d'identifier quelques « notions structurantes » du domaine – des « notions » qui se sont avérées particulièrement difficiles à qualifier. Nous avons tour à tour envisagé qu'il puisse s'agir : de « concepts essentiellement contestés » (Gallie), d'images (Cassirer, Bachelard, Bergson), de métaphores (Keller, Reynolds), ou encore de « concepts flous » (Löwy). Nous avons finalement choisi de les qualifier de « notions pivot », afin de rendre compte simultanément (i) du fait qu'il s'agit de notions souvent opérationnelles à la frontière entre plusieurs domaines ; (ii) de leur capacité à offrir plusieurs perspectives sur un unique objet d'étude (permettant de « pivoter » autour de celui-ci) ; et enfin (iii) de leur efficacité, permettant de les comparer à des « outils », utiles et efficaces pour agir concrètement sur le réel. Nous avons ensuite proposé une analyse épistémologique détaillée de six de ces « notions pivot » : usure, erreur, maladaptation, vieillissement intrinsèque, fragilité, « trade-off ».

Notre lecteur aura pu s'étonner devant la part importante de ce travail de thèse consacrée à l'analyse approfondie de ces différentes notions ; celle-ci nous a cependant paru non seulement indispensable, mais aussi représentative de notre démarche et de notre réflexion. Ces notions ont en effet été appréhendées comme autant de perspectives (biologiques) sur un seul et même phénomène – le vieillissement. À ce titre donc, nous avons considéré qu'elles méritaient toutes d'être très soigneusement examinées.

Nous avons finalement clos ce chapitre en nous interrogeant plus généralement sur l'utilisation de telles notions dans et par un domaine scientifique.

Points-clés

Dans l'ensemble, cette seconde partie nous aura permis de souligner l'importance du langage – en particulier de la formulation des hypothèses et des théories – qui est au cœur de notre réflexion. Nous y avons abondamment souligné la grande malléabilité (et donc la fécondité) des notions floues et/ou ambiguës, puisque celles-ci permettent, entre autres choses, de multiplier les perspectives / les points de vue sur un même phénomène et donc, en un sens, de dépasser les limites qui pourraient être associées à un langage scientifique trop rigoureux.

Il nous semble important de noter ici que c'est bien l'analyse du *langage* utilisé (notamment de la *formulation* des hypothèses, des postulats, des théories) qui nous aura permis de mettre en évidence un certain « style de pensée » de la biologie du vieillissement – associé à quelques grandes caractéristiques, un petit nombre de notions structurantes, etc. – et donc, une certaine forme d'unité et de cohérence de ce domaine.

Par ailleurs, dans l'ensemble de cette seconde partie, l'articulation entre nos deux principaux corpus (scientifique et philosophique) nous aura semblé évidente. Par exemple, la conception bergsonienne de l'image (explicitée à la lumière de l'œuvre de cet auteur) nous a permis de comprendre et de justifier l'utilisation d'un certain type de langage (imagé, sinon métaphorique) au sein d'une communauté scientifique. La philosophie de Bergson (comme celle d'autres auteurs¹) a ainsi été utilisée comme un cadre de pensée pertinent pour mieux appréhender certains aspects de ce domaine scientifique complexe qu'est la biologie contemporaine du vieillissement. Ceci aura permis de donner à notre lecteur un aperçu concret de la démarche, explicitée en introduction, que nous avons choisi d'adopter.

Retour sur la troisième partie

Pour l'ensemble de notre troisième partie, et contrairement aux deux précédentes, nous avons explicitement choisi de considérer la biologie contemporaine du vieillissement comme un tout – en mettant de côté, donc, la question de son unité. Notre objectif était de parvenir à prendre suffisamment de recul par rapport à notre objet d'étude pour adopter une approche « critique » - un terme que nous

¹ Dont certains ont été cités dans ce propos conclusif, notamment Cassirer, Bachelard, Keller, Reynolds.

avons pris soin de définir, en nous appuyant notamment sur la double définition que propose André Lalande dans son *Vocabulaire technique et critique de la philosophie*¹.

Ainsi, dans un premier chapitre, nous avons esquissé une « critique » de la biologie du vieillissement, au sens de « jugement [potentiellement] défavorable » : notre objectif était alors d'en souligner les failles, les limites et les biais éventuels. Nous avons ainsi mis en exergue, non seulement l'étonnante absence de consensus en biologie du vieillissement, que nous avons déjà précédemment mentionnée, mais aussi : une forme de « réinvestissement » de « vieilles idées préscientifiques » (selon les termes de Fleck), une forme d'anthropocentrisme (*i.e.* la biologie du vieillissement semble avoir été élaborée pour l'humain et, principalement, à partir de celui-ci), et le fait que cette branche de la biologie reflète nos perceptions / représentations / conceptions (individuelles et collectives) du phénomène.

Par la suite, nous avons souhaité adopter la démarche inverse et réhabiliter progressivement la biologie contemporaine du vieillissement : en effet, malgré ses failles, ses biais et ses limites, nous pensons que celle-ci mérite d'être intégrée pleinement aux réflexions sociales et collectives sur le vieillissement.

Dans un second chapitre, donc, nous avons énuméré les apports potentiels de la biologie à la question (sociale et politique) du vieillissement. L'objectif était de montrer que la biologie en général, et la biologie du vieillissement en particulier, peuvent avoir une réelle influence sur les décisions politiques et les choix de société. Plus spécifiquement, nous avons plaidé pour une forme de « (re-)biologisation » du vieillissement – un terme que nous avons introduit puis explicité dans le détail. Le dernier temps de ce travail aura donc été consacré à montrer, très concrètement, ce que « (re-)biologiser » un phénomène social peut vouloir dire.

Points-clés

Cette troisième et dernière partie nous aura permis de montrer comment une discipline (ou un domaine) scientifique est susceptible d'éclairer une question sociale et/ou politique². Sans toutefois plaider pour un retour à une certaine forme de « naturalisme » (qui serait bien malvenu), ceci peut nous aider à donner un sens à notre expérience du vieillissement, tant d'un point de vue individuel (existential) que collectif (politique). Plus généralement, une telle approche nous aura permis de nous interroger sur les rapports qu'entretiennent la science (en particulier, la biologie) et la société. À ce jour, nous nous contenterons

¹ Lalande, A. (1960), *op.cit.*

² Sur la distinction entre social et politique, nous renvoyons notre lecteur à l'œuvre d'Hannah Arendt, et notamment au recueil de textes traduits par François Bouillot et publié en 2021 : Arendt H. (2021) *Penser librement*. Traduit de l'anglais (États-Unis) par Françoise Bouillot. Éditions Payot.

d'encourager l'ouverture d'un espace de dialogue (plus large et fécond qu'il ne l'est déjà) entre biologie et philosophie.

Plus spécifiquement peut-être, le deuxième chapitre de cette troisième partie nous aura permis de faire progressivement le lien entre le vieillissement envisagé comme processus (physique, organique, corporel) et l'expérience *vécue* du vieillissement. C'est là une réflexion qu'il nous faudra poursuivre et, peut-être, prolonger. C'est d'ailleurs l'un des points sur lesquels nous reviendrons dans le dernier temps de notre conclusion, dans lequel nous proposons de mettre en avant les limites de notre travail, mais aussi et surtout de dessiner quelques perspectives qu'il nous sera possible d'explorer, à l'avenir.

Limites et perspectives

Une première limite de notre travail est liée à notre choix de corpus – plus spécifiquement, aux corpus (scientifiques, littéraires ou philosophiques) que nous avons dû renoncer à explorer.

Pour plusieurs raisons (que nous avons explicitées en introduction), et pour l'ensemble de ce travail, nous avons décidé de nous focaliser sur la littérature scientifique publiée en biologie du vieillissement. Pour cela, nous avons délibérément laissé de côté toute une littérature (pourtant très abondante) relevant davantage de la gérontologie et/ou de la gériatrie¹. Or, de la même manière, nous pourrions tâcher de mettre en évidence les principales théories, postulats, hypothèses de travail, mais aussi et surtout les grandes caractéristiques et les notions structurantes associées plus spécifiquement à ces deux domaines². Il serait intéressant de regarder si ceux-ci sont en adéquation, ou non, avec les théories, caractéristiques et notions représentatives de la biologie du vieillissement – et de comprendre pourquoi. Ceci nous permettrait de nous intéresser plus généralement, à la façon dont le savoir (et/ou des éléments de connaissance) circule(nt) d'un domaine à un autre autour d'un même objet d'étude – ici : le vieillissement. Nous pourrions notamment examiner les modalités de transformation / déformation de ce savoir et/ou de ces éléments de connaissance, selon l'objet d'étude et selon le contexte³.

Par ailleurs, puisqu'une large part de ce travail de thèse aura été consacré à l'étude du langage (*i.e.* à son utilisation par une discipline scientifique particulière), nous pourrions nous intéresser aux potentielles transformations / déformations de celui-ci qui seraient associées (plus ou moins directement) à la

¹ À quelques exceptions près. Voir notamment notre analyse de la notion de « fragilité », Partie II, section 2.6

² Nous avons évoqué l'existence potentielle d'un certain nombre de « notions pivot » en gérontologie et/ou gériatrie, telles que « décompensation », « déprise », « fragilité », ou encore « glissement ». Voir *supra*, Partie II, section 2.8

³ Il existe une littérature abondante sur les modalités de transformation / déformation du savoir associées à sa diffusion, dont il faudrait alors tenir compte. Voir notamment : Sur la déformation de la connaissance lors de sa diffusion, voir plus récemment : Tywoniak, S. A. (2007). Knowledge in four deformation dimensions. *Organization*, 14(1), 53-76 ; Azoulay, P., Zivin, J. S. G., & Sampat, B. N. (2012). The diffusion of scientific knowledge across time and space. *The rate and direction of inventive activity revisited*, 107.

circulation du savoir. Pour ne citer qu'un seul exemple, rappelons qu'avec la notion de « fragilité », nous avons cherché à décrire un processus de « scientificisation », c'est-à-dire de transformation (lente et progressive) d'une notion floue, ambiguë, mal définie, en un concept beaucoup plus précis, associé à une ou plusieurs définitions claires, dont l'usage serait bien circonscrit, et qui mériterait ainsi le qualificatif de « scientifique »¹. De manière similaire, d'autres processus de transformation / déformation du langage – et donc du savoir – pourraient être examinés.

De même, bien que pour des raisons différentes (également explicitées en introduction), nous avons laissé de côté l'ensemble des témoignages littéraires et/ou philosophiques sur le vieillissement et l'approche de la mort^{2,3}. À l'avenir, il serait intéressant de prendre le temps d'explorer cet autre type de littérature et de nous interroger : ces témoignages sont-ils en adéquation avec le vieillissement considéré comme un phénomène physiologique, appréhendé par la biologie ? Sinon, quels sont les points de discordance ?

Nous pourrions ainsi poursuivre et prolonger une réflexion que nous n'avons pu qu'amorcer dans notre thèse. En effet, dans notre troisième partie, nous avons tâché de montrer que la biologie du vieillissement reflétait / révélait / trahissait certaines de nos représentations (individuelles et collectives) du vieillissement⁴. Consulter de tels témoignages (littéraires et philosophiques) sur l'expérience vécue du vieillissement nous permettrait d'évaluer si (et dans quelle mesure) la biologie du vieillissement reflète fidèlement notre perception de la vieillesse et du vieillissement. Plus généralement, nous pourrions ainsi explorer la question du lien entre vieillissement du corps et expérience subjective de la vieillesse, esquissée en troisième partie : quels sont ses fondements scientifiques ? ces deux aspects sont-ils systématiquement en adéquation ?

La seconde limite de notre travail tient davantage à notre méthode. En effet, une grande partie de notre réflexion repose sur l'hypothèse qu'il est possible de saisir *quelque chose* de la biologie contemporaine du vieillissement à partir d'un corpus de philosophie. Ainsi, très concrètement, nous avons utilisé la pensée de certains auteurs comme autant de cadres théoriques permettant d'appréhender cette branche de la biologie contemporaine.

¹ Voir *supra*, Partie II, section 2.6

² Par exemple : Gary, R. (1975). *Au-delà de cette limite votre ticket n'est plus valable*. Paris : Editions Gallimard ; Roth P. (2006) *Un homme*. Paris, Gallimard, 2007 ; Améry, J. (2009). *Du vieillissement – Révolte et résignation* (A. Yaiche, trad.). Paris, France : Petite Bibliothèque Payot ; Canetti E. (2014) *Le livre contre la mort*. Paris : Editions Albin Michel, 2018 ; Gawande, A. (2014). *Being Mortal – Medicine and what matters in the end*. New York, États-Unis : Metropolitan Books. ; Adler, L. (2020) *La voyageuse de nuit*. Paris : Grasset ; de Caunes, B. (2020) *La mère morte*. Paris : Stock.

³ De même, à quelques exceptions près, lorsque nous l'estimions nécessaire. Nous avons notamment fait référence, à plusieurs reprises, à l'ouvrage de Gawande, *Being mortal*.

⁴ Voir *supra*, Partie III, section 1.4

Parmi ces auteurs, le plus emblématique est peut-être le philosophe Henri Bergson. Or, rappelons que, n'étant pas spécialiste de Bergson, nous avons dû utiliser, parfois, des éléments de littérature secondaire afin d'élaborer notre compréhension de son œuvre. Ceci constitue, à notre avis, une deuxième limite importante de notre travail, bien qu'elle ouvre simultanément de nouvelles perspectives de recherche. En effet, il serait intéressant d'explorer plus directement la philosophie bergsonienne, pour voir comment et dans quelle mesure celle-ci peut permettre d'éclairer la biologie contemporaine et, plus spécifiquement peut-être, la question du vieillissement.

