



**HAL**  
open science

# Aux frontières des performances : approche comparative de la relation entre locomotion et âge pour différentes espèces

Adrien Marck

## ► To cite this version:

Adrien Marck. Aux frontières des performances : approche comparative de la relation entre locomotion et âge pour différentes espèces. Médecine humaine et pathologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2016. Français. NNT : 2016USPCB080 . tel-01816924

**HAL Id: tel-01816924**

**<https://theses.hal.science/tel-01816924>**

Submitted on 15 Jun 2018

**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.

# Université Paris Descartes

Ecole doctorale Frontières Du Vivant (FdV) – E.D n°474

*IRMES/MSC*

## Thèse

En vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paris Descartes

Discipline : Biologie Interdisciplinaire

---

Aux frontières des performances :

Approche comparative de la relation entre locomotion et âge  
pour différentes espèces

---

Par Adrien Marck

Présentée et soutenue publiquement le 9 Novembre 2016

Devant un jury composé de :

Dr. Gillian Buttler-Brown	(Rapporteur)	INSERM, Université Pierre et Marie Curie
Dr. Éric Le Bourg	(Rapporteur)	CNRS, Université Paul-Sabatier Toulouse III
Dr. Jean-Michel Gaillard	(Examineur)	CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1
Dr. Michael Spedding	(Examineur)	Université d'Édimbourg
Dr. Florence Solari	(Examineur)	INSERM, Université Claude Bernard Lyon 1
Dr. Jean-François Lemaître	(Examineur)	CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1
Pr. Jean-Marc Di Meglio	(Directeur)	MSC, CNRS, Université Paris Diderot
Pr. Jean-François Toussaint	(Directeur)	IRMES, AP-HP, Université Paris Descartes

## Abstract

Aging is a complex, multi-scale process that affects all levels of biological organization from molecular structure to individual behavior. Locomotion is a highly integrated neurophysiological function that illustrates this process. The functional decline in locomotion with age has been described in a wide-range of species, both domestic and wild, and appears as a common aspect of senescence among animals. However, in most cases these descriptions remain incomplete and the dynamics of age-related changes are poorly understood. Here, we use a conceptual feature to describe age-related changes in locomotor performances for *Caenorhabditis elegans*, *Mus domesticus*, *Canis familiaris*, *Equus caballus* and *Homo sapiens*. We show that measurements of locomotor performance are consistent biomarkers of age-related changes, with a well preserved pattern regardless of the type of effort or duration. We also show that age-related pattern for locomotor performance are modulated by gender and environment. Nevertheless, in every case, the pattern remains similar and very well preserved.

The second part of this work introduces the concept of phenotypic expansion and focuses on the expansion of the age-related pattern for *Homo sapiens* during the last century. Since the first edition of modern Olympic Games in 1896, athletes have consistently improved previous records, echoing scientific and industrial progress. Their data constitute privileged and accurate biomarkers, as sport performances reflect highly integrated neuro-physiological traits based on complex multifactorial interactions. Following the progression of the world records, the age-related pattern expanded gradually during the 20<sup>th</sup> century. However, the last decades show a slow-down in the expansion, following again the recent asymptotic levelling off of world records, which no longer supports the historical motto “*Citius, Altius, Fortius*”.

This work provides new insights about the utility of an age-based comparative approach to provide a thorough understanding of aging processes and also for gaining insights into aging at different levels of biological organization and in an evolutionary perspective.

**Keywords:** Aging; Comparative biology of aging; Locomotion; Phenotypic expansion; physiological limits by age;

## Résumé

Le vieillissement est un phénomène complexe intervenant à toutes les échelles de l'organisation biologique, du niveau moléculaire jusqu'au niveau des performances de l'organisme. La locomotion est une fonction neurophysiologique hautement intégrée illustrant un tel processus multi-échelle. Le déclin des performances de locomotion avec l'âge, comme la vitesse maximale, a été observé pour de nombreuses espèces, aussi bien en captivité qu'en milieu naturel. Cependant, ces descriptions restent souvent succinctes, sans précision sur la progression de ces performances au cours du vieillissement.

Dans ces travaux, nous utilisons une équation bi-phasique pour décrire la relation entre performance de locomotion et âge sur l'ensemble de la durée de la vie pour *Caenorhabditis elegans*, *Mus domesticus*, *Canis familiaris*, *Equus caballus* et *Homo sapiens*. Les performances maximales de locomotion se révèlent être des bio-marqueurs robustes pour suivre la progression des performances sur l'ensemble de la durée de vie des animaux, permettant ainsi d'estimer le pic physiologique et le début du déclin des performances. De plus, dans tous les cas, nous remarquons que la forme de progression des performances maximales selon l'âge est similaire et conservée d'une espèce à l'autre ; seule varie la pente dans le temps, dépendant de l'espèce et la performance mesurée.

L'observation des performances selon le genre ne montre pas de différence dans la forme de l'enveloppe. Néanmoins, elle révèle des écarts variables dans les performances maximales entre femelles et mâles selon les espèces. Enfin, les conditions thermiques affectent les performances maximales de locomotion, mais la forme de l'enveloppe reste aussi préservée.

Nous avons ensuite étudié le développement et l'expansion de cette dynamique au cours du siècle dernier pour les performances athlétiques maximales d'*Homo sapiens*. Cette étude révèle que la forme s'est progressivement précisée au cours du temps en s'étendant à tous les âges et suivant homothétiquement la progression des records du monde. Néanmoins, la progression semble ralentir au cours des dernières décennies, laissant présager l'atteinte possible des limites biologiques d'*Homo sapiens*.

Ces travaux offrent de nouvelles perspectives sur l'utilité des approches comparatives et l'utilisation d'un bio-marqueur comme les performances de locomotion pour suivre les dynamiques sur l'ensemble de la durée de vie à différentes échelles. Elles apportent aussi un regard novateur sur la progression des performances avec l'âge, en intégrant à la fois les

processus de développement et de vieillissement, permettant ainsi de préciser les pics physiologiques et la forme des progressions des performances sur toute la durée de la vie.

**Mots-Clés :** Biologie comparative du vieillissement ; Expansion phénotypique ; Limites physiologiques selon l'âge ; Locomotion ; Vieillesse ;

**Laboratoires d'accueil :** les travaux de recherche effectués durant cette thèse ont été réalisés au sein de deux laboratoires :

L'Institut de Recherche bio-Médicale et d'Épidémiologie du Sport (IRMES), EA 7329 Université Paris Descartes et INSEP, Sorbonne Paris Cité, 11 avenue du Tremblay, 75012 Paris, France

Le laboratoire de Matière et Systèmes Complexes (MSC), UMR 7057, 10 rue Alice Domon et Léonie Duquet, Université Paris Diderot et CNRS, Sorbonne Paris Cité, 75013 Paris, France

## Remerciements

---

Il y a ceux qui ont contribué au quotidien,  
À partager la fièvre des idées et les rires aux éclats,  
À découvrir des mondes entiers : l'interdisciplinarité, la coopération, l'innovation  
En inventer aussi, la nuit autour d'un feu  
À s'enivrer de sciences, de sports, de poésies

Et puis, il y a ces aiguilleurs, ces façonneurs de l'ombre,  
Qui insufflent la direction, apportant aussi la rigueur  
D'un regard critique, mais nécessaire pour avancer,  
Progresser, fluidifier et amener les amas créatifs vers la clarté,

Il y a aussi ces aventuriers, qui ne renoncent jamais,  
Qui vous amènent dans leur pas, à repousser les limites,  
À aller toujours au-delà de ce que l'on estimait possible  
Avec eux, s'envoler est un jeu d'enfants perpétuellement renouvelé

Enfin, il y a tous ceux qui se reconnaîtront,  
Ceux dont le souffle, même lointain, est toujours perçu  
Ils seront toujours cette part d'énergie insoupçonnée qui me pousse en avant

## Ce travail de thèse a fait l'objet de la publication des travaux suivants (1)

---

### Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture

**Marck A**, Berthelot G, Foulonneau V, Marc A, Antero-Jacquemin J, Noirez P, et al. Age-Related Changes in Locomotor Performance Reveal a Similar Pattern for *Caenorhabditis elegans*, *Mus domesticus*, *Canis familiaris*, *Equus caballus*, and *Homo sapiens*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Aug 13;glw136.

Berthelot G, Sedeaud A, **Marck A**, Antero-Jacquemin J, Schipman J, Saulière G, et al. Has Athletic Performance Reached its Peak? *Sports Med*. 2015 Jun 21;45(9):1263–71.

Antero-Jacquemin J, Berthelot G, **Marck A**, Noirez P, Latouche A, Toussaint J-F. Learning From Leaders: Life-span Trends in Olympians and Supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Aug 20;glu130.

Sedeaud A, Marc A, **Marck A**, Dor F, Schipman J, Dorsey M, et al. BMI, a Performance Parameter for Speed Improvement. *Plos One*. 2014 févr;9(2):e90183.

### Autres publications

**Marck A**, Berthelot G, Toussaint J-F, JO 2016. Épreuve du 100 m : quel est l'impact de l'âge sur la performance des athlètes ? *L'Obs Le Plus* (août 2016)

**Marck A**, Berthelot G, Billaud É, Bœuf G, Masson-Delmotte V, & Toussaint J-F. Les piliers d'un nouvel humanisme. Plafonds ou transition, quel à-venir à la crise ? *Futuribles*, (397), 21-34. (novembre 2013)

Haïda A, Marquet LA, Antero-Jacquemin J, **Marck A**, Marc A, Dor F, Toussaint J-F. Bilan des performances olympiques dans Londres 2012 : Regards croisés sur la performance olympique et paralympique, *INSEP Publications*, 2013.

