

Construire le concept d'âge bio-social : une approche épistémologique de la biologie du vieillissement.

Tandis que la mesure de l'âge chronologique est évidente, la caractérisation d'un *âge spécifiquement biologique* est loin d'aller de soi, le vieillissement semblant affecter différenciellement les individus humains. Le présent projet propose une *réflexion épistémologique* sur la *mesure de l'âge biologique*, qui s'inscrit dans les travaux de biologie du vieillissement menés dans le laboratoire d'Eric Bapteste et les analyses philosophiques de Philippe Huneman. Les problèmes rencontrés semblent en effet de nature épistémologique comme scientifique.

On conçoit des horloges du vieillissement, comme celle fondée sur une théorie des marques épigénétiques¹. Mais d'autres horloges existent, qui mesurent autrement la sénescence, qu'elles soient protéomiques², métabolomiques³, transcriptomiques⁴, telles que celles en ce moment développées dans le laboratoire Bapteste dans le prolongement de récents travaux⁵, ou depuis les travaux fondateurs de Blackburn, axée sur la longueur des télomères⁶. Néanmoins ces horloges ne convergent pas vers la détermination d'un âge biologique. De manière générale ces horloges font écho à la notion de *Hallmarks of Aging*⁷ qui, inspiré par un article séminal sur les caractéristiques du cancer⁸, regroupe les signes identifiés comme étant des dénominateurs communs de la sénescence. Néanmoins, ces *hallmarks* (e.g. le raccourcissement des télomères ou l'accumulation de dommages dans l'ADN), sont surtout de signes de vieillissement plutôt que des causes mêmes du vieillissement⁹. C'est pourquoi rien ne garantit que chacun de ces hallmarks offrirait une mesure robuste du vieillissement, puisque les corrélations comme telles ne garantissent pas un pouvoir prédictif.

De plus, les explications biologiques sont de deux ordres, prochaines et ultimes ; pour le vieillissement, ces dernières renvoient à *l'évolution*, et s'appuient classiquement sur la théorie de l'accumulation de mutations délétères¹⁰ ou la théorie de l'antagonisme pléiotropique¹¹, se disputant alors le *rôle joué par la sélection naturelle* dans la sénescence (rôle nul, ou *by-product* de la sélection). Axée sur la notion de *trade-off* comme la seconde, la théorie du Soma Disposable¹² est aussi répandue. Dans le cadre de la Théorie Synthétique de l'Evolution, du point de vue causal les théories du vieillissement sont clivées sur l'hypothèse d'un *programme de vieillissement*, soit l'alternative entre *nature quasi-programmée* du vieillissement et *nature seulement stochastique*, conforme à l'accumulation de mutations délétères. Ceci questionne la possibilité d'aboutir à une *explication unifiée et cohérente* du vieillissement. Quoique la majorité des évolutionnistes soutienne une vision stochastique, les théories du quasi-programme¹³ – soit l'idée d'un programme de développement finissant par tourner 'à vide' et donc délétère - vieillir l'organisme - sont aussi défendues. Du fait de l'absence de test décisif, et aussi du fréquent recouvrement entre les expériences qui corroborent l'une ou l'autre famille de théories, il faudrait alors souscrire à un *'pluralisme explicatif'*¹⁴ quant aux théories du vieillissement. Ancrer la mesure du vieillissement dans une compréhension causale de celui-ci semble donc encore hors d'atteinte.