Pour ne citer que quelques exemples, rappelons que, dans son *Introduction à la Métaphysique*, Bergson écrit que « vivre consiste à vieillir »¹. Plus généralement, Bergson décrit la vie, non comme une dégradation, mais comme une accumulation perpétuelle² : en d'autres termes, le présent se grossit continuellement du passé, comme par l'effet d'une « poussée » du passé sur le présent. Il n'est donc pas question, pour Bergson, de distinguer le développement (d'une larve, d'un embryon) de la croissance ou du vieillissement d'un organisme : pour lui, tout est croissance – pas nécessairement d'une forme, mais du passé, d'une histoire, d'une hérédité. Selon ses propres termes :

« La durée intérieure est la vie continue d'une mémoire qui prolonge le passé dans le présent, soit que le présent renferme distinctement l'image sans cesse grandissante du passé, soit plutôt qu'il témoigne, par son continuel changement de qualité, de la charge toujours plus lourde qu'on traîne derrière soi à mesure qu'on vieillit davantage »³

Il serait intéressant de voir comment, dans quelle mesure, et de quelle manière ces propos peuvent permettre d'éclairer notre compréhension biologique de l'évolution d'un organisme.

Un autre auteur, que nous n'avons que peu mentionné dans notre thèse mais qui pourrait jouer un rôle similaire, est le philosophe Friedrich Nietzsche. Comme l'a montré Laurent Cherlonneix⁴, il y a des éléments importants dans la pensée biologique de Nietzsche qui permettent d'appréhender la santé et la maladie. Nous pouvons nous interroger : de tel éléments peuvent-ils également offrir une perspective nouvelle, originale, sur le vieillissement ?

Par exemple, dans le livre premier du *Gai Savoir*, Nietzsche propose une définition de la vie très différente de celle de Bergson, énoncée plus haut – selon lui :

¹ Bergson, H. (1934). *Introduction à la métaphysique*. Paris : PUF, 2011. Ici, p.7

² Bergson compare notamment la vie, et le processus de vieillissement à l'enroulement d'un fil sur une pelote de laine.

³ Bergson, H. (1934), *op.cit.*, p.24-25. On retrouve cette idée dans d'autres écrits bergsoniens, notamment dans son essai sur *Le Rire* : « Considérée dans le temps, elle [la vie] est le progrès continu d'un être qui vieillit sans cesse : c'est dire qu'elle ne revient jamais en arrière, et ne se répète jamais ». Voir Bergson, H. (1900) *Le Rire*, Paris : PUF, p.68

⁴ Voir notamment : Cherlonneix, L. (2002). *Nietzsche: santé et maladie, l'art*. L'Harmattan.

« *Vivre – cela signifie : repousser sans cesse quelque chose qui veut mourir. Vivre – cela signifie : être cruel et implacable contre tout ce qui, en nous, devient faible et vieux, et pas seulement en nous. [...] »*¹

Cet énoncé fait bien sûr (en partie) écho à la célèbre formule de Bichat², mais est-il pertinent pour penser le vieillissement biologique ? pour comprendre le lien entre vieillissement et vie ? De même, à ce stade de notre réflexion, et n'étant pas une spécialiste de la philosophie nietzschéenne, nous ne pouvons que nous référer des éléments de littérature secondaire. Or, il serait intéressant d'explorer directement la réflexion de cet auteur pour évaluer dans quelle mesure celle-ci peut éclairer, ou non, la biologie contemporaine.

Enfin, une troisième limite de ce travail est plus étroitement liée à notre démarche, ainsi qu'à notre positionnement. Nous faisons ici écho à un point soulevé en introduction.

En effet, pour l'ensemble de ce travail, nous avons choisi de nous positionner *en philosophe*, pour qui la biologie du vieillissement est une « matière étrangère » – comme la médecine l'était pour Canguilhem³. Or, par notre examen approfondi de la littérature scientifique (et donc, par l'accumulation progressive de connaissances sur le sujet), par notre « terrain d'observation » de plusieurs semaines dans une unité de biologie, par nos nombreux échanges avec des spécialistes du domaine – le tout rendu possible par notre formation initiale en biologie – nous estimons avoir été *au plus près* de la biologie du vieillissement *en train de se faire*, c'est-à-dire dans le détail des arguments, des connaissances et des pratiques.

Ainsi, notre approche de ce domaine aura constitué bien plus qu'une simple « introduction à des problèmes [...] concrets »⁴, comme le formulait Canguilhem. Plus qu'une « rencontre » avec cette branche de la biologie, elle aura plutôt été une véritable plongée au cœur de celle-ci – et il est fort probable qu'en retour, notre philosophie soit sortie bouleversée, transformée, de cette immersion. Nous devons donc nous interroger : comment, de quelle manière, et dans quelle mesure la démarche que nous avons choisie d'adopter pour ce travail de thèse a-t-elle impactée notre réflexion et, plus généralement, notre philosophie ?

Il est évidemment difficile de répondre à une telle question avec si peu de recul, à ce stade de notre réflexion. Mais puisque nous plaidons désormais pour une philosophie qui intègre très sérieusement les connaissances biologiques dans l'élaboration de son propos, notons qu'il y a là un important effort de

¹ Nietzsche, F. (1882). *Le Gai Savoir*. Le livre de poche, 2012, p.130

² « La vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort » in Bichat, X. (1801). Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine (préface et considérations générales). Bichat, X.: *Recherches physiologiques sur la vie et la mort (première partie) et autres textes*, Paris: Flammarion.

³ Canguilhem G. (1966) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF, p.7

⁴ *Ibid.*, p.7

réflexivité à faire – et donc un propos réflexif à construire qui reste, à ce jour, absent de notre travail.
C'est là une autre perspective que nous aurons à cœur d'explorer, à l'avenir.

Bibliographie

Articles scientifiques

- Aguilaniu, H. (2015). The mysterious relationship between reproduction and longevity. In *Worm* (Vol. 4, No. 2, p. e1020276). Taylor & Francis.
- Aujard, F., Cayetanot, F., Bentivoglio, M., & Perret, M. (2006). Age-related effects on the biological clock and its behavioral output in a primate. *Chronobiology international*, 23(1-2), 451-460
- Ayyadevara, S., Alla, R., Thaden, J. J., & Shmookler Reis, R. J. (2008). Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. *Aging cell*, 7(1), 13-22.
- Barbi, E., Lagona, F., Marsili, M., Vaupel, J. W., & Wachter, K. W. (2018). The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science*, 360(6396), 1459-1461.
- Balcombe, N. R., & Sinclair, A. (2001). Aging: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(6), 835-849.
- Bárcena, C., et al. (2019). Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nature medicine*, 25(8), 1234-1242
- Bekaert, S., De Meyer, T., & Van Oostveldt, P. (2005). Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer research*, 25(4), 3011-3021.
- Bérubé, C. H., Festa-Bianchet, M. & Jorgenson, J. T. (1999) Individual differences, longevity, and reproductive senescence in Bighorn ewes. *Ecology* 80, 2555–2565
- Biello, S. M. (2009). Circadian clock resetting in the mouse changes with age. *Age*, 31(4), 293-303.
- Bisset, E. S., & Howlett, S. E. (2019). The biology of frailty in humans and animals: Understanding frailty and promoting translation. *Aging Medicine*, 2(1), 27-34.
- Bitto, A., et al. (2016). Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *elife*, 5, e16351
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193-1198
- Bollu PC, Kaur H. (2019) Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019;116(1):68-75.
- Bourlière, F. (1963). Les méthodes de mesure de l'âge biologique chez l'Homme. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*, 4(4), 561-583
- Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human genetics*, 132(12), 1323-1338.
- Buysse, D. J., Monk, T. H., Carrier, J., & Begley, A. (2005). Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep*, 28(11), 1365-1376
- Campbell, A. J., & Buchner, D. M. (1997). Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and ageing*, 26(4), 315-318
- Campisi, J., & Yaswen, P. (2009). Aging and cancer cell biology, 2009. *Aging cell*, 8(3), 221-225.
- Cannizzo, E. S., Clement, C. C., Sahu, R., Follo, C., & Santambrogio, L. (2011). Oxidative stress, inflammation and immunosenescence. *Journal of proteomics*, 74(11), 2313-2323
- Carrell, D. T., Aston, K. I., Oliva, R., Emery, B. R., & De Jonge, C. J. (2016). The “omics” of human male infertility: integrating big data in a systems biology approach. *Cell and tissue research*, 363(1), 295-312.

- Catterson, J. H., et al. (2018). Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension. *Current Biology*, 28(11), 1714-1724
- Charmantier, A., Perrins, C., McCleery, R. H. & Sheldon, B. C. (2006) Quantitative genetics of age at reproduction in wild swans: support for antagonistic pleiotropy models of senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 6587–6592
- Christensen, K., & Vaupel, J. W. (1996). Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors. *Journal of internal medicine*, 240(6), 333-341
- Clark, R. I., & Walker, D. W. (2018). Role of gut microbiota in aging-related health decline: insights from invertebrate models. *Cellular and molecular life sciences*, 75(1), 93-101
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *The lancet*, 381(9868), 752-762.
- Coburn, C., et al. (2013). Anthranilate fluorescence marks a calcium-propagated necrotic wave that promotes organismal death in *C. elegans*. *PLoS Biol*, 11(7), e1001613
- Cohen, A. A. (2018). Aging across the tree of life: The importance of a comparative perspective for the use of animal models in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(9), 2680-2689.
- Cohen, A. A., Levasseur, M., Raina, P., Fried, L. P., & Fülöp, T. (2019). Is Aging Biology Ageist?. *The Journals of Gerontology: Series A*.
- Cohen, A. A., Coste, C. F., Li, X. Y., Bourg, S., & Pavard, S. (2020). Are trade-offs really the key drivers of ageing and life span?. *Functional Ecology*, 34(1), 153-166.
- Cohen, A. A., et al. (2020). Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mechanisms of ageing and development*, 191, 111316
- Cohen, A. A., Legault, V., & Fülöp, T. (2020). What if there's no such thing as "aging"?. *Mechanisms of Aging and Development*, 192, 111344.
- Cohen, A. A., et al. (2015). Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PloS one*, 10(3)
- Cosco, T. D., Howse, K., & Brayne, C. (2017). Healthy ageing, resilience and wellbeing. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(6), 579-583.
- Curtis, H. J. (1963). Biological mechanisms underlying the aging process. *Science*, 141(3582), 686-694
- De Vries, N. M., Staal, J. B., Van Ravensberg, C. D., Hobbelen, J. S. M., Rikkert, M. O., & Nijhuis-Van der Sanden, M. W. G. (2011). Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing research reviews*, 10(1), 104-114
- Dent, E., Kowal, P., & Hoogendijk, E. O. (2016). Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *European journal of internal medicine*, 31, 3-10
- Dong, X., Milholland, B., & Vijg, J. (2016). Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*, 538(7624), 257-259.
- Doonan, R., et al. (2008). Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*. 22, 3236–3241
- Edgar, D., et al. (2009). Random point mutations with major effects on protein-coding genes are the driving force behind premature aging in mtDNA mutator mice. *Cell Metab*. 10, 131–138

- Eisenberg, T., et al. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nature medicine*, 22(12), 1428-1438
- Entringer, S., et al. (2011). Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(33), E513-E518
- Essex, M. J., et al. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child development*, 84(1), 58-75
- Fahlström, A., Yu, Q., & Ulfhake, B. (2011). Behavioral changes in aging female C57BL/6 mice. *Neurobiology of aging*, 32(10), 1868-1880.
- Failla, G. (1957). Considerations Bearing on Permissible Accumulated Radiation Doses for Occupational Exposure: The Aging Process and Cancerogenesis. *Radiology*, 69(1), 23-29
- Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2008). Intrinsic and extrinsic factors in skin aging: a review. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(2), 87-95.
- Fischer, K., Kettunen, J., Würtz, P., Haller, T., Havulinna, A. S., Kangas, A. J., ... & Smit, S. (2014). Biomarker profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy for the prediction of all-cause mortality: an observational study of 17,345 persons. *PLoS Med*, 11(2), e1001606
- Flatt, T., & Schmidt, P. S. (2009). Integrating evolutionary and molecular genetics of aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(10), 951-962.
- Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC biology*, 16(1), 1-13
- Franceschi, C., et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of ageing and development*, 128(1), 92-105
- Franceschi, C., Salvioli, S., Garagnani, P., de Eguileor, M., Monti, D., & Capri, M. (2017). Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. *Frontiers in immunology*, 8, 982.
- Franceschi, C., et al. (2018). The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Frontiers in medicine*, 5, 61.
- Frenek, R. W., Blackburn, E. H., & Shannon, K. M. (1998). The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(10), 5607-5610
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), M255-M263.
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.
- Fries, J. F. (1980). Aging, natural death, and the compression of morbidity. *The New England journal of medicine*.
- Fulop, T., Larbi, A., Witkowski, J. M., McElhaney, J., Loeb, M., Mitnitski, A., & Pawelec, G. (2010). Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*, 11(5), 547-563
- Galison, P. (2010). Trading with the enemy. *Trading zones and interactional expertise: Creating new kinds of collaboration*, 25-52.
- Gems, D. (2014). What is an anti-aging treatment?. *Experimental Gerontology*, 58, 14-18.