## Ce travail de thèse a fait l'objet d'une présentation aux congrès suivants (2)

---

On the dynamics of aging from *C. elegans* to *Homo sapiens*, GSA annual scientific meeting 2016 (présentation orale, New Orleans, novembre 2016)

Dynamics of aging from *C. elegans* to *Homo sapiens*, Cell Symposia Aging & Metabolism (poster, Barcelona, juillet 2016)

A comparative description of the frontiers of physiological age-related performances from *Caenorhabditis elegans* to *Homo sapiens*, Conférence Jacques-Monod: Comparative biology of aging (poster, Roscoff, octobre 2015)

Hétérogénéité du vieillissement de *Caenorhabditis elegans* à *Homo sapiens*, X<sup>e</sup> symposium IRMES (présentation orale, Orléans, septembre 2015)

Hétérogénéité du vieillissement chez *Caenorhabditis elegans*, symposium dynamique du vieillir, Sorbonne Paris cité (présentation orale, Paris, mai 2015)

A similar age-related pattern describes different physiological functions from *Caenorhabditis elegans* to Ash Ketchum (human), workshop life science in pocket monsters (présentation orale, Paris, avril 2015)

Aux frontières physiologiques: vitesse, activité physique et longévité chez *Caenorhabditis elegans*, IX<sup>e</sup> symposium IRMES et congrès SFMES & SFTS (présentation orale, Paris, septembre 2014) et Vermidi XVIII (présentation orale, Paris, janvier 2015)

Vitesse maximale et expansion phénotypique chez le lévrier, VIII<sup>e</sup> symposium IRMES et congrès SFMES & SFTS (présentation orale, Strasbourg, septembre 2013)

# Sommaire

Avant-propos .....	12
<b><u>Introduction générale.....</u></b>	<b>14</b>
1. Une brève histoire du vieillissement .....	14
1.1. Dans l'Antiquité .....	14
1.2. Du XVIII <sup>e</sup> au XIX <sup>e</sup> siècle .....	14
1.3. Au XX <sup>e</sup> siècle.....	16
1.3.1. Vers des explications évolutionnistes du vieillissement.....	16
1.3.2. La complexité du vieillissement à l'ère de la biologie moléculaire.....	17
2. Une vision multi-échelles du vieillissement et réconciliation avec le processus de développement.....	18
2.1. Une vision kaléidoscopique du vieillissement.....	18
2.1.1. Les échos multiples du mot vieillissement.....	18
2.1.2. Qu'est-ce qu'une fonction intégrative? .....	18
2.1.3. Visions réductrices du vieillissement .....	19
2.1.4. Vieillesse et développement de l'organisme : des processus intimement liés par le passage du temps .....	19
2.2. Une vision multi-échelles du développement et du vieillissement : exemple de la locomotion chez l'Homme .....	20
2.2.1. Développement et vieillissement de la locomotion à l'échelle de l'organisme .....	20
2.2.2. Développement et vieillissement d'une fonction neurophysiologique hautement intégrée .....	21
2.2.3. Développement et vieillissement du muscle squelettique : sarcopénie et dynapénie.....	22
2.2.4. Changements internes au sein du muscle.....	22
2.2.5. La mitochondrie moteur énergétique à l'épreuve du vieillissement .....	23
2.2.6. Autres changements moléculaires et cellulaires .....	23
3. Différentes approches de la dynamique du vieillir .....	25
3.1. À partir de quand vieillit-on ? .....	25
3.1.1. Le pic physiologique : un changement de dynamique. ....	26
3.1.2. Asynchronie des pics physiologiques .....	26
3.2. Diversité d'équations dans la caractérisation du vieillissement.....	26
3.2.1. Les données des sportifs : des données privilégiées pour étudier notre biologie .....	26
3.2.2. Caractérisation des dynamiques de vieillissement .....	27
3.2.3. L'équation de Moore : une approche de la relation performance-âge sur l'ensemble de la durée de vie.....	29
3.2.4. Analogie entre l'équation de Moore et les processus de développement et de vieillissement .....	30
3.2.5. Extensions de l'utilisation de l'équation de Moore à d'autres performances.....	30
<b><u>Partie 1 : Comparaison des dynamiques de développement et de vieillissement d'une fonction physiologique majeure : la locomotion .....</u></b>	<b>32</b>
Introduction .....	33
Chapitre 1 : Comparaison des vitesses maximales de sprint en fonction de l'âge pour <i>Canis familiaris</i> , <i>Equus Caballus</i> et <i>Homo sapiens</i> .....	34
1. Contexte.....	34
1.1. Des espèces qui ont co-évolué avec <i>Homo sapiens</i> .....	34

1.2. Intérêts de ces modèles .....	34
2. Matériel et Méthodes .....	35
2.1. Constitution des bases de données .....	35
2.2. Comparaison des données et application de l'équation de Moore.....	36
2.3. Représentation des données .....	37
3. Résultats.....	38
3.1. Représentation des données et ajustement avec l'équation de Moore .....	38
3.2. Comparaison entre espèces .....	40
4. Discussion .....	41
<b>Chapitre 2 : Comparaison de l'activité chez <i>Mus domesticus</i> et <i>Caenorhabditis elegans</i> .....</b>	<b>44</b>
1. Contexte.....	44
2. Matériel et méthodes.....	45
2.1. Acquisition des données .....	45
2.2. Conditions expérimentales .....	45
2.3. Constitution des bases de données .....	46
2.4. Comparaison des données et application de l'équation de Moore.....	46
3. Résultats.....	47
3.1. Représentation des données et ajustement avec l'équation de Moore .....	47
3.2. Comparaison entre les espèces.....	47
4. Discussion .....	50
<b><u>Partie 2 : Variation des dynamiques selon le sexe.....</u></b>	<b><u>51</u></b>
Introduction .....	52
<b>Chapitre 1 : Différences entre femmes et hommes selon l'âge dans les épreuves sportives .....</b>	<b>53</b>
1. Contexte.....	53
2. Matériel et méthodes.....	54
2.1. Données .....	54
2.2. Comparaison des données et application de l'équation de Moore.....	54
3. Résultats.....	55
4. Discussion .....	57
<b>Chapitre 2 : Différences entre femelles et mâles chez d'autres espèces.....</b>	<b>59</b>
1. Contexte.....	59
2. Matériel et méthodes.....	59
2.1. Données .....	59
2.2. Comparaison des données et application de l'équation de Moore.....	60
3. Résultats.....	60
4. Discussion .....	62
<b><u>Partie 3 : Influence de la température sur la relation performance-âge .....</u></b>	<b><u>63</u></b>
Introduction .....	64
<b>Chapitre 1 : Impact de la température chez <i>Homo sapiens</i> pour les performances du marathon selon l'âge.....</b>	<b>65</b>
1. Contexte.....	65
1.1. Température et performance de locomotion .....	65

1.2. Température et fonction de survie .....	65
2. Matériels et méthodes .....	66
2.1. Base de données.....	66
2.2. Comparaison des données .....	66
3. Résultats.....	66
3.1. Performances maximales et température.....	66
3.2. Performances moyennes et température .....	68
4. Discussion .....	70

**Chapitre 2 : Dynamique de développement et de vieillissement de l'activité selon la température chez *C. elegans*..... 71**

1. Contexte.....	71
1.1. Effets de la température sur la physiologie et la durée de vie .....	71
1.2. Effets de la température sur la vitesse de déplacement.....	72
2. Matériel et méthodes.....	73
3. Résultats.....	74
3.1. Comparaison des longévités entre 22°C et 25°C .....	74
3.2. Comparaison de l'activité selon l'âge entre 22°C et 25°C .....	74
4. Discussion .....	76

**Partie 4 : Expansion phénotypique chez *Homo sapiens* et *Canis familiaris*..... 78**

Introduction .....	79
--------------------	----

**Chapitre 1 : Expansion phénotypique chez *Homo sapiens* et *Canis familiaris* ..... 80**

1. Contexte.....	80
2. Matériel et méthodes.....	81
2.1. Constitution des bases de données .....	81
2.2. Relation performance-âge .....	82
3. Résultats.....	82
3.1. Progression de la relation performance-âge pour l'Homme .....	82
3.2. Progression de la relation performance-âge pour le chien.....	84
4. Discussion.....	86
4.1. Une progression des meilleures performances .....	86
4.3. Pics estimés.....	87
4.4. Ralentissement des progressions, vers des asymptotes.....	88
4.5. Comparaison avec les performances du chien .....	89

**Discussion autour des dynamiques de la relation performance-âge : conclusions et perspectives . 90**

1. Intérêts et limitations de l'équation de Moore .....	90
2. Invariance de forme et irréversibilité du processus de vieillissement .....	91
2.1. Invariance de forme vers une universalité ? .....	91
2.2. Irréversibilité du processus de vieillissement .....	92
3. Quels mécanismes sous-jacents ? .....	94
4. Unifier les théories: la vision entropique des choses.....	95
5. Quel futur à la progression de la relation performance-âge chez l'Homme ? .....	96

Conclusions et perspectives .....	98
-----------------------------------	----

<b>Bibliographie.....</b>	<b>99</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>119</b>
<b>Annexe 1 : Article publiés.....</b>	<b>119</b>
<b>Annexe 2 : Protocoles <i>C. elegans</i> .....</b>	<b>168</b>
<b>Annexe 3 : Comparaison de l'activité non-stimulée et stimulée chez <i>Caenorhabditis elegans</i> .....</b>	<b>182</b>

## Avant-propos

---

Qu'est-ce que vieillir ? Se poser la question revient à s'interroger sur la vie, son origine, son sens. Vieillir, c'est l'épreuve du temps qui pousse l'univers entier au changement permanent, à la variabilité et la diversité. Comment définir cette notion de vieillissement à l'échelle humaine ? Faut-il s'en remettre aux poètes comme Baudelaire (1), Boris Vian (2) ou Léo Ferré (3) pour percevoir le tourment complexe du vieillissement ?

Il est en effet bien difficile de définir ce qu'est le vieillissement, tant il prend des visages différents. Sous le prisme de multiples disciplines, il peut ainsi, à bien des égards, apparaître comme un kaléidoscope. Quels que soient les différents angles d'investigation, persiste néanmoins toujours la notion constante de changement irréversible. Ces changements opèrent à toutes les échelles : moléculaire, cellulaire, tissulaire, organique, populationnelle. Même dans la définition qu'un physicien aura du vieillissement d'un matériau, on retrouve cette notion de changement de propriété.

L'essor de la biologie moléculaire a permis d'apporter des détails de plus en plus précis sur les conséquences du vieillissement aux échelles moléculaire et cellulaire (4). Cependant, le vieillissement apparaît encore comme un système à la complexité démesurée, dont on peine à comprendre les mécanismes. Ainsi, en 1990, pas moins de 300 théories différentes avaient été répertoriées (5,6).

De même, dans le règne animal, le vieillissement en milieu naturel était considéré comme l'apanage d'espèces bien particulières (7). Cependant, les avancées technologiques et méthodologiques montrent de plus en plus distinctement que le vieillissement est un phénomène commun à la plupart des espèces (7).

Mais les dynamiques du vieillissement restent encore aujourd'hui floues, même chez l'Homme. À quel âge commence-t-on à vieillir ? Est-ce un processus continu ? Linéaire ? Vieillit-on tous de la même manière ? De plus, le cloisonnement des disciplines scientifiques contribue à une vision incomplète du vieillissement, notamment de ses dynamiques au cours du temps (8–11). Cependant, ce paradigme évolue lentement, avec notamment de plus en plus d'études interdisciplinaires.

Les pages introductives de cette thèse, nous emmèneront dans une brève histoire des recherches sur le vieillissement. Puis, avec l'exemple de la locomotion considérée de manière intégrative, nous présenterons aux différentes échelles, une vision d'ensemble de la dynamique de ses principaux marqueurs selon l'âge, intégrant à la fois le développement et le vieillissement. Enfin, nous nous attacherons plus particulièrement aux dynamiques de développement et de vieillissement et à leur caractérisation chez *Homo sapiens*. Nous apporterons une vue d'ensemble des possibilités actuelles et proposerons une équation permettant de suivre ces dynamiques sur l'ensemble du cours de la vie : une équation bi-phasique proposée par D.H Moore (12).