D'autant que ce pluralisme explicatif se prolonge aujourd'hui par un *doute sur l'existence même d'un unique phénomène* objectif, qui serait recoupé sous le terme de "vieillessement", doute récemment formulé par un groupe significatif d'experts en biologie de l'âge¹⁵. Cette absence de certitude relative à la cohérence de la notion de vieillissement justifie un scepticisme quant à l'unicité de l'existence ontologique de "la sénescence". Les seules caractéristiques de mesures bio-moléculaires et bio-cellulaires ne semblent pas être par elles-mêmes satisfaisantes pour mesurer l'âge, de même que leur nature corrélative pose fondamentalement problème¹⁶. **Il se pourrait que les mesures de l'âge ne convergent pas car il n'existe pas une seule chose à mesurer.** En ce point, la question théorique de la mesure de l'âge biologique débouche donc sur une interrogation épistémologique concernant (a) la *légitimation des inférences causales* dans les champs impliqués dans l'étude du vieillissement (ici l'évolution, la biologie

¹ Horvath, Steve, DNA Methylation Age of Human Tissues and Cell Types, *Genome Biology*, 2013.

² Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, Moore AZ, Gonzalez-Freire M, Aon MA, Candia J, Zhang P, Cheung F, Fantoni G; CHI consortium; Semba RD, Ferrucci L. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell*. 2018 Oct;17(5):e12799

³ Yu Z, Zhai G, Singmann P, He Y, Xu T, Prehn C, Römisch-Margl W, Lattka E, Gieger C, Soranzo N, Heinrich J, Standl M, Thiering E, Mittelstraß K, Wichmann HE, Peters A, Suhre K, Li Y, Adamski J, Spector TD, Illig T, Wang-Sattler R. Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell*. 2012 Dec;11(6):960-7

⁴ Peters, M., Joehanes, R., Pilling, L. et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun* 6, 8570 (2015).

⁵ Bernard G, Teulière J, Lopez P, Corel E, Lapointe FJ, Bapteste E. *Mol Biol Evol*. Aging at Evolutionary Crossroads: Longitudinal Gene Co-expression Network Analyses of Proximal and Ultimate Causes of Aging in Bats. 2022 Jan 7;39(1):msab302; Miguel V. Gomez-Raya-Vilanova, Jérôme Teulière, Sofia Medvedeva, Yuping Dai, Eduardo Corel, Philippe Lopez, François-Joseph Lapointe, Debashish Bhattacharya, Louis-Patrick Haraoui, Elodie Turc, Marc Monot, Virginija Cvirkaite-Krupovic, Eric Bapteste, Mart Krupovic. Transcriptional landscape of the archaeal cell cycle is broadly conserved in eukaryotes. *bioRxiv* 2024.11.20.624502

⁶ B en Niu, Jia-Xin Wu, Xiao-Li Huang, Shu-Feng Lei, Fei-Yan Deng, Telomere Length Is a Driving Hallmark for Aging-Related Biochemical Hallmarks: Evidence From the Shared Genetic Effect and Causal Inference, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 79, Issue 4, April 2024; Kuo CL, Pilling LC, Kuchel GA, Ferrucci L, Melzer D. Telomere length and aging-related outcomes in humans: A Mendelian randomization study in 261,000 older participants. *Aging Cell*. 2019 Dec;18(6):e13017.

⁷ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G., The Hallmarks of Aging, *Cell*, Vol.153, p.1194-1217, 2013; ⁷ López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G., The Hallmarks of Aging: An expanding universe, *Cell*, Vol.186, p.243-278, 2023.

⁸ Hanahan, Douglas, & Weinberg, Robert A., The Hallmarks of Cancer, *Cell*, Vol.100, p.57-70, 2000.

⁹ Gems, D., & de Magalhães, J. P. (2021). The hoverfly and the wasp: A critique of the hallmarks of aging as a paradigm. *Ageing Research Review*, 70, 101407.

¹⁰ Medawar, Peter, An unsolved Problem of Biology, *University College*, 1952.

¹¹ Williams, George C., Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence, *Oxford University Press*, Vol.11, 1957.

¹² Kirkwood, T. B. (1992). Comparative life spans of species: Why do species have the life spans they do? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 6(Suppl), 1191S–1195S.

¹³ Blagosklonny, M. V. (2013a). Aging is not programmed: Genetic pseudo-program is a shadow of developmental growth. *Cell Cycle*, 12(24), 3736–3742; de Magalhães, J. P., & Church, G. M. (2005). Genomes optimize reproduction: Aging as a consequence of the developmental program. *Physiology*, (20), 252–259.