- Gobbens, R. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010). Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nursing outlook*, 58(2), 76-86
- Godbout, J. P., Moreau, M., Lestage, J., Chen, J., Sparkman, N. L., O'Connor, J., ... & Johnson, R. W. (2008). Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2341-2351.
- Goldsmith, T. C. (2017). Evolvability, population benefit, and the evolution of programmed aging in mammals. *Biochemistry (Moscow)*, 82(12), 1423-1429
- Grandner, M. A., et al. (2012). Age and sleep disturbances among American men and women: data from the US Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Sleep*, 35(3), 395-406
- Guarente, L. (2011, January). Sirtuins, aging, and metabolism. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 76, pp. 81-90). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Harper, D. G., Volicer, L., Stopa, E. G., McKee, A. C., Nitta, M., & Satlin, A. (2005). Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(5), 359-368.
- Hausmann, M. F., et al. (2003). Telomeres shorten more slowly in long-lived birds and mammals than in short-lived ones. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 270(1522), 1387-1392
- Hayflick L. (1989) « La biologie du vieillissement humain ». *Impact : science et société*, 153, p.5-19.
- Hekimi, S., Lapointe, J., & Wen, Y. (2011). Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends in cell biology*, 21(10), 569-576.
- Hendry, A. P., & Gonzalez, A. (2008). Whither adaptation?. *Biology & Philosophy*, 23(5), 673.
- Hiona, A., Sanz, A., Kujoth, G. C., Pamplona, R., Seo, A. Y., Hofer, T., ... & Servais, S. (2010). Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PloS one*, 5(7).
- Hood, W. R., Zhang, Y., Mowry, A. V., Hyatt, H. W., & Kavazis, A. N. (2018). Life history trade-offs within the context of mitochondrial hormesis. *Integrative and comparative biology*, 58(3), 567-577.
- Horne, B. D., May, H. T., Muhlestein, J. B., Ronnow, B. S., Lappé, D. L., Renlund, D. G., ... & Bair, T. L. (2009). Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *The American journal of medicine*, 122(6), 550-558
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, 14(10), 3156
- Howlett, S. E., Rutenberg, A. D., & Rockwood, K. (2021). The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nature Aging*, 1(8), 651-665
- Hua, J., Hoummady, S., Muller, C., Pouchelon, J. L., Blondot, M., Gilbert, C., & Desquilbet, L. (2016). Assessment of frailty in aged dogs. *American journal of veterinary research*, 77(12), 1357-1365
- Jandhyala, S. M., et al. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787
- Jenny, N. S. (2012). Inflammation in aging: cause, effect, or both?. *Discovery medicine*, 13(73), 451-460.
- Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72
- Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging cell*, 14(6), 924-932

- Jones, O., Scheuerlein, A., Salguero-Gómez, R. et al. (2014) Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 505, 169–173. <https://doi.org/10.1038/nature12789>
- Kane A.E., Howlett S.E.. Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:389-411.
- Katz, S., & Calasanti, T. (2015). Critical perspectives on successful aging: Does it “appeal more than it illuminates”? *The Gerontologist*, 55(1), 26-33
- Kauppila, T. E., Kauppila, J. H., & Larsson, N. G. (2017). Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell metabolism*, 25(1), 57-71.
- Kennedy, B. K., et al. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.
- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., & Tabtiang, R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454), 461-464.
- Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504-512
- Keys, A., Taylor, H. L., & Grande, F. (1973). Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism*, 22(4), 579-587
- Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017). Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging cell*, 16(4), 624-633
- Kildegaard, H. F., Baycin-Hizal, D., Lewis, N. E., & Betenbaugh, M. J. (2013). The emerging CHO systems biology era: harnessing the ‘omics revolution for biotechnology. *Current opinion in biotechnology*, 24(6), 1102-1107
- Kirkwood, T. B., & Melov, S. (2011). On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Current Biology*, 21(18), R701-R707.
- Kowald, A., & Kirkwood, T. B. (2016). Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging cell*, 15(6), 986-998.
- Kujoth, G.C., et al. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 309, 481–484
- Lane, N. (2003). A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory. *Journal of Theoretical Biology*, 225(4), 531-540
- Lehallier, B., et al. (2019). Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nature medicine*, 25(12), 1843-1850
- Lemaître, J. F., Berger, V., Bonenfant, C., Douhard, M., Gamelon, M., Plard, F., & Gaillard, J. M. (2015). Early-late life trade-offs and the evolution of ageing in the wild. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1806), 20150209.
- Liu, H., Graber, T. G., Ferguson-Stegall, L., & Thompson, L. V. (2014). Clinically relevant frailty index for mice. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(12), 1485-1491.
- Longo, V. D., et al. (2015). Interventions to slow aging in humans: are we ready?. *Aging cell*, 14(4), 497-510.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., & van Heemst, D. (2020). Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?. *Ageing research reviews*, 57, 100982

- Lyko, F., Ramsahoye, B. H., & Jaenisch, R. (2000). DNA methylation in *Drosophila melanogaster*. *Nature*, *408*(6812), 538-540.
- Madeo, F., Pietrocola, F., Eisenberg, T., & Kroemer, G. (2014). Caloric restriction mimetics: towards a molecular definition. *Nature reviews Drug discovery*, *13*(10), 727-740.
- Maklakov, A. A., & Immler, S. (2016). The expensive germline and the evolution of ageing. *Current Biology*, *26*(13), R577-R586
- Marchal, J., Perret, M., & Aujard, F. (2012). La restriction calorique chez les primates. *Médecine/sciences*, *28*(12), 1081-1086
- Maynard, S., Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2015). DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *5*(10), a025130.
- Maynard-Smith J. (1970) Lecture on ageing at the molecular level. *3è symposium de la section européenne de biologie, de l'Association internationale de gérontologie, Leeds, Grande-Bretagne*
- McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutrition* ; 10 : 63–79
- Medvedev, Z. A. (1976). Error theories of aging. *Alternstheorien. Schattauer, Stuttgart*, S, 336-350
- Medvedev, Z. (1990) An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev Cam Philos Soc*, *63*, 375-398.
- Mesquita, A., et al. (2010). Caloric restriction or catalase inactivation extends yeast chronological lifespan by inducing H₂O₂ and superoxide dismutase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *107*, 15123–15128
- Milholland, B., Suh, Y., & Vijg, J. (2017). Mutation and catastrophe in the aging genome. *Experimental gerontology*, *94*, 34-40.
- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal*, *1*.
- Moskalev, A. A. (2011). Evolutionary ideas on the nature of aging. *Advances in Gerontology*, *1*(2), 112-121.
- Moskalev, A., Aliper, A., Smit-McBride, Z., Buzdin, A., & Zhavoronkov, A. (2014). Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*, *13*(7), 1063-1077.
- Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1865*(7), 1718-1744.
- Münch, M., et al. (2005). Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiology of aging*, *26*(9), 1307-1319.
- Munné-Bosch, S. (2015). Senescence: is it universal or not?. *Trends in Plant Science*, *20*(11), 713-720.
- Nava, E., & Röder, B. (2011). Adaptation and maladaptation: insights from brain plasticity. In *Progress in brain research* (Vol. 191, pp. 177-194). Elsevier.
- Nelson, P., & Masel, J. (2017). Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(49), 12982-12987
- Némoz-Bertholet, F., & Aujard, F. (2003). Physical activity and balance performance as a function of age in a prosimian primate (*Microcebus murinus*). *Experimental gerontology*, *38*(4), 407-414.
- Noiret, A., et al. (2020). Sex-specific response to caloric restriction after reproductive investment in *Microcebus murinus*: an integrative approach. *Frontiers in Physiology*, *11*, 506.

- O'Toole, P. W., & Jeffery, I. B. (2015). Gut microbiota and aging. *Science*, 350(6265), 1214-1215.
- Oberli, F. (2001). *Influence de l'hôte végétal et de l'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'environnement sur l'évolution des traits d'histoire de vie chez les insectes phytophages: exemple du balanin de la châtaigne, Curculio elephas Gyll.(coléoptère, Curculionidae)* (Doctoral dissertation, Lyon 1).
- Olshansky, S. J., Carnes, B. A., & Cassel, C. (1990). In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity. *Science*, 250(4981), 634-640.
- Orgel L. (1963) The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *PNAS* 49 (4) 517-521
- Parks, R. J., Fares, E., MacDonald, J. K., Ernst, M. C., Sinal, C. J., Rockwood, K., & Howlett, S. E. (2012). A procedure for creating a frailty index based on deficit accumulation in aging mice. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67(3), 217-227.
- Partridge, L., Deelen, J., & Slagboom, P. E. (2018). Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*, 561(7721), 45-56
- Partridge, L., & Gems, D. (2002). Mechanisms of aging: public or private?. *Nature Reviews Genetics*, 3(3), 165-175
- Pérez, V.I., et al. (2009). The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell* 8, 73–75
- Pifferi, F., & Aujard, F. (2019). Caloric restriction, longevity and aging: Recent contributions from human and non-human primate studies. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 95, 109702. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109702>
- Pinto, J. M., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Schumm, L. P., & McClintock, M. K. (2014). Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PloS one*, 9(10), e107541
- Powell, C. (1997). Frailty: help or hindrance ?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90(32_suppl), 23-26
- Rakshit, K., Krishnan, N., Guzik, E. M., Pyza, E., & Giebultowicz, J. M. (2012). Effects of aging on the molecular circadian oscillations in *Drosophila*. *Chronobiology international*, 29(1), 5-14.
- Read, S., Grundy, E., & Foverskov, E. (2016). Socio-economic position and subjective health and well-being among older people in Europe: a systematic narrative review. *Aging & mental health*, 20(5), 529-542.
- Rera, M., Clark, R. I., & Walker, D. W. (2012). Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(52), 21528-21533
- Ris, N. (2003). *Hétérogénéité spatiale, plasticité phénotypique et trade-off environnementaux: rôle de l'espèce hôte et de la température dans la différenciation génétique des populations du parasitoïde Leptopilina heterotoma (Hymenoptera)* (Doctoral dissertation, Lyon 1)
- Roberts, M. N., et al. (2017). A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell metabolism*, 26(3), 539-546
- Robinson, M. R., Pilkington, J. G., Clutton-Brock, T. H., Pemberton, J. M. & Kruuk, L. E. (2006) Live fast, die young: trade-offs between fitness components and sexually antagonistic selection on weaponry in Soay sheep. *Evolution* 60, 2168–2181.
- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 150(4), 489.
- Rose, M. R., et al. (2012). What is aging?. *Frontiers in genetics*, 3, 134

- Rowe, J. W., & Carr, D. C. (2018). Successful aging: History and prospects. In *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237(4811), 143-149
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1998). Successful aging: The MacArthur foundation study. *New York: Random House*
- Roizing, M. P., Kirkwood, T. B., & Westendorp, R. G. (2017). Is there evidence for a limit to human lifespan?. *Nature*, 546(7660), E11-E12.
- Sebastiani P, et al. (2011) Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years. *Front Genet* 2:90.
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (96), e52434
- Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019). The genetics of aging: a vertebrate perspective. *Cell*, 177(1), 200-220.
- Stindl, R. (2004). Tying it all together: telomeres, sexual size dimorphism and the gender gap in life expectancy. *Medical hypotheses*, 62(1), 151-154
- Strehler, B. L. (1960). Fluctuating energy demands as determinants of the death process (A parsimonious theory of the Gompertz function). *The biology of aging*, 309-314
- Szilard, L. (1959). On the nature of the aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 45(1), 30
- Terrien, J., Zizzari, P., Epelbaum, J., Perret, M., & Aujard, F. (2009). Daily rhythms of core temperature and locomotor activity indicate different adaptive strategies to cold exposure in adult and aged mouse lemurs acclimated to a summer-like photoperiod. *Chronobiology International*, 26(5), 838-853.
- Theou, O., Cann, L., Blodgett, J., Wallace, L. M., Brothers, T. D., & Rockwood, K. (2015). Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing research reviews*, 21, 78-94.
- Thondamal M, Witting M, Schmitt-Kopplin P, Aguilaniu H. (2014) Steroid hormone signalling links reproduction to lifespan in dietary-restricted *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun* 2014; 5:4879
- Travers, L. M., Garcia-Gonzalez, F., & Simmons, L. W. (2015). Live fast die young life history in females: evolutionary trade-off between early life mating and lifespan in female *Drosophila melanogaster*. *Scientific Reports*, 5, 15469.
- Tricoire, H., & Rera, M. (2015). A new, discontinuous 2 phases of aging model: Lessons from *Drosophila melanogaster*. *PloS one*, 10(11), e0141920
- Trifunovic, A., et al. (2004). Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429, 417–423
- Trojahn, C., Dobos, G., Lichterfeld, A., Blume-Peytavi, U., & Kottner, J. (2015). Characterizing facial skin aging in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *BioMed research international*, 2015.
- Van Raamsdonk, J.M., and Hekimi, S. (2009). Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase sod-2 extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet.* 5, e1000361
- Van Remmen, et al. (2003). Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. *Physiol. Genomics* 16, 29–37

- Vermulst, M., et al. (2008). DNA deletions and clonal mutations drive premature aging in mitochondrial mutator mice. *Nat. Genet.* 40, 392–394
- Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065-1071
- Vulliamy, T. J., Knight, S. W., Mason, P. J., & Dokal, I. (2001). Very short telomeres in the peripheral blood of patients with X-linked and autosomal dyskeratosis congenita. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 27(2), 353-357
- Wagner, K. H., Cameron-Smith, D., Wessner, B., & Franzke, B. (2016). Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients*, 8(6), 338
- White, R. R., & Vijg, J. (2016). Do DNA double-strand breaks drive aging?. *Molecular cell*, 63(5), 729-738
- Whitehead, J. C., Hildebrand, B. A., Sun, M., Rockwood, M. R., Rose, R. A., Rockwood, K., & Howlett, S. E. (2014). A clinical frailty index in aging mice: comparisons with frailty index data in humans. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(6), 621-632
- Wilmoth, J. R., Deegan, L. J., Lundström, H., & Horiuchi, S. (2000). Increase of maximum life-span in Sweden, 1861-1999. *Science*, 289(5488), 2366-2368
- Yorke, A., Kane, A. E., Hancock Friesen, C. L., Howlett, S. E., & O'Blenes, S. (2017). Development of a rat clinical frailty index. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(7), 897-903
- Young, A. J. (2018). The role of telomeres in the mechanisms and evolution of life-history trade-offs and aging. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1741), 20160452.
- Zhang, Y., et al. (2009). Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64, 1212–1220
- Zhang, R., Chen, H. Z., & Liu, D. P. (2015). The four layers of aging. *Cell systems*, 1(3), 180-186.