De tels équations et modèles peuvent-ils s'appliquer à d'autres espèces animales ? Les dynamiques selon l'âge y sont-elles similaires ? Nous montrerons, comment, à partir des premiers constats chez *Homo sapiens*, nous avons étendu nos compréhensions de la progression des performances de locomotion selon l'âge à des espèces aussi variées que *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), *Mus domesticus* (la souris), *Canis familiaris* (le chien) ou encore *Equus*

*caballus* (le cheval). Nous verrons ensuite les variations existantes dans cette relation entre femelles et mâles pour le chien, le cheval et l'Homme. Puis, nous observerons les effets de différentes conditions thermiques sur la relation performance-âge pour *C. elegans* et l'Homme. Enfin, nous nous interrogerons sur l'influence des progrès (technologiques, médicaux, sociétaux) sur la relation entre performance maximale et âge. Nous suivrons, au fil des générations humaines, l'évolution des performances au prisme du *citius, altius, fortius*.

*« Combien de temps...  
Combien de temps encore  
Des années, des jours, des heures, combien ?  
Quand j'y pense, mon coeur bat si fort...  
Mon pays c'est la vie.  
Combien de temps...  
Combien ?*

*Je l'aime tant, le temps qui reste...  
Je veux rire, courir, pleurer, parler,  
Et voir, et croire  
Et boire, danser,  
Crier, manger, nager, bondir, désobéir  
J'ai pas fini, j'ai pas fini  
Voler, chanter, partir, repartir  
Souffrir, aimer  
Je l'aime tant le temps qui reste »*

Extrait de la Chanson « Le temps qui reste », Jean-Loup Dabadie, 2002



**Dérider le rire, œuvre street-art, Jo Di Bona, Paris 2016.**

## 1. Une brève histoire du vieillissement

### 1.1. Dans l'Antiquité

*Homo sapiens* est cet être doté du feu prométhéen, capable de créer, d'inventer et d'innover. Très tôt dans son histoire, il a certainement eu cette conscience du temps qui passe (13). Il le sait, les individus qui l'entourent meurent brutalement. Il est éphémère. Les rites mortuaires indiquent en particulier son rapport à la mort, ce temps fini, mais de durée inconnue, qui lui est accordé (13). Il faut aussi souligner cette volonté de fixer son histoire, de transmettre, de se souvenir, ainsi qu'en témoignent les fresques pariétales des grottes, à Lascaux ou à Chauvet-Pont-d'Arc par exemple.

Mais, c'est certainement avec l'émergence des premières grandes civilisations et l'arrivée de l'écriture, que son interrogation sur le vieillissement s'amplifie. La culture hellénique, dès le 7<sup>e</sup> siècle avant J.C, représente dans sa culture populaire l'ambivalence entre vivre longtemps et ne pas vouloir voir son corps se dégrader (14). Les plus grandes œuvres littéraires de l'époque relatent les affres du vieillissement, que ce soit l'Œdipe de Sophocle, les tragédies d'Euripide, les comédies d'Aristophane ou encore les hymnes homériques (14).

Les philosophes de l'Antiquité pensent aussi le temps et le vieillissement. Saint-Augustin s'interroge dans ses confessions sur la mesure du temps et de sa définition : « *qu'est-ce donc le temps ? Si personne ne me le demande, je le sais bien ; mais si on me le demande, et que j'entreprenne de l'expliquer, je trouve que je l'ignore* » (15). D'autres aussi ont inspiré les futures réflexions autour du vieillissement comme Platon (16) ou Aristote (17). Ce dernier eut probablement l'une des premières démarches scientifiques connues formulant son rapport au temps qui passe, et au vieillissement du corps. Son œuvre intitulée *Parva Naturalia* regroupe un ensemble de traités sur les phénomènes naturels, dont *De Juventute et Senectute*, *De Vita et Morte*, *De Respiratione*. Sa vision décrit les grands principes de la vie entre développement et altération du corps. En outre, ce traité fait directement référence aux traités d'Hippocrate, synthèse des connaissances médicales de l'époque et qui restera utilisée tout au long du Moyen-Âge.

### 1.2. Du XVIII<sup>e</sup> au XIX<sup>e</sup> siècle

Au cours du Moyen-Âge, les questions connexes au vieillissement n'apparaissent pas primordiales au vu du peu d'individus parvenant à des âges avancés (18). De plus, pendant plus d'un millénaire, la médecine continue de suivre majoritairement les préceptes des traités d'Hippocrate et apporte peu d'innovation. Néanmoins, dès cette époque, certains médecins comme Avicenne, Aldebrandin ou Bacon ont préconisé des régimes sains et une activité physique régulière pour garder une bonne santé (17,18).

Il faut attendre le XVIII<sup>e</sup> siècle pour voir émerger une réflexion sur le vieillissement, avec notamment les travaux d'observation de Buffon (19,20). Il émet entre autres l'hypothèse que

l'espérance de vie d'une espèce serait 6 à 7 fois la durée nécessaire pour arriver à maturité sexuelle (17,19,20). Il estime ainsi que l'espérance de vie de l'Homme, qui atteint sa maturité sexuelle à 14 ans, serait comprise entre 85 et 100 ans (17,19,20).

Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, le mathématicien Benjamin Gompertz observe, à partir de tables de mortalité basées sur les populations française, anglaise et suédoise, un déclin exponentiel de l'âge de survie au sein de populations âgées entre 20 et 60 ans. Il développe le modèle qui porte son nom, modèle inspiré des travaux de Malthus (9,17,21). Un peu plus tard, Quetelet ajoutera une pierre déterminante, avec le suivi des paramètres physiologiques d'une population de la naissance à la mort (22). Il considère notamment la vie comme bi-phasique composée respectivement d'une phase de développement et d'une autre de détérioration (9,17).

Concernant les avancées sur les connaissances biologiques du vieillissement, Jean-Martin Charcot dans son célèbre ouvrage, *Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques* (1874), apporte un premier regard sur la détérioration physiologique des individus au cours du vieillissement (17,23). Quelques années plus tard, Auguste Weismann propose de nombreuses idées novatrices autour de la question du vieillissement, qui inspireront notamment les théories évolutionnistes du vieillissement comme les recherches sur le vieillissement cellulaire (24). Entre autres, il propose l'une des premières théories du vieillissement à l'échelle de l'organisme insistant sur le rôle des cellules dans l'altération de l'organisme (21,24).

Ces travaux permettent de développer des études sur le vieillissement au cours du XX<sup>e</sup> siècle autour de disciplines aussi variées que les sciences sociales, la biodémographie, la psychiatrie, les neurosciences, l'écologie, la biologie évolutive ou encore la biologie moléculaire.



**Tableau intitulé les 4 saisons peint par Giuseppe Arcimboldo (1563-1573).** Cette série de portraits représente les 4 saisons : l'Hiver, le Printemps, l'Été et l'Automne. L'Hiver regarde le Printemps, comme la vieillesse contemple la jeunesse et l'Été observe l'Automne comme l'adulte scrute l'horizon de l'âge mûr.

### 1.3. Au XX<sup>e</sup> siècle

#### 1.3.1. Vers des explications évolutionnistes du vieillissement.

Le monde animal et végétal recèle une diversité pléthorique de vitesses de vieillissement (25). L'écart de durée de vie entre les espèces est immensément grand. À titre d'exemple, *Caenorhabditis elegans* vit à peine 3 semaines tandis que l'Homme (dans les pays développés) approche d'une durée de vie moyenne de 80 ans, soit presque 1 400 fois la durée de vie de *C. elegans* (26). C'est pour comprendre cette diversité en termes de durée de vie entre les espèces que les théories évolutionnistes du vieillissement ont été établies (5,27). Elles cherchent à comprendre la nature de ces variations entre espèces par un travail de biologie comparative (5,27).

Au cours de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle émergent les principales théories évolutives du vieillissement (5,27–37). Ces théories considèrent que l'origine du vieillissement repose sur les mécanismes de la sélection naturelle (27,34–37). Plus particulièrement, au cours du vieillissement de l'organisme, la force de sélection diminue en même temps que les capacités de reproduction et de survie (34,35).

Peter Medawar, en 1952, inspiré par ses travaux précédents avec John Haldane, propose que le vieillissement résulte d'une accumulation stochastique de mutations délétères au niveau des cellules germinales au fil des générations (27,28,33–36). Ces mutations, s'exprimant uniquement après la période de reproduction, n'auront pas d'impact sur la capacité de reproduction des individus, ce qui favorise leur accumulation, n'étant pas sujettes à la sélection. Ces travaux furent formalisés par Hamilton (30,35).

En 1957, Williams propose la théorie de la pléiotropie antagoniste : un gène peut avoir des effets bénéfiques au cours des premières années de la vie, et a contrario, des effets délétères plus tard (27,29,33–36). Ainsi, les gènes favorables lors du développement de l'organisme peuvent être conservés, voir même sélectionnés malgré leurs effets *a posteriori* délétères pour l'organisme. Cette théorie diffère de la première, par le côté actif et dirigé de la sélection qui s'oppose à une accumulation passive des mutations proposée par Medawar.

Enfin, Kirkwood introduit la théorie du soma jetable, qui relève d'une optimisation de l'allocation des ressources, parfois considérée comme une extension à l'échelle physiologique de la pléiotropie antagoniste (6,27,31,33–36). Cette théorie propose que l'organisme, soma, possède une certaine énergie, qu'il investit dans différentes tâches (croissance, reproduction, maintenance,...). Les organismes qui ont des espérances de vie courtes allouent beaucoup plus d'énergie dans la reproduction aux dépens de la maintenance, ce qui implique la détérioration rapide de l'organisme.

Toutes ces théories sont régulièrement remises en cause, au moins en partie, par les données expérimentales, sans pour autant être invalidées (27,35–38).

### **1.3.2. La complexité du vieillissement à l'ère de la biologie moléculaire**

À partir des premières observations de Charcot, de nombreux chercheurs vont caractériser le vieillissement d'un organisme : quelles sont les causes internes et externes du vieillissement ? Pourquoi un individu vieillit-il ? Pourquoi le corps se détériore-t-il avec le temps ?

De nombreuses observations, théories et expériences vont être publiées au cours du XX<sup>e</sup> siècle. En 1990, Zhores Medvedev classifie plus de 300 théories différentes du vieillissement (5). Cette grande diversité de théories montre la complexité du phénomène. Ainsi, les principales théories actuelles coexistent sans se contredire (5).

L'étude scientifique des mécanismes sous-jacents au vieillissement connaît un essor particulier dans les années 1950, avec la révolution de la biologie moléculaire et la découverte du modèle en double hélice de l'ADN (5). L'une des premières théories du vieillissement popularisée fut la théorie des radicaux libres proposé par Harman (39,40,33). Harman postule que les radicaux libres, produits par les mitochondries, sont la principale cause du vieillissement par l'altération progressive des structures moléculaires et cellulaires.

