

## Vieillesse et longévité : données récentes

### Ageing and longevity: recent data

F. Bauduer

Reçu le 16 avril 2010 ; accepté le 10 février 2011  
© Société d'anthropologie de Paris et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Le vieillissement et la longévité constituent des thématiques d'actualité pour nos sociétés du XXI<sup>e</sup> siècle. Il est établi que la longévité est la résultante de l'action conjuguée des gènes, de l'environnement et de la chance. Les avancées récentes effectuées concernant les facteurs constitutionnels ou environnementaux affectant la longévité et les mécanismes du vieillissement sont brièvement passées en revue ici. Les centenaires, qui sont capables d'échapper aux grandes pathologies létales que sont les cancers et les maladies cardiovasculaires, apparaissent à cet égard comme des modèles d'étude particulièrement intéressants. Compte tenu de l'accroissement très important de la durée de vie observé sur les dernières décennies dans les pays riches, la question de l'évolution future de la longévité humaine représente un problème très controversé. *Pour citer cette revue : Bull. Mém. Soc. Anthropol. Paris 23 (2011).*

**Mots clés** Vieillesse · Longévité · Centenaires

**Abstract** Ageing and longevity are crucial issues for today's societies. Longevity results from the combined effects of genes, the environment and chance. This article briefly reviews recent advances concerning the intrinsic or environmental factors that affect longevity and the physiopathology of ageing. Centenarians, who are spared by the main killer diseases (cancer and cardiovascular diseases), offer interesting models for research on these points. Given the marked increase in life expectancy observed in the most affluent countries in recent decades, the evolution of human longevity has

become a highly controversial issue. *To cite this journal: Bull. Mém. Soc. Anthropol. Paris 23 (2011).*

**Keywords** Ageing · Longevity · Centenarians

### Vieillesse et longévité : une thématique d'actualité

Le vieillissement constitue un problème croissant de santé publique et un passionnant sujet de recherche pour les anthropologues. Sur le plan biologique, il se définit comme un processus multifactoriel conduisant à une réduction progressive des capacités fonctionnelles des organes et des tissus et traduisant l'ultime étape du cycle vital [1]. Il entraîne ainsi des modifications morphologiques, physiologiques et comportementales. Pour certains, ce processus peut être assimilé à un phénomène adaptatif [2–4]. Il connaît une large variabilité interindividuelle, ainsi, l'âge chronologique ne reflète pas forcément les modifications biologiques attendues (constituant l'âge dit « physiologique »).

Au niveau de la société, l'atteinte d'un certain palier d'âge se traduit par l'arrêt de l'activité professionnelle, c'est la retraite. L'augmentation du pourcentage des personnes âgées induit un impact social considérable à différents niveaux : pyramide des âges (*papy boom*), retraite et pensions, dépendance, institutions, santé publique (maladie d'Alzheimer, ostéoporose, etc.).

L'aspect qualitatif du vieillissement doit également être envisagé comme le souligne un slogan émis par l'OMS en 1986 : « ajouter des années à la vie mais aussi de la vie aux années », ce qui a pu être traduit par « vieillissement réussi » [5]. La longévité humaine peut être qualifiée de « phénotype complexe », car liée à de multiples déterminants. Elle est la résultante de l'action de plusieurs facteurs : un capital génétique favorable plus un contexte environnemental propice auxquels il faut ajouter la chance de ne pas connaître d'accidents létaux [6] (parmi les causes de « morts violentes » celles liées à la circulation routière représentent actuellement

---

F. Bauduer (✉)  
Unité d'anthropologie biologique,  
laboratoire de génétique humaine,  
université Victor Segalen–Bordeaux-II,  
F-33076 Bordeaux cedex, France  
e-mail : bauduer.frederic@neuf.fr

---

Ce travail a été présenté en partie lors de la 1825<sup>e</sup> Réunion de la Société d'anthropologie de Paris, Bruxelles, 27–30 janvier 2010.

une cause non négligeable de mortalité prématurée). Le vieillissement et la durée de la vie sont des paramètres très variables à travers le monde. Cet article se propose de faire le point sans prétention d'exhaustivité sur les nouvelles connaissances amassées sur cette thématique durant la première décennie du XXI<sup>e</sup> siècle en mettant l'accent sur les points présentant un intérêt en anthropologie biologique.

## Évolution chronologique et variation géographique de la longévité humaine

Les grandes causes de mortalité ont évolué au fil des grandes périodes de l'humanité et sont schématiquement présentées sur le Tableau 1. Diverses estimations quant à la longévité des êtres humains ayant vécu durant les périodes préhistoriques ont été effectuées dont aucune n'est exempte de biais. Cependant, parmi plusieurs publications sur ce thème utilisant l'approche paléanthropologique, les travaux pionniers d'Ascadi et Nemeskeri publiés en 1970 [8], ceux de Necrasov (1979) basés sur l'étude de nécropoles néolithiques et de l'âge du bronze de l'Est de l'Europe [9] ou ceux d'Eshed et al. publiés en 2004 à partir de restes osseux collectés au Moyen-Orient [10] situent l'âge moyen au décès à ces périodes entre 20 et 35 ans. Aujourd'hui, l'espérance de vie à la naissance dépasse 80 ans dans la plupart des pays développés. Cette forte augmentation de la longévité de l'espèce humaine serait inhérente à l'amélioration des conditions de vie (en particulier sur le plan de l'alimentation et de l'habitat) et aux progrès de la médecine, des sciences et des technologies [11]. Elle n'est cependant réellement sensible que depuis environ 150 ans et s'est réalisée en deux temps. De la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle à la première moitié du

XX<sup>e</sup> siècle, la baisse des décès liés aux maladies infectieuses et parasitaires, à la mauvaise nutrition, à la grossesse et à la naissance a permis de faire chuter très significativement la mortalité infantile. Depuis la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle, il a été noté une réduction des décès liés aux maladies dégénératives cardiovasculaires conduisant à une chute de mortalité cette fois-ci chez les sujets âgés. Ainsi, durant ces 200 dernières années, la durée moyenne de la vie humaine a été multipliée par 2 [11]. Dans les pays industrialisés, les principales pathologies tueuses sont désormais les maladies cardiovasculaires et les cancers, mais aussi de façon indirecte les processus démentiels au premier rang desquels figure la maladie d'Alzheimer [11–13].

Au hit-parade de la géographie de la longévité, le haut du classement ne comprend que des pays dits « développés ». Selon les dernières données de l'OMS de 2006 concernant l'espérance de vie à la naissance [14], c'est le Japon qui occupe la première place (83 ans) avec ensuite un contingent de pays avec un chiffre supérieur ou égal à 80 ans parmi lesquels figurent par exemple la France et ses voisins du Sud de l'Europe, l'Italie et l'Espagne, ainsi que la Suède, le Canada ou l'Australie. À l'opposé, les derniers pays classés, chez lesquels l'espérance de vie est inférieure à 50 ans, siègent tous dans le continent africain à l'exception de l'Afghanistan. Le dernier de la liste, la Sierra Leone, affiche un chiffre de seulement 40 ans. Le niveau socio-économique joue donc un rôle majeur dans la longévité des habitants du globe. Outre l'accroissement de la vie sur le plan quantitatif, il est également fondamental de considérer le vieillissement sur le plan qualitatif. Cela a donné naissance à la notion de vieillissement réussi (*successful aging*) [5]. Dans ce cadre, une étude aux États-Unis menée chez des sujets de plus de 65 ans a montré que la prévalence du handicap est passée de 26,2 à 19,7 % de 1982 à 1999 [15].