Articles relevant des sciences humaines et sociales

- Albou, P. (2005). La vieillesse dans les « Essais » de Montaigne. *Gérontologie et société*, 28(114), 75-83.
- Allen, G. E. (2005). Mechanism, vitalism and organicism in late nineteenth and twentieth-century biology: the importance of historical context. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(2), 261-283
- Balard, F. (2019). Le cerveau au grand âge. De la longévité à la maladie d'Alzheimer, les conceptions scientifiques de l'encéphale au prisme de l'âge. *Recherches sociologiques et anthropologiques*, (50-1), 97-118.
- Baetu, T. M. (2014). Models and the mosaic of scientific knowledge. The case of immunology. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 45, 49-56
- Bergman, H., Béland, F., Karunanathan, S., Hummel, S., Hogan, D., & Wolfson, C. (2004). Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gérontologie et société*, 27(2), 15-29
- Bobiniec, Y. (2003). L'apport des modèles animaux en biologie cellulaire. *Médecine/sciences*, 19(2), 248-251.
- Bordron, J.-F. (2011) « Une science sans image est-elle possible ? », Actes Sémiotiques [En ligne], 114, 2011, URL : <https://www.unilim.fr/actes-semiotiques/2772>.
- Bordron, J.-F. (2011). Bergson et les images : L'iconicité de la pensée dans « Le possible et le réel ». Dans : *J. Bordron, L'iconicité et ses images: Études sémiotiques* (pp. 101-120). Paris: PUF.

- Brun, C., et al. (2015). La construction des catégories diagnostiques de maladie mentale. *Revue de la régulation. Capitalisme, institutions, pouvoirs*, (17).
- Butler, J., Briane, C. & Granjon, M. (2005). 1 - Qu'est-ce que la critique : Essai sur la vertu selon Foucault. Dans : Marie-Christine Granjon éd., *Penser avec Michel Foucault: Théorie critique et pratiques politiques* (pp. 73-104). Paris : Karthala.
- Canguilhem, G. (1958). Qu'est-ce que la psychologie ?. *Revue de Métaphysique et de Morale*, 63(1), 12-25.
- Canguilhem, G. (1966). Le concept et la vie. *Revue philosophique de Louvain*, 64(82), 193-223
- Caradec, V. (2009). L'expérience sociale du vieillissement. *Idées économiques et sociales*, (3), 38-45.
- Carvalho, S. (2010). Ageing in the seventeenth and eighteenth centuries. *Science in context*, 23(3), 267.
- Cefaï, D. (1996). La construction des problèmes publics. Définitions de situations dans des arènes publiques. *Réseaux. Communication-Technologie-Société*, 14(75), 43-66.
- Cefaï, D. (2016). Publics, problèmes publics, arènes publiques.... *Questions de communication*, (2), 25-64.
- Charaudeau, P. (2010). Pour une interdisciplinarité « focalisée » dans les sciences humaines et sociales. *Questions de communication*, (17), 195-222
- Charaudeau, P. (2017). Les inégalités sont-elles solubles dans le discours ? *Cadernos de Linguagem e Sociedade*, 18, 1.
- Clarke, A. E., Fishman, J. R., Fosket, J. R., Mamo, L., & Shim, J. K. (2000). Technosciences et nouvelle biomédicalisation: racines occidentales, rhizomes mondiaux. *Sciences sociales et santé*, 18(2), 11-42.
- Clément, S., & Drulhe, M. (1998). Enjeux et formes de la médicalisation : d'une approche globale au cas de la gérontologie. *L'Ère de la médicalisation. Ecce homo sanitas, Paris, Anthropos/Economica*
- Conrad, P. (1992). Medicalization and social control. *Annual review of Sociology*, 18(1), 209-232
- Cosco, T. D., Stephan, B. C., & Brayne, C. (2013). Deathless models of aging and the importance of acknowledging the dying process. *Cmaj*, 185(9), 751-752
- Crignon – De Oliveira, C. D. (2011). Peut-on vieillir sans médecins ? La réponse des auteurs de régimes de santé ou «conseils pour vivre longtemps» aux xvii^e et xviii^e siècles. *Astérian. Philosophie, histoire des idées, pensée politique*, (8).
- Dekeuwer, C., & Henry, J. (2020). Philosophie pratique de terrain : quelle posture de recherche ?. *Éthique, politique, religions*, 2019(15), 131-145
- Dekeuwer, C. (2020). Introduction – Qu'est-ce que la philosophie de terrain ?. *Éthique, politique, religions*, 2019(15), 9-15
- Demazeux, S. (2013). L'échec du DSM-5, ou la victoire du principe de conservatisme. *L'information psychiatrique*, 89(4), 295-302
- Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2009). Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Focus*, 7(1), 137-150
- Dourlens, C. (2008). Les usages de la fragilité dans le champ de la santé : Le cas des personnes âgées. *Alter*, 2(2), 156-178.
- Dramée, M., Jovenin N., Ankri J., Somme D., Novella J-L, Gauvain J-B et Blanchard, F., 2004. « La fragilité du sujet âgé : actualité-perspectives, gérontologie et société », *Gérontologie et société*, 27, 109 : 31-45

- Dreuil, D., & Boury, D. (2010). Autour du vieillissement : le normal, le pathologique et le fragile. Actualité de Georges Canguilhem. *Éthique & Santé*, 7(1), 36-41
- Fassin, D. (1998). Les politiques de la médicalisation. Avant-propos. *En P. Aiach y D. Delanoë (dir.). L'ère de la médicalisation. Anthropos. Paris.*
- Fassin, D. (2009). Another politics of life is possible. *Theory, culture & society*, 26(5), 44-60.
- Faya-Robles, A. (2018). La personne âgée « fragile ». La construction scientifique d'une catégorie sanitaire et ses enjeux. *Anthropologie & Santé. Revue internationale francophone d'anthropologie de la santé*, (17)
- Feller, E. (2008). Histoire de la vieillesse en France 1900-1960 : du vieillard au retraité. *Revue d'histoire de la protection sociale*, (1), 162-165.
- Feuerhahn, W. (2009). Du milieu à l'Umwelt: enjeux d'un changement terminologique. *Revue philosophique de la France et de l'étranger*, 134(4), 419-438
- Fletcher, J. R. (2020). Anti-aging technoscience & the biologization of cumulative inequality: Affinities in the biopolitics of successful aging. *Journal of Aging Studies*, 55, 100899
- Gaille, M. (2016). La longévité: un désir à l'épreuve de la vieillesse?. *Gérontologie et société*, 38(3), 151-164
- Gaille, M., Araneda, M., Dubost, C., Guillermain, C., Kaakai, S., Ricadat, E., ... & Rera, M. (2020). Ethical and social implications of approaching death prediction in humans-when the biology of ageing meets existential issues. *BMC Medical Ethics*, 21(1), 1-13
- Gaille, M. (2020). Field philosophy. From the “why” to the “how” ? – The example of the philosophy of medicine. *Éthique, politique, religions*, 2019(15), 37-56.
- Galison P. (1991) “The trading zone : coordinating action and belief in modern physics”, Conference at the Institut Henri Poincaré, Paris, 13 Decembre 1991
- Gallie W.B. (1956) « Essentially contested Concepts », Proceedings of the Aristotelian Society, vol. 56, p. 167-198. L'article a été traduit de l'anglais par Olivier Tinland : Gallie, W. B., & Tinland, O. (2014). Les concepts essentiellement contestés. *Philosophie*, (3), 9-33.
- Gayon, J. (2005). De la biologie comme science historique. *Les temps modernes*, (2), 55-67.
- Gayon J. (2015) « Chapitre 20. Le concept d'individualité dans la philosophie biologique de Georges Canguilhem », in Michel Bitbol et al., *L'épistémologie française, 1830-1970*, Éditions Matériologiques « Sciences & philosophie », p.389-419.
- Gil, S. P. (1995). Les régimes de santé. *Histoire de la pensée médicale en Occident*, 1, 257-281
- Gilbert, C., & Henry, E. (2012). La définition des problèmes publics : entre publicité et discrétion. *Revue française de sociologie*, 53(1), 35-59.
- Gonthier, R. (2000). Le concept de fragilité : pourquoi est-il essentiel. *La revue de gériatrie*, 25(3), 135-138.
- Goubert, J. P. (1982). The medicalization of French society at the end of the Ancien Régime. *The Henry E. Sigerist Supplements to the Bulletin of the History of Medicine*, (6), 157-179
- Grmek, M. D. (1968). Les idées de Descartes sur le prolongement de la vie et le mécanisme du vieillissement. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, 21(4), 285-302.
- Gruman G. J. (1966). *A History of Ideas about the Prolongation of Life. The Evolution of Prolongevity Hypotheses to 1800*. Philadelphie, États-Unis : Transactions of the American Philosophical Society (n.s., vol. 56, part. 9).

- Hacking, I. (1992) « Statistical language, statistical truth and statistical reason : the self-authentication of a style of scientific reasoning », in E. McMullin, ed., *The Social Dimensions of Science*, Notre Dame : University of Notre Dame Press, p. 130-157
- Hacking, I. (1992). 'Style' for historians and philosophers. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, 23(1), 1-20.
- Havighurst, R. J. (1961). Successful aging. *The Gerontologist*, 1(1), 8-13
- Havighurst, R. J. (1963). Successful aging. *Processes of aging: Social and psychological perspectives*, 1, 299-320
- Henry, J., & Carvallo, S. (2012). *Du principe d'autonomie au désir de vieillir : normes et valeurs de la vieillesse*. Publié dans *L'Autonomie de la vie : enjeux éthiques du vieillissement*, Presses Universitaires de Strasbourg, 2012, p. 269-281
- Hoquet, T. (2015). L'alternaturalisme. *Esprit*, (1), 41-51.
- Horn, R. (2020). Law, public debates and professionals' attitudes: A comparative study on the use of advance directives in England, France and Germany. In *Contemporary European perspectives on the ethics of end of life care* (pp. 259-276). Springer, Cham
- Horn, R. (2020). The right to a self-determined death as expression of the right to freedom of personal development: The German Constitutional Court takes a clear stand on assisted suicide. *Journal of Medical Ethics*, 46(6), 416-417.
- Huneman, P. (2009). L'individualité biologique et la mort. *Philosophie*, (3), 63-90.
- Ide, F. (2008). La question de l'image chez Bachelard et Bergson : problèmes et enjeux. *Bachelard et Bergson : continuité et discontinuité*. Paris: PUF.
- Kolesnik-Antoine, D. (2011). Peut-on s'exempter de vieillir? L'apport cartésien. *Astérixion. Philosophie, histoire des idées, pensée politique*, (8).
- Lamb, S. (2014). Permanent personhood or meaningful decline? Toward a critical anthropology of successful aging. *Journal of aging studies*, 29, 41-52
- Lapierre, N. (1983). Guérir de vieillesse. *Communications*, 37(1), 149-165.
- Laplane, L., et al. (2019). Opinion: Why science needs philosophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(10), 3948-3952.
- Le Bihan-Youinou, B. & Mallon, I. (2014). Avant-propos. *Retraite et société*, 67, 9- 15.
- Lemerle, S. (2016). Trois formes contemporaines de biologisation du social. *Socio. La nouvelle revue des sciences sociales*, (6).
- Lemieux, C. (2007). À quoi sert l'analyse des controverses ?. *Mil neuf cent. Revue d'histoire intellectuelle*, (1), 191-212
- Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 1-30.
- Lemoine, M. (2021). Chapitre 9. Portée et limites des théories évolutionnaires du vieillissement. Dans : éd., *La biologie au défi de l'histoire: Mélanges offerts à Michel Morange* (pp. 141-165). Paris: Éditions Matériologiques.
- Leroux, J. (1998). Les "Théories de l'image" De Helmholtz et de Hertz et les Motifs de Carnap Dans L'aufbau. In *The Paideia Archive: Twentieth World Congress of Philosophy* (Vol. 37, pp. 148-154).

