



HAL
open science

Au cœur de la capacité de vitalité : l'immuno-métabolisme et sa nature holistique

Julien Mercier, Serge S Colson, Anne-Sophie Rousseau

► To cite this version:

Julien Mercier, Serge S Colson, Anne-Sophie Rousseau. Au cœur de la capacité de vitalité : l'immuno-métabolisme et sa nature holistique. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2024, 10.1016/j.cnd.2024.04.002 . hal-04606174

HAL Id: hal-04606174

<https://hal.science/hal-04606174>

Submitted on 9 Jun 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PHYSIOLOGIE

Au cœur de la capacité de vitalité : l'immuno-métabolisme et sa nature holistique

The heart of vitality capacity: Immunometabolism and its holistic nature

Julien Mercier^{a,b}, Serge S. Colson^b,
Anne-Sophie Rousseau^{a,b,*}

^a Inserm, IBV, université Côte-d'Azur, CNRS, Nice, France

^b LAMHESS, université Côte-d'Azur, Nice, France

Received 25 January 2024; accepted 9 April 2024

MOTS CLÉS

Capacité de vitalité;
Vieillesse;
Activité physique;
Lymphocytes T

Résumé De la distinction entre les vieillissements sain et pathologique est née la capacité de vitalité. Sous-tendant le plan physiologique du vieillissement, elle se reflète dans la fonction neuromusculaire, la réponse immunitaire et au stress, et le métabolisme. La fonction neuromusculaire permet à l'activité physique d'être. L'activité physique influence, en fonction de ses modalités, les autres composantes de la capacité de vitalité. Les trois dimensions semblent se dégrader avec l'âge, sauf chez les individus ayant maintenu une activité physique tout au long de leur vie. Alors, orientés par l'activité physique, ces trois champs interagissent, se chevauchent et se croisent dans une tridimensionnalité appréhendable au travers du métabolisme des lymphocytes T (LT). Liée à leur métabolisme, la fonction des LT est altérée par le vieillissement, sauf chez les sportifs actifs depuis des décennies. L'activité physique interagit avec les rythmes biologiques et sociaux et façonne la fonction des LT. Marqueur et acteur du vieillissement, reflet d'une synchronisation entre les temps biologiques et sociaux, le métabolisme des LT s'intrique au cœur d'un fractal dimensionnel que cet article tente d'approcher sur un fond scientifique constellé de formes artistiques pour en sublimer la nature holistique.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Auteur correspondant. Institut de biologie Valrose, iBV, UMR7277 CNRS, UMR1091 Inserm, faculté de médecine, 28, avenue de Valombrose, 06107 Nice cedex 2, France.

E-mail address: anne-sophie.rousseau@univ-cotedazur.fr (A.-S. Rousseau).

<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.04.002>

0007-9960/© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de nutrition. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Vitality capacity;
Ageing;
Physical activity;
T lymphocytes

Summary The distinction between healthy and pathological ageing has given rise to the vitality capacity concept. Underlying the physiological aspect of ageing, vitality capacity is reflected in the neuromuscular function, metabolism, and immune and stress response. Neuromuscular function generates physical activity, which in turn influences the other components of vitality capacity. The three domains seem to deteriorate with age, except among individuals who have maintained physical activity throughout their lives. Thus, oriented by physical activity, the three fields interact, cross, and overlap in a tridimensionality that can be apprehended through T lymphocyte (TL) metabolism. TL function is affected by aging, except in the case of long-term athletes. Physical activity interacts with biological and social rhythms and shapes TL function. As a marker and player in the ageing process, reflecting the synchronisation of biological and social time, TL metabolism is embedded within a dimensional fractal, which this article attempts to approach from a scientific background studied with artistic forms to sublimate its holistic nature.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Un coup d'œil dans le Larousse révèle la vision péjorative de l'avancée en âge portée par la langue : dégradé, décrépité, ancien, archaïque, démodé, dépassé, fatigué, usé, désuet... Les synonymes ne manquent pas pour qualifier le vieillissement. Dans l'espoir d'instaurer un nouveau paradigme plus positif du vieillissement, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé en 2015 une distinction entre le vieillissement pathologique et le vieillissement sain. L'OMS définit ce dernier comme un « processus de développement et de maintien des capacités fonctionnelles permettant le bien-être au cours du vieillissement ». Un déterminant majeur du vieillissement sain est la capacité intrinsèque. Elle est l'ensemble des capacités mentales et physiques de l'individu et est physiologiquement sous-tendue par la capacité de vitalité [1]. Si la capacité intrinsèque est déjà bien enracinée dans le jardin scientifique actuel, la capacité de vitalité n'en est qu'à ses premiers bourgeons.

En 2022, un groupe de travail de l'OMS [2] a défini la capacité de vitalité comme le fruit de l'interaction entre plusieurs systèmes physiologiques qui se reflète dans trois grandes dimensions : l'énergie et le métabolisme, la fonction neuromusculaire, et la fonction immunitaire et la réponse au stress de l'organisme. Selon ces auteurs, la capacité de vitalité pourrait plus tard permettre d'identifier, de cibler et de prévenir les pathologies liées au vieillissement. Enfin, le groupe de travail conclut en soulignant le besoin d'identification d'outils de mesure de la capacité de vitalité, notamment au travers de biomarqueurs sanguins, physiques et auto-rapportés. Un an plus tard est parue une revue-parapluie visant à couvrir sous le prisme de la fatigue l'une des trois dimensions de la capacité de vitalité : énergie et métabolisme [3]. L'objectif de cet article est de rassembler les trois dimensions de la capacité de vitalité sous un angle immuno-métabolique et d'en souligner la nature holistique. La recherche prismatique sera construite sur un fond scientifique, le relief holistique sera présenté sous une forme artistique. La construction de ce prisme doit passer par la décomposition des dimensions de la capacité de vitalité, à commencer par la plus macroscopique d'entre elles : la fonction neuromusculaire.