D'autre part, la découverte par Léonard Hayflick d'une limite dans le nombre de divisions des cellules en culture *in vitro* (41,42) influence le développement de nombreuses recherches utilisant ce modèle pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires du vieillissement (21).

Depuis, les approches n'ont pas cessé de se développer pour comprendre le vieillissement, aux différentes échelles de l'organisme (du niveau moléculaire au niveau systémique), sans oublier sa modulation par l'environnement externe (température, restriction calorique, hormone,...). Ces recherches incluent maintenant un nombre grandissant d'organismes, qu'il s'agisse d'*E.coli*, de nématodes, de la mouche, du poisson-zèbre, de la souris, du singe ou du chien.

Nous allons dans la partie suivante introduire dans une approche multi-échelles quelques-uns des mécanismes majeurs du vieillissement. Aussi, nous mettrons ce processus en lien avec la phase de développement de l'organisme, afin de comprendre la progression de la relation performance-âge sur l'ensemble de la vie.

## **2. Une vision multi-échelles du vieillissement et réconciliation avec le processus de développement**

### **2.1. Une vision kaléidoscopique du vieillissement**

#### **2.1.1. Les échos multiples du mot vieillissement**

À l'image de la complexité du processus de vieillissement, même sa définition reste encore débattue par les experts de la discipline (43). Sa définition encyclopédique en révèle toute sa complexité par les références multiples aux différentes échelles de l'organisme.

Elle fait ainsi d'abord référence à la sénescence de l'organisme définie comme les changements structuraux et fonctionnels graduels et irréversibles qui adviennent à l'organisme et qui mènent à son déclin. Par exemple au niveau du muscle squelettique, après la maturité de l'organisme, on assiste à une baisse graduelle de la masse et de la force musculaire (44–47).

Puis, cette définition renvoie aussi implicitement au vieillissement à l'échelle cellulaire, appelé aussi vieillissement réplicatif ou sénescence réplicative. Ce vieillissement réplicatif est la dégénérescence propre de la cellule, se traduisant par une prolifération limitée jusqu'à un arrêt irréversible de ses divisions en même temps qu'une altération graduelle de ses fonctions (4,41,42,48,49).

Elle peut aussi renvoyer à deux manières distinctes de percevoir le vieillissement. Premièrement, la plus commune, par le passage chronologique du temps, mesurant les changements selon l'âge de naissance de l'individu. Cette vision diffère de l'âge biologique, prenant en compte uniquement l'état d'altération des capacités fonctionnelles pour mesurer l'état d'avancement du vieillissement d'un organisme (50–52). Elle peut dissocier ainsi en fonction des valeurs des capacités fonctionnelles un état d'avancement du vieillissement entre deux individus d'un même âge chronologique (52).

Cependant, toutes ces définitions gardent en commun l'idée d'altérations graduelles au cours du temps, le passage du temps amenant des changements progressifs à toutes les échelles de l'organisme.

#### **2.1.2. Qu'est-ce qu'une fonction intégrative?**

Une fonction intégrative relève de la coopération de différents agents (53). À l'échelle de l'individu, il s'agit de fonctions qui dépendent de différents organes. La locomotion est une fonction intégrative neurophysiologique qui requiert entre autres la coopération des muscles, du cœur, des poumons et du cerveau. Dans une vision plus large, la biologie intégrative est la biologie qui relie de nombreux agents de différentes échelles en utilisant des chercheurs de différentes disciplines pour comprendre la relation d'ensemble et prédire leurs interactions (54,55).

### **2.1.3. Visions réductrices du vieillissement**

Une grande diversité de disciplines (biophysique, biologie moléculaire, écologie, neurosciences, sociologie...) présente des perceptions du vieillissement qui ne sont pas identiques.

La tentation de se noyer dans son propre reflet est immense face à la complexité d'un tel phénomène. Les visions réductrices sont courantes. Par exemple, il est encore en vogue au sein de la population des chercheurs que le vieillissement soit la conséquence de la réduction des télomères. Ici, le vieillissement est considéré comme la cause d'un seul mécanisme à l'échelle moléculaire. Néanmoins cette image ne représente que quelques éléments d'une fresque beaucoup plus large... Dans les recherches les plus avancées, la majorité des études ne s'intéresse qu'à une seule échelle (par exemple moléculaire), et ne se focalise que sur l'unique détail d'un mécanisme bien particulier (56,57). Si ces visions apportent un savoir essentiel grâce à de nombreuses découvertes au niveau génétique et cellulaire, elles oublient souvent que le vieillissement résulte de changements concomitants à différentes échelles pour différentes fonctions et différentes structures (56,57).

Deux approches sont proposées pour intégrer progressivement les différentes échelles (57,58). La première approche, appelée couramment *top-down*, consiste à partir des échelles supérieures et descendre progressivement au niveau des grandes fonctions, puis des mécanismes cellulaires et moléculaires. C'est ce qu'essaye l'équipe de Geoffrey West à partir des lois allométriques (58). La seconde approche, *bottom-up*, part à l'inverse des niveaux moléculaires et cellulaires, et s'intéresse à l'interaction des différents agents de cette échelle qui font émerger les comportements aux échelles supérieures (57,58). Ces deux approches permettront à l'avenir d'apporter une meilleure compréhension du vieillissement dans toute sa dynamique (54,57,58).

### **2.1.4. Vieillesse et développement de l'organisme : des processus intimement liés par le passage du temps**

Comme Claude Bernard le soulignait déjà un organisme vivant possède une phase de développement préalable à son altération progressive : « *L'existence de tous les êtres, animaux ou végétaux, se maintient par ces deux ordres d'actes nécessaires et inséparables : l'organisation et la désorganisation. Notre science devra tendre, comme but pratique, à fixer les conditions et les circonstances de ces deux ordres de phénomènes.* » (21,59). Le processus de développement se caractérise par un changement de taille et de forme de l'organisme s'accompagnant d'une augmentation de ses performances physiologiques (60,61). À titre d'exemple, l'Homme d'une unique cellule à sa conception devient à l'âge adulte un organisme composé de plus de  $10^{13}$  cellules (62). Pour l'Homme, des variations apparaissent dans les dynamiques de développement des grandes fonctions physiologiques, mais toutes se développent progressivement jusqu'à la maturité complète de l'organisme autour de 20 ans (61).

Comme pour le processus de vieillissement, le développement caractérise les changements de l'organisme avec le passage du temps (61). Cependant, ces deux processus, par le cloisonnement des disciplines scientifiques sont rarement associés (6,8–10,12,63–66).

Dans les paragraphes suivants, nous proposons une vision intégrative *top-down* de la fonction de locomotion en introduisant à chaque échelle quelques-uns des bio-marqueurs considérés comme majeurs dans le développement et le vieillissement.

## **2.2. Une vision multi-échelles du développement et du vieillissement : exemple de la locomotion chez l'Homme**

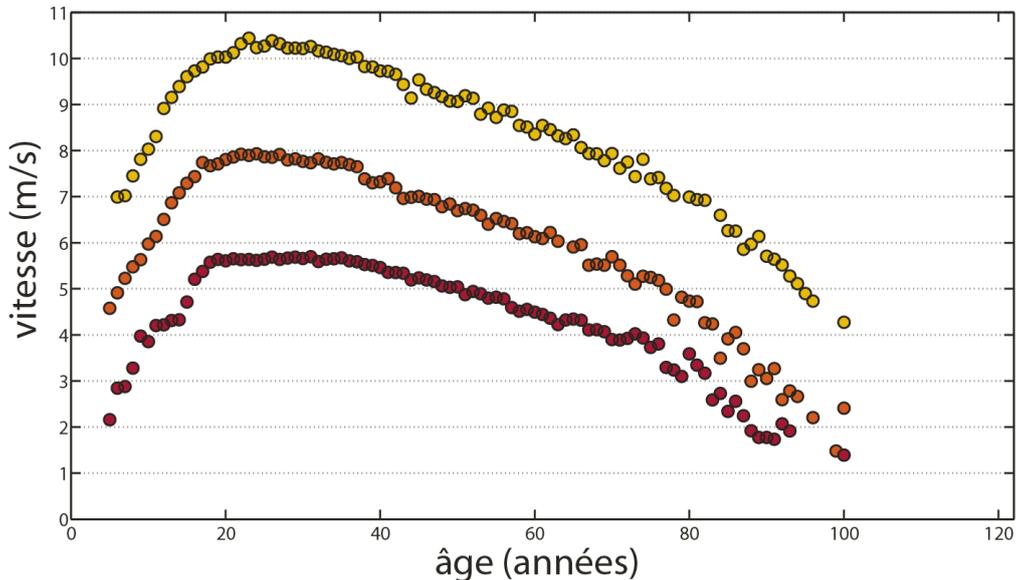
### **2.2.1. Développement et vieillissement de la locomotion à l'échelle de l'organisme**

La locomotion est une fonction physiologique majeure pour les espèces animales (67,68). Elle se décline sous une variété de modes comme la nage, la reptation, la marche, la course, la brachiation ou encore le vol. Cette fonction est essentielle à la survie des organismes (69–71). Dans l'interaction avec l'environnement, le déplacement confère la possibilité d'une variété d'actions comme trouver un habitat décent, des ressources pour se nourrir, le ou la partenaire idéal pour se reproduire et enfin échapper à ses prédateurs (69–71).

L'Homme possède différents mode de locomotion, notamment exprimés dans les épreuves sportives, comme la nage, la marche et la course (66). Le principal changement observable durant le développement et le vieillissement se situe au niveau de la capacité maximale de vitesse de déplacement (12,72,73,66,74). Durant la phase de développement, la vitesse maximale de déplacement progresse graduellement en course à pied comme en natation, que cela soit pour des épreuves de sprint ou d'endurance (12,66,73). Puis, durant le vieillissement, cette vitesse maximale diminue progressivement (12,66,72,74) (**Figure 1**). La vitesse maximale sur 100 m au sein de la population humaine est ainsi de 8,0 m/s à 9 ans et augmente au cours de l'âge jusqu'à atteindre actuellement un record de 10,43 m/s à 23 ans, elle décroît ensuite progressivement pour n'être plus que de 7,9 m/s à 70 ans et 4,3 m/s à 100 ans.

Plus généralement, la phase de développement augmente les capacités maximales, l'enfant au cours de sa croissance court toujours plus vite, bondissant toujours plus haut et lançant toujours plus loin. Puis, dès le passage du pic physiologique, autour de 25-30 ans selon les épreuves, les athlètes courent moins vite, sautent moins haut et lancent moins loin (12,66).

Une telle augmentation et baisse des performances de locomotion sont observables aussi dans les performances maximales de populations non entraînées (74,75). Différents autres marqueurs associés à la locomotion changent avec l'âge. Par exemple, à des âges avancés, le vieillissement se traduit par une baisse de la mobilité, de la coordination des mouvements, avec une difficulté progressive à l'initiation de la marche et une augmentation du risque de chute (76,77). La chute est d'ailleurs l'une des premières causes de blessure chez les personnes âgées (76,77).