- Löwy, I. (1992). The strength of loose concepts—Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: The case of immunology. *History of science*, 30(4), 371-396.
- Mallon, I. (2013). Vieillir entre médicalisation et démedicalisation : les trajectoires de maladie d'Alzheimer
- McLaughlin, P. (2002). Naming biology. *Journal of the History of Biology*, 1-4.
- Méritan, A. (2006). D. Fassin & D. Memmi (Eds.). Le gouvernement des corps. Paris: Éditions de l'EHESS. *L'orientation scolaire et professionnelle*, (35/3), 475-477.
- Monteils-Laeng, L. (2019). Platon et la vieillesse : idéalisation du grand âge ou valorisation de l'ancien?. *Revue de philosophie ancienne*, XXXVII, 153-178. <https://doi-org.ezproxy.u-paris.fr/10.3917/rpha.372.0153>
- Neilson, B. (2012). Ageing, experience, biopolitics: Life's unfolding. *Body & Society*, 18(3-4), 44-71
- Peterson, N. M., & Martin, P. (2015). Tracing the origins of success: Implications for successful aging. *The Gerontologist*, 55(1), 5-13
- Pfeifer, U., & Horn, R. (2020). Can there be wrongful life at the end of life? German courts revisit an old problem in a new context. *Journal of Medical Ethics*, 46(5), 348-350
- Pradeu, T., Lemoine, M., Khelifaoui, M., & Gingras, Y. (2021). Philosophy in Science: Can philosophers of science permeate through science and produce scientific knowledge? (unpublished)
- Pueyo, V., & Zara-Meylan, V. (2014, October). Modèles du vieillissement et formes d'actions. Usure, adaptation ou transformation active du milieu?.
- Renault, S. (2004). Du concept de fragilité et de l'efficacité de la grille AGGIR, *Gérontologie et Société*, 109, 83-107
- Resweber, J. P. (2008). Le rêve cicéronien d'une heureuse vieillesse. *Le Portique. Revue de philosophie et de sciences humaines*, (21).
- Reynolds, A. S. (2014). The deaths of a cell: how language and metaphor influence the science of cell death. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 48, 175-184
- Rozotte, C. (2003). De l'usure naturelle au ramollissement cérébral. *Retraite et société*, (2), 145-175.
- Ruphy, S. (2011). From Hacking's plurality of styles of scientific reasoning to "Foliated" pluralism: A philosophically robust form of ontologico-methodological pluralism. *Philosophy of science*, 78(5), 1212-1222.
- Stancati, C. (2008). Bergson et Bachelard: les sciences, la métaphysique et le langage. *Bachelard & Bergson: continuité et discontinuité*, Paris, PUF, 169-181.
- Star, S. L., & Griesemer, J. R. (1989). Institutional ecology, 'translations' and boundary objects: Amateurs and professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39. *Social studies of science*, 19(3), 387-420. <https://doi.org/10.1177/030631289019003001>
- Thiel, M. J. (2006). Le mouvement de médicalisation de l'existence humaine. *Revue d'éthique et de théologie morale*, 241, 87-117.
- Trivalle, C. (2000). Le syndrome de fragilité en gériatrie. *Médecine et hygiène*, 2312-2318.
- Vincent, J. A. (2006). Ageing contested: Anti-ageing science and the cultural construction of old age. *Sociology*, 40(4), 681-698
- von Kondratowitz HJ. The medicalization of old age. In: Pelling MS, Michael R, editors. *Life, Death, and the Elderly: Historical Perspectives*. London : Routledge (1991). p. 134-64

Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.

Ouvrages complets (livres et manuels)

Adler, L. (2020) *La voyageuse de nuit*. Paris : Grasset

Ameisen, J. C. (2003). *La sculpture du vivant : le suicide cellulaire ou la mort créatrice*. Éditions du Seuil.

Améry, J. (2009). *Du vieillissement – Révolte et résignation* (A. Yaiche, trad.). Paris, France : Petite Bibliothèque Payot

Andersen H.K. (2016) *Reductionism in the Biomedical Sciences*. In: The Routledge Companion to Philosophy of Medicine. Routledge.

Arendt, H. (1991) *Juger. Sur la philosophie politique de Kant*, suivi de deux essais interprétatifs de Ronald Beiner et Myriam Revault d'Allonnes, traduit de l'anglais par Myriam Revault d'Allonnes. Paris : Éditions du Seuil.

Arendt H. (2021) *Penser librement*. Traduit de l'anglais (États-Unis) par Françoise Bouillot. Éditions Payot.

Aristote. *De l'âme*. Traduction inédite, présentation, notes et bibliographie par Richard Bodéüs, Paris : GF, 1993.

Aristote, *Petits traités d'Histoire naturelle*, texte établi par R. Mugnier, Paris, Les Belles Lettres, 1953.

Atlan H. (1972) *L'organisation biologique et la théorie de l'information*. Paris : Seuil

Austin, J. L. (1975). *How to do things with words*. Oxford university press.

Bachelard, G. (1938). *La formation de l'esprit scientifique : contribution à une psychanalyse de la connaissance*. Paris : Vrin, 1993.

Bachelard, G. (1942) *L'eau et les rêves*. Paris : Le livre de poche, 1993

Bachelard, G. (1943), *L'air et les songes*. Paris : Le livre de poche, 2001

Bachelard, G. (1948), *La terre et les rêveries de la volonté*, Paris : Librairie José Corti, 2004

Bachelard, G. (1957) *La poétique de l'espace*, Paris : PUF, « Quadrige », 8e édition, 2001,

Bachelard, G. (1988) *Fragments d'une poétique du feu*, Paris : PUF

Bacon, F. *Essais*. « Du soin de la santé », trad. M. Castelain, Paris, Aubier

de Beauvoir, S. (1970). *La vieillesse*. Paris : Folio

Béland F., Lautman A. et Michel H. (2013). *La Fragilité des personnes âgées : définitions, controverses et perspectives d'action*. Paris : Presses de l'EHESP

Bergson, H. (1896). *Matière et Mémoire*, Paris : PUF, « Quadrige »

Bergson, H. (1900) *Le Rire*, Paris : PUF

Bergson H. (1907) *L'évolution créatrice*. Paris : PUF, 2018

Bergson H. (1934) *La pensée et le mouvant*, Paris : PUF « Quadrige », 1993

Bergson, H. (1934). *Introduction à la métaphysique*. Paris : PUF

- Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris : Flammarion, 2008
- Bernard, C. (1879). *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux* (Vol. 2). Baillière
- Bichat, X. (1801). Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine (préface et considérations générales). Bichat, X.: *Recherches physiologiques sur la vie et la mort (première partie) et autres textes*, Paris: Flammarion, 211-284
- Bitbol, M. (2010) *De l'intérieur du monde*, Paris, Flammarion.
- Bourdelaïs, P. (1993). *L'Âge de la vieillesse*. Paris : Odile Jacob.
- Bourdieu, P. (2018). *Le sens pratique*. Paris : Les Éditions de Minuit
- Burgat, F. (2019). *Penser le comportement animal*. Éditions de la Maison des sciences de l'homme.
- Cammelli, M. (2022). *Canguilhem philosophe : Le sujet et l'erreur*. Presses Universitaires de France.
- Canetti E. (2014) *Le livre contre la mort*. Paris : Editions Albin Michel, 2018
- Canguilhem G. (1966) *Le normal et le pathologique*. Paris : PUF.
- Canguilhem G. (1952) *La connaissance de la vie*. Paris : Librairie philosophique Jacques Vrin, 1965
- Canguilhem, G. (1977). *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie: nouvelles études d'histoire et de philosophie des sciences*. Paris : Vrin
- Canguilhem G. (2002) *Écrits sur la médecine*. Paris : Éditions du Seuil.
- Canguilhem, G. (2018). *Œuvres complètes, tome V. Histoire des sciences. Épistémologie. Commémorations. 1966-1995*. Paris: Vrin
- Caradec, V., & de Singly, F. (2016). *Sociologie de la vieillesse et du vieillissement*. A. Colin.
- Cassin, B. (Ed.). (2004). *Vocabulaire européen des philosophies : Dictionnaire des intraduisibles*. Dictionnaires Le Robert
- Cassirer, E. (1929) *La philosophie des formes symboliques III*, traduction française de Claude Fronty, Paris : Editions de Minuit, 1972
- de Caunes, B. (2020) *La mère morte*. Paris : Stock.
- Cherlonneix, L. (2002). *Nietzsche: santé et maladie, l'art*. L'Harmattan.
- Cicéron, M. T., & Tordesillas, A. M. M. (1988). *Cato maior de senectute*. Cambridge University Press.
- Cornaro, L. (1891). *La Sobriété, conseils pour vivre longtemps*. JB Baillière et fils.
- Crignon, C., & Lefebvre, D. (2019). *Médecins et philosophes. Une histoire*. Cnrs.
- Darbellay, F. (2005). *Interdisciplinarité et trans-disciplinarité en analyse des discours*. Genève, Slatkine.
- Deleuze, G., & Guattari, F. (2013). *Qu'est-ce que la philosophie ?* Paris : Éditions de Minuit
- Descartes, R. *L'homme*. Paris : Flammarion, 2018
- Descartes, R. *Œuvres de Descartes*, Ch. Adam et P. Tannery éd., révisée par B. Rochot et P. Costabel, Paris, Vrin/CNRS, rééd. 1996.

- Duhem, P. (1906). *La théorie physique. Son objet, sa structure*. ENS éditions, 2016.
- Fassin, D., & Memmi, D. (Eds.). (2004). *Le gouvernement des corps* (Vol. 3). Éditions de l'École des Hautes Études en sciences sociales.
- Fleck, L. (1934). *Genèse et développement d'un fait scientifique*. Paris : Flammarion, 2008
- Foucault, M. (1975). *Surveiller et punir*. Paris : Gallimard.
- Foucault, M. (1976). *Histoire de la folie à l'âge classique*. Paris : Gallimard.
- Foucault, M. (1978). *Qu'est-ce que la critique ?* Traduction de Lorenzini, D., & Fruchaud, H. P. Paris : Vrin. 2015
- François, A. (Ed.). (2010). *L'évolution créatrice de Bergson*, coll. « Études et commentaires ». Paris : Vrin.
- Gaille, M. (2018). *Santé et environnement*. Presses Universitaires de France
- Gary, R. (1975). *Au-delà de cette limite votre ticket n'est plus valable*. Paris : Editions Gallimard
- Gawande, A. (2014). *Being mortal: Medicine and what matters in the end*. Metropolitan Books
- Gruman G. J. (1966). *A History of Ideas about the Prolongation of Life. The Evolution of Prolongevity Hypotheses to 1800*. Philadelphie, États-Unis : Transactions of the American Philosophical Society
- Guérin, S. (2007). *L'invention des seniors*. Hachette Littératures
- Habermas J. (1992) *Droit et démocratie. Entre faits et normes*, trad. de l'allemand par R. Rochlitz et C. Bouchindhomme. Paris : Gallimard, 1996.
- Harrington, A. (1999). *Reenchanted science: Holism in German culture from Wilhelm II to Hitler*. Princeton University Press.
- Hoquet, T., & Merlin, F. (2014). *Précis de philosophie de la biologie*. Paris : Vuibert.
- Illich, I. (1975). *Némésis médicale* (Vol. 9, pp. 351-364). Paris: Seuil
- Jacob, F. (1970). *La logique du vivant: une histoire de l'hérédité*. Paris : Gallimard
- Jullien, F. (2009). *Les transformations silencieuses*. Grasset.
- Kant, I. (1993). *Critique de la faculté de juger*. Paris : Vrin
- Keller, E.F. (1995). *Refiguring life: Metaphors of twentieth-century biology*. Columbia University Press.
- Klarsfeld, A. (2009). *Les horloges du vivant : comment elles rythment nos jours et nos nuits*. Odile Jacob
- Lalande, A. (1960). *Vocabulaire technique et critique de la philosophie : Revu par MM. les membres et correspondants de la Société française de philosophie et publié*. Presses universitaires de France.
- Laugier, S. (1999). *Du Réel à L'Ordinaire : Quelle philosophie du langage aujourd'hui ?* Paris : Vrin.
- Laugier, S. (2013). *Why we need ordinary language philosophy*. University of Chicago Press.
- Lemieux, C., & de Fornel, M. (2007). *Naturalisme versus constructivisme*. Éditions de l'École des hautes études en sciences sociales.
- von Linné, C. (1805) *Abrégé du Système de la nature, de Linné, histoire des mammaires ou des quadrupèdes et cétacées*, traduction de J.-E. Gilibert. Lyon : chez l'éditeur, 1805

- Meyerson, É. (1907) *Identité et réalité*. Paris : Vrin, 1951.
- de Montaigne, M. (1999). *Essais*. Paris, Presses universitaires de France, coll. «Quadrige ».
- Morange, M. (2012). *Les secrets du vivant: Contre la pensée unique en biologie*. Paris: La Découverte.
- Nietzsche, F. (1882). *Le Gai Savoir*. Le livre de poche, 2012
- d'Ormesson, J. (2010). *Voyez comme on danse*. Robert Laffont.
- Péquignot, H. (1986). *Vieillesse de demain: vieillir et être vieux*. Paris : Vrin.
- Platon, *Timée*, traduction de Victor Cousin
- Ponci, J. D. (2008). *La biologie du vieillissement : une fenêtre sur la science et sur la société*. Paris : Éditions L'Harmattan
- Reynolds, A. S. (2018). *The third lens: metaphor and the creation of modern cell biology*. University of Chicago Press.
- Robert, L., & Miquel, P. A. (2011). *Bio-logiques du vieillissement*. Éditions Kimé.
- Roth P. (2006) *Un homme*. Paris, Gallimard, 2007
- Schrödinger, E. (1944, 1986 pour l'édition française). *Qu'est-ce que la vie?: de la physique à la biologie*. Paris : Christian Bourgeois Éditeur
- Smuts J. (1926) *Holism and Evolution*. Londres : Macmillan & Co Ltd.