Fonction neuromusculaire

La fonction neuromusculaire est l'expression macroscopique du système neuromusculaire, un système transversal dont l'acte principal se joue à la frontière entre les mondes nerveux et musculaire. Pour mouvoir le corps dans l'espace, le système nerveux central génère et envoie un signal électrique aux unités motrices : des neurones moteurs innervant chacun plusieurs cellules musculaires. Cette information parcourt l'échine du motoneurone jusqu'à en atteindre ses terminaisons. L'extrémité atteinte, le signal électrique est converti en message chimique : des neurotransmetteurs sont déversés hors du motoneurone et alertent les récepteurs des cellules musculaires. Enfin, le muscle se contracte et le mouvement est. Mais cet orchestre physiologique semble s'essouffler avec le temps. Quand le temps s'écoule sur l'individu les muscles fondent, les motoneurones s'étiolent et la gestuelle s'efface. Mais ces événements atrophiques ne semblent pas plus causés par l'avancée dans le temps que par le mode de vie suivi. L'activité physique, la mise en mouvement volontaire du corps dans l'espace, entretient les cellules musculaires par l'adaptation de leur contractilité [4] et les motoneurones par la modulation de leur excitabilité, notamment au travers de la sérotonine [5–8]. En outre, des décennies de course à pied semblent infléchir la perte de motoneurones liée au vieillissement [9] et les structures musculaires des éternels sportifs paraissent s'affranchir des effets du temps [10]. L'activité physique maintenue tout au long de la vie semble permettre au corps de rester intègre, fonctionnel, presque juvénile. La sollicitation du système neuromusculaire au travers d'une activité physique suffisamment intense pour générer une contrainte globale sur l'organisme invite une réponse physiologique systémique : le cœur s'emballé, les poumons se gonflent, les neurones s'excitent, les muscles s'agitent et les os encaissent. Ce concert organique génère un stress systémique [11,12] et est accompagné d'une mobilisation des cellules immunitaires [13–15], ce qui nous amène à l'ouverture de la 2^e dimension : fonction immunitaire et réponse au stress de l'organisme.

Fonction immunitaire et réponse au stress de l'organisme

Le stress, funambule des tempêtes, est un état d'homéostasie constamment perturbé par des stimuli psychophysiologiques sollicitant des réponses neuroendocriniennes [16]. Les sécrétions neuroendocriniennes invitent une réponse du système immunitaire [17]. La réponse des cellules immunitaires, gardiennes de l'homéostasie, dépend de leur tribu d'appartenance. L'immunité innée intervient plus rapidement que la seconde, l'immunité adaptative, qui apporte une réponse plus spécifique, plus adaptée, plus efficace [18]. La tribu adaptative est partagée entre les lymphocytes B et T. Les lymphocytes T (LT) circulants sont facilement accessibles à l'investigation biomédicale [19] et forment une famille nombreuse et variée dont la fonction est liée à leur métabolisme [20–22]. Les changements métaboliques modifient la prolifération, la différenciation, et le devenir de ces familles. Chacune a sa signature métabolique : les LT « pro-inflammatoires » sont très glycolytiques et leurs congénères « anti-inflammatoires » plutôt oxydo-lipidiques [23]. En plus de ces voies métaboliques bien connues, des études ont montré que la famille des LT régulateurs métabolisent de la sérotonine [24,25]. En outre, la sérotonine agit sur la fonction des LT [25]. Mais au-delà de leur fonction, la modification du métabolisme des LT semble se répercuter sur l'ensemble du corps : en 2020, Desdín-Micó et al. [26] ont modifié le métabolisme de LT de souris en désactivant un gène du métabolisme mitochondrial (TFAM, facteur de transcription mitochondrial A), ce qui a précipité les pathologies métaboliques, cognitives, physiques et cardiovasculaires liées à leur vieillissement. Un an plus tard, Rousseau et al. [27] ont aussi modifié le métabolisme de LT de souris, mais en invalidant un modulateur transcriptionnel du métabolisme lipidique. Contrairement à Desdín-Micó et al. [23], cette modification a prévenu les changements de composition corporelle et la perte des capacités d'endurance aérobie des souris observées avec le vieillissement, ce qui pourrait potentiellement les protéger des pathologies du vieillissement. Le métabolisme des LT pourrait donc jouer un rôle-clé dans les trajectoires du vieillissement décrites par l'OMS en 2016 [28].

Certains LT (les LT auxiliaires) sont essentiels à la survie des motoneurones [29,30]. D'autres encore (les LT régulateurs) orchestrent l'adaptation musculaire [31,32] et préviennent l'apparition des pathologies cardiométaboliques liées au vieillissement [33]. Les LT semblent défaillir avec l'âge [34–36], ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque pathologique [37]. Toutefois, tous les systèmes immunitaires ne sont pas égaux face au passage du temps. Les sportifs ayant maintenu une activité physique aérobie tout au long de leur vie présentent un système immunitaire en « meilleure santé » que les individus restés sans activité physique [38]. De plus, même si aucune expérimentation ne le montre chez l'humain, des spéculations sont faites à partir des connaissances actuelles et suggèrent que les athlètes seniors pourraient arborer des LT en meilleure

santé métabolique et fonctionnelle que leurs homologues inactifs [39].