¹⁴ Huneman, Philippe, *Death: Perspectives from the Philosophy of biology*, Springer, 2023.

¹⁵ Cohen, A.A., Legault, V., Füllöp, T., What if there's no such thing as "aging"?, *Mechanisms of Ageing and Development*, Vol.192, 2020.

¹⁶ Lemoine, Maël (2020). Defining aging. *Biology and Philosophy* 35 (5):1-30

moléculaire, la génétique, toutes impliquées dans la gérontologie), (b) le *pluralisme* explicatif et (c) la *référence* possiblement plurielle du terme 'vieillesse'. C'est pourquoi un.e doctorant.e formé.e en philosophie de la biologie, au contact de biologistes étudiant le vieillissement, comme c'est le cas dans ce projet, contribuerait significativement à améliorer les mesures de l'âge.

Précisément, dans ce contexte épistémiquement problématique, ce projet interdisciplinaire, cosupervisé par un biologiste (E. Bapteste) et un philosophe des sciences (P. Huneman), collaborateurs de longue date, propose pour **hypothèse de considérer les facteurs sociaux comme déterminations essentielles du processus sénescence permettant de mieux expliquer le vieillissement et d'améliorer les mesures de l'âge en inscrivant leurs théories dans une ontologie élargie.**

Ce projet s'appuie sur deux dimensions émergentes (i-ii) dans la littérature biologique sur le vieillissement, et en précisera la pertinence chez l'humain. (i) Les *structures sociales*, intégrant en filigrane une dimension environnementale, contribueraient à rendre raison de l'articulation entre les *trade-offs* (Cohen *et al.*, 2020¹⁷), et les contraintes physiologiques dans le processus de vieillissement. L'élaboration de modèles de population couplée à une approche sociologique des groupes animaux permet dans le même temps de rendre raison de certaines variations aussi bien inter-individuelles qu'inter-espèces¹⁸ relativement à la longévité et à la sénescence, en faisant précisément appel à la multiplicité des facteurs sociaux dans le cadre d'une perspective démographique¹⁹. Le cas des différents rôles sociaux chez les abeilles, dont la position dans la hiérarchie sociale explique des différences intra-individuelles d'espérances de vie²⁰, suggère que **l'explication biologique des trajectoires de vieillissement intra et inter-espèces – et donc sa mesure -doit aussi inclure une approche socio-démographique.** (ii) Récemment, Bapteste *et al.* ont proposé que des *age distorters*²¹, en particulier des microorganismes, puissent infléchir les patterns de sénescence d'une population. Cette notion exige d'intégrer au modèle du vieillissement les *écosystèmes* où évoluent les organismes – et, chez l'humain, *la nature de leurs groupes sociaux*, en cohérence avec les travaux conjoints de Bapteste et Huneman visant à intégrer davantage les explications écologiques et évolutives dans un cadre systémique²².

La biologie même incite donc à étendre les causes de l'âge – et donc la complexité de sa mesure – à l'*écosystème et au social*, c'est-à-dire chez l'humain à une dimension sociologique explicite. Les recherches scientifiques en cours dans l'équipe Bapteste sur la détection et les effets des potentiels *age-distorters* présents dans les microbiomes humains et parmi les pathogènes attaquant les humains, basées sur *l'analyse de séries temporelles de réseaux de co-expression de gènes* et de données métagénomiques, sont destinées à être appliquées à différents tissus d'un même hôte. Ces approches sont susceptibles de révéler encore davantage d'*hétérogénéité* dans la progression du vieillissement biologique à l'intérieur même d'un individu ou entre les membres d'une population d'individus exposés à différents contextes environnementaux (présence de symbiotes, de parasites, infections chroniques ou ponctuelles). La.e doctorant.e sera associé.e au design de ces analyses et l'interprétation de leur résultat, qui seront ainsi mobilisées pour développer ce projet à l'interface entre biologie et philosophie.