Annexe 1 : Liste des entretiens

Entretiens :

| N° de l'entretien | Prénom Nom | Position (au moment de l'entretien) | Lieu et date de l'entretien | Format |
|-------------------|-----------------|--|---|---|
| 1 | Fabienne Aujard | Directrice de Recherche au CNRS Directrice de l'Unité mixte de recherche CNRS/MNHN 7179 | 17 octobre 2019, 14h30, 1 avenue du petit Château, 91800 Brunoy | Enregistrement vocal et retranscription |
| 2 | Hervé Tricoire | DR-CNRS, HDR Responsable de l'équipe de recherche « Processus dégénératifs, stress et vieillissement » au sein de l'Unité de recherche Unité de recherche « Biologie Fonctionnelle et Adaptative » CNRS UMR8521 | 27 novembre 2019, 16h, Université Paris-Diderot | Enregistrement vocal et retranscription |
| 3 | Michel Morange | Biologiste et philosophe des sciences, Professeur à l'ENS Anciennement directeur du Centre Cavailles d'histoire et de philosophie des sciences de l'ENS | 15 janvier 2020, Au domicile de M.Morange | Prise de notes |
| 4 | Jean Mariani | PU-PH Médecin et neurobiologiste Membre de l'équipe « Réparation des réseaux neuronaux (R2N) » dirigée par Rachel Sherrard UMR 8256 - Adaptation Biologique et Vieillessement | 4 février 2020, 14h, Université Pierre et Marie Curie, Campus Jussieu | Enregistrement vocal et prise de notes |

Échanges informels (prise de notes) :

| | | | | |
|--|----------------|---|--|----------------|
| | Michael Rera | DR2-CNRS Responsable de l'équipe de recherche « Understanding The End of Life » au sein de l'Unité de recherche Unité de recherche « Biologie Fonctionnelle et Adaptative » CNRS UMR8521 | | Prise de notes |
| | Céline Cansell | Chercheuse post-doctorante sous la direction de Michael Rera | | Prise de notes |
| | Erwan Poivet | Chercheur post-doctorant sous la direction de Michael Rera | | Prise de notes |

Annexe 2 : Principaux thèmes récurrents identifiés dans la presse à destination du grand public, au sujet du vieillissement

Journal « Le Monde » et « Le Monde (site web) »

→ 51 résultats puis sélection à la main

| Principaux thèmes abordés | Nombre d'articles |
|--|--------------------------|
| Bien vieillir | 1 |
| Logement / Maintien à domicile / Colocation | 8 |
| Urbanisme | 3 |
| Dimension sociale du vieillissement / Conflit intergénérationnel | 5 |
| Vieillesse chinoise | 2 |
| Travail / Marché du travail / Retraite | 4 |
| Biologie | 5 |
| Baby boomers | 2 |
| Santé | 3 |
| « Eldorado économique » | 2 |
| Politique | 1 |

Journal « Libération » (début octobre 2019 à fin octobre 2021)

→ 14 résultats puis sélection à la main

| Principaux thèmes abordés | Nombre d'articles |
|--|--------------------------|
| Aspects financiers / Moyens / Héritage | 3 |
| Silver Économie | 1 |
| Retraite / Réforme des retraites | 2 |
| Santé / Dégradation physique / Apparence | 4 |
| Lien social / Isolement | 4 |
| Autonomie / Dépendance | 2 |
| Peurs / Angoisses | 2 |
| « Bien vieillir » | 1 |
| Identité | 1 |
| Inégalités / Singularités | 1 |
| Logements | 2 |
| Urbanisme | 1 |
| Éthique | 1 |
| Politique | 1 |
| Covid | 2 |

Journal « Le Figaro » et « Le Figaro (site web) » (début novembre 2019 à fin novembre 2021, exclusion du « Figaro étudiant »)

→ 39 résultats puis sélection à la main

| Principaux thèmes abordés | Nombre d'articles |
|----------------------------------|--------------------------|
| Aspects financiers, financement | 7 |
| Santé | 11 |
| Biologie | 6 |
| Logement / Vieillesse à domicile | 4 |
| Urbanisme | 2 |
| « Bien vieillir » | 5 |
| Prévention | 3 |

| | |
|--|---|
| Dimension sociale | 4 |
| Vieillesse de la population / transition démographique | 6 |
| Dépendance / Autonomie | 5 |
| Pandémie | 2 |
| Silver Économie | 1 |
| Vieillesse chinoise | 1 |

Journal « Ouest France » et « Ouest France (site web) », sur deux ans (début décembre 2019 à fin décembre 2021)

→ 245 résultats puis sélection à la main

| Principaux thèmes abordés | Nombre d'articles |
|--|-------------------|
| « Bien vieillir » | 118 |
| Démographie / Vieillesse de la population | 29 |
| Activité physique / Équilibre | 35 |
| Santé | 49 |
| Nutrition / Alimentation | 34 |
| Lien social / Isolement / Dimension sociale / Solidarité | 66 |
| Regard de la société / Représentations du vieillissement / Âgisme | 15 |
| Numérique | 11 |
| Mobilité | 13 |
| Logement / Vieillir à domicile / Habitat | 84 |
| Anticiper / Prévention / Prévenir / Se préparer | 45 |
| Bien-être / Qualité de vie / « Profiter » | 22 |
| Autonomie / Dépendance | 43 |
| Baby-boomers | 3 |
| Pathologie(s) / Maladie(s) / Thérapie(s) | 9 |
| Aspects financiers / économiques / Financement(s) / Silver économie | 27 |
| Rapport au travail, retraite | 5 |
| Techniques / Technologies/ Innovations (dont simulateur) | 24 |
| Écologie | 6 |
| Émotions / Sensations / Ressenti, vécu du vieillissement / Difficultés, souffrances / Récit | 26 |
| Urbanisme | 8 |
| Aspects juridiques / Droit / Personne de confiance / Directives anticipées / Justice sociale / Loi grand âge | 13 |
| Dégradation physique | 11 |
| Intergénérationnel | 19 |
| Aidants | 17 |
| Inégalités | 7 |
| Dimension politique (dont programme, rapports, etc.) | 24 |
| Soignants | 12 |
| Vieillesse chinoise | 2 |
| Handicap | 6 |
| Covid | 19 |
| Biologie | 9 |

NB : Les lignes des tableaux correspondant aux thèmes les plus récurrents (c'est-à-dire identifiés dans le plus grand nombre d'articles) ont été grisées. Un gris plus soutenu indique une fréquence plus importante.

Annexe 3 : Questionnements de société, sur le sujet du vieillissement

| Catégorie thématique | Thème | Questionnements principaux |
|---|---|---|
| Des individus vieillissants, des personnes âgées et/ou vieillissantes | (1) Inégalités face au vieillissement | - Sommes-nous tous égaux face au vieillissement ? - Existe-t-il, au contraire, des inégalités ? Et si oui, quelles sont-elles ? |
| | (2) Singularités, particularités du vieillissement individuel | - La biologie peut-elle aider à reconnaître les individus dans leur singularité ? - Qu'est-ce qui prime entre, d'une part, la composante individuelle du vieillissement (et donc la multiplicité DES vieillissements) et, d'autre part, son caractère universel (les aspects partagés par l'ensemble des individus d'une espèce, voire l'ensemble des espèces) ? |
| | (3) La personnalité à l'épreuve du vieillissement | - Quelle place pour la personnalité, le mental de l'individu vieillissant ? - Sur la « permanence de l'identité » : restons-nous le même (la même) en vieillissant ? Qu'est-ce qui subsiste ? Qu'est-ce qui change ? La biologie peut-elle aider à comprendre cela ? |
| | (4) Fragilité(s) et vulnérabilité(s) liées au vieillissement | - Sur les personnes âgées « vulnérables » et leur statut de « victimes » (du covid notamment) : la biologie peut-elle aider à mettre en avant, à mieux définir une certaine forme de fragilité, de vulnérabilité ? |
| Du processus de vieillissement en tant que tel | (5) Normalité et anormalité(s) du vieillissement | - « Vieillesse normale », « mort normale » : la biologie peut-elle aider à (re)définir le normal et l'anormal ? - À la lumière des connaissances actuelles, est-il encore justifié d'assimiler tout ou partie du processus de vieillissement à une pathologie ? |
| | (6) Temporalité(s) du vieillissement | - La vieillesse « tombe-t-elle comme un couperet » (par analogie avec la retraite) ? - Est-ce par paliers que l'on devient vieux ? D'un seul coup ? Progressivement ? - La société est-elle adaptée à cette temporalité ? Au rythme de cette évolution / « transformation » ? |
| | (7) Vieillesse et déclin | - Le vieillissement va-t-il nécessairement dans le sens d'un déclin, d'une détérioration, d'une dégradation, d'une diminution ? |
| | (8) Vocabulaire du vieillissement | - La biologie peut-elle aider à conceptualiser, à nommer le vieillissement ? - Aînés, séniors, sénescence, « séniorescence », etc. : la biologie peut-elle aider à trouver des termes plus appropriés ? |
| De l'attitude à adopter face au vieillissement | (9) L'individu face au vieillissement de son corps | - Est-il possible de freiner, de ralentir le rythme de son propre vieillissement ? Est-il raisonnable de le vouloir ? - Ne faut-il pas plutôt chercher à anticiper au mieux ? - Peut-on réellement « bien vieillir » ? - Peut-on « jouir » de son propre vieillissement ? |
| | (10) La société face au vieillissement : | - Est-il possible de freiner, de ralentir le rythme du vieillissement des individus ? Est-il raisonnable de le vouloir ? |

| | | |
|--|---|--|
| | action ou adaptation ? | <ul style="list-style-type: none"> - Ne faut-il pas plutôt chercher à transformer la société pour faciliter la vie des individus vieillissants ? - Plus généralement : quelle doit être l'attitude de la société face au vieillissement ? |
| | (11) Place du médecin, de la médecine et de la santé publique | <ul style="list-style-type: none"> - Quelle doit être l'attitude du médecin face au vieillissement ? - L'objectif de la médecine doit-il être la prolongation de la vie à tout prix ? La meilleure qualité de vie possible ? Autre chose ? |

Index

A

Adaptation · 145, 248, 277, 310, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 327, 328, 329, 352, 353, 371, 373, 446, 458, 459, 499, 509, 526, 535, 543
 Adler · 519, 536
 Âge · 13, 14, 15, 24, 33, 44, 46, 47, 53, 58, 60, 62, 63, 66, 68, 72, 77, 79, 80, 84, 94, 96, 98, 99, 100, 103, 105, 108, 109, 110, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 139, 140, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 171, 172, 173, 178, 180, 186, 193, 198, 201, 205, 210, 211, 219, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 276, 284, 289, 290, 303, 310, 312, 319, 320, 322, 323, 325, 330, 333, 334, 336, 338, 339, 340, 341, 343, 354, 356, 357, 358, 361, 371, 373, 382, 384, 387, 388, 391, 400, 418, 432, 433, 443, 444, 445, 447, 450, 451, 452, 453, 458, 459, 460, 461, 463, 476, 477, 479, 486, 487, 494, 499, 502, 503, 506, 514, 523, 531, 535, 538, 542
 Aguilaniu · 82, 83, 85, 86, 88, 109, 382, 523, 530
 Albou · 15, 531
 Alexandre · 167
 Alimentation · 41, 431, 432, 436, 437, 440, 494, 504, 507
 Allen · 50, 188, 189, 190, 193, 282, 423, 531
 Alternaturalisme · 34, 490, 491, 492, 534
 Ameisen · 44, 195, 196, 536
 Améry · 519, 536
 Andersen · 186, 187, 188, 536
 Apoptose · 43, 74, 96, 157, 171, 178, 195
 Aristote · 13, 16, 17, 39, 254, 309, 422, 433, 434, 436, 536
 Atlan · 49, 50, 293, 296, 297, 298, 299, 300, 304, 536
 Aujard · 11, 26, 177, 193, 250, 281, 290, 310, 311, 321, 322, 323, 325, 330, 333, 334, 335, 343, 432, 445, 523, 528, 529, 530, 540
 Austin · 249, 261, 262, 536
 Ayyadevara · 448, 523

B

Bachelard · 27, 33, 250, 254, 257, 258, 259, 260, 404, 515, 516, 534, 535, 536
 Bacon · 17, 435, 536
 Baetu · 264, 273, 531
 Balard · 148, 323, 531
 Balcombe · 66, 67, 68, 421, 523
 Barbi · 79, 523
 Bárcena · 210, 421, 523
 Bekaert · 219, 220, 278, 523
 Béland · 348, 359, 531, 536
 Bergman · 348, 349, 531
 Bergson · 25, 27, 28, 31, 33, 35, 36, 169, 175, 250, 254, 255, 256, 257, 259, 260, 264, 287, 288, 313, 316, 317, 396, 397, 399, 402, 403, 404, 405, 406, 438, 439, 440, 515, 516, 520, 531, 534, 535, 536, 538
 Bernard · 132, 136, 300, 320, 321, 436, 537
 Bérubé · 84, 523