Une activité physique maintenue tout au long de la vie entretient le système neuromusculaire [9,10]. La sollicitation neuromusculaire au travers d'une activité physique suffisante pour générer un stress global s'accompagne d'une réponse immunitaire [14,15]. La réponse immunitaire des LT dépend de leur fonction, qui est liée à leur métabolisme [20]. Les LT peuvent métaboliser de la sérotonine [24,25]. La sérotonine permet le développement des motoneurones [8]. La survie des motoneurones [29,30] et l'adaptation musculaire [32] dépendent des LT. L'activité physique maintenue tout au long de la vie ralentit la sénescence des LT [38]. Un lien commence à se tisser entre la sollicitation neuromusculaire, la réponse au stress et immunitaire et le métabolisme au travers de l'activité physique. Mais sous-tendue par un filet métabolique, la toile est plus grande encore.

Énergie et métabolisme

Le métabolisme est à l'origine de toute fonction biologique, il balaye le spectre du réel en agissant sur notre activité quotidienne au travers de phénomènes enthalpiques et entropiques. C'est l'extraction, le stockage, et la diffusion de l'énergie. Certains tissus stockent, d'autres transigent, contrôlent ou dépendent. Le tissu adipeux blanc, par sa fonction de stockage, est probablement le plus connu des tissus métaboliques. Mais il est bien plus qu'un simple tissu de stockage. Ses adipocytes ont une fonction endocrine permettant la régulation de l'appétit, de la dépense énergétique, de l'angiogenèse, du glucose et de l'insuline, mais aussi de l'inflammation et de la réponse immunitaire [40]. Des LT résident dans le tissu adipeux. Ces cellules immunitaires peuvent à la fois contribuer au maintien de l'homéostasie métabolique dans des conditions saines, mais aussi aux troubles métaboliques dans des conditions pathologiques [41]. Le vieillissement favorise une inflammation du tissu adipeux viscéral liée à la présence de cellules immunitaires qui présentent un transcriptome altéré [42]. Toutefois, une activité physique aérobie maintenue tout au long de la vie semble mitiger cette inflammation liée au vieillissement [43]. Plus récemment et dans un tissu moins connu, le tissu adipeux brun, des chercheurs ont détecté chez le rat vieillissant une présence de LT affectant le fonctionnement du tissu [44]. Les adipocytes bruns ont une fonction différente de leurs homologues blancs, ils consomment, brûlent, dépendent de l'énergie issue des acides gras.

Comme illustré par la Fig. 1, les LT interviennent sur tous les fronts du métabolisme, dans le stockage comme dans la dépense énergétique, dans les tissus adipeux et musculo-squelettique. Outre le métabolisme, les LT sont essentiels à la survie des motoneurones et à l'adaptation musculaire, ils sont essentiels à la pérennité du système neuromusculaire. Aussi, nous proposons de fusionner les 3 dimensions de la capacité de vitalité sous un prisme unique : l'immuno-métabolisme.

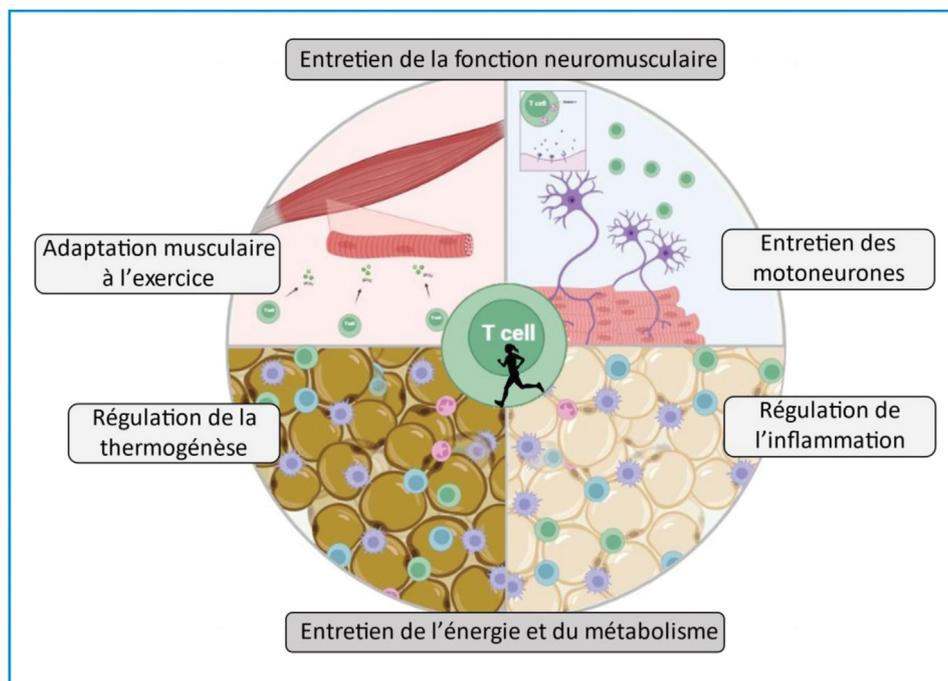


Figure 1. Champs d'action des lymphocytes T (LT). Les LT permettent l'adaptation musculaire induite par l'exercice et le développement des motoneurones ainsi que leur survie. Les LT régulent également l'inflammation du tissu adipeux blanc ainsi que la fonction thermogénétique du tissu adipeux brun. L'activité physique, en augmentant momentanément le nombre de LT circulants [15] et en réduisant la sénescence des LT sur le long terme [38]), pourrait permettre le maintien de ces interactions. Figure réalisée à l'aide de BioRender.

L'immuno-métabolisme, un inconnu populaire ?

L'immuno-métabolisme est un concept aux multiples visages. Il peut désigner l'effet des cellules immunitaires sur les tissus métaboliques comme l'effet de ces derniers sur les gardiennes immunitaires. L'immuno-métabolisme peut aussi désigner le métabolisme des cellules immunitaires ou l'effet des stressseurs métaboliques sur ces dernières [45]. Mais si les stressseurs métaboliques comme l'activité physique et plus spécifiquement l'environnement métabolique des LT impacte leur fonction et que cette dernière est elle-même déterminée par leurs propres métabolismes, alors le métabolisme des LT se verrait intronisé comme reflet principal de l'état de santé métabolique de l'individu.