**Figure 1 : Relation entre vitesse maximale et âge.** Les records du monde d'athlétisme par âge décrivent les frontières physiologiques humaines. Ici les performances maximales selon l'âge sont représentées pour trois épreuves d'athlétisme le 100 m (en jaune), le 800 m (en orange) et le marathon (en rouge).

### 2.2.2. Développement et vieillissement d'une fonction neurophysiologique hautement intégrée

La locomotion est une fonction neurophysiologique intégrative (67,68,78), c'est-à-dire qu'elle est la résultante du fonctionnement de nombreuses grandes fonctions physiologiques sous-jacentes. La performance de locomotion émerge en particulier de l'interaction des systèmes musculaire, ostéo-articulaire, cardio-respiratoire, endocrinien et neuronal. Tous ces systèmes présentent un développement suivi d'un vieillissement progressif avec une diminution de leur capacités et une altération de leur structure (46,75,79-87).

Par exemple, au niveau du système cardio-respiratoire, on observe une augmentation graduelle de la capacité maximale aérobie au cours de l'enfance et de l'adolescence (88,89). Elle est estimée par la consommation maximale d'oxygène ( $VO_{2max}$ ), essentielle pour les efforts d'endurance prolongés et souvent considérée comme l'un des facteurs majeurs limitant la poursuite d'un effort d'endurance à haute intensité (80,88-90). Cette fonction diminue ensuite progressivement (75,80,81,85,87). Cette diminution est dépendante de nombreux acteurs dont la fonctionnalité décline avec l'âge, comme la fréquence cardiaque, la capacité de transport d'oxygène par les vaisseaux sanguins, ou encore la capacité de diffusion pulmonaire (75,82).

L'exemple cardio-respiratoire révèle que les systèmes impliqués dans la locomotion sont intimement liés dans le processus de développement et de vieillissement. Les changements de ces systèmes au cours du temps s'effectuent à toutes les échelles. Nous allons les détailler pour l'un des acteurs majeurs dans la locomotion : le muscle.

### **2.2.3. Développement et vieillissement du muscle squelettique : sarcopénie et dynapénie**

Au cours de l'enfance et de l'adolescence, on assiste à une augmentation de la masse et de la force musculaire (73,89,91). Après la maturité, le vieillissement au niveau des muscles squelettiques se caractérise par une perte progressive de la masse musculaire, définie sous le terme de sarcopénie (44,46). On estime que les pertes de masse musculaire sont de l'ordre de 0,02% à 3,3% par an (46,47). Cette différence notable reflète la disparité des méthodes employées et du nombre de sujets (46,47). De plus, cette perte de masse peut varier grandement d'un muscle à l'autre (46). Ainsi, la perte de masse pour les muscles des jambes peut être plus de deux fois supérieure par rapport aux muscles des bras (46).

Au niveau fonctionnel, la perte de fonctionnalité, ou dynapénie, se traduit par une perte de force et de puissance avec l'âge (45–47,92). Le terme dynapénie est utilisé pour différencier la perte de fonctionnalité du muscle de la perte de masse musculaire (sarcopénie), la perte de masse n'étant pas entièrement responsable de la perte de force (45–47,92).

Aussi, comme pour le système cardio-respiratoire, les altérations du muscle avec l'âge restent très intimement liées à la dégradation des autres systèmes (ostéo-articulaire, hormonal, neuronal...) avec lesquels il interagit constamment (47,84,86,92,93) (**Schéma 1, page 24**).

Nous allons maintenant exposer quelques-uns des changements internes aux muscles. Cette description se concentrera sur les altérations au cours du vieillissement. En effet, ces changements sont difficiles à quantifier chez l'enfant et l'adolescent, notamment à cause des réglementations éthiques concernant les biopsies, procédure hautement invasive (89,91,94).

### **2.2.4. Changements internes au sein du muscle**

Le muscle est également affecté par des changements internes au cours du vieillissement (**Schéma 1, page 24**) : accumulation de fibres et de lipides intermusculaires, baisse de la taille et réorganisation des fibres, dénervation progressive des fascicules musculaires (45,47,84,92,93,95).

Au cours du vieillissement, la perte progressive des motoneurones, particulièrement au niveau des fibres de type II, entraîne une réorganisation des unités motrices vers des regroupements de fibres plus grands et donc moins bien innervés (44,45,47,84,92,93). Cette progressive dénervation des fibres musculaires se traduit par une baisse de recrutement synchrone des fibres musculaires et donc une diminution de la force contractile (45,47,84,92,93).

La fibrose se caractérise par une réorganisation du tissu musculaire suite à une déficience dans le processus de réparation (47,96). Elle se traduit par une accumulation de composants non contractiles comme le collagène (47,96). L'accumulation progressive de fibrose et de tissu adipeux change les propriétés contractiles du muscle avec une baisse de puissance (46,47).

Au cours du temps, apparaît une diminution significative de la section transversale du muscle de l'ordre de 40% entre 20 et 80 ans (97,98). On constate aussi une réduction de la taille des fibres (93,97,98). En terme d'architecture, les fascicules, composés des fibres, voient aussi leur taille diminuer (46,47,97). De plus l'angle de pennation, l'angle relatif des fibres par rapport à l'axe d'action du muscle, diminue avec une augmentation de fibres présentant des angles anormaux (46,47). Au sein de ces fibres, plus petites et plus fines, il existe aussi d'autres changements d'ordre métabolique (84,99–101), tels qu'une baisse de sensibilité au glucose (insulino-résistance) (84,100), une baisse de la capacité oxydative des fibres concomitante d'une diminution du nombre de mitochondries (99–101).

### ***2.2.5. La mitochondrie moteur énergétique à l'épreuve du vieillissement***

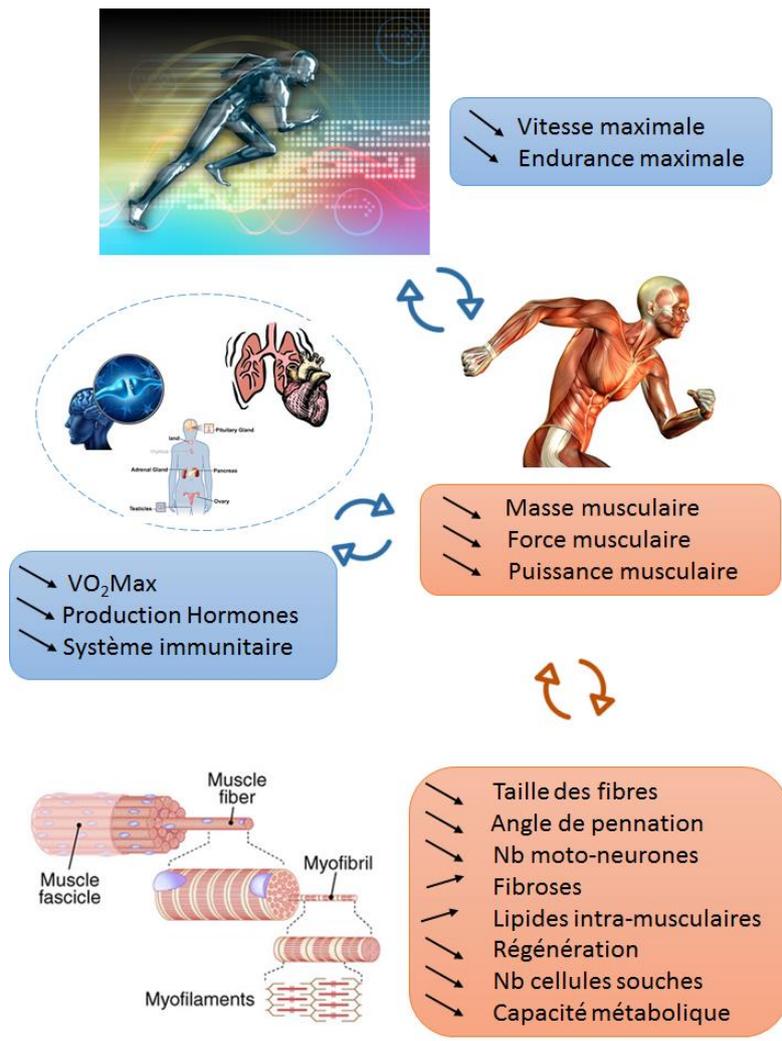
La mitochondrie est un organite cellulaire possédant son propre ADN. Elle joue un rôle crucial dans le métabolisme énergétique (102–105). Sa membrane interne abrite les unités constituantes de la chaîne respiratoire, le lieu de la phosphorylation oxydative permettant la production d'adénosine triphosphate (ATP), source d'énergie principale de l'organisme. La mitochondrie participe à d'autres fonctions, avec notamment une implication dans le processus d'apoptose (105).

Au cours du vieillissement, le nombre de mitochondries dans la cellule diminue progressivement (103,105). Cette réduction du nombre de mitochondries limite les capacités métaboliques de la cellule comme à l'échelle de l'organisme des performances maximales (103). De plus, le taux de production d'ATP diminue graduellement avec l'âge (102,103,105). Cette diminution résulte d'une altération structurelle et fonctionnelle de la mitochondrie (103–105).

### ***2.2.6. Autres changements moléculaires et cellulaires***

De nombreux gènes impliqués dans le processus inflammatoire et dans le métabolisme mitochondrial ont une expression modulée avec le vieillissement (106,107). Le vieillissement implique aussi un changement d'expression du protéome et un changement dans la concentration de calcium intramusculaire (46,108,109).

Enfin, d'autres changements interviennent, moins spécifiques de la cellule musculaire, comme une augmentation de l'instabilité génomique, une altération épi-génétique, l'altération de la communication intercellulaire, ou encore l'épuisement du nombre de cellules souches (4).



**Schéma 1 : représentation non exhaustive des changements liés au vieillissement pour le muscle dans la fonction de locomotion.**

### 3. Différentes approches de la dynamique du vieillir

#### 3.1. À partir de quand vieillit-on ?

Quetelet envisageait déjà au XIX<sup>e</sup> siècle une continuité entre développement et vieillissement. Au cours du XX<sup>e</sup> siècle (9,22), peu de liens se constituent entre la biologie du développement et la biologie du vieillissement (8–10). Ainsi, certains étudient spécifiquement le développement d'un organisme jusqu'à sa maturité, tandis que d'autres s'intéressent uniquement à sa sénescence. Il y a donc ici une réelle partition impliquant aujourd'hui une rareté de recherches interrogeant l'intégralité de la vie d'une population ou d'un individu.

Des études tentent bien de réconcilier développement et vieillissement (8–10,12,66,110–112). En effet, la période de développement pourrait être fondamentale dans le processus de vieillissement et cette absence de vision d'ensemble nuit très certainement à la compréhension du phénomène de vieillissement, notamment de ses dynamiques (8,10,110,111,113).