**Tableau 1** Les transitions épidémiologiques dans l'histoire de l'humanité d'après le scénario proposé par Horiuchi (1999) [7] / *Epidemiological transitions in human history according to Horiuchi's scenario (1999) [7]*

Sociétés	Causes principales des décès
Chasseurs–cueilleurs (paléolithique)	Traumatismes
Agriculteurs (néolithique)	Maladies infectieuses
Industrialisation (XIX–XX <sup>e</sup> siècles)	Maladies cardiovasculaires
Technologies avancées (XX–XXI <sup>e</sup> siècles)	Cancers
Futur	Maladies de la sénescence

NB : ce modèle ne s'applique qu'aux pays dits « développés », car dans les autres zones du monde les maladies infectieuses demeurent la cause majeure des décès.

## Processus biologiques à l'origine du vieillissement

Les processus biologiques à l'origine du vieillissement agissent à différents niveaux qui interfèrent les uns avec les autres [1].

### À l'échelle de la cellule

Les cellules somatiques n'ont pas une capacité de réplication infinie. Avec le temps, des effets délétères s'opèrent dans le noyau : accumulation d'altérations de l'ADN suite au déficit des capacités de réparation, modification de certaines zones du génome (en particulier phénomène de raccourcissement des télomères qui constitue peut-être une sorte d'horloge biologique interne), et dans le cytoplasme : altération des protéines, accumulation de produits de glycosylation et de

radicaux libres [16]. Les radicaux libres qui correspondent à des dérivés réactifs de l'oxygène (superoxydes) produits par le métabolisme cellulaire se situent au cœur de la pathogénèse du cancer ou de l'athérome [17]. Il existe une relation inverse entre la production de superoxydes et la longévité chez les insectes et les mammifères [18]. Cette production peut être limitée par une série de dérivés antioxydants présents dans l'organisme de façon variable selon les individus ou apportée par exemple par certains aliments (flavonoïdes). Si la production de radicaux libres dépasse les capacités antioxydantes, cela débouche sur le stress oxydatif (altération de l'ADN, des protéines et des lipides). Le phénomène de glycation des protéines (réactions chimiques entre certains sucres et radicaux -NH des acides aminés) constitue également un substratum biologique du vieillissement [16].

### Au niveau des organes

La sénescence se traduit par l'arrêt plus ou moins brusque de certaines capacités (synthèse des hormones sexuelles par l'ovaire et ovulation = ménopause, sécrétion de la déhydroépiandrostérone [DHEA]...) ou le plus souvent par une involution progressive morphologique et physiologique (diminution du nombre des cellules musculaires squelettiques et cardiaques, perte neuronale au niveau du cerveau, diminution de l'efficacité du système immunitaire...). Ces constatations ont conduit à l'élaboration de deux théories différentes (mais complémentaires) du vieillissement : la théorie neuroendocrine [19] et la théorie immunologique [20].

### Au niveau de l'individu

Le vieillissement induit des modifications de la composition corporelle : perte du capital musculaire (sarcopénie), osseux (ostéoporose), hydrique et par contre progression de la masse graisseuse, réduction des capacités d'adaptation (force, vitesse de déplacement, fonctions supérieures, température, sens) et vulnérabilité accrue à certaines pathologies (cancers, infections) par affaiblissement du système immunitaire [1]. L'impact de l'ostéoporose est largement variable en fonction du sexe (très important chez la femme en période ménopausique), du capital osseux initial, de l'activité physique, de l'alimentation...

## Génétique et longévité

### Sexe et longévité

Les femmes ont une longévité supérieure à celle des hommes (en moyenne de l'ordre de cinq ans actuellement). Cette différence est maximale dans les zones à forte longévité [21]. Les facteurs biologiques constituent une explication partielle

à ce phénomène. Le taux de mortalité des hommes est systématiquement supérieur à celui des femmes à tous les âges de la vie. Cela n'a pas toujours été vrai. Par exemple, le passage au néolithique semble s'être traduit par une inversion du ratio de mortalité des individus adultes entre hommes et femmes, ces dernières ayant souffert d'une surmortalité que l'on met sur le compte de grossesses plus précoces et plus nombreuses [10]. Bien que les femmes soient plus « robustes », elles souffrent paradoxalement de plus d'affections physiques. Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer cette différence de longévité entre les sexes : immunité féminine plus active, action protectrice des estrogènes, effets compensateurs en liaison avec le deuxième chromosome X, activité plus réduite de la cascade métabolique impliquant l'hormone de croissance (GH) et l'*insulin-like growth factor 1*, influence du stress oxydatif sur le vieillissement et l'apparition de pathologies [22], incidence plus marquée des morts violentes chez les hommes [4,10].

### Héritabilité de la durée de vie

L'héritabilité de la longévité a été estimée entre 25 et 50 % dans un certain nombre de publications portant sur la mesure de la survie différentielle de paires de jumeaux qui représente une des approches possibles [23–26]. Parmi ces publications, on relève une large enquête portant sur 2 872 paires de jumeaux danois nés entre 1870 et 1900 [23]. Chez les longs survivants (au-delà de 90 ou 100 ans), la base génétique semble encore plus forte [27]. À l'inverse, la *progéria* ou syndrome de « vieillissement accéléré » est associée à des altérations génétiques particulières [28]. L'héritabilité de la longévité peut également être explorée par une approche généalogique. Bocquet-Appel et Jakobi ont publié, il y a 20 ans, une étude portant sur trois générations de familles intéressantes des individus d'un village pyrénéen nés entre 1686 et 1899. Par rapport au modèle des jumeaux (qui ne doit pas être considéré comme le « gold standard »), la transmissibilité de la longévité semble ici beaucoup plus faible, bien que ce paramètre augmente avec l'avancée en âge des individus en raison de la diminution de la pression sélective [29]. Ainsi, « le poids » de l'hérédité est peut-être largement surestimé et certains pensent que le partage des mêmes conditions de vie en particulier à l'intérieur du cercle familial est un élément qui surpasse de loin l'héritage de caractères génétiques [30].