Bichat · 284, 285, 430, 431, 521, 537
 Biello · 445, 523
 Biomarqueur · 101, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 224, 232
 Bisset · 351, 354, 357, 365, 371, 372, 495, 523
 Bitbol · 254, 324, 325, 330, 533, 537
 Bitto · 210, 421, 523
 Blackburn · 203, 219, 221, 239, 240, 242, 245, 443, 508, 523, 525
 Bobinnec · 446, 531
 Bollu · 312, 523
 Bordron · 254, 255, 256, 531
 Bourdelais · 13, 537
 Bourdieu · 350, 359, 537
 Bourlière · 235, 236, 241, 277, 523
 Boury · 206, 533
 Brooks-Wilson · 72, 73, 75, 76, 100, 210, 450, 497, 523
 Brun · 485, 532
 Buffon · 314, 317
 Burgat · 372, 537
 Butler · 123, 124, 410, 532
 Buysse · 445, 523

C

Campbell · 349, 523
 Campisi · 53, 103, 126, 135, 136, 138, 144, 146, 158, 159, 160, 162, 164, 205, 338, 339, 340, 341, 344, 345, 418, 448, 449, 450, 463, 523, 531
 Cancer · 33, 58, 93, 95, 135, 143, 144, 148, 149, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 170, 195, 224, 247, 389, 425, 426, 455, 456, 515, 523, 530, 551
 Canetti · 519, 537
 Canguilhem · 22, 25, 28, 59, 136, 178, 181, 191, 192, 197, 203, 206, 208, 293, 294, 295, 296, 297, 309, 313, 315, 317, 318, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 372, 484, 487, 502, 521, 532, 533, 537
 Cannizzo · 459, 523
 Caradec · 14, 532, 537
 Carrell · 25, 523
 Carvallo · 1, 12, 18, 465, 466, 478, 532, 534
 Cassin · 36, 537
 Cassirer · 33, 254, 515, 516, 537
 Catterson · 210, 421, 524
 Cefai · 470, 471, 472, 532
 Charaudeau · 21, 511, 532
 Charmantier · 84, 524
 Cherlonneix · 520, 537
 Christensen · 458, 524
 Cicéron · 15, 16, 537
 Clark · 102, 104, 201, 214, 215, 524, 529
 Clarke · 486, 532
 Clegg · 367, 369, 524
 Clément · 19, 486, 532
 Coburn · 216, 524
 Cohen · 13, 23, 31, 52, 59, 83, 143, 145, 153, 155, 181, 200, 201, 413, 414, 415, 416, 417, 419, 421, 423, 424, 425, 428, 429, 448, 454, 457, 459, 460, 463, 464, 491, 493, 510, 511, 524
 Comportement · 48, 171, 176, 177, 179, 180, 185, 193, 312, 326, 372, 437, 460, 486, 537

Compromis · 33, 35, 82, 83, 84, 85, 88, 94, 163, 164, 247, 253, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 385, 386, 387, 388, 389, 392, 393, 394, 398, 400, 443
Concept flou · 267, 268, 269, 272, 305, 334, 385, 387, 390
Concept frontière · 267, 268, 270, 272, 292, 319, 376
Conrad · 484, 485, 532
Constructivisme · 490, 491, 538
Controverse · 69, 78, 80, 82, 83, 365
Cornaro · 17, 435, 440, 537
Cosco · 480, 524, 532
Crignon · 12, 17, 532, 537
Critique · 3, 29, 32, 34, 43, 45, 60, 65, 68, 80, 96, 97, 102, 140, 145, 153, 174, 219, 221, 225, 257, 264, 282, 307, 340, 372, 380, 409, 410, 411, 412, 415, 416, 417, 420, 429, 456, 468, 479, 482, 516, 517, 532, 538
Curtis · 299, 524

D

Darbellay · 21, 537
Darwin · 42, 43, 44, 46, 60, 81, 173, 196, 197, 314, 318
de Beauvoir · 13, 14, 277, 474, 536
de Caunes · 519, 537
de Grey · 53, 59, 125, 126, 186, 210, 344
de Montaigne · 13, 15, 531, 539
De Vries · 348, 352, 353, 354, 358, 360, 361, 362, 366, 367, 368, 370, 524
Déclin · 15, 17, 42, 44, 48, 60, 63, 65, 79, 80, 111, 112, 144, 145, 147, 152, 154, 171, 172, 192, 199, 202, 215, 216, 232, 233, 275, 286, 289, 290, 291, 323, 330, 351, 352, 353, 357, 362, 364, 380, 384, 387, 398, 418, 458, 459, 460, 464, 474, 480, 500, 505, 506, 543
Dekeuwer · 26, 532
Deleuze · 273, 537
Demazeux · 485, 532
Dent · 350, 351, 352, 353, 356, 357, 358, 360, 367, 369, 370, 524
Depp · 479, 532
Descartes · 16, 18, 275, 284, 422, 435, 436, 533, 537
Digestion · 42, 295, 437
Dong · 79, 80, 81, 524
Doonan · 93, 524
Dourlens · 347, 348, 349, 350, 354, 355, 357, 358, 361, 362, 363, 532
Dramée · 348, 532
Dreuil · 206, 533
Drosophile · 26, 52, 71, 73, 79, 83, 104, 106, 107, 111, 114, 115, 135, 179, 214, 245, 282, 443, 444, 445, 446, 448, 453, 454
Duhem · 254, 538

E

Edgar · 93, 524
Eisenberg · 210, 421, 432, 525, 528
Entringer · 203, 525
Environnement · 19, 35, 44, 51, 60, 61, 63, 65, 170, 180, 193, 195, 241, 242, 243, 250, 266, 282, 300, 310, 311, 315, 317, 318, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 335, 341, 342, 349, 363, 384, 391, 396, 424, 431, 458, 460, 476, 509, 529, 538
Épigénétique · 100, 202, 218, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 234, 235, 240, 243, 443, 495, 499

Épigénome · 76, 95, 99, 100, 239, 442
Épuisement · 16, 18, 49, 96, 144, 216, 280, 281, 284, 286, 288, 298, 299, 302, 357, 372, 391, 400, 418
Erreur · 33, 80, 247, 248, 253, 260, 261, 267, 273, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 315, 331, 377, 400, 404, 407, 464, 465, 503, 515
Essex · 225, 525
Expérience · 3, 13, 14, 15, 16, 20, 50, 150, 191, 192, 225, 229, 244, 258, 259, 267, 286, 302, 355, 371, 373, 394, 395, 397, 398, 404, 421, 423, 436, 441, 461, 462, 472, 477, 479, 483, 493, 494, 497, 499, 505, 510, 511, 517, 518, 519, 532
Exposome · 180, 536

F

Fahlström · 424, 525
Failla · 299, 525
Farage · 337, 344, 525
Fassin · 483, 485, 486, 533, 535, 538
Faya-Robles · 346, 347, 348, 349, 350, 351, 359, 360, 361, 363, 364, 365, 374, 533
Feller · 14, 119, 533
Feuerhahn · 533
Fischer · 206, 212, 213, 525
Fitness · 34, 47, 84, 197, 289, 376, 379, 386, 392, 529
Flatt · 204, 205, 289, 380, 386, 387, 388, 391, 393, 398, 449, 454, 509, 525
Fleck · 3, 4, 22, 27, 28, 30, 32, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 95, 102, 146, 247, 269, 270, 272, 283, 342, 402, 429, 430, 440, 513, 517, 538
Fletcher · 475, 476, 477, 478, 481, 482, 533
Foucault · 25, 410, 411, 483, 484, 485, 486, 532, 538
Franceschi · 136, 159, 418, 452, 463, 507, 525
François · 35, 40, 45, 46, 49, 61, 188, 235, 254, 255, 257, 258, 259, 287, 288, 294, 313, 314, 315, 316, 318, 348, 382, 383, 403, 404, 422, 424, 438, 455, 517, 538
Frenck · 221, 525
Fried · 143, 145, 153, 181, 349, 351, 366, 367, 371, 457, 459, 463, 524, 525
Fries · 78, 79, 525
Fülöp · 13, 31, 143, 145, 181, 421, 425, 457, 459, 463, 524

G

Gaille · 1, 11, 12, 26, 116, 206, 235, 320, 451, 462, 533, 538
Galison · 270, 525, 533
Gallie · 33, 250, 251, 252, 253, 271, 515, 533
Gary · 288, 519, 538
Gawande · 25, 192, 277, 278, 519, 538
Gayon · 20, 40, 324, 325, 328, 330, 533
Gems · 137, 149, 278, 338, 418, 452, 525, 529
Gil · 11, 184, 185, 440, 533
Gilbert · 372, 471, 526, 533
Gobbens · 352, 353, 526
Godbout · 424, 526
Goldsmith · 279, 418, 526
Gonthier · 348, 533
Goubert · 485, 533
Grandner · 445, 526
Griesemer · 33, 268, 270, 535

Grmek · 16, 17, 18, 41, 147, 284, 435, 436, 533
 Gruman · 17, 18, 533, 538
 Guarente · 126, 431, 526
 Guérin · 496, 498, 502, 538
 Guillermain · 1, 235, 533

H

Habermas · 470, 538
 Hacking · 57, 426, 534, 535
 Harley · 43
 Harper · 445, 526
 Harrington · 175, 176, 177, 178, 180, 181, 182, 183, 185, 192, 424, 538
 Haussmann · 220, 526
 Havighurst · 478, 534
 Hayflick · 43, 96, 121, 124, 164, 219, 243, 249, 508, 526
 Hekimi · 90, 93, 526, 530
 Hendry · 319, 526
 Henry · 26, 319, 465, 466, 471, 478, 485, 532, 533, 534
 Hiona · 93, 170, 178, 526
 Holisme · 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 189, 307, 324
 Hood · 91, 92, 377, 382, 526
 Hoquet · 1, 12, 20, 22, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 34, 36, 40, 174, 490, 491, 492, 534, 538
 Horloge · 43, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 232, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 245, 321, 443, 444, 445, 497, 499, 503, 509
 Hormèse · 88, 89, 91, 92, 93, 386, 389
 Horn · 469, 534, 535
 Horne · 205, 213, 526
 Horvath · 226, 526
 Howlett · 312, 348, 351, 354, 357, 365, 371, 372, 451, 495, 523, 526, 527, 529, 531
 Hua · 372, 526
 Huneman · 1, 12, 194, 195, 534

I

Ide · 254, 255, 257, 258, 259, 404, 534
 Illich · 485, 538
 Image · 14, 31, 64, 151, 152, 166, 182, 186, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 264, 265, 266, 274, 280, 281, 282, 287, 288, 331, 335, 343, 400, 402, 403, 404, 405, 516, 520, 531, 534
 Immler · 82, 83, 84, 86, 87, 88, 279, 376, 379, 381, 384, 386, 388, 389, 390, 528
 Intervention · 88, 101, 121, 139, 205, 216, 217, 230, 265, 282, 306, 308, 335, 339, 351, 364, 365, 375, 391, 432, 451, 476, 477, 486, 508, 509

J

Jacob · 13, 40, 45, 46, 49, 144, 218, 294, 313, 314, 315, 316, 318, 382, 422, 423, 438, 455, 537, 538
 Jandhyala · 102, 526
 Jenny · 459, 526
 Jin · 62, 63, 64, 65, 67, 89, 279, 282, 286, 292, 297, 421, 526
 Jones · 207, 223, 224, 226, 227, 239, 240, 241, 447, 453, 495, 526, 527
 Jullien · 35, 36, 188, 403, 422, 423, 424, 538

K

Kahn · 199, 211, 231, 232, 234, 237, 238, 239, 466, 478, 495, 530
 Kane · 312, 371, 527, 531
 Kant · 29, 409, 410, 411, 472, 536, 538
 Katz · 478, 527
 Kauppila · 97, 98, 289, 291, 308, 309, 464, 465, 527
 Keller · 25, 28, 33, 59, 261, 262, 263, 265, 267, 515, 516, 538
 Kennedy · 136, 156, 418, 527
 Kenyon · 24, 71, 103, 126, 209, 210, 452, 527
 Keys · 431, 527
 Khan · 178, 199, 231, 232, 239, 495, 527
 Kildegaard · 25, 527
 Kirkwood · 47, 48, 59, 60, 61, 62, 80, 87, 380, 383, 384, 399, 418, 461, 513, 514, 527, 530
 Klarsfeld · 218, 538
 Kolesnik-Antoine · 18, 534
 Kowald · 418, 527
 Kujoth · 93, 170, 526, 527

L

Lalande · 34, 409, 411, 412, 468, 517, 538
 Lamarck · 40, 314, 317, 318
 Lamb · 473, 475, 479, 480, 482, 534
 Lane · 91, 94, 389, 527
 Langage · 27, 28, 33, 34, 35, 130, 143, 168, 249, 261, 262, 263, 268, 275, 276, 278, 281, 283, 293, 294, 295, 309, 334, 401, 441, 464, 484, 489, 516, 518, 535, 538
 Lapierre · 284, 534
 Laplane · 23, 416, 417, 419, 534
 Laugier · 25, 28, 249, 283, 538
 Le Bihan-Youinou · 19, 486, 534
 Lefebvre · 537
 Lehallier · 202, 208, 228, 229, 230, 237, 241, 242, 497, 503, 504, 505, 527
 Lemaître · 84, 85, 289, 381, 387, 388, 391, 392, 393, 394, 527
 Lemerle · 488, 489, 490, 534
 Lemieux · 69, 78, 82, 365, 490, 534, 538
 Lemoine · 11, 13, 20, 21, 60, 177, 380, 414, 416, 418, 419, 534, 535
 Leroux · 254, 534
 Levasseur · 143, 145, 153, 181, 457, 459, 463, 524
 Linné · 41, 215, 538
 Liu · 171, 371, 414, 421, 424, 527, 531
 Longévitité · 40, 48, 61, 63, 65, 66, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 94, 101, 107, 108, 111, 114, 117, 123, 127, 130, 135, 136, 138, 141, 148, 161, 171, 195, 209, 210, 211, 220, 232, 233, 239, 279, 302, 323, 377, 380, 381, 382, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 393, 400, 431, 432, 440, 450, 451, 462, 497, 514, 531, 533
 Longo · 451, 463, 527
 López-Otín · 89, 90, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 144, 148, 157, 161, 163, 167, 205, 280, 289, 292, 431, 449, 527, 551
 Löwy · 28, 33, 59, 146, 250, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 292, 305, 319, 331, 334, 402, 427, 515, 535
 Luo · 89, 527
 Lyko · 444, 528