Fin 2023, la recherche des mots-clés « aging, immunometabolism and human » dans la librairie bleu azur ouvre une porte sur cent-cinquante-quatre articles. Sur les cent-cinquante-quatre publications, quatre-vingt-neuf sont des revues de la littérature. Nous observons un premier déséquilibre entre les articles expérimentaux et les revues, souvent spéculatrices, feignant ainsi l'abondance de connaissances sur le sujet. Puis, en excluant les vingt-deux études ne portant pas sur l'humain et le vieillissement, les dix-neuf articles spécifiques à des maladies comme le cancer ou la Covid-19 et les dix-sept n'ayant aucun rapport avec notre recherche (e.g. [46–48]), nous tombons à sept articles. Six étudient le métabolisme des cellules immunitaires [49–54] dont trois qui s'intéressent aux lymphocytes [49,51,54]. Finalement, malgré l'existence de la revue de Padilha et al. [39], aucune étude expérimentale n'a, à notre connaissance, exploré l'influence d'une activité

physique sur le métabolisme des LT de personnes âgées en bonne santé.

Comme vu précédemment, lorsqu'elle est maintenue tout au long de la vie, l'activité physique affecte le système neuromusculaire, immunitaire et le métabolisme en général, voire l'état de santé global. Les LT réagissent à la sollicitation neuromusculaire, sont impliqués dans la régulation de tissus à forte activité métabolique (adipeux, musculaire...) et sont impliqués dans la survenue des pathologies liées au vieillissement. Le métabolisme des LT définit leur fonction et semble agir sur la trajectoire du vieillissement chez la souris. Et si l'activité physique aérobie maintenue tout au long de la vie permettrait d'assurer un vieillissement sain en façonnant le métabolisme des LT ? Cet effet pourrait être imputable à l'activité physique de manière globale, et plus spécifiquement à la dépense énergétique qu'elle génère. Si la libération d'énergie génère du mouvement moléculaire comme corporel, l'intégration de l'énergie par le corps humain passe principalement par l'alimentation. En effet, l'augmentation des besoins énergétiques liée à l'activité physique implique un apport alimentaire plus important permettant de couvrir plus aisément l'ensemble des besoins en micronutriments des personnes âgées (e.g. zinc, EPA, DHA, vitamine C, D...). L'activité physique devient alors une recommandation nutritionnelle permettant d'agir sur l'apport alimentaire [55]. En l'absence d'une activité physique régulière, une suralimentation produit des soucis voire génère des misères. Ce déséquilibre entre l'intégration et la dépense d'énergie nourrit ce que Hotamisligil a nommé en 2006 la « metaflammation » [56]. Ce néologisme né de la fusion des mots « métabolisme » et « inflam-

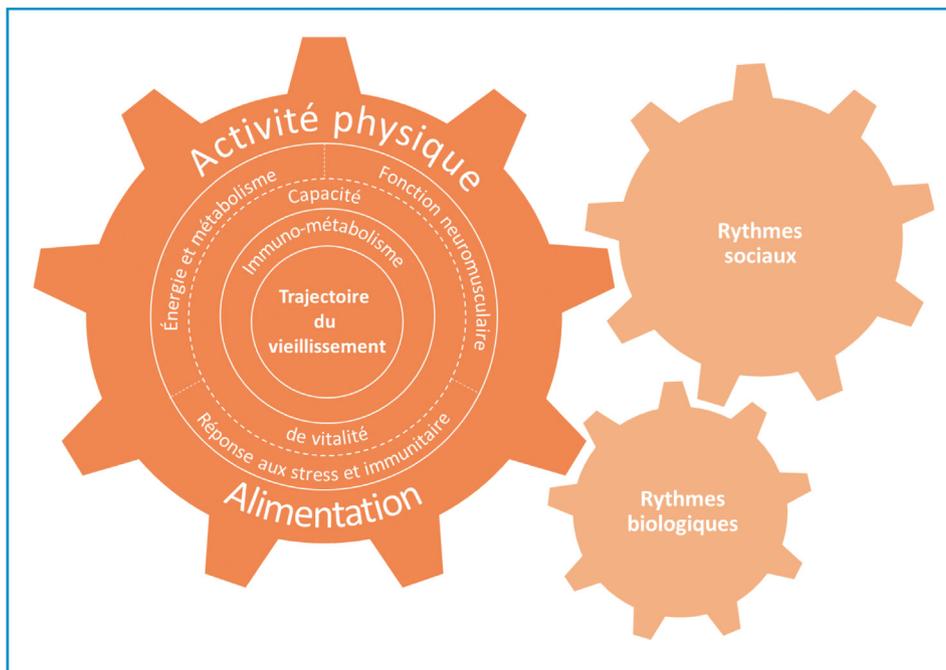


Figure 2. Les rouages du vieillissement. La trajectoire saine ou pathologique du vieillissement est tracée par l'immuno-métabolisme, reflet et pilier de la capacité de vitalité. Cet ensemble est façonné par l'activité physique et l'alimentation, un complexe en perpétuelle interaction avec les rythmes biologiques (sécrétions hormonales, horloge circadienne moléculaire...) et sociaux (horaires de travail, de prise alimentaire repas, de sommeil...).