Les dynamiques du vieillir se définissent comme la progression des changements liés au vieillissement. La mesure de ces altérations s'effectue par l'étude quantitative au cours du temps de bio-marqueurs, depuis l'échelle moléculaire jusqu'aux grandes fonctions intégrées. Pour la fonction de locomotion, de nombreux marqueurs (de la perte progressive du nombre de mitochondries jusqu'au déclin de la vitesse maximale de l'organisme) illustrent le phénomène. Ces dynamiques sont encore mal définies dans différentes communautés (8,10,11,64,114). Il en résulte, par exemple, de vastes études épidémiologiques sélectionnant des individus uniquement à partir de quarante-cinq ans (11,115). En effet, aucun consensus n'existe encore quant à l'âge du début du déclin physiologique (11). Pour la sarcopénie, certains avancent l'âge de 27 ans, d'autres le situe vers 45 ans, 60 ans ou même 75 ans (46). Ces différences sont liées à la composition des cohortes, incluant en particulier des nombres variés d'individus et des méthodes différentes (étude longitudinale ou transversale) (11,46).

Néanmoins, des études incluant la phase de développement montrent que le pic physiologique de très nombreuses fonctions se situe autour de 25-30 ans (12,66,80,116–118). De plus, les interactions avec l'environnement amènent l'organisme dès sa naissance (et même durant sa phase embryonnaire) à des altérations, mais très largement compensées par le développement de l'organisme et la qualité des mécanismes de maintenance (6,9,66).

### **3.1.1. Le pic physiologique : un changement de dynamique.**

Le pic physiologique est défini par l'instant auquel la fonction physiologique considérée atteint un maximum. De l'embryogénèse à la maturation de l'organisme, soutenue par le processus graduel de développement, les performances physiologiques suivent une progression jusqu'à ce pic (66). Puis, la valeur maximale de la fonction décroît (9,12,66). Ce pic peut ainsi être considéré comme le moment critique après lequel les processus de dégradation supplantent les processus de maintenance et de régénération (6,9,33,66).

### **3.1.2. Asynchronie des pics physiologiques**

D'une fonction à une autre, les pics peuvent néanmoins être asynchrones, notamment pour les fonctions physiologiques intégratives majeures (66,119,120). Ainsi pour la nage, les performances maximales sont atteintes autour de 18-23 ans, tandis que pour la course ce pic est situé entre 23 et 31 ans (66). Les performances de sprint atteignent un pic plus précoce comparativement aux performances d'endurance : 25 ans sur le 100 m et 31 ans sur le marathon (66). D'autres épreuves sportives ont montré un pic de performance autour de 25-30 ans comme le tennis, le cyclisme, l'aviron, le baseball ou le triathlon (72,83,121,122). Pour le tennis, le pourcentage maximal de victoire annuel est atteint à 21 ans pour les joueuses dans le top 10 mondial et à 24 ans pour les joueurs dans le top 10 mondial (122).

Concernant les performances cognitives, le score maximal aux échecs (ELO) est atteint vers 31 ans ; la reconnaissance faciale est maximale autour de 32 ans, alors que la capacité à reconnaître des noms est maximale autour de 23 ans (66,117).

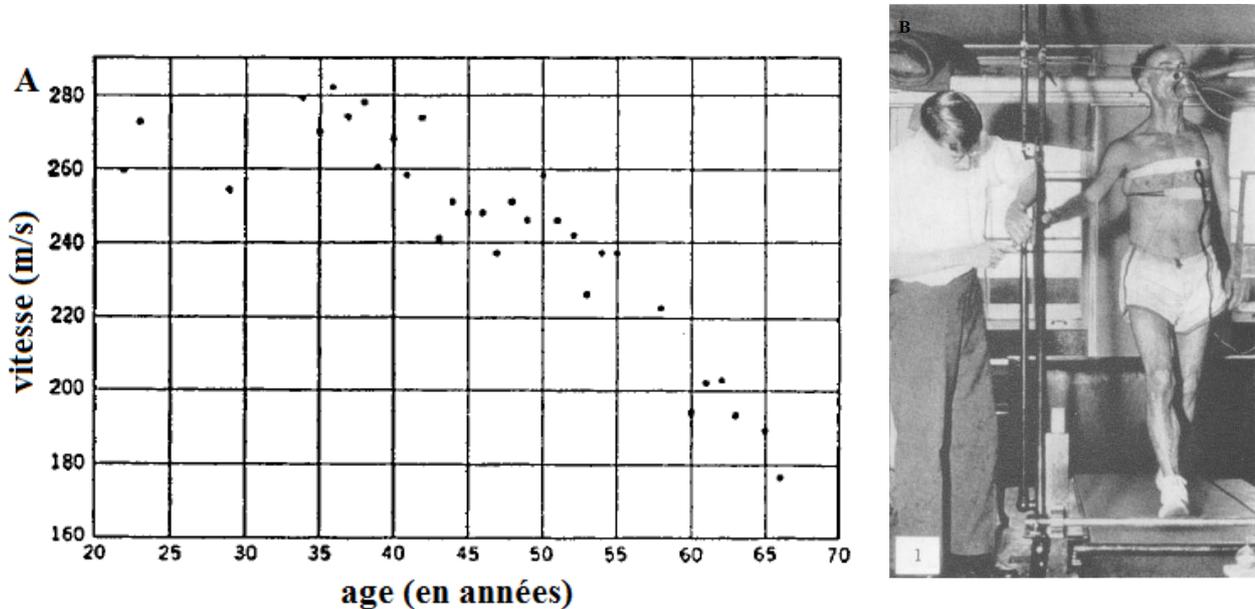
## **3.2. Diversité d'équations dans la caractérisation du vieillissement**

### **3.2.1. Les données des sportifs : des données privilégiées pour étudier notre biologie**

Dès 1925, A.V Hill, prix Nobel de physiologie ou médecine, postule que les performances des sportifs d'élite offrent des données privilégiées pour comprendre notre biologie (123). Les sportifs de haut-niveau ont ainsi été étudiés scrupuleusement pour déterminer le fonctionnement normal et extrême de grandes fonctions physiologiques de l'organisme (12,123-126).

L'équipe de David Bruce Dill à Harvard fut l'une des pionnières de la physiologie de l'exercice en étudiant la  $VO_2max$ , l'effet de l'altitude sur les performances, ou encore la vitesse de contraction des muscles en action (124,125,127). Ces bio-marqueurs se sont révélés très vite comme des références (au même titre que la performance sportive) pour comprendre le développement et vieillissement à l'échelle populationnelle ou individuelle (12,66,126,128-130).

À ce titre DB Dill fut certainement l'un des précurseurs mesurant la performance de façon longitudinale avec les données du marathonien Clarence DeMar sur le marathon de Boston entre 22 et 66 ans (**Figure 2**) (12,128). Pour une étude plus exhaustive, il faudra attendre Dan H. Moore en 1975 qui proposa la première grande étude transversale des meilleures performances en fonction de l'âge de 5 à 75 ans (12).



**Figure 2 : étude des performances du marathonien Clarence DeMar par l'équipe de DB Dill.** (A) L'équipe de DB Dill étudia longitudinalement les performances de Clarence DeMar, cette étude fut accompagnée de nombreuses mesures de paramètres physiologiques en laboratoire, (B) comme la  $VO_2max$  de l'athlète, capacité de consommation maximale d'oxygène. Les figures sont adaptées de l'article de Dill en 1965 (128).

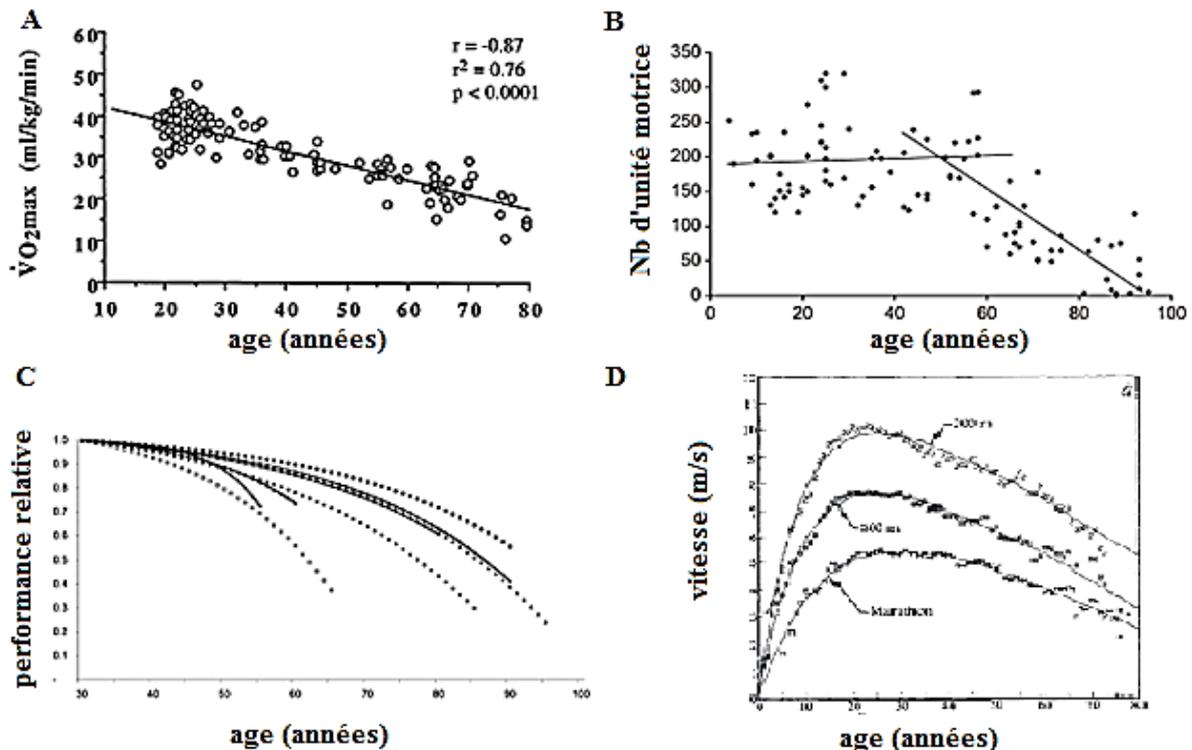
### 3.2.2. Caractérisation des dynamiques de vieillissement

Actuellement, dans l'emballement des recherches sur la compréhension des mécanismes du vieillissement, notamment au niveau moléculaire et cellulaire, la caractérisation des dynamiques de changement selon l'âge est reléguée au second plan (4). Cependant, la littérature révèle un nombre conséquent d'études sur la relation entre paramètres biologiques et âge (53). Néanmoins, une part non négligeable de ces études est uniquement effectuée pour montrer que des changements s'opèrent au niveau des bio-marqueurs observés. Il en résulte des compréhensions limitées des dynamiques, avec notamment de nombreuses études comparant les bio-marqueurs entre des catégories d'âge très larges ou même se contentant d'une simple dichotomie entre deux groupes : les jeunes et les vieux (11,46,53,79).