### De la levure à l'homme

La quête des gènes de la longévité humaine a longtemps été une entreprise incertaine et décevante, les candidats potentiels n'étant pas confirmés dans plusieurs populations d'étude. À l'opposé, nous disposons de données génétiques robustes sur le vieillissement dans un certain nombre de

modèles comme la levure, un nématode (*Caenorhabditis elegans*), la mouche (*Drosophila melanogaster*) ou la souris [31]. Les gènes impliqués dans la voie du signal de l'insuline, ses récepteurs et son facteur de croissance (IGF-1) semblent jouer un rôle capital [17,32]. Chez *C. elegans*, le facteur de transcription DAF-16 augmente la longévité en inhibant la voie de signalisation insuline/IGF-1 en situation de réduction alimentaire [33]. Cet effet positif de la réduction d'apport calorique sur la survie est un élément important à considérer chez différents types d'êtres vivants [34–36]. Chez la souris, l'inactivation d'un récepteur de l'insuline spécifique des graisses confère une protection contre l'obésité et une longévité accrue [37]. Des homologues de DAF-16 ont été décrits chez différentes espèces animales où ils interfèrent aussi sur le phénomène de vieillissement et de longévité (chez la drosophile par exemple) [38]. Trois groupes de gènes ont été incriminés pour l'heure dans les mécanismes de la longévité humaine. Le variant du gène *CETP* (HDL) a été associé à une prévalence faible d'HTA, de pathologies cardiovasculaires [39] et de troubles cognitifs [40]. Dans cette dernière étude [40] effectuée sur un échantillon de sujets ashkénazes, l'effet favorable n'était significatif que pour les homozygotes vis-à-vis du polymorphisme I405V. L'apolipoprotéine E (apo-E), au travers de ses trois principaux allèles ( $\epsilon$  2, 3 et 4), est l'un des polymorphismes les plus étudiés chez l'être humain. L'allèle  $\epsilon$  4, minoritairement exprimé dans toutes les populations humaines, est considéré comme le type ancestral au sein du genre *Homo*. L'allèle  $\epsilon$  3, uniquement observé chez *Homo sapiens*, est apparu il y a environ 220 000 ans [41]. La distribution relative de ces trois allèles varie selon les populations [42], et la fréquence de  $\epsilon$  4 diminue avec l'âge [43]. L'homozygotie  $\epsilon$  3/ $\epsilon$  3 constitue de loin le génotype le plus fréquent suivi de  $\epsilon$  4/ $\epsilon$  3 [42]. Des associations entre l'expression d'apo-E4 et la survenue de la maladie d'Alzheimer (risque multiplié par plus de 10 chez les homozygotes), de pathologies coronariennes et de la maladie de Parkinson ont été mises en évidence [11,42,44]. L'apo-E4 intervient dans le métabolisme du cholestérol en majorant son taux global ainsi que celui de sa fraction de faible densité (LDL) [42]. Cette vision génétique trop simpliste est mise à mal par une étude portant sur plus de 1 700 individus génotypés pour ce polymorphisme. Ainsi, les effets semblent différer selon le sexe (par exemple, l'allèle  $\epsilon$  2 protège vis-à-vis des coronaropathies chez les hommes mais pas chez les femmes). L'allèle  $\epsilon$  2 est associé à un score plus bas dans les tests d'évaluation du niveau d'activités quotidiennes chez les hommes. Les porteurs du génotype  $\epsilon$  2/ $\epsilon$  3 ont un risque de dégradation de ces capacités trois fois supérieur aux autres génotypes et quatre fois supérieur par rapport au génotype  $\epsilon$  3/ $\epsilon$  3 [45]. Dans cette cohorte américaine, les polymorphismes de l'apo-E n'avaient aucun impact sur la survie mais plutôt sur le risque de « fragilisation » du sujet âgé. Les femmes ayant le géno-

type  $\epsilon$  4/ $\epsilon$  4 avaient un risque divisé par 5 de dégradation de leur capacité dans les activités quotidiennes [46]. Enfin, l'homologue humain de DAF-16 a été mis en évidence et correspond à des gènes de la famille FOXO. L'allèle FOXO 3A paraît associé à la longévité humaine de façon pléiotrope, ce qui se traduit sur les cohortes d'étude par une diminution de prévalence du cancer et des maladies cardiovasculaires, une meilleure autoévaluation de la santé et une préservation prolongée des fonctions physiques et cognitives [47].

### Rôle de l'ADN mitochondrial (ADNmt)

Le génome mitochondrial a été abondamment utilisé par les généticiens des populations pour reconstituer l'histoire des lignées féminines depuis le travail princeps de Cann et al. en 1987 [48]. Par ailleurs, certains polymorphismes paraissent interférer avec la longévité. Ainsi, la substitution C/T 150 a été retrouvée de façon fréquente chez les jumeaux âgés et pourrait conférer un avantage pour la survie [49]. L'implication de l'ADNmt a également été évoquée chez les nonagénaires et centenaires de Finlande et du Japon [50]. Certaines régions de l'ADNmt interagissent avec des gènes nucléaires tels les allèles  $\epsilon$  2, 3 et 4 de l'Apo-E (cf. supra) qui jouent eux-mêmes un rôle dans la longévité et les maladies du cerveau [51]. Certains gènes de l'ADNmt ont un impact sur la production de composés pro-inflammatoires comme les radicaux libres et certaines cytokines [52]. Ces composés, comme nous allons le voir, sont maintenant fortement impliqués dans la genèse du vieillissement.

### Screening à l'échelle du génome entier de polymorphismes nucléotidiques (SNPs) associés à la longévité humaine

Cette approche, disponible tout récemment suite aux progrès des techniques de laboratoire, permet d'établir des corrélations entre des phénotypes et des polymorphismes génétiques. Elle est capable de dépister dans le génome entier des zones impliquées dans l'expression de caractères complexes comme c'est le cas pour le vieillissement. Pour illustrer les travaux utilisant cette technologie, nous nous arrêterons sur trois études. La première, s'intéressant à la cohorte de Framingham a été choisie, car elle rassemble un très grand nombre d'individus (1 345 parents/enfants représentant 330 familles) qui ont été suivis et explorés exhaustivement sur de nombreuses années. Les traits phénotypiques suivants avaient été sélectionnés : vitesse de marche, âge à la ménopause, survie sans maladie à l'âge de 65 ans, âge biologique osseux, âge au décès. Un certain nombre de SNPs semblent associés avec un phénotype de longévité (par exemple FOXO1A vis-à-vis de l'âge au décès), mais aucune de ces associations n'a atteint un degré de significativité à

l'échelon du génome [53]. La seconde publication a montré qu'au sein d'une cohorte de sujets hollandais de plus de 85 ans, la fréquence des allèles connus pour augmenter le risque de coronaropathies, de cancer et de diabète de type 2 était la même que dans une population-témoin de sujets jeunes [54]. Pour contrebalancer une certaine déception vis-à-vis de la mise en évidence de facteurs génétiques associés à la longévité, il faut prendre connaissance d'un article récent paru dans la revue *Science*. Les auteurs y présentent un modèle comportant 150 SNPs, qui, appliqué sur plus de 1 000 centenaires et de 1 267 sujets de longévité moyenne, a permis dans 77 % des cas de différencier ces deux échantillons aux longévités différentes. De plus, 19 clusters issus de diverses combinaisons de ces SNPs étaient exprimés par 90 % de ces centenaires. Ces soi-disant « voies génétiques de la longévité » présentaient des corrélations avec la prévalence et l'âge de début de grandes pathologies telles que la démence, l'hypertension artérielle ou les affections cardiovasculaires [55].

### **Viellissement/longévité : facteurs environnementaux**

De nombreux facteurs exogènes interviennent comme l'alimentation, l'activité physique, les habitudes de vie et l'accès à la médecine, les éléments psychosociaux... On sait désormais que des agressions de survenue très précoce, dès la vie intra-utérine, sont capables d'induire ultérieurement des pathologies à l'âge adulte [56], en particulier de type cardiovasculaire, métabolique ou néoplasique. Parmi cette multitude de facteurs, on propose de s'arrêter sur certains d'entre eux qui ont suscité de nombreuses publications ces dernières années.