mation » s'est construit en opposition à l'inflammation saine qui régit l'adaptation. La metaflammation caractérise l'inflammation pathologique, chronique, générée et entretenue par des déséquilibres métaboliques répétés, notamment la suralimentation. Cette metaflammation semble liée au vieillissement tout en se différenciant subtilement de l'« inflammaging », une inflammation chronique de bas grade accompagnant le vieillissement. Subtilement car, selon Franceschi et al. [57], ces phénomènes inflammatoires partagent les mêmes mécanismes moléculaires mais pas la même origine : le vieillissement pour l'inflammaging et l'alimentation pour la metaflammation. Il est pourtant connu que l'activité physique [58,59] comme l'alimentation [60] peuvent affecter l'inflammaging. Nous avons également vu précédemment que l'inflammation du tissu adipeux viscéral liée au vieillissement pourrait être sous-tendue par des troubles immuno-métaboliques. Il est aujourd'hui suggéré que la metaflammation le soit aussi [61]. Et si la metaflammation et l'inflammaging faisaient partie d'un tout mêlant vieillissement et mode de vie ? Un phénomène allant au-delà de l'inflammation, au-delà de l'inflammaging, au-delà de la metaflammation : une « méta-inflammation ». Un profil « méta-inflammatoire » qui résulterait du mode de vie accumulé sur des décennies façonnant notre profil immuno-métabolique et sous-tendant la trajectoire du vieillissement. Un profil « méta-inflammatoire », alors favorisé par une activité physique aérobie maintenue tout au long de la vie, assurerait un vieillissement sain en sculptant le métabolisme des LT. La « méta-inflammation » serait finalement un état inflammatoire adaptatif global, reflet du métabolisme, de la disponibilité nutritionnelle, de l'activité physique et de l'alimentation. Et si elle reflétait plus encore ? La nature du vieillissement, la trajectoire de la vie

varie et est parsemée d'événements ponctuels ou cycliques. Si les événements ponctuels frôlent l'imprévisible, les événements cycliques sont connus et attendus.

Des microrhythmes et des macrorhythmes

De la naissance à la mort, au cours de la vie et du vieillissement, pendant des milliards d'années de transmission génétique successive et ininterrompue, les corps ont subi l'influence des grands cycles astronomiques, et s'y sont adaptés. Depuis la nuit des temps, la rotation de la Terre sur elle-même et autour du Soleil a inlassablement divisé la planète bleue entre ombre et lumière, entre aube et crépuscule. C'est pourquoi aujourd'hui la moindre unité de vie constitutive d'un organisme complexe est dotée de boucles de rétroactions négatives génétiques rythmant et régulant le comportement du vivant. Aux aurores les yeux s'ouvrent, le cœur s'emballa, le cortisol abonde et la mélatonine chute. Mais un peu d'irrégularité, des repas sautés, un réveil forcé ou un sommeil repoussé désaccorde la symphonie circadienne. Un décalage aigu, unique, exceptionnel est vite rattrapé par l'orchestre organique [62]. Une arythmie circadienne répétée, un déphasage chronique entre nos temps biologiques et les temps physiques et sociaux précipite la trajectoire du vieillissement vers une immunosénescence voire une mort prématurée [63]. Les cellules socratiques, les expertes du soi, sont sous le joug des rythmes circadiens jusque dans leur métabolisme, jusque dans l'immuno-métabolisme [64]. Les rythmes circadiens sont partout et répondent aux sollicitations de l'environnement, mais aussi à celles de l'organisme. L'activité physique est un synchronisateur circadien [65]. La mise en mouvement

du corps dans l'espace rapproche les temps biologiques du temps physique. De plus, les antécédents sportifs, mouvements passés, conditionnent l'effet de l'exercice, mouvement présent, sur les rythmes, temps cycliques des cellules immunitaires [66]. Et si le comportement mobile de l'individu modulait le métabolisme des LT au travers d'un remodelage des rythmes biologiques ? Alors les antécédents d'activité physique dessineraient la trajectoire du vieillissement par la réorganisation des rythmes immuno-métaboliques. Autrement dit les mouvements passés du corps dans l'espace constelleraient notre passage dans le temps d'événements pathologiques au travers de réorganisations cycliques chroniques.

Outre les rythmes biologiques, existent des rythmes sociaux. La révolution industrielle a complètement bouleversé notre rapport au monde, à commencer par l'agroalimentaire. Les saisons, la variété et le local ont été remplacés par une standardisation alimentaire mondiale au détriment de la santé individuelle et environnementale [67]. Les grands cycles de la vie sont bouleversés par notre mode de vie : le cycle de l'eau fuit, les saisons s'effacent et les cycles biogéochimiques ont perdu l'équilibre [68]. La façon que nous avons de produire notre alimentation impacte notre santé, mais également celle de l'intégralité de la biosphère. Notre non-respect des cycles cosmiques, élémentaires et biologiques dégrade la qualité nutritionnelle des aliments et altère la méta-inflammation. Face à cette précipitation systémique, la problématique n'est plus seulement médicale ou biologique, elle est plus profondément ancrée dans notre rapport au temps. Comme dépeint en 2003 par Rosa [69] puis par Hsu en 2014 [70], nous sommes emportés dans une accélération sociale à la fois technologique, rythmique et totale. Cette accélération serait à l'origine d'une pression culturelle croissante sur la diminution des temps pour soi, des temps à soi. Dès lors, l'individu dédie moins de temps à son sommeil, son alimentation, son activité physique et ses relations sociales. Précipités dans cette tempête systémique, les individus grandissent seuls et vieillissent isolés. La cohésion s'effondre, les relations s'émiettent, les traces sont profondes, jusque dans leurs gènes [71]. Les rythmes individuels sont ignorés et les grands cycles terrestres oubliés. Paul Virilio disait : « gagner du temps, c'est perdre le monde ». Est-ce qu'à force d'accélérer nous aurions réussi à nous extraire du monde pour le considérer comme un environnement, une ressource, un outil désenchanté ?

