

L'INITIATIVE DE RECHERCHE INSPIRE : UN PROGRAMME POUR LA RECHERCHE EN GÉROSCIENCES ET LE VIEILLISSEMENT EN BONNE SANTÉ, ALLANT DES MODÈLES ANIMAUX AUX HUMAINS ET AU SYSTÈME DE SANTÉ

P. DE SOUTO BARRETO, S. GUYONNET, I. ADER, S. ANDRIEU, L. CASTEILLA, N. DAVEZAC, C. DRAY, N. FAZILLEAU, P. GOURDY, R. LIBLAU, A. PARINI, P. PAYOUX, L. PÉNICAUD, C. RAMPON, Y. ROLLAND, P. VALET, N. VERGNOLLE, B. VELLAS

Le vieillissement en bonne santé est fortement déterminé par le maintien de niveaux optimaux de capacités fonctionnelles. Toutefois, la mesure dans laquelle la manipulation du vieillissement modifierait les trajectoires de santé au cours de la vie est presque totalement inconnue. La "Gérosience" permettrait d'avoir une meilleure compréhension de la façon dont on peut mesurer le vieillissement biologique et définir un ensemble de biomarqueurs capables de prévenir le vieillissement en bonne ou mauvaise santé mais aussi déterminer la stratification des risques au début du cycle de vie. Ceci permettrait d'informer en temps utile les responsables pharmacologiques et non pharmacologiques des stratégies de prévention qui peuvent contribuer à un vieillissement sain même à un âge avancé.

Le programme de recherche INSPIRE

INSPIRE est un programme public-privé de recherche consacré à la biologie et au vieillissement en bonne santé visant à constituer une plateforme de bio-ressources allant de l'animal à l'homme, de la cellule à l'individu, de la recherche aux soins cliniques. INSPIRE fournit des soins cliniques, des ressources biologiques et technologiques pour la recherche et le développement sur le vieillissement ouvert à la fois aux universitaires et aux entreprises pour faire face à l'un des grands défis de la société dans le monde entier : promouvoir un vieillissement en bonne santé et prévenir la dépendance.

Les principaux objectifs du programme INSPIRE

Les principaux objectifs du programme INSPIRE sont :

- De fournir des données cliniques et numériques ainsi que des échantillons biologiques provenant des humains et des animaux afin de favoriser l'identification et la validation d'un ou d'un ensemble de biomarqueurs du vieillissement
- De mettre en œuvre les recommandations sur les Soins Intégrés pour les Personnes Agées (ICOPE pour Integrated Care for Older People) de l'OMS.
- D'encourager les recherches sur les changements biologiques liés au vieillissement en bonne santé et au développement de nouvelles technologies permettant des suivis supplémentaires au cours du vieillissement

Les principaux jalons du programme INSPIRE

Le programme INSPIRE s'appuie principalement sur :

- La création de la Cohorte humaine Translationnelle INSPIRE avec des biobanques étendues favorisera la découverte de marqueurs humains (biologiques, cliniques et numériques) du vieillissement en bonne santé afin de prédire le fonctionnement et la résilience.
- La création de la cohorte animale INSPIRE avec des biobanques sera spécifiquement dédiée à la découverte de biomarqueurs du vieillissement, de mécanismes d'action et d'investigations ciblées.

- La mise en œuvre du programme ICOPE de l'OMS dans la pratique clinique, y compris la surveillance à distance des domaines des Capacités Intrinsèques (CI) donnera lieu à la cohorte de soins cliniques INSPIRE qui elle, fournira des informations sur l'évolution du fonctionnement dans la vie réelle et informera sur la faisabilité de la mise en œuvre d'un modèle de soins centré sur la fonction.

La cohorte humaine Translationalnelle INSPIRE ou Cohorte T

Il s'agit d'une étude observationnelle qui prévoit de recruter 1000 personnes (hommes et femmes) principalement dans les services de santé de la ville de Toulouse et ses environs (région Sud-Ouest) de la France. Pour participer à cette étude, les personnes devront répondre aux critères ci-dessous :

- Âgées de 20 ans ou plus.
- Affiliées à un régime de sécurité sociale.
- Ne pas souffrir de maladies chroniques avec une espérance de vie inférieure à cinq ans
- Ne pas être placées sous mesure de protection juridique

Les participants fourniront une fois par an des échantillons biologiques (sang, urine, salive, biofilm dentaire, écouvillonnage nasopharyngé/oropharyngé, prélèvement de peau) qui seront analysés. Ils feront également tous les quatre mois, une évaluation de leurs Capacités Intrinsèques (CI) (locomotion, cognition, vitalité/nutrition, capacités psychologiques et sensorielles) de façon autonome ou grâce à l'aide d'un soignant. Pour cela, plusieurs outils seront utilisés : une application développée en collaboration avec l'OMS, une plateforme web, un appel téléphonique d'un clinicien chercheur ou d'une infirmière. Dès lors que des déclinés des CI sont confirmés, les participants auront une évaluation clinique plus approfondie avec des prélèvements sanguins. Ceci permettra d'étudier la réaction de certains biomarqueurs du vieillissement au moment où les déclinés des CI sont détectés. D'autres échantillons seront également collectés chez certains participants (selles, bulbe pileux, biopsies) afin de compléter les examens. Des techniques comme l'imagerie par Résonance Magnétique du corps entier et du cerveau, une fitness cardiorespiratoire (consommation maximale d'oxygène (VO²max) et une évaluation de la force musculaire isocinétique sont également prévues.