M

Madeo · 432, 528
Maklakov · 82, 83, 84, 86, 87, 88, 279, 376, 379, 381, 384, 386, 388, 389, 390, 528
Maladaptation · 33, 247, 248, 250, 253, 260, 266, 273, 310, 311, 312, 313, 315, 318, 319, 320, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 346, 363, 377, 404, 407, 420, 460, 464, 515, 528
Mallon · 19, 486, 487, 534, 535
Marchal · 432, 528
Masel · 163, 164, 196, 197, 389, 455, 528
Matérialisme · 189, 190
Maynard · 300, 308, 309, 432, 528
Maynard-Smith · 300, 528
Mayr · 44, 45
McCay · 432, 528
McLaughlin · 40, 535
Mécanisme · 16, 50, 51, 85, 137, 140, 147, 163, 164, 182, 183, 185, 189, 195, 216, 226, 243, 275, 282, 284, 311, 338, 345, 361, 386, 423, 465, 533
Medawar · 46, 59, 60, 71, 128, 134, 140, 380, 513, 514
Médecine anti-âge · 35, 53, 69, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 186, 193, 344, 465, 466, 476, 514
Medvedev · 52, 297, 298, 300, 306, 414, 420, 528
Memmi · 486, 535, 538
Mérítan · 486, 535
Merlin · 1, 12, 20, 22, 23, 24, 29, 40, 174, 538
Mesquita · 93, 528
Measure · 18, 22, 25, 41, 48, 54, 58, 59, 60, 62, 65, 78, 92, 101, 102, 110, 127, 128, 131, 138, 148, 151, 153, 157, 159, 166, 173, 174, 176, 179, 181, 183, 192, 198, 200, 203, 204, 209, 211, 212, 215, 217, 218, 219, 220, 222, 225, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 237, 242, 243, 244, 253, 262, 265, 266, 268, 274, 275, 280, 281, 286, 287, 288, 298, 299, 305, 310, 312, 313, 315, 319, 322, 331, 333, 334, 335, 343, 346, 347, 350, 351, 355, 361, 363, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 377, 392, 394, 396, 397, 401, 406, 418, 419, 423, 426, 427, 431, 435, 446, 447, 451, 452, 456, 468, 474, 476, 477, 479, 489, 491, 492, 495, 499, 500, 509, 519, 520, 521, 523
Métaphore · 64, 151, 165, 258, 261, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 274, 280, 287, 293, 322, 331, 334, 387, 400, 431, 434
Metchnikoff · 41, 42, 102, 168, 282, 431, 436, 437
Méthylation · 76, 100, 223, 224, 225, 226, 227, 237, 239, 240, 243, 444, 495
Meyerson · 254, 539
Microbiote intestinal · 95, 98, 99, 101, 102, 180, 429, 431, 440, 442, 495
Mildvan · 300
Milholland · 79, 80, 81, 291, 301, 303, 304, 305, 306, 308, 309, 524, 528
Milieu · 40, 42, 69, 105, 127, 144, 158, 180, 181, 203, 241, 243, 276, 277, 294, 313, 315, 317, 318, 321, 322, 323, 325, 326, 327, 328, 329, 346, 347, 348, 349, 350, 355, 363, 381, 384, 438, 460, 494, 533, 535
Miquel · 20, 539
Mitnitski · 350, 351, 366, 367, 371, 525, 528
Mitochondrie · 90, 97
Monteils-Laeng · 433, 535
Morange · 25, 45, 46, 60, 113, 128, 380, 414, 534, 539, 540

Morris · 72, 74, 77, 528
Moskalev · 73, 74, 77, 290, 500, 528
Mukherjee · 168
Münch · 445, 528
Munné-Bosch · 455, 528

N

Naturalisme · 490, 491, 517
Nava · 319, 528
Neilson · 475, 476, 477, 478, 479, 483, 485, 490, 535
Nelson · 163, 164, 196, 197, 389, 455, 528
Némoz-Bertholet · 193, 528
Nietzsche · 169, 396, 520, 521, 537, 539
Noiret · 177, 424, 528
Normativité · 208, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 420
Norme · 132, 133, 152, 154, 187, 208, 325, 330, 459, 460, 479, 487, 502
Notion pivot · 288, 297, 309, 310, 312, 331, 332, 334, 340, 346, 359, 370, 374, 375, 376, 385, 399, 400, 404
Nutrition · 18, 284, 337, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 485

O

Oberli · 35, 529
Oken · 40
Olshansky · 79, 121, 124, 126, 134, 508, 529
Orgel · 300, 301, 302, 303, 304, 529

P

Paracelse · 41, 168, 282
Parks · 371, 529
Partridge · 89, 96, 103, 144, 157, 204, 205, 278, 289, 292, 380, 386, 387, 388, 391, 393, 398, 449, 454, 495, 509, 525, 527, 529
Passé · 55, 75, 181, 202, 203, 204, 207, 209, 244, 287, 439, 501, 514, 520
Pathologisation · 33, 58, 143, 146, 149, 151, 154, 155, 165, 166, 247, 449, 456, 515
Péquignot · 25, 28, 178, 179, 181, 191, 202, 203, 204, 324, 539
Pérez · 93, 529
Peterson · 480, 481, 535
Pfeifer · 469, 535
Pifferi · 432, 529
Pinto · 205, 206, 213, 215, 529
Platon · 433, 535, 539
Pléiotropie antagoniste · 46, 48, 60, 94, 381, 383, 384, 385, 386, 392, 399
Politique · 3, 14, 15, 17, 18, 23, 26, 29, 32, 123, 132, 139, 145, 192, 193, 252, 332, 410, 411, 470, 471, 472, 475, 477, 481, 482, 483, 486, 493, 495, 504, 511, 517, 532, 533, 534, 536, 542
Ponci · 20, 539
Powell · 349, 529
Pradeu · 416, 535
Prévention · 78, 146, 147, 195, 204, 205, 206, 207, 209, 216, 234, 343, 346, 351, 354, 359, 361, 363, 364, 365, 374, 449, 450, 456, 503, 504, 505, 507, 508
Programme · 30, 43, 45, 46, 49, 65, 70, 110, 112, 113, 166, 173, 185, 267, 294, 315, 395, 542

Protéome · 172, 173, 202, 228, 230, 231, 237, 241, 242, 243, 384, 386, 497, 503, 504
 Pueyo · 276, 277, 535

R

Raina · 143, 145, 153, 181, 457, 459, 463, 524
 Rakshit · 445, 529
 Read · 458, 529
 Redondance · 65, 66, 298, 302, 303, 304
 Réinvestissement · 30, 34, 57, 102, 165, 283, 410, 429, 430, 440, 441, 468, 517
 Renault · 362, 535
 Réparation · 47, 48, 63, 65, 67, 74, 86, 87, 137, 159, 160, 219, 291, 298, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 329, 384, 386, 400
 Reproduction · 44, 46, 47, 48, 61, 70, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 94, 111, 138, 289, 290, 298, 310, 319, 377, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 390, 391, 392, 393, 400, 431, 434, 446, 453, 455, 494, 500, 514, 523, 524, 530
 Rera · 11, 26, 33, 52, 67, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 141, 147, 201, 202, 204, 214, 215, 235, 242, 375, 466, 505, 510, 514, 529, 530, 533, 540
 Résilience · 349, 352, 353
 Resweber · 15, 535
 Reynolds · 25, 28, 33, 43, 154, 165, 196, 250, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 271, 273, 274, 309, 331, 428, 515, 516, 535, 539
 Ris · 35, 529
 Risque · 110, 144, 158, 159, 160, 164, 165, 168, 179, 187, 194, 196, 205, 206, 207, 212, 213, 214, 215, 217, 234, 254, 301, 302, 308, 352, 354, 358, 363, 375, 395, 462, 464, 479, 490
 Robert · 20, 36, 120, 122, 157, 261, 277, 470, 478, 501, 504, 537, 539
 Roberts · 448, 529
 Robinson · 84, 529
 Rockwood · 348, 350, 366, 367, 369, 371, 451, 524, 526, 528, 529, 530, 531
 Roth · 519, 539
 Rowe · 211, 466, 478, 530
 Rozing · 80, 81, 530
 Rozotte · 276, 535
 Ruphy · 426, 535

S

Sang · 17, 57, 95, 101, 212, 214, 228, 229, 232, 295, 442
 Schrödinger · 61, 437, 539
 Score · 231, 232, 233, 234, 237
 Sebastiani · 75, 530
 Seibenhener · 179, 530
 Seuil · 13, 97, 99, 200, 202, 301, 349, 361, 389
 Sinclair · 66, 67, 68, 421, 452, 523
 Singh · 71, 74, 75, 76, 77, 80, 494, 496, 497, 500, 530
 Smuts · 175, 539
 Souris · 47, 73, 79, 93, 96, 135, 171, 179, 209, 222, 230, 237, 245, 347, 351, 367, 368, 370, 371, 372, 373, 375, 385, 445, 446, 448, 453, 454, 464
 Stancati · 27, 33, 535
 Star · 33, 268, 270, 535
 Statistique · 14, 80, 85, 152, 207, 214, 233, 239, 328, 394

Stindl · 220, 530
 Strehler · 300, 530
 Style de pensée · 3, 22, 25, 27, 28, 29, 32, 55, 56, 57, 58, 143, 145, 146, 149, 247, 269, 275, 313, 324, 331, 342, 513, 515, 516
 Style de raisonnement scientifique · 57, 426
 Szilard · 300, 301, 302, 303, 304, 530

T

Téломérase · 164, 239, 240, 282, 443, 444
 Temporalité · 14, 33, 143, 198, 199, 200, 204, 209, 211, 244, 245, 247, 328, 343, 375, 461, 469, 474, 475, 500, 503, 504, 505, 515, 543
 Terrien · 177, 323, 530
 Theou · 367, 530
 Thiel · 484, 485, 535
 Thondamal · 85, 530
 Trade-off · 33, 35, 36, 47, 61, 82, 83, 84, 85, 87, 91, 92, 94, 137, 138, 163, 274, 289, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 407, 427, 431, 440, 443, 461, 515, 526, 527, 529, 530, 531
 Travers · 82, 84, 88, 530
 Treviranus · 40
 Tricoire · 11, 26, 33, 67, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 141, 201, 202, 242, 250, 282, 283, 284, 289, 290, 333, 446, 448, 466, 505, 510, 514, 530, 540
 Trifunovic · 93, 530
 Trivalle · 351, 535
 Trojahn · 336, 337, 343, 530

U

Usure · 33, 63, 64, 247, 248, 250, 253, 260, 261, 266, 273, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 311, 331, 377, 400, 401, 404, 430, 433, 435, 459, 460, 464, 501, 515, 535

V

Van Raamsdonk · 93, 530
 Van Remmen · 93, 170, 530
 Vermulst · 93, 531
 Vieillesse réussie · 73, 211, 359, 451, 477, 478, 479, 480, 481, 482
 Vijn · 53, 79, 80, 81, 135, 136, 138, 146, 162, 205, 291, 301, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 332, 338, 339, 340, 341, 344, 345, 418, 448, 449, 452, 463, 524, 528, 531
 Vincent · 14, 184, 185, 486, 487, 535
 von Kondratowitz · 19, 486, 535
 Vulliamy · 220, 531

W

Wagner · 239, 531
 Weismann · 43, 61, 64, 70, 71, 279, 455
 White · 305, 307, 308, 332, 531

Whitehead · 175, 348, 350, 355, 362, 363, 365, 368, 371,
373, 374, 531
Wild · 180, 536
Williams · 43, 46, 47, 48, 59, 60, 71, 380, 382, 383, 384,
399, 513, 514
Wilmoth · 79, 531

Y

Yaswen · 144, 158, 159, 160, 164, 450, 523

Yockey · 297, 299
Yorke · 371, 531
Young · 369, 376, 381, 387, 392, 443, 524, 531

Z

Zhang · 91, 93, 171, 186, 377, 414, 421, 424, 526, 531

LISTE DES ÉLÉMENTS SOUS DROITS

Liste de **tous les éléments retirés** de la version complète de la thèse
faute d'en détenir les droits

Illustrations, figures, images...

| Légende de l'image | N° de l'image | Page(s) dans la thèse |
|--|---------------|-----------------------|
| Figure 4 – À gauche, les « hallmarks of cancer » de Hanahan et Weinberg (2000) ; à droite les neuf « hallmarks of aging » de Carlos López-Otín et al. (2013) | Figure 4 | Page 161 |