Conclusion

L'immuno-métabolisme, ici le métabolisme des LT, pourrait être un indicateur assez fiable de la capacité de vitalité. La fonction neuromusculaire, la réponse au stress et immunitaire et le métabolisme énergétique, pétales de la capacité de vitalité, semblent se flétrir avec l'âge et précipitent le vieillissement dans un fossé pathogène. Mais outre les années, le mode de vie, notamment l'activité physique et l'alimentation, semble définir la nature du vieillissement et infléchir sa trajectoire en agissant sur les différentes dimensions de la capacité de vitalité. Notre rapport au mouvement et à l'alimentation est bousculé par un contexte social entraîné dans une accélération totale. Moins de temps

pour bouger ou manger, notre vieillissement s'en trouve altéré. Si le métabolisme des LT se révèle être un indicateur de la capacité de vitalité façonné par notre mode de vie, il reflète aussi un rapport au temps perdu, une accélération sociale totale. Le non-respect des rythmes biologiques, de nos mouvements dans l'espace, de la vitesse sociale ou des cycles stellaires précipite le vieillissement pathologique favorisé par une « méta-inflammation » altérée. Finalement et comme résumé dans la Fig. 2, la trajectoire vitale dans le temps serait définie par l'activité physique et l'alimentation, orientée par la synchronisation entre les temps biologiques, astronomiques et sociaux, et prédictible au travers de l'inspection métabolique des LT. Le vivant s'intrique dans un complexe que la science explore et effleure prudemment, humblement, fondamentalement. Nervurés d'un relief artistique, l'horizon des possibles s'élargit, les fondations scientifiques s'approfondissent, et la couleur gagne les articles pour offrir une description du monde, des mondes, plus juste, plus vaste, plus élégante : holistique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Beard JR, Si Y, Liu Z, Chenoweth L, Hanewald K. Intrinsic capacity: validation of a new WHO concept for healthy aging in a longitudinal Chinese study. *J Gerontol Ser A* 2022;77:94–100, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glab226>.
- [2] Bautmans I, Knoop V, Amuthavalli Thiyagarajan J, Maier AB, Beard JR, Freiberger E, et al. WHO working definition of vitality capacity for healthy longevity monitoring. *Lancet Healthy Longev* 2022;3:e789–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00200-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00200-8).
- [3] Knoop V, Mathot E, Louter F, Beckwee D, Mikton C, Diaz T, et al. Measurement properties of instruments to measure the fatigue domain of vitality capacity in community-dwelling older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Age Ageing* 2023;52:iv26–43, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afad140>. PMID: 37902527.
- [4] Distefano G, Goodpaster BH. Effects of exercise and aging on skeletal muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a029785, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a029785>. PMID: 28432116.
- [5] Gardiner P, Dai Y, Heckman CJ. Effects of exercise training on a-motoneurons. *J Appl Physiol* 2006;101:1228–36, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00482.2006>.
- [6] Gillon A, Nielsen K, Steel C, Cornwall J, Sheard P. Exercise attenuates age-associated changes in motoneuron number, nucleocytoplasmic transport proteins and neuromuscular health. *GeroScience* 2018;40:177–92, <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-018-0020-4>. PMID: 29736782.
- [7] MacDonell CW, Gardiner PF. Mechanisms and functional implications of motoneuron adaptations to increased physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018;43:1186–93, <http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2018-0185>.
- [8] Barreiro-Iglesias A, Mysiak KS, Scott AL, Reimer MM, Yang Y, Becker CG, et al. Serotonin promotes development and regeneration of spinal motor