### **Conditions socio-économiques et médicosociales**

Partout dans le monde, l'état de santé et la longévité des individus sont corrélés au niveau de scolarisation, d'emploi et de revenus. Aux États-Unis par exemple, le taux de mortalité ajusté à l'âge augmente d'un facteur 2,4 chez les personnes scolarisées pendant moins de 12 ans par rapport à celles ayant effectué 13 ans ou plus d'études [57]. Le respect des rythmes biologiques tout au long de l'existence est probablement un élément important, car selon une étude indienne, les personnes occupant un emploi à horaires décalés (travail nocturne) semblent décéder de façon plus précoce que le reste de la population [58]. Des paramètres médicosociaux simples sont à considérer comme la taille du foyer dans lequel vit le sujet vieillissant. Le fait de ne pas vivre seul est un facteur favorable retrouvé dans plusieurs types de populations et connu depuis longtemps. Aux États-Unis [57,59] ou au Japon [60] par exemple, il a été démontré

que les sujets mariés ont une survie moyenne significativement supérieure à celle des célibataires, divorcé(e)s ou veuf(ve)s. Ce rôle positif du statut marital est confirmé dans tous les types de sociétés explorés jusqu'ici [61]. Cela est en fait le reflet de facteurs plus complexes. Par exemple, le fait de rester célibataire peut être relié à un trouble de la santé ou à un handicap qui représente le vrai déterminant d'un raccourcissement de la durée de vie. Néanmoins, les personnes qui n'ont jamais vécu en couple présentent une plus faible mortalité aux âges avancés selon les données françaises de l'Insee [62]. Dans les couples, Bocquet-Appel et Jakobi ont mis en évidence un effet dit « de cohabitation » après l'âge de 50 ans [29].

### **Habitudes alimentaires**

L'alimentation, tant sur le plan quantitatif que qualitatif, a un impact sur l'espérance de vie et la santé [63]. Des preuves expérimentales existent pour affirmer que la restriction calorique entraîne une majoration de la durée de vie au niveau des modèles animaux. Ce phénomène est probablement transposable à l'homme [34,35,64]. Des habitudes alimentaires jugées favorables ont été relevées dans certaines populations comme par exemple le fameux « régime crétois ». Il existe une corrélation entre la proportion de cholestérol et de graisses saturées dans l'alimentation et la mortalité cardiovasculaire [65]. L'exception, c'est le Sud-Ouest de la France, l'une des zones à la plus forte longévité planétaire, ce qui a fait naître le concept de *French paradox* [66]. En effet, les données épidémiologiques ont montré que malgré cette caractéristique nutritionnelle défavorable, les populations de cette région présentaient une prévalence significativement plus faible de pathologies cardiovasculaires par rapport aux pays européens voisins [67]. Pour expliquer cela, il a été mis en avant par ailleurs un certain nombre d'éléments protecteurs à savoir : un régime diététique riche en fruits et légumes et une bonne hygiène de vie (exercice physique régulier et faible consommation de tabac) [67]. L'acide folique est une vitamine apportée par l'alimentation et qui est retrouvée exclusivement dans les légumes verts. Elle possède la capacité de diminuer les taux circulants d'homocystéine, produit du métabolisme qui altère les parois artérielles. Ainsi, dans les divers pays qui ont été étudiés, on note une relation inverse entre taux d'homocystéine/consommation de légumes verts et mortalité cardiovasculaire [68]. Les meilleurs résultats ont été relevés encore une fois dans le Sud-Ouest de la France et dans la zone japonaise d'Okinawa. La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la méthyltétrahydrofolate réductase (enzyme du métabolisme de l'acide folique) constitue un indicateur indirect des apports en acide folique au niveau des régimes alimentaires des populations humaines [69]. Une autre explication possible au *French paradox* se doit d'être évoquée.

Des études ont suggéré que la consommation régulière et modérée de vin rouge induit une baisse de la mortalité coronarienne [70]. Cet effet protecteur semble en rapport avec les polyphénols qui inhibent l'athérosclérose sur modèles expérimentaux par suppression de la synthèse d'endothéline 1 [71]. Les vins rouges les plus performants en la matière semblent être ceux issus d'un vignoble du département français du Gers devant ceux de la région de Nuoro en Sardaigne [71]. L'effet bénéfique des composants du vin rouge, en particulier du resvératrol, ne se limite pas au système cardiovasculaire mais s'étend aux pathologies inflammatoires, malignes ou neurodégénératives qui constituent elles aussi des causes majeures de mortalité [72].

### Comportements favorisant la longévité

Outre l'aspect nutritionnel que nous venons d'évoquer, divers comportements semblent favoriser non seulement la longévité mais aussi la qualité de vie aux âges avancés. Une large étude prospective, effectuée aux États-Unis sur 2 357 sujets de sexe masculin entre 1981 et 2006 et s'intéressant à la probabilité de devenir nonagénaire, a retenu comme facteurs favorables constatés « aux portes de la vieillesse » : l'absence de tabagisme, le contrôle du poids et de la tension artérielle et l'exercice physique régulier [73]. Ces éléments sont à la fois dépendants de l'implication de chaque individu et de l'environnement médicosocial du pays où il vit.

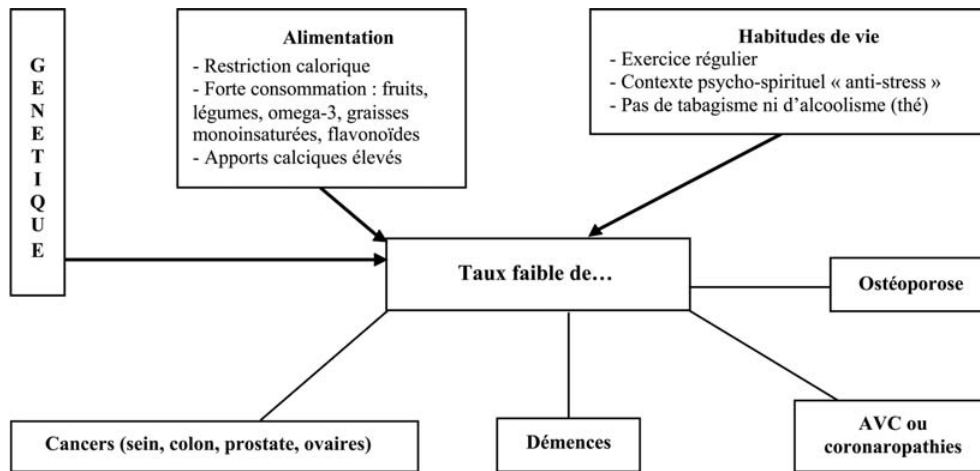
### Les centenaires : un des modèles pour accéder aux clés de la longévité ?