Certaines recherches tentent néanmoins de quantifier plus finement les parcours de vie (9,12,69,53,119) (**Figure 3**). La dynamique, la vitesse à laquelle diminuent les performances avec l'âge, comme le point de départ du déclin des performances, restent cependant encore un sujet de débat (11,64,132).

Nous avons ainsi trouvé concernant les dynamiques de vieillissement pour des performances sportives plus de 100 articles. Toutefois, les données sont de qualité variable et sont ajustées en utilisant des méthodes variées.

La majorité des études utilise des équations linéaires (**Figure 3A**). Pour la plupart de ces investigations, cette utilisation relève uniquement d'une volonté de montrer un changement qui s'opère au cours du vieillissement. Une autre manière d'interpréter la linéarité passe par l'utilisation d'équations linéaires successives pour caractériser différents segments de la durée de vie (44,82,133,134) (**Figure 3B**). Elle permet notamment de mettre en évidence des ruptures de pentes et des changements de dynamique au cours du temps. Utilisée de manière rigoureuse, elle peut permettre de mesurer des dynamiques fines de changements. Toutefois, la multiplication des droites et des paramètres témoigne d'une certaine limite d'application, ce à quoi des équations non-linéaires peuvent répondre souvent de manière plus satisfaisante.



**Figure 3 : différentes propositions de caractérisation des dynamiques via des équations linéaires et non-linéaires.** Les figures sont respectivement adaptées de Fitzgerald et al. (90) (A) qui ont caractérisé la progression de la capacité de  $VO_{2max}$  selon l'âge par une fonction affine, de Faulkner et al. (44) (B) qui ont choisi de représenter la relation entre le nombre d'unité motrice en fonction de l'âge par deux fonctions linéaires, de Baker et al. (132) (C) qui ont utilisé une fonction exponentielle pour caractériser différentes performances sportives selon l'âge, et enfin de D. H Moore (12) (D) qui a représenté les records par âge dans les épreuves d'athlétisme sur la durée de vie entière en utilisant une équation bi-exponentielle.

Les équations et modèles non-linéaires sont majoritairement composés d'équations exponentielles ou de polynômes de degré 2 ou 3 (**Figure 3C**). Ces équations sont régulièrement proposées pour caractériser les performances physiologiques en fonction de l'âge (12,66,132,129,131,135,136).

Ces équations et modèles présentent de manière générale une grande adéquation avec les données expérimentales pour caractériser les dynamiques de développement et de vieillissement (12,66,72,132,137). En d'autres termes, ils s'ajustent très bien aux données

expérimentales. Ils restent dans la majorité des cas relativement simples avec peu de paramètres. Même si, dans certaines études l'utilisation de polynôme de degré 5 permet d'ajuster abusivement les données expérimentales (137).

Aussi, comme pour les équations linéaires, ces équations sont parfois seulement utilisées pour caractériser des étendues d'âge réduites, sans prendre en compte les dynamiques sur la durée de vie totale (131,132). Une absence de vision large est majoritaire. Elle s'avère problématique notamment quand il s'agit de déterminer à partir de quand débute le déclin des performances (8–12,66). Elle amène ainsi à des spéculations sur de possibles déclin très tardifs (11).

Face à ce problème, différentes études ont proposé de caractériser les changements selon l'âge sur toute la durée de la vie (12,138,9,8,10). D.H Moore, inspiré par les travaux de D.B Dill, fut l'un des premiers à explorer de telles possibilités (12) (**Figure 3D**). D'autres équations ou modèles de ce genre ont été depuis proposés (9,12). Elles donnent une vision de la dynamique entière du développement et du vieillissement avec une équation unique. Les paragraphes suivants illustreront l'application d'une telle approche à la description de différentes capacités physiologiques en utilisant l'équation originelle de Dan H. Moore.

### 3.2.3. L'équation de Moore : une approche de la relation performance-âge sur l'ensemble de la durée de vie

Dan H. Moore s'intéressa en 1975 à la relation entre les performances sportives et l'âge pour différentes épreuves d'athlétisme sur l'ensemble de la durée de vie (12) (**Tableau 1**). Cette étude transversale a été rendue possible par la constitution de grandes bases de données en athlétisme (12,131).

100 m femme	400 m femme	1500 m femme	5000 m homme	disque homme
100 m homme	400 m homme	1500 m homme	10000 m homme	
200 m femme	800 m femme	3000 m femme	marathon homme	
200 m homme	800 m homme	3000 m homme	poids homme	

**Tableau 1 : épreuves d'athlétisme sélectionnées par Dan H. Moore dans son étude de 1975.**

Pour caractériser ces données, Moore proposa une équation simple et robuste composée de deux exponentielles qui s'ajustent de façon remarquable aux données (**Schéma 2**). Cette équation s'écrit :

$$P(t) = a(1 - e^{-bt}) + c(1 - e^{dt}) \quad \text{avec } a, b, c, d > 0$$

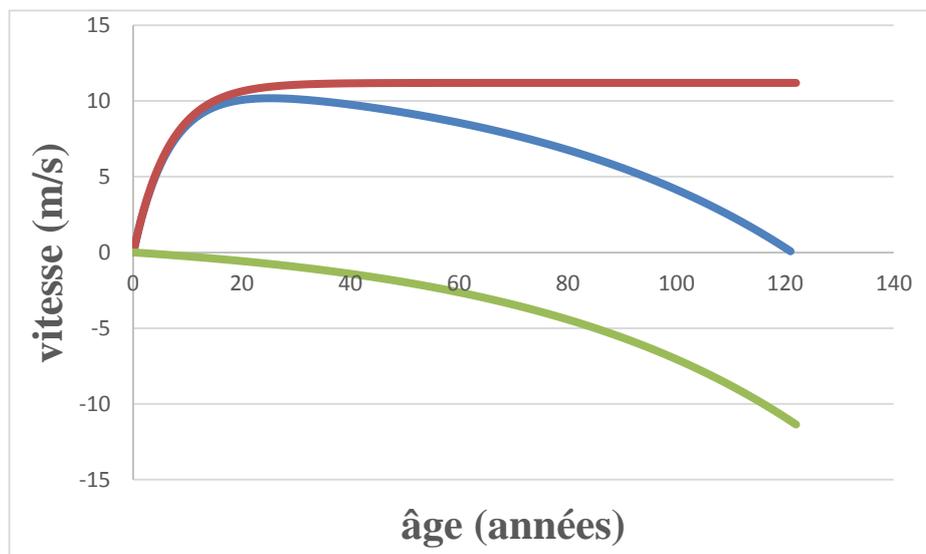
où  $P(t)$  représente la performance (avec  $t$  le temps),  $a$  et  $c$  sont des paramètres scalaires,  $b^{-1}$  et  $d^{-1}$  les temps caractéristiques des processus de croissance et de déclin de la performance (respectivement). Ces coefficients sont déterminés par la méthode des moindres carrés. La qualité de chaque ajustement est ensuite estimée par le coefficient de détermination  $R^2$ .

Cette équation, a contrario des autres modèles, à l'avantage de s'ajuster sur l'ensemble des âges en passant initialement par zéro (12,131,66).

### 3.2.4. Analogie entre l'équation de Moore et les processus de développement et de vieillissement

Nous avons vu que la relation entre performance et l'âge est l'expression commune du processus de développement et de vieillissement de l'organisme ; le développement de l'organisme influençant majoritairement la phase de progression jusqu'au pic physiologique et le vieillissement étant responsable de la diminution graduelle des performances.

L'équation de Moore est décrite par la somme de deux membres. Nous avons décomposé l'équation pour observer précisément l'apport des deux membres (**Schéma 2**). Le premier membre est donc responsable en majorité de la progression des performances, comme le processus de développement, et le second, comme le processus de vieillissement, s'exprimant progressivement à mesure que le premier membre tend à saturation.

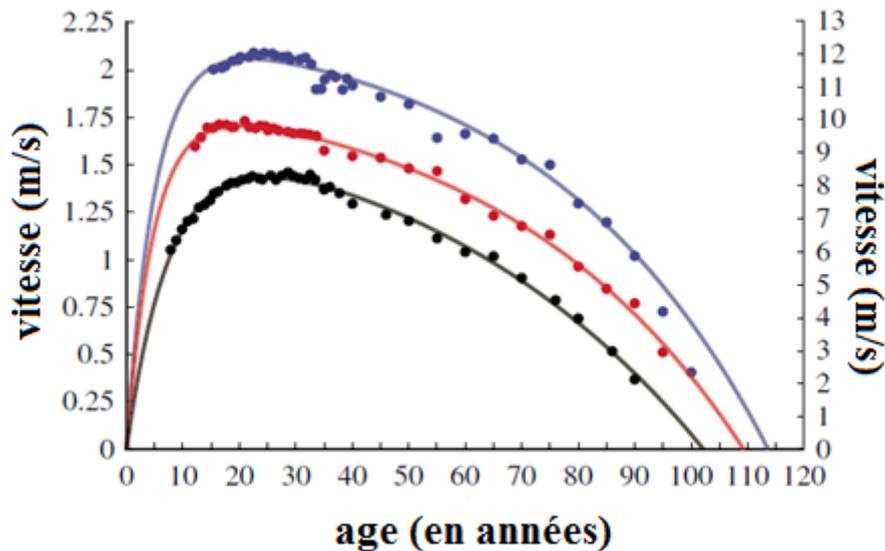


**Schéma 2** : représentation de l'équation de Moore et de ses deux membres ajustées pour les performances maximales de vitesse sur 100 m. La courbe bleue représente l'équation de Moore, elle suit l'augmentation puis la diminution des meilleures performances sur 100 m. La courbe rouge représente le premier membre de l'équation de Moore ( $A(t) = a(1 - e^{-bt})$ ), ce membre influence le développement des performances avant de tendre asymétriquement à une valeur maximale correspondant au coefficient  $a$ , elle présente ainsi des similarités avec le processus de développement de l'organisme. A contrario, la courbe verte étant le second membre de l'équation de Moore ( $B(t) = c(1 - e^{dt})$ ), ce terme ne fait que décroître progressivement et prend de plus en plus de valeur dans l'équation à mesure que le premier membre tend à son asymptote, il rappelle ainsi le processus de vieillissement.

Cette équation donne une bonne caractérisation des performances avec l'âge. Des études ont étendu son utilisation à différentes performances sportives ou cognitives (66,74,122).

### 3.2.5. Extensions de l'utilisation de l'équation de Moore à d'autres performances

Des études récentes ont utilisé l'équation proposée par Moore pour caractériser d'autres performances sportives ou intellectuelles selon l'âge (**Figure 4**). Berthelot et *al.* l'ont ainsi utilisée pour décrire les performances maximales en fonction de l'âge dans toutes les épreuves d'athlétisme, les épreuves de natation ou les échecs par le biais du classement Elo (66).