Plusieurs mesures cliniques dans les domaines des CI seront faites (la fragilité, les capacités, la santé bucco-dentaire, le mode de vie) et les informations renseignées par les participants (cognition, mobilité, fatigue, isolement social) seront enregistrés y compris les événements indésirables. La population des personnes de 60 ans ou plus sera quant à elle échantillonnée afin de saisir les événements cliniques majeurs tels que le déclin des fonctions, l'apparition de handicap, la fragilité et les maladies chroniques lourdes.

La cohorte animale INSPIRE

La cohorte animale a été générée afin de "refléter" la cohorte humaine et faciliter la traduction des résultats de la recherche fondamentale à l'homme et aux cliniques. L'objectif principal de la cohorte animale INSPIRE est de définir la relation entre les mécanismes moléculaires de la sénescence prématurée de la cellule et le vieillissement accéléré. Deux modèles animales seront utilisés dans cette cohorte : les souris suisses et le poisson *Nothobranchius Furzeri* ou « fondule africain.

La cohorte de souris suisses, modèles les plus proches de la fragilité humaine et du vieillissement accéléré comprendra entre 1400 et 1500 individus (mâles et femelles). Les souris seront réparties en quatre bras :

- Contrôle
- Régime riche en graisses et en saccharose (HF/HSD)
- Roue (activité physique volontaire)

- Régime riche en graisses et au saccharose (HF/HSD) plus l'activité physique de la roue

Les souris seront ensuite testées à différents âges : 6, 12, 18 et 24 mois qui correspondent environ respectivement à 30, 42, 56 et 69 ans chez l'homme. Elles arriveront à l'animalerie centrale (CREFRE) lorsqu'elles seront âgées de 3 à 4 semaines (statut d'absence d'agent pathogène spécifique) et seront logées à raison de quatre par cage. Le HF/HSD (régime riche en graisses et en saccharose) sera administré du 6e au 24e mois. L'activité physique volontaire sera déterminée en contrôlant l'accès et l'utilisation des roues dans les cages. Elle sera enregistrée et analysée en permanence grâce aux plaques électromagnétiques des cages qui sont reliées à des ordinateurs.

Toutes les souris de la cohorte feront l'objet d'un phénotypage complet qui permettra de déterminer le début de fragilité par rapport au régime riche en graisses et en saccharose et à l'activité physique. La fragilité sera définie à différents âges par un indice de fragilité de base, un score incluant l'évaluation des fonctions motrices et cognitives (test Y-T mase, ou test de coordination motrice) et l'analyse sanguin (numération des cellules et cytokines inflammatoires). Des tests supplémentaires comme une approche « omiques » pour le sang et les urines (analyse peptidomique), une analyse du microbiote seront également utilisés afin d'étudier le rôle des dysfonctionnements d'organes dans l'apparition ou la progression de la fragilité et le vieillissement accéléré. Les approches « omiques » seront ensuite étendues aux tissus pour identifier de nouveaux biomarqueurs putatifs spécifiques et des cibles thérapeutiques de fragilité et ou vieillissement accéléré.

La cohorte de poissons *Nothobranchius Furzeri* ou « fondule africain » sera également utilisée dans le programme INSPIRE comme modèle de vieillissement accéléré car l'animal présente une durée de vie des plus réduites (4 à 6 mois) parmi les vertébrés. Ce modèle sera utile pour isoler de nouvelles hypothèses et valider des mécanismes identifiés. Les défis tels que l'exercice physique, le jeûne ou l'alimentation riche en graisses seront étudiés afin d'imiter les différentes conditions retrouvées dans le vieillissement. Toutes les expériences seront réalisées sur des mâles et des femelles âgés de 1 à 6 mois. Une plateforme de transgénèse dédiée aux poissons sera construite pour faciliter la validation des cibles isolées. Le phénotypage de la locomotion et de la cognition sera réalisé grâce à une caméra de vidéo tracking et une évaluation des propriétés immunitaires et régénératives.

Après leur phénotypage, les souris et les poissons seront sacrifiés et leur sang, urine, fèces et tissus seront collectés pour constituer des biobanques selon le cas.