Buffon (fin XVIII<sup>e</sup> siècle) estimait qu'un homme bien portant et qui n'aurait subi aucun accident ni souffert d'aucune maladie pourrait survivre 100 ans et pas davantage. Le nombre de centenaires a doublé depuis 1950 dans les pays développés. Au Danemark [6], on en dénombrait 1 à 2 par million à la fin des années 1800 contre 80 par million en 1995. Ces individus semblent échapper aux grandes pathologies létales. Les centenaires sont surtout des femmes (sex-ratio à environ 1/4) mais les hommes sont généralement en meilleure forme physique et neuropsychologique [74]. Ils présentent des personnalités dites « positives » permettant d'affronter les épreuves de la vie [75]. Le nombre de centenaires présents dans une population peut être utilisé comme indicateur de longévité [76]. Dans le monde, la plus grande prévalence de centenaires a été enregistrée à Okinawa, archipel à l'extrême Sud-Ouest du Japon (58/100 000), la France arrivant en deuxième position (32/100 000) [77]. La première cohorte étudiée a été tout naturellement celle d'Okinawa (Okinawa Centenarian Study [78] lancée en 1976 et qui totalisait 3 768 sujets en 2007), puis d'autres

ont suivi en Suède, au Danemark, ou en Italie... Des travaux se sont focalisés sur certains aspects comme par exemple la nutrition [79] ou le type de personnalité [75]. L'approche génétique bénéficie depuis déjà quelques années d'un grand effet de mode. Les progrès des techniques d'exploration et la multiplicité des polymorphismes possiblement impliqués dans les mécanismes du vieillissement et de la longévité expliquent la complexité des modèles d'études (un million de variants examinés par la New England Centenarian Study avec des résultats prometteurs pour 150 d'entre eux [cf. supra] [55]). La probabilité de longévité importante est élevée chez les frères et sœurs de centenaires [26,27]. On parle également maintenant de « supercentenaires » pour qualifier les sujets atteignant 110 ans ou plus [6].

### Centenaires d'Okinawa

À Okinawa, la prévalence des centenaires semble donc la plus élevée au monde dépassant 50/100 000, alors que la moyenne internationale se situerait autour de 10/100 000 [26]. Alors que les dates de naissance fournies chez les sujets très âgés sont malheureusement souvent sujettes à caution, en particulier dans les populations sans tradition d'état civil, la fiabilité des données semble ici importante en raison d'un système particulier d'enregistrement appelé *koseki*. Il s'agit d'une sorte de livret de famille mis en place par l'État japonais depuis 1872 qui inclut la date et le lieu de naissance du chef de famille, de ses parents, de son épouse et de ses enfants ainsi que les dates de mariage (de divorce) et de décès, voire d'autres événements jugés importants par la famille. Ce document était initialement conservé par les autorités municipales du lieu de résidence. Il est réclamé pour l'obtention d'un passeport, de certains emplois ou pour l'entrée à l'école et à l'université. De plus, les données obtenues peuvent être comparées à des résultats de recensements qui sont effectués tous les cinq ans. Les seules limitations du *koseki* ont trait à la possibilité d'erreurs de recopiage ainsi qu'aux données perdues en période de guerre [80]. Okinawa constitue un véritable laboratoire à ciel ouvert de la longévité, cette population combinant à l'extrême des gènes et un environnement favorables (Fig. 1). Des études déjà anciennes avaient souligné des caractéristiques génétiques particulières au niveau du profil HLA jugé protecteur contre certaines maladies du système immunitaire [81]. Les individus vivent avec un faible apport calorique, ce qui limite la génération de radicaux libres. Cette population adopte un mode de vie optimal vis-à-vis de la longévité : exercice régulier, prise modérée d'alcool, pas de tabagisme, contrôle de la tension artérielle, attitude psychospirituelle minimisant le stress. Les gènes et les taux faibles de cholestérol et d'homocystéine sont garants de la conservation d'artères saines d'où la faible prévalence des accidents



**Fig. 1** Les centenaires d'Okinawa : la combinaison unique de caractéristiques génétiques et environnementales optimales [78] / *Okinawa's centenarians - a unique combination of optimal genetic and environmental characteristics [78]*

vasculaires cérébraux et de la pathologie coronarienne. L'association entre profil génétique, restriction calorique, forte consommation de légumes, de fruits, d'oméga-3, de graisses mono-insaturées, de flavonoïdes, faible taux de graisse corporelle et exercice régulier débouche sur une rareté des cancers hormonodépendants (sein, prostate, ovaire, côlon). Cette population vit non seulement longtemps mais elle vieillit bien. L'apport élevé de calcium par la nourriture et l'eau de boisson, la consommation importante de flavonoïdes, les taux élevés de vitamine D dus à l'exposition solaire et l'exercice régulier réduisent considérablement la survenue de l'ostéoporose. On observe un taux faible de démence chez les personnes âgées. La décroissance du taux de DHEA (« hormone anti-âge ») y est moins marquée qu'ailleurs [78]. Des données démographiques publiées en 2004 semblent relativiser la part des facteurs génétiques dans la longévité des habitants d'Okinawa et ne confirment pas la persistance dans le temps de ces résultats exceptionnels. Ces derniers sont en effet observés pour les générations nées avant ou pendant la Seconde Guerre mondiale, alors que pour les générations suivantes la courbe de mortalité rejoint celles des autres régions du Japon [82]. Il n'y a pas pour l'heure d'explication formelle à ce phénomène mais plusieurs hypothèses sont évoquées : diminution de la mortalité en bas âge réduisant l'effet de la sélection naturelle et permettant à une plus grande part d'individus « fragiles » de parvenir à l'âge adulte, modification des conditions environnementales principalement sur le plan alimentaire.

### Centenaires de Nuoro, Sardaigne

En Sardaigne, la prévalence des centenaires est de 22/100 000 [77]. La région de Nuoro située au milieu de la

côte orientale de la Sardaigne est isolée sur le plan géographique, ce qui explique l'existence de caractéristiques génétiques propres dans sa population. L'élément le plus frappant chez les centenaires de Nuoro c'est le sex-ratio très inhabituel, car proche de 1 [74]. Il n'y a pas d'explication totalement convaincante pour l'heure à ce phénomène. Un deuxième point intéressant est apporté par l'approche généalogique qui met en évidence une prévalence élevée d'individus à forte longévité au sein de certaines familles [83]. Le rôle du milieu est bien sûr également déterminant dans cette zone méditerranéenne où le profil nutritionnel est traditionnellement corrélé à une faible incidence de problèmes cardiovasculaires. Le vin de Nuoro est également, de par sa teneur, très élevé en polyphénols, une arme déterminante dans la défense contre la dégénérescence des parois artérielles par athéromatose [71]. Au total, et c'est une constatation redondante dans cet article, les parts respectives des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux restent ici à établir.

### Vieillesse vu sur un plan adaptatif

August Weiman a proposé, il y a plus d'un siècle, la théorie de la mort cellulaire programmée selon laquelle il existe une limite spécifique à chaque individu dans le nombre de divisions de ses cellules somatiques déterminée dès la phase embryonnaire. Cette théorie a été confirmée expérimentalement grâce aux techniques de culture cellulaire et dénommée limite de Hayflick. Ce même auteur pensa ensuite que le vieillissement était plutôt la résultante d'un déséquilibre dans l'utilisation des cellules somatiques au profit des cellules germinales, ce qui déboucha sur la théorie de Kirkwood. Les théories évolutionnistes actuelles proposent deux pistes

principales qui sont présentées ci-dessous. Elles ne sont pas mutuellement exclusives et ont chacune leurs propres limites [3]. Nous incluons ici en sus la théorie de l'*inflammaging* qui met en exergue le rôle de la réponse immunitaire en relation avec les stimuli infectieux [17].