Cette démarche empiriquement informée conduira à considérer à nouveaux frais le vieillissement *dans le domaine médical*, en tenant compte de ce changement épistémologique, en contribuant ainsi à expliquer la trajectoire spécifique de vieillissement d'individus donnés : la place et le rôle *de l'individu dans son groupe social* entrent dans les raisons de l'hétérogénéité *biologique* de la longévité et de la sénescence des individus. Cette perspective permettra de préciser l'attention portée aux parcours de vie singuliers en apportant une caractérisation de la dimension diachronique et sociale des histoires individuelles de vie : il s'agirait de faire apparaître des trajectoires de vieillissement *plurielles*, donc de déterminer ce qui fait de l'individu un individu vieillissant, et d'articuler à cette détermination les diverses métriques du vieillissement. Le *concept d'âge "bio-social"* sera l'aboutissement de la prise en compte du rôle joué par les composantes sociales dans l'inégalité des parcours de vie individuels, et fournira, dans une perspective médicale, une manière *robuste d'évaluer la trajectoire d'un vieillissement sain*, comme de définir un vieillissement pathologique. Si cette distinction suppose que « la sénescence » ne soit ni identique à l'ensemble des maladies auxquelles elle est parfois corrélée, ni une maladie en elle-même, elle permet d'expliquer, par le truchement d'un âge global multidimensionnel, les vieillissements particuliers des individus, formant alors un outil nouveau pour contribuer à évaluer et à maintenir au mieux l'autonomie des personnes. Ce cadre théorique entend contribuer à la détermination des conditions favorisant la résilience des sujets vieillissant, et ce faisant à une meilleure prise en charge de leurs vulnérabilités et de leurs éventuelles fragilités détectées dans un cadre médical. Intégré.e dans le laboratoire Bapteste, connecté.e à l'IHPST (Huneman, Paris I Sorbonne), le doctorant.e philosophe rédigera une thèse donnant lieu à *articles coécrits et publiés dans des revues de biologie et de philosophie des sciences.*

¹⁷ Cohen, A.A., Coste, C., Li, X., Bourg, S., Pavard, S., Are trade-offs really the key drivers of ageing and life span ?, *Functional Ecology*, 2020.

¹⁸ Bapteste E, Huneman P, Keller L, Teulière J, Lopez P, Teeling EC, Lindner AB, Baudisch A, Ludington WB, Franceschi C. Expanding evolutionary theories of ageing to better account for symbioses and interactions throughout the Web of Life. *Ageing Res Rev.* 2023 Aug;89:101982.

¹⁹ Vaupel, James W., Biodemography of human ageing, *Nature*, 2010.

²⁰ Lucas, E.R., Keller, L., The co-evolution of longevity and social life, *British Ecological Society*, Vol. 34, 2020.

²¹ . Teulière J, Bernard C, Bonnefous H, Martens J, Lopez P, Bapteste E. Mol Biol Evol. Interactomics: Dozens of Viruses, Co-evolving With Humans, Including the Influenza A Virus, may Actively Distort Human Aging. 2023 Feb 3;40(2) Teulière J, Bernard C, Bapteste E. Interspecific interactions that affect ageing: Age-distorters manipulate host ageing to their own evolutionary benefits. *Ageing Res Rev.* 2021 Sep;70:101375.

²² Bapteste E, Gérard P, Larose C, Blouin M, Not F, Campos L, Aidan G, Seloche MA, Adénis MS, Bouchard F, Dutreuil S, Corel E, Vigliotti C, Huneman P, Lapointe FJ, Lopez P. Biology (Basel). The Epistemic Revolution Induced by Microbiome Studies: An Interdisciplinary View. 2021 Jul 12;10(7):651. Bapteste E, Huneman P. BMC Biol. Towards a Dynamic Interaction Network of Life to unify and expand the evolutionary theory. 2018 May 29;16(1):56