- neurons in zebrafish. *Cell Rep* 2015;13:924–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.050>. PMID: 26565906.
- [9] Power GA, Dalton BH, Behm DG, Vandervoort AA, Doherty TJ, Rice CL. Motor unit number estimates in masters runners: use it or lose it? *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1644–50, <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d6f9e9>.
- [10] Zampieri S, Pietrangelo L, Loeffler S, Fruhmant H, Vogelauer M, Burggraf S, et al. Lifelong physical exercise delays age-associated skeletal muscle decline. *J Gerontol Ser A* 2015;70:163–73, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glu006>.
- [11] Coyle EF. Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr* 2000;72:512S–20S, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/72.2.512S>.
- [12] Hackney AC. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2006;1:783–92, <http://dx.doi.org/10.1586/17446651.1.6.783>. PMID: 20948580.
- [13] Clifford T, Wood MJ, Stocks P, Howatson G, Stevenson EJ, Hilken CMU. T-regulatory cells exhibit a biphasic response to prolonged endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2017;117:1727, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-017-3667-0>. PMID: 28646302.
- [14] Graff RM, Kunz HE, Agha NH, Baker FL, Laughlin M, Bigley AB, et al. β_2 -Adrenergic receptor signaling mediates the preferential mobilization of differentiated subsets of CD8+ T-cells, NK-cells and non-classical monocytes in response to acute exercise in humans. *Brain Behav Immun* 2018;74:143–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.08.017>. PMID: 30172948.
- [15] Schlagheck ML, Walzik D, Joisten N, Koliymitra C, Hardt L, Metcalfe AJ, et al. Cellular immune response to acute exercise: comparison of endurance and resistance exercise. *Eur J Haematol* 2020;105:75–84, <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13412>. PMID: 32221992.
- [16] Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress* 2021;5:76–85, <http://dx.doi.org/10.15698/cst2021.06.250>.
- [17] Haykin H, Rolls A. The neuroimmune response during stress: a physiological perspective. *Immunity* 2021;54:1933–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.023>.
- [18] Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:49, <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>.
- [19] Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nat Immunol* 2021;22:687–98, <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-021-00927-z>.
- [20] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, Macintyre AN, MacIver NJ, Mason EF, et al. Distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets. *J Immunol* 2011;186:3299–303, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1003613>.
- [21] Mothe-Satney I, Murdaca J, Sibille B, Rousseau A-S, Squillace R, Le Menn G, et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor beta in T cell development. *Sci Rep* 2016;6:34317, <http://dx.doi.org/10.1038/srep34317>.
- [22] Shi LZ, Wang R, Huang G, Vogel P, Neale G, Green DR, et al. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J Exp Med* 2011;208:1367–76, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20110278>.
- [23] Berod L, Friedrich C, Nandan A, Freitag J, Hagemann S, Harmrolfs K, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 2014;20:1327–33, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3704>.
- [24] León-Ponte M, Ahern GP, O’Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood* 2007;109:3139–46, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-10-052787>. PMID: 17158224.
- [25] Wu H, Herr D, MacIver NJ, Rathmell JC, Gerriets VA. CD4T cells differentially express cellular machinery for serotonin signaling, synthesis, and metabolism. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106922, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106922>.
- [26] Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science* 2020;368:1371–6, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aax0860>.
- [27] Rousseau A-S, Murdaca J, Le Menn G, Sibille B, Wahli W, Le Garf S, et al. Invalidation of the transcriptional modulator of lipid metabolism PPAR β in T cells prevents age-related alteration of body composition and loss of endurance capacity. *Front Physiol* [Internet] 2021;12:587753, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.587753> [cited 2023 Sep 14].
- [28] World report on ageing and health [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565042>.
- [29] Runge EM, Iyer AK, Setter DO, Kennedy FM, Sanders VM, Jones KJ. CD4+ T cell expression of the IL-10 receptor is necessary for facial motoneuron survival after axotomy. *J Neuroinflammation* 2020;17:121, <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-020-01772-x>. PMID: 32303238.
- [30] Serpe CJ, Coers S, Sanders VM, Jones KJ. CD4+ T, but not CD8+ or B, lymphocytes mediate facial motoneuron survival after facial nerve transection. *Brain Behav Immun* 2003;17:393–402, [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00028-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00028-X).
- [31] Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, Shadrach JL, Cerletti M, Jang Y, et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell* 2013;155:1282–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.054>. PMID: 24315098.
- [32] Langston PK, Sun Y, Ryback BA, Mueller AL, Spiegelman BM, Benoist C, et al. cells shield muscle mitochondria from interferon- γ -mediated damage to promote the beneficial effects of exercise. *Sci Immunol* 2023;8, <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.adi5377>, eadi5377.
- [33] Carrasco E, Gómez de las Heras MM, Gabandé-Rodríguez E, Desdín-Micó G, Aranda JF, Mittelbrunn M. The role of T cells in age-related diseases. *Nat Rev Immunol* 2022;22:97–111, <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00557-4>.
- [34] Goronzy JJ, Weyand CM. Mechanisms underlying T cell ageing. *Nat Rev Immunol* 2019;19:573–83, <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0180-1>. PMID: 31186548.
- [35] Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D, Zhang Y, Chen S, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immun Ageing* 2019;16:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>.
- [36] Terekhova M, Swain A, Bohacova P, Aladyeva E, Arthur L, Laha A, et al. Single-cell atlas of healthy human blood unveils age-related loss of NKG2C+GZMB–CD8+ memory T cells and accumulation of type 2 memory T cells. *Immunity* [Internet] 2023;56:2836–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.013> [cited 2023 Dec 7] PMID: 37963457.