Mise en œuvre du modèle ICOPE de l'OMS : Cohorte de soins cliniques INSPIRE ou Cohorte C

Le modèle ICOPE (Soins Intégrés pour les Personnes âgées) proposé par l'OMS est centré sur les fonctions et les CI comme la locomotion, la cognition, la nutrition, les capacités psychologiques et sensorielles. Le cadre ICOPE est structuré en cinq étapes et le parcours de soins pour les personnes sera le suivant. Dans l'étape 1 ICOPE, les domaines cliniques des CI sont dépistés et les personnes présentant une CI normale recevront des conseils de santé généraux. Celles qui présentent un niveau faible pour au moins un domaine des CI, rejoindront l'étape 2 ICOPE et recevront des évaluations approfondies de toutes les CI. Si un faible niveau d'une CI est confirmé, les causes seront investiguées et à l'étape 3, un plan de soins personnalisé centré sur le patient devra être établi et contrôlé. Les références (étape 4 ICOPE), le soutien aux soignants et à la santé publique (étape 5 ICOPE) peuvent également faire partie du plan de soins.

L'OMS a récemment lancé l'application ICOPE pour tablettes et smartphones dans laquelle les données (mesures de l'étape 1 et l'étape 2) et des informations sur l'ensemble des soins ICOPE seront renseignées. En collaboration avec les autorités locales (Agence Régionale de Santé Région Occitanie) et autorités sanitaires nationales (Ministère de la Santé), le programme INSPIRE mettra en œuvre le modèle ICOPE dans les soins cliniques. Pour cette première dans le programme INSPIRE, les

prestataires de soins en particulier les infirmiers de la région Occitanie utiliseront l'application ICOPE pour mettre en œuvre le parcours ICOPE pour chaque personne âgée dont ils s'occupent. L'étape 1 ICOPE (dépistage des faibles niveaux de CI) sera effectuée chez toutes les personnes participantes. Les autres étapes du modèle peuvent être effectuées en fonction des ressources disponibles dans les services de soins des établissements locaux. Toutes les données seront automatiquement transférées vers une base de données sécurisée et seront utilisées pour étudier des domaines de CI au fil du temps. Lorsque des découvertes émergent des cohortes INSPIRE humaine ou animal ou d'autres chercheurs du monde entier, certaines d'entre elles pourront être facilement et rapidement testées et validées dans cette population réelle composée de personnes qui sont incluses dans le parcours de soin ICOPE et suivies par des professionnels de santé.

L'une des particularités du programme INSPIRE est liée au fait qu'il couvrira une large tranche d'âge (des jeunes aux personnes très âgées), et l'ensemble du spectre de la cascade des incapacités et de la robustesse (des personnes en bonne santé aux personnes fragiles et handicapées). La conduite des deux cohortes de recherche humaine et animale en parallèle facilitera les échanges croisés entre la recherche humaine et les modèles expérimentaux et accélérera probablement le processus de découverte. De plus, dans la cohorte translationnelle humaine INSPIRE, les évaluations cliniques et les prélèvements biologiques seront obtenus à plusieurs moments et immédiatement après la détection des déclin de la CI. A notre connaissance, aucune étude n'a recueilli d'échantillons biologiques au moment où la symptomatologie clinique liée à la perte de fonction apparaît. Un autre aspect innovant d'INSPIRE concerne les marqueurs numériques du vieillissement qui jusque-là, n'ont été que modestement étudiés. L'approche numérique d'analyse vidéo automatisée de la mobilité avec des images faciales 3D pourront également permettre de détecter des marqueurs numériques du déclin de la mobilité et du vieillissement biologique.

Discussion

L'impact attendu du programme INSPIRE concerne à la fois la recherche et les soins sur le vieillissement et la santé grâce à des procédures innovantes caractérisées par la collecte de données au moment où les déclin de la CI sont détectés et confirmés. INSPIRE contribuera à améliorer notre compréhension des mécanismes moléculaires et physiologiques impliqués dans le vieillissement et qui peuvent interagir ou non avec des changements biologiques spécifiques à une maladie. Dans un second temps, en suivant et en surveillant les niveaux de la CI des participants au fil du temps, ce programme fournira des informations précieuses sur une nouvelle voie de soins de santé axée sur les fonctions et qui serait en accord avec les recommandations de l'OMS pour une prise en charge intégrée des personnes âgées. Enfin, la partie numérique de l'étude peut conduire à l'identification de marqueurs du vieillissement en bonne ou mauvaise santé, lorsqu'ils sont validés. Ces mesures ont l'avantage majeur d'être non invasives et facilement évaluables mais aussi ont le potentiel d'être traduit dans la pratique.

Le programme INSPIRE donnera lieu à un centre rassemblant l'expertise des sciences fondamentales et translationnelles de recherche clinique et de soins gériatriques, avec pour objectif ultime prévenir et retarder la gravité et l'apparition des conséquences néfastes sur la santé pour assurer un vieillissement sain.