### Théorie de l'accumulation de mutations

Medawar proposa dans les années 1950 que les gènes bénéfiques pour la survie à un jeune âge sont favorisés par le mécanisme de la sélection naturelle par rapport à ceux qui ont un rôle favorable plus tard dans la vie de l'individu. En effet, la contribution procréative des sujets jeunes est très largement supérieure à celle des plus âgés. La probabilité de reproduction passe de zéro à la naissance à un pic chez l'adulte jeune pour diminuer sous l'impact de deux phénomènes : l'un externe (maladies, accidents...) et l'autre interne (sénescence, cf. ci-dessus). Ainsi, la force de la sélection naturelle diminuerait avec le vieillissement de l'individu laissant la possibilité à des gènes ayant un rôle délétère sur un organisme âgé de s'exprimer (ces derniers seront d'autant plus présents que leur impact s'effectue tard dans la vie, à distance de la période reproductive) [84]. Les durées de vie seraient ainsi sous la dépendance du degré de cumul d'un certain nombre de mutations à effets délétères tardifs. L'analyse de la longévité dans les familles royales et nobles européennes, réalisée à la fin des années 1990 en étudiant la pente des droites de régression pour la dépendance de la durée de vie entre générations, a fourni des résultats compatibles avec la théorie de l'accumulation des mutations [85]. Dans le cadre de cette théorie, les mécanismes qui limitent la durée de vie ont ensuite été individualisés grâce aux avancées de la biologie cellulaire et de la génétique qui ont été évoquées plus haut : détérioration avec l'avancement en âge des processus cellulaires et métaboliques, phénomènes agissant chez l'adulte jeune (sénescence cellulaire, restriction calorique...), stimuli externes comme la réponse inflammatoire déclenchée par les agents infectieux. Ces « voies » biologiques du vieillissement sont communes comme nous l'avons vu à un grand nombre de formes vivantes [31]. La théorie de l'accumulation de mutations s'est rapidement révélée comme un modèle trop simpliste, les taux de mortalité n'augmentant pas de façon régulière après la période de maturité sexuelle avec même la mise en évidence d'un ralentissement de la mortalité aux âges avancés chez les populations de mouches [86]. Cela a conduit à l'aménagement de cette théorie en intégrant la possibilité d'un plateau de mortalité aux âges avancés et en distinguant des allèles délétères spécifiques à certaines classes d'âge ou actifs de façon continue [87]. Des simulations par l'intermédiaire de logiciels adaptés [87] ainsi que des travaux sur la drosophile [88] ont validé cette approche.

### Modèle de la pléiotropie antagoniste (ou dit du « paiement différé »)

Proposé également dans les années 1950 par Williams, il stipule que certains gènes induisent un effet bénéfique tôt dans l'existence, alors qu'ils ont effet défavorable plus tardivement. Ces gènes sont dits *pléiotropes*, car ils agissent non pas sur un seul mais sur plusieurs caractères de l'organisme. Ces effets pléiotropes peuvent avoir des répercussions diverses sur l'être vivant. Ils se sont maintenus au cours de l'évolution, car ils ont un impact positif sur la capacité de reproduction, mais à l'opposé, ils induisent des conséquences biologiques délétères au fil des années de vie [89]. La sénescence cellulaire qui limite la capacité de division est connue comme mécanisme essentiel de lutte contre la genèse des cancers. Ce processus est effectivement protecteur chez les sujets jeunes, alors qu'il devient à l'inverse néfaste plus tard en raison de l'effet stimulant des cellules sénescents sur d'autres cellules en voie de transformation maligne [90]. Les cancers sont ainsi des pathologies dont la prévalence augmente avec l'âge (ils sont retrouvés à faible fréquence par les paléopathologistes au niveau des populations anciennes chez lesquelles la longévité était relativement faible) et qui sont pour certains (prostate par exemple) favorisés par des mutations à l'origine de la surproduction d'hormones sexuelles conduisant à une amélioration des capacités de reproduction. Outre les cancers, d'autres pathologies liées à l'âge entrant dans le modèle de l'antagonisme pléiotrope peuvent être citées, comme par exemple l'athérosclérose ou la maladie d'Alzheimer [91]. Cependant, on connaît des exemples inverses où certains gènes produisent des effets délétères au début de la vie et entraînent ensuite des conséquences positives vis-à-vis de la capacité à vieillir. Ainsi, l'allèle correspondant à l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène est fortement prévalent chez les centenaires, alors qu'il augmente le risque d'infarctus du myocarde chez le jeune [92].

### Théorie de l'inflammaging

Les agents infectieux ont constitué au fil des âges une des causes majeures de mortalité et de pression sélective au sein des populations d'*Homo sapiens*, l'exemple le plus significatif étant représenté par l'agent du paludisme [93]. Alors que les formes vivantes primitives ne disposent que d'un système immunitaire rudimentaire basé sur un type cellulaire central : le macrophage (immunité innée), les animaux plus évolués possèdent en plus un réseau de cellules (les lymphocytes) qui constituent une immunité dite acquise, capable de s'adapter spécifiquement à un antigène microbien donné et de garder en mémoire cet agresseur pour mieux le combattre s'il se représente ultérieurement (mémoire immunitaire). Une des explications avancées vis-à-vis de cette complexification du



système immunitaire c'est l'énorme masse de bactéries présente dans le tube digestif qui aurait débouché sur l'apparition d'un système de défense plus diversifié et plus réactif [94]. On observe chez le patient âgé des perturbations de cette flore intestinale qui seraient à l'origine de l'état inflammatoire associé au vieillissement [95]. Ce type de réponse immunitaire met en jeu l'immunité la plus ancestrale sur le plan évolutif impliquant les macrophages. Le rôle de virus très communs comme le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) [qui engendrent souvent des infections infracliniques] a été évoqué. Ainsi, dans des études de cohorte de sujets âgés, une positivité pour l'infection à CMV faisait partie des facteurs prédictifs de morbidité et de mortalité [96]. On peut schématiquement opposer deux grandes catégories d'individus vis-à-vis de leur réponse aux stress infectieux : les forts répondeurs en médiateurs (cytokines) de l'inflammation qui ont une réponse immédiate performante à l'infection mais chez lesquels la résultante à long terme de ce profil est négative sur la longévité, et les faibles répondeurs qui présentent une susceptibilité accrue aux agents infectieux alors que leur longévité s'en trouve améliorée [17]. Avec le vieillissement, l'individu augmente sa production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-15, l'IL-8 et certains facteurs de la coagulation [17,97]. Enfin, un lien entre le profil inflammatoire et la genèse des cancers, première cause de mortalité dans les pays industrialisés, a été également fortement évoqué [98].

## Conclusions et perspectives

Malgré tous les progrès récents dans le domaine de la biologie cellulaire et de la génétique, ces approches n'ont pas amené d'avancée réellement révolutionnaire mais ont objectivé l'extrême complexité des processus intervenant dans la longévité et mis en exergue le rôle important des facteurs environnementaux. Ainsi, aucune « théorie » n'explique à elle seule cette phénoménologie qui fascine les scientifiques depuis toujours. Certains facteurs génétiques peuvent avoir un impact significatif dans une population donnée sans que cela soit forcément retrouvé partout. Leur rôle peut aussi changer en fonction de l'âge de l'individu et des conditions liées au milieu. Malgré tout, en 2010, certains chercheurs prétendent avoir démasqué de véritables « signatures génétiques » associées à une forte longévité [55].