- [37] Minato N, Hattori M, Hamazaki Y. Physiology and pathology of T-cell aging. *Int Immunol* 2020;32:223–31, <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxaa006>. PMID: 31967307.
- [38] Minuzzi LG, Rama L, Chupel MU, Rosado F, Dos Santos JV, Simpson R, et al. Effects of lifelong training on senescence and mobilization of T lymphocytes in response to acute exercise. *Exerc Immunol Rev* 2018;24:72–84. PMID: 29461967.
- [39] Padilha CS, Figueiredo C, Minuzzi LG, Chimin P, Deminic R, Krüger K, et al. Immunometabolic responses according to physical fitness status and lifelong exercise during aging: new roads for exercise immunology. *Ageing Res Rev* 2021;68:101341, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2021.101341>.
- [40] Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016;231:R77–99, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-16-0211>. PMID: 27935822.
- [41] Wang Q, Wu H. T Cells in adipose tissue: critical players in immunometabolism. *Front Immunol* 2018;9:2509, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02509>. PMID: 30459770.
- [42] Bruno MEC, Mukherjee S, Powell WL, Mori SF, Wallace FK, Balasuriya BK, et al. Accumulation of gd T cells in visceral fat with aging promotes chronic inflammation. *GeroScience* 2022;44:1761–78, <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-022-00572-w>.
- [43] Gudiksen A, Qoqaj A, Ringholm S, Wojtaszewski J, Plomgaard P, Pilegaard H. Ameliorating effects of lifelong physical activity on healthy aging and mitochondrial function in human white adipose tissue. *J Gerontol Ser A* 2022;77:1101–11, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glab356>.
- [44] Feng X, Wang L, Zhou R, Zhou R, Chen L, Peng H, et al. Senescent immune cells accumulation promotes brown adipose tissue dysfunction during aging. *Nat Commun* 2023;14:3208, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-38842-6>.
- [45] Chavakis T. Immunometabolism: where immunology and metabolism meet. *J Innate Immun* 2021;14:1–3, <http://dx.doi.org/10.1159/000521305>. PMID: 34915503.
- [46] Dos Santos VR, Silva BS, de A, Agostinete RR, Batista VC, Gobbo LA. Older adults physically inactive in occupational and commuting domains have a higher risk for osteopenia and osteoporosis: a 12-month prospective study. *Arch Osteoporos* 2023;18:80, <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-023-01294-y>.
- [47] Monaghan TM, Duggal NA, Rosati E, Griffin R, Hughes J, Roach B, et al. A multi-factorial observational study on sequential fecal microbiota transplant in patients with medically refractory *clostridioides difficile* infection. *Cells* [Internet] 2021;10:3234, <http://dx.doi.org/10.3390/cells10113234> [cited 2023 Nov 21] PMID: 34831456.
- [48] Piragyte I, Clapes T, Polyzou A, Geltink RIK, Lefkopoulou S, Yin N, et al. A metabolic interplay coordinated by HLX regulates myeloid differentiation and AML through partly overlapping pathways. *Nat Commun* [Internet] 2018;9:3090, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05311-4> [cited 2023 Nov 21] PMID: 30082823.
- [49] Spadaro O, Youm Y, Shchukina I, Ryu S, Sidorov S, Ravussin A, et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science* 2022;375:671–7, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abg7292>.
- [50] Yarbro JR, Pence BD. Classical monocytes from older adults maintain capacity for metabolic compensation during glucose deprivation and lipopolysaccharide stimulation. *Mech Ageing Dev* 2019;183:111146, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2019.111146>.
- [51] Rausser S, Trumpff C, McGill MA, Junker A, Wang W, Ho S-H, et al. Mitochondrial phenotypes in purified human immune cell subtypes and cell mixtures. *Johnson SC, Akhmanova A, editors. eLife* 2021;10:e70899, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.70899>.
- [52] Pence BD, Yarbro JR. Aging impairs mitochondrial respiratory capacity in classical monocytes. *Exp Gerontol* 2018;108:112–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2018.04.008>.
- [53] Bartlett DB, Slentz CA, Willis LH, Hoselton A, Huebner JL, Kraus VB, et al. Rejuvenation of neutrophil functions in association with reduced diabetes risk following ten weeks of low-volume high intensity interval walking in older adults with prediabetes—a pilot study. *Front Immunol* [Internet] 2020;11:729, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00729> [cited 2023 Nov 21].
- [54] Yanes RE, Zhang H, Shen Y, Weyand CM, Goronzy JJ. Metabolic reprogramming in memory CD4T cell responses of old adults. *Clin Immunol Orlando Fla* 2019;207:58–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.07.003>. PMID: 31279855.
- [55] AVIS révisé de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS - pour les femmes dès la ménopause et les hommes de plus de 65 ans [Internet]. Anses - Agence Natl. Sécurité Sanit. L'alimentation L'environnement Trav; 2019 [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-r%C3%A9vis%C3%A9-de-lanses-relatif-%C3%A0-lactualisation-des-rep%C3%A8res-alimentaires-du-pnns-pour-les>.
- [56] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860–7, <http://dx.doi.org/10.1038/nature05485>.
- [57] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:576–90, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>.
- [58] Hayes LD, Herbert P, Sculthorpe NF, Grace FM. Short-term and lifelong exercise training lowers inflammatory mediators in older men. *Front Physiol* [Internet] 2021;12:702248 [cited 2023 Dec 7].
- [59] Nilsson MI, Bourgeois JM, Nederveen JP, Leite MR, Hettlinga BP, Bujak AL, et al. Lifelong aerobic exercise protects against inflammaging and cancer. *PLoS One* 2019;14:e0210863, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210863>.
- [60] Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, Jamialahamdi T, Butler AE, Sahebkar A. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev* 2022;77:101596, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2022.101596>.
- [61] Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177–85, <http://dx.doi.org/10.1038/nature21363>.
- [62] Reddy S, Reddy V, Sharma S. Physiology, circadian rhythm. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/>.
- [63] Inokawa H, Umemura Y, Shimba A, Kawakami E, Koike N, Tsuchiya Y, et al. Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice. *Sci Rep* 2020;10:2569, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59541-y>.
- [64] Carroll RG, Timmons GA, Cervantes-Silva MP, Kennedy OD, Curtis AM. Immunometabolism around the clock. *Trends Mol Med* 2019;25:612–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.013>. PMID: 31153819.
- [65] Shen B, Ma C, Wu G, Liu H, Chen L, Yang G. Effects of exercise on circadian rhythms in humans. *Front Pharmacol* [Internet] 2023;14:1282357 [cited 2023 Nov 30].
- [66] Teixeira A, Minuzzi L, Lira F, Gonçalves A, Martinho A, Rosa J, et al. Improvement in the anti-inflammatory profile with lifelong physical exercise is related to clock genes expression in effector-memory CD4+ T cells in master athletes. *Exerc Immunol Rev* 2021;27:67–83.
- [67] Macdiarmid JI. Seasonality and dietary requirements: will eating seasonal food contribute to health and envi-

- ronmental sustainability? *Proc Nutr Soc* 2014;73:368–75, <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665113003753>.
- [68] Calvin K, Dasgupta D, Krinner G, Mukherji A, Thorne PW, Trisos C, et al. IPCC, 2023: Climate Change 2023: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Core Writing Team, H. Lee and J. Romero (eds.)]. IPCC, Geneva, Switzerland. [Internet]. First. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC); 2023 [cited 2023 Dec 6]. Available from: <https://www.ipcc.ch/report/ar6/syr/>.
- [69] Rosa H. Social acceleration: ethical and political consequences of a desynchronized high-speed society. *Constellations* 2003;10:3–33, <http://dx.doi.org/10.1111/1467-8675.00309>.
- [70] Hsu EL. The sociology of sleep and the measure of social acceleration. *Time Soc* 2014;23:212–34, <http://dx.doi.org/10.1177/0961463X13486729>.
- [71] Martin CL, Ward-Caviness CK, Dhingra R, Zikry TM, Galea S, Wildman DE, et al. Neighborhood environment, social cohesion, and epigenetic aging. *Aging* 2021;13:7883, <http://dx.doi.org/10.18632/aging.202814>. PMID: 33714950.