Depuis leur origine, les *Homo sapiens* ont vu croître très sensiblement leur durée de vie ainsi d'ailleurs que sa qualité aux âges les plus avancés (cette longévité qui est la plus importante au sein des primates a un impact important sur le plan anthropologique : elle permet la prise en charge multigénérationnelle des sujets les plus jeunes [99]). Cette évolution s'est effectuée au rythme des progrès des conditions d'existence et de la médecine, et elle ne s'est fait réel-

lement sentir que depuis un siècle et demi. Cette constatation ne s'applique qu'aux pays dits « développés », les populations humaines des autres zones ayant des espérances de vie significativement inférieures. Néanmoins, ce gain de longévité en relation avec l'empreinte culturelle de l'homme sur son milieu sera-t-il sans fin malgré les diverses contraintes biologiques inhérentes à notre espèce ? À ce niveau, plusieurs visions (« optimiste » versus « pessimiste ») sur l'évolution de la durée de vie pour les prochaines décennies s'affrontent. À l'extrême, certains avancent des chiffres pour la longévité humaine à 150 ans, voire plus [100]. Ainsi, en 1997, le démographe Jim Vaupel faisait le pari que le bébé moyen né en France à la fin des années 1990 pourra espérer vivre 95 ou 100 ans [101]. Une durée de vie moyenne autour de 100 ans est alors envisagée à l'horizon 2060 ! [13]. On peut aussi considérer que les gains sur la durée de vie seront forcément plus lents dans l'avenir (mois, voire jours plutôt qu'années). Pour d'autres auteurs, l'inversion de cette tendance positive est une éventualité possible compte tenu de divers facteurs : réémergence des maladies infectieuses, instabilité sociopolitique, altérations de notre environnement et désastres naturels [102].

De nombreuses questions se font jour face à ce monde futur principalement peuplé de « vieux » : sur le plan individuel, comment vivre des vies aussi longues ; sur le plan de la société, comment réguler la compétition entre générations pour l'emploi, les ressources, les soins, etc. ?

Le vieillissement et la longévité de l'être humain constituent une source inépuisable de travaux collaboratifs entre anthropologues, généticiens, biologistes, gériatres, sociologues, épidémiologistes... et bien d'autres.

## Références

- Bernis C (2003) Vieillesse. In: Susanne C, Rebato E, Chiarelli B (eds) Anthropologie biologique. De Boeck, Bruxelles, pp 527-38
- Kirkwood TBL (1997) The origins of human ageing. *Phil Trans R Soc Lond B* 352:1765-72
- Gabrilov LA, Gabrilova NS (2002) Evolutionary theories of aging and longevity. *Sci World J* 2:339-56
- Rose MR (2009) Adaptation, aging and genomic information. *Aging* 1:444-51
- Rowe JW, Kahn RL (1998) Successful aging. Pantheon Books, New York, 265 p
- Robine JM, Vaupel JW, Jeune B, Allard M (1997) Longevity: to the limits and beyond. Springer, Berlin, 142p
- Horiuchi S (1999) Health and mortality: issues of global concern. United Nations. New-York, pp 54-71
- Ascadi G, Nemeskeri J (1970) History of human life span and mortality. Acad Kiado, Budapest, 346 p
- Necrasov O (1979) Sur quelques particularités démographiques de nos populations préhistoriques. *Bull Mem Soc Anthropol Paris* 6:191-6
- Eshed V, Gopher A, Gage TB, Hershkovitz I (2004) Has the transition to agriculture reshaped the demographic structure of

- prehistoric populations? New evidence from the Levant. *Am J Phys Anthropol* 124:315–29
11. Finch CE (2010) Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation and nutrition. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:1718–24
  12. Horiuchi S (2000) Greater life time expectations. *Nature* 405:744–5
  13. Oeppen J, Vaupel JW (2002) Broken limits to life expectancy. *Science* 296:1029–30
  14. World Health Organization: <http://www.who.int/whosis/data>
  15. Manton KG, Gu XL (2001) changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and non-black population above 65 from 1982 to 1999. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6354–9
  16. Belmin J, Sebban C, Fulop T, Tessier D (2003) Physiologie du vieillissement. In: Belmin J, Chassagne P, Gonthier R, Jeandel C, Pfitzenmeyer P (eds) *Gérontologie*. Masson, Paris, pp 8–20
  17. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al (2007) Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 128:92–105
  18. Ku HH, Brunk UT, Sohal RS (1993) Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Rad Biol Med* 15:621–7
  19. Dillman VM, Dean W (1992) The neuroendocrine theory of aging and degenerative disease. Center for BioGerontology, Pensacola, Florida, 138 p
  20. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, et al (2008) Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity *Physiology* 23:64–74
  21. Moller AP, Fincher CL, Thornhill R (2009) Why men have shorter lives than women: effects of resource availability, infectious disease and senescence. *Am J Hum Biol* 21:357–64
  22. Austad SN (2006) Why women live longer than men : sex differences in longevity. *Gender Med* 3:79–92
  23. Herskind AM, McGue M, Holm NV, et al (1996) The heritability of human longevity: a population-based study of 2,872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum Genet* 97:319–23
  24. Yashin AI, Iachine IA, Harris JR (1999) Half variation in susceptibility to mortality is genetic: findings from Swedish twin survival data. *Behav Genet* 29:11–9
  25. Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW (2006) The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nature Rev Genet* 7:436–48
  26. Willcox DC, Willcox BJ, Hsueh WC, et al (2006) Genetic determinants of exceptional human longevity. *Age* 28:313–32
  27. Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, et al (2002) Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:8442–7
  28. Fossel M (2000) Human aging and progeria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(suppl 6):1477–81
  29. Bocquet-Appel JP, Jakobi L (1990) Familial transmission of longevity. *Ann Hum Biol* 17:81–95
  30. Mazan R, Gagnon A (2007) Influence des facteurs familiaux et environnementaux sur la longévité au Québec ancien. *Population* 62:315–38
  31. Kim SA (2007) Common aging pathways in worms, flies, mice and humans. *J Exp Biol* 210:1607–12.
  32. Bartke A, Chandrashekar V, Dominici F, et al (2003) Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and aging. *Biogerontology* 4:1–8
  33. Greer EL, Dowlatshahi D, Banko MR, et al (2007) An AMPK-FOXO pathway mediates the extension of lifespan induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. *Curr Biol* 17:1646–56
  34. Heilbronn LK, Ravussin E (2003) Caloric restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* 78:361–9
  35. Mair W, Goymer P, Pletcher SD, et al (2003) Demography of dietary restriction and death in *Drosophila*. *Science* 301:1731–3
  36. Sinclair DA (2005) Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev* 126:987–1002
  37. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR (2003) Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299:572–4
  38. Giannakou ME, Goss M, Jacobson J, et al (2007) Dynamics of the action of FOXO on adult mortality in *drosophila*. *Aging Cell* 6:429–38
  39. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al (2003) Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 290:2030–40
  40. Barzilai N, Atzmon G, Derby CA, et al (2006) A genotype of exceptional longevity is associated with preservation of cognitive function. *Neurology* 67:2170–5
  41. Fullerton SM, Clark AG, Weiss KM et al (2000) Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a human polymorphism. *Am J Hum Genet* 67:881–900
  42. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al (2002) Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 155:487–95
  43. Rebeck GW, Perls TT, West HL, et al (1994) Reduced apolipoprotein  $\epsilon$  4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology* 44:1513–6
  44. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y (2006) Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:5644–51
  45. Kulminski AM, Ukraintseva S, Arbeevev KG, et al (2008) Health-protective and adverse effects of the apolipoprotein-E  $\epsilon$  2 allele in older males. *J Am Geriatr Soc* 56:478–83
  46. Kulminski AM, Ukraintseva S, Arbeevev KG, et al (2008) Association between APO-E  $\epsilon$  2/ $\epsilon$  3/ $\epsilon$  4 polymorphism and disability severity in anational long-term care survey sample. *Age Ageing* 37:288–93
  47. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al (2008) FOXO3 A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:13987–92
  48. Cann RL, Stoneking M, Wilson AC (1987) Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325:31–6
  49. Zhang J, Asin-Cayuela J, Fish J, et al (2003) Strikingly higher frequency in centenarians and twins of mtDNA mutation causing remodeling of replication origin in leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1116–21
  50. Niemi AK, Moilanen JS, Tanaka M, et al (2005) A combination of three common inherited mitochondrial DNA polymorphisms promotes longevity in Finnish and Japanese subjects. *Eur J Hum Genet* 13:166–70
  51. Carrieri G, Bonafe M, De Luca M, et al (2001) Mitochondrial DNA haplogroups and Apo-E4 allele are non-independent variables in sporadic Alzheimer's disease. *Hum Genet* 108:194–8
  52. Bellizzi D, Cavalcante P, Taverna D, et al (2006) Gene expression of cytokines and cytokine receptor is modulated by the common variability of the mitochondrial DNA in hybrid cell lines. *Genes Cells* 11:883–91
  53. Lunetta KL, d'Agostino RB, Karasik D, et al (2007) Genetic correlate of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in the Framingham Study. *BMC Genetics* 8(suppl 1):S13–S24
  54. Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HED, et al (2010) Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* [Sept 2010 Epub ahead of print]
  55. Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, et al (2010) Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *Science* [Jul 21 Epub ahead of print]

56. Samaras TT, Elrick H, Storms LH (2003) Birth weight, rapid growth, cancer, and longevity: a review. *J Natl Med Assoc* 85:1170–83
57. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL (1999) Deaths: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep. Centers for disease control and prevention* 47:1–105
58. Pati AK, Achari KV (2007) Shift work adversely affects human longevity. *Curr Sci* 92:890–1
59. Kaplan RM, Kronick RG (2006) Marital status and longevity in the United States population. *J Epidemiol Community Health* 60:760–5
60. Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, et al (2007) Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study. *BMC Public Health* 7:73–84
61. Manzoli L, Villari P, Pirone GM, et al (2007) Marital status and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 64:77–94
62. Bouhria R (2007) Les personnes en couple vivent plus longtemps. *Insee première* : n° 1155
63. Casper RC (1995) Nutrition and its relationship to aging. *Exp Gerontol* 30:299–314
64. Bishop NA, Guarente L (2007) Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nature Rev Genet* 8:835–44
65. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, et al (1993) Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation* 88:2771–9
66. Renaud S, de Lorgeril M (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339:1523–6
67. Ferrières J (2004) The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 90:107–11
68. Wald DS, Law M, Morris JK (2002) Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325:1202–8
69. Bauduer F, Lacombe D (2005) Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677T and population genetics. *Mol Genet Metab* 86:91–9
70. Gronbaek M (2002) Alcohol, type of alcohol, and all-cause and coronary disease mortality. *Ann NY Acad Sci* 957:16–20
71. Corder R, Mullen W, Khan NQ, et al (2006) Red wine procyanidins and vascular health. *Nature* 444:566
72. Brown L, Kroon PA, Das DK, et al (2009) The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res* 33:1513–23
73. Yates LB, Djoussé L, Kurth T, et al (2008) Exceptional longevity in men. Modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Intern Med* 168:284–90
74. Poulain M, Pes GM, Grasland C, et al (2004) Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol* 39:1423–9
75. Martin P, da Rosa G, Siegler IC, et al (2006) Personality and longevity findings from the Georgia centenarian study. *Age* 28:343–52
76. Robine JM, Paccaud F (2005) Non-agenarians and centenarians in Switzerland, 1960–2001: a demographic analysis. *J Epidemiol Com Health* 59:31–7
77. Yong E (2009) Lessons in longevity. *New Scientist* 203:42–5
78. Okinawa centenarian study: <http://www.okicent.org/study.html>
79. Johnson MA, Davey A, Hausman DB, et al (2006) Dietary differences between centenarians residing in communities and in skilled nursing facilities: the Georgia centenarian study. *Age* 28:333–41
80. Willcox DC, Willcox BJ, He Q, et al (2008) They really are that old: a validation study of centenarian prevalence in Okinawa. *J Gerontol Biol Sci* 63A:338–49
81. Takata H, Suzuki M, Ishii T, et al (1987) Influence of major histocompatibility complex region genes on human longevity among Okinawan-Japanese centenarians and nonagenarians. *Lancet* 2:824–6
82. Poulain M, Naito K (2004) L'évolution de la longévité à Okinawa, 1921–2000. *Cahiers québécois de démographie* 33:29–49
83. Caselli G, Pozzi L, Vaupel JW, et al (2006) Family clustering in Sardinian longevity: a genealogical approach. *Exp Gerontol* 41:727–36
84. Charlesworth B (2000) Fisher, Medawar, Hamilton and the evolution of aging. *Genetics* 156:927–31
85. Gabilova NS, Gabilov LA, Evdokushkina GN, et al (1998) Evolution, mutation and human longevity: european royal and noble families. *Hum Biol* 70:799–804
86. Carey JR, Liedo P, Orozco D, Vaupel JW (1992) Slowing of mortality-rates at older ages in large medfly cohorts. *Science* 258:457–61.
87. Charlesworth B (2001) Patterns of age-specific means and genetic variances of mortality rates predicted by mutation-accumulation theory of ageing. *J Theor Biol* 210:47–65
88. Reynolds RM, Temiyasathit S, Reedy MM, et al (2007) Age specificity of inbreeding load in *Drosophila melanogaster* and implications for the evolution of late-life mortality plateaus. *Genetics* 177:587–95
89. Williams GC (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11:398–411
90. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, et al (2001) Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:12072–7
91. Wick G, Berger P, Jansen-Dürr P, Grubeck-Loebenstien B (2003) A Darwinian evolutionary theory concept of age-related diseases. *Exp Gerontol* 38:13–25
92. Mannucci PM, Mari D, Merati G, et al (1997) Gene polymorphisms predicting plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins: a study in centenarians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:755–9
93. Kwiatkowski DP (2005) How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet* 77:171–92
94. Pancer Z, Cooper MD (2006) The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 24:497–518.
95. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, et al (2006) Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3:275–84
96. Wikby A, Nilsson BO, Forsley R, et al (2006) The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late functioning. *Mech ageing Dev* 127:695–704
97. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, et al (1993) Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 23:2375–8
98. Vasto S, Carruba G, Lio D, et al (2009) Inflammation, ageing and cancer. *Mech Ageing Dev* 130:40–5
99. Hawkes K, O'Connell JF, Blurton Jones NG, et al (1998) Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:1336–9
100. Le Bourg (2009) Longévité humaine : 150 ans et plus ? *Presse Med* 38:1211–2
101. Vaupel JW (1997) The average French baby may live 95 or 100 years. In: Robine JM, Vaupel JW, Jeune B, Allard M (eds) *Longevity: to the limits and beyond*. Springer, Berlin, pp 11–27
102. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al (2005) A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 352:1138–45