**Figure 4 : équation de Moore ajustée aux meilleures performances par âge pour différentes épreuves de natation et d'athlétisme.** L'équation de Moore a été ajustée ici aux records du monde par âge pour le 100 m nage libre homme (en bleu, avec échelle de gauche), pour le 200 m nage libre femme (en rouge, échelle de gauche) et pour l'épreuve d'athlétisme du 400 m femme (en noir, avec échelle de droite). La figure est adaptée de Berthelot et al. (66).

L'emploi de l'équation de Moore a aussi été étendu à des sports non (chrono)-métriques. Par exemple, au tennis, pour le pourcentage de victoires des joueurs en fonction de l'âge (122). Enfin, cette équation a aussi été utilisée en population générale pour suivre les capacités physiologiques moyennes (vitesse, force, agilité, endurance...) selon l'âge, par le biais d'une série de tests physiques (74).

L'ajustement de l'équation à toutes ces données a montré sa très grande robustesse pour de nombreuses variables intégratives. Ces ajustements ont aussi montré qu'elle pouvait s'appliquer à différentes échelles de l'organisme (66). Tout d'abord au niveau des maxima de performances en fonction de l'âge au sein d'une population, mais aussi pour les moyennes populationnelles et pour les performances individuelles (avec une variabilité plus importante) (66,74,122). Cette exploration fut donc révélatrice chez l'Homme d'une forme de progression des performances selon l'âge caractéristique et similaire d'une fonction intégrative à l'autre.

Ces données ont formé le terreau de réflexion de nos travaux vers de possibles autres extensions. La recherche bibliographique suggère une trajectoire similaire pour de nombreux biomarqueurs, bien que souvent plus bruitée par la discrétisation et le nombre de données. À titre comparatif, les études transversales peuvent parfois compter quelques milliers voire centaines de milliers de sujet, tandis que les courbes présentées pour les maxima de performances en fonction de l'âge à l'aune des données sportives représentent les meilleures performances sur un échantillon de presque 7 milliards d'individus.

Au vu de ces résultats, la principale question qui se pose est de savoir si une telle forme de progression des performances selon l'âge est exclusive d'*Homo sapiens* ou si elle est partagée par d'autres espèces. La prochaine partie de nos travaux se focalisera sur cette problématique en étudiant la progression des performances selon l'âge pour différentes espèces.

# Partie 1 : Comparaison des dynamiques de développement et de vieillissement d'une fonction physiologique majeure : la locomotion

---

---

## Résumé

Nous avons caractérisé les changements selon l'âge des performances de locomotion pour différentes espèces : *C. elegans*, la souris, le chien, le cheval et l'Homme. Nous montrons l'existence d'une forme invariante de progression des performances selon l'âge. Néanmoins, la comparaison relative entre les espèces montre des variations dans l'âge au pic physiologique. L'utilisation de l'équation proposée par Dan H. Moore se révèle un bon outil de suivi de ces dynamiques sur la durée de vie totale.

Cette étude met en évidence la locomotion comme un bio-marqueur majeur permettant de décrire les dynamiques de développement et du vieillissement à l'échelle populationnelle et individuelle.

---

## Introduction

Chacun d'entre nous fait l'expérience du développement et du vieillissement. On naît, on se développe, puis avec le temps nos performances déclinent (12,46,66,72,116). Jusqu'à récemment, le phénomène de sénescence était encore peu renseigné chez l'animal. Progressivement toutefois, des preuves apparaissent (7,139–147). D'abord en laboratoire, avec le suivi précis de populations issues d'espèces comme le ver *C. elegans*, la drosophile ou encore des rongeurs qui révèlent des altérations structurelles et fonctionnelles avec l'âge (139–144). Par exemple, la sarcopénie est un phénomène observé chez *C. elegans*, la souris, ou encore le singe (47,141,148,149). Ce déclin structurel s'accompagne d'un déclin des capacités de locomotion chez *C. elegans*, la drosophile, le poisson-zèbre, les rongeurs ou le singe (139–141,143,150). Cette baisse graduelle des capacités de locomotion se retrouve aussi pour les performances maximales des espèces comme le chien et le cheval (151–153).

En milieu naturel, la communauté restait encore très prudente quant à la possible sénescence de nombreuses espèces. En effet, beaucoup pensaient que la majorité des espèces n'avait pas le temps de vieillir face à l'hostilité des conditions naturelles (prédation, famine, maladies, changement climatique,...) (32,154), à l'image de la souris dont la durée de vie est très limitée par rapport aux conditions du laboratoire : 90% des souris ne survivent pas plus d'un an à l'état sauvage, alors qu'en laboratoire leur durée de vie est de l'ordre de 2 à 3 ans (6,141).

De plus, les principaux traits mesurés en milieu naturel restent la survie et la reproduction (7,25). L'étude de ces traits particuliers s'inspire des études autour des théories évolutives (6,32). Ces traits ont montré une grande diversité de durée de vie et de reproduction dans le royaume animal (7,25). Cependant, la difficulté à percevoir le vieillissement progressif des animaux résulte de la difficulté de mesurer régulièrement des capacités physiologiques complexes en milieu naturel (7,33). Certains suggéraient ainsi l'absence de sénescence pour de nombreuses espèces, se basant sur les courbes de survie de populations réduites, notamment pour les reptiles, dont la tortue (*Chrysemys picta*) (25,155). D'autres fonctions et structures ont révélé une altération des capacités avec l'âge en milieu naturel (7) : des preuves de sarcopénie ont été ainsi trouvées chez des rongeurs sauvages et de grands mammifères comme le phoque (145,146).

Si des preuves de sénescence attestent maintenant d'un vieillissement pour une grande diversité d'animaux, la dynamique d'une telle altération des capacités, que cela soit au niveau des structures, ou des fonctions, n'en reste pas moins encore méconnue. Chez l'Homme, une telle caractérisation montre une dynamique asymétrique, avec une phase de déclin largement plus longue que la phase de développement, le pic de performance étant atteint autour de 25-30 ans pour de très nombreuses fonctions (12,46,66,79,80,86,116–119). Qu'en est-il pour les autres espèces animales ? Suivent-elles une même dynamique ? Très peu d'études ont, à notre connaissance, détaillé ce sujet. Elles sont encore plus rares à l'étudier sur la durée de vie totale et de manière comparative (8,10,25). Seules les fonctions de survie et de reproduction ont été décrites pour une grande diversité d'espèces (8,10,25). Cette première partie exposera nos travaux sur les dynamiques de développement et de vieillissement chez différentes espèces et pour différents modes de locomotion. D'abord, dans le chapitre I, nous comparerons les capacités maximales de course en fonction de l'âge pour trois espèces : *Canis familiaris*, *Equus caballus* et *Homo sapiens*. Puis, nous mesurerons l'activité maximale et moyenne pour *C. elegans* et *Mus domesticus*.

# Chapitre 1 : Comparaison des vitesses maximales de sprint en fonction de l'âge pour *Canis familiaris*, *Equus Caballus* et *Homo sapiens*

## 1. Contexte

### 1.1. Des espèces qui ont co-évolué avec *Homo sapiens*

Depuis plusieurs milliers d'années, le chien (*Canis familiaris*) et le cheval (*Equus caballus*) sont des espèces domestiquées par l'Homme (156–158). Les contraintes sélectives sur les capacités spécifiques de course, par la chasse pour le chien ou par le transport des humains et du fret pour les chevaux, ont progressivement accentué une capacité déjà exacerbée par le statut de proie (pour les chevaux) ou de prédateur (pour les chiens) qu'ils possédaient depuis des millions d'années (156,158,159). On trouve ainsi dès l'Antiquité des courses de lévriers, alors que chiens et chevaux seront utilisés dès le début du Moyen-âge pour la vènerie (156).

Cette sélection spécifique pour la course s'est accélérée au cours du siècle dernier (156,158,160,161). Aujourd'hui, les meilleurs lévriers et chevaux sont de véritables athlètes de haut-niveau (156,158). Les meilleurs représentants de ces espèces athlétiques ont des capacités physiologiques prodigieuses (156,158). La vitesse maximale de course de ces espèces est près de deux fois supérieure à celle de l'Homme (autour de 18 m/s alors qu'elle n'est que d'environ 10 m/s chez l'Homme) (160,161). Physiologiquement, ils possèdent des caractéristiques exceptionnelles. Leur consommation d'oxygène maximale ( $VO_2max$ ) est supérieure à 220 ml/min/kg alors qu'elle ne dépasse que rarement 90 chez l'Homme (158). Pareillement, leur fréquence cardiaque peut monter jusqu'à 250 battements par minute pour le cheval et plus de 300 chez le lévrier (l'Homme est limité à environ 200 battements par minute). Enfin, le pourcentage de masse musculaire est très supérieur avec respectivement 55% pour le cheval et 58% de la masse totale embarquée pour le lévrier, contre 40% chez l'Homme (158).

Comme pour les meilleures performances sportives chez l'Homme, le siècle dernier a vu les performances maximales des chiens et des chevaux de course largement progresser, avec une amélioration relative de plus de 10% (160,161). Les dix meilleures performances de lévrier sur 500 m sont passées d'environ 15,5 m/s à 17,4 m/s (161). De même chez les chevaux, entre 1890 et 2010, la moyenne des dix meilleures performances maximales sur 2 200 m progresse de 1,5 m/s (161). Ces performances s'approchent maintenant intimement de leurs vitesses limites (160–162).

### 1.2. Intérêts de ces modèles

Mesurer les dynamiques de développement et vieillissement avec les méthodes actuelles est complexe et d'un coût financier important. De plus, avoir la puissance statistique avec de larges bases de données constituées de plusieurs milliers d'animaux représenteraient une tâche de plusieurs années voire décennies. Toutes ces contraintes expérimentales, nous ont amené à opter pour une autre solution : utiliser des données existantes. Ainsi, nous nous sommes tournés vers le chien et le cheval pour lesquels les temps des courses sont renseignés sur plus de 100 ans (160,161). Ces animaux représentent aussi des espèces qui ont co-évolué avec *Homo*

*sapiens* depuis longtemps et qui, pour les races spécifiques, élevées et dressées à la course, ont connu des contraintes de sélection et d'entraînement proches des sportifs de haut-niveau (161).

Notre hypothèse est que les dynamiques de développement et de vieillissement sont similaires entre ces espèces, avec une phase de développement courte par rapport à la phase de déclin. Pour tester cela, nous avons utilisé la même approche, proposée par Moore puis Berthelot et *al.* (12,66).

## 2. Matériel et Méthodes

### 2.1. Constitution des bases de données

#### *Lévriers*

Nous avons collecté la totalité de 21 453 résultats de course sur la distance de 480 m. Ces résultats correspondent à l'ensemble des courses de lévrier sur 480 m courues sur une période de dix ans en Angleterre (2003-2012). Ces données incluent le nom du chien, le temps de course, le sexe, le poids, la date de la course et de la naissance du chien. Ces données ont été vérifiées en consultant le site <http://www.greyhound-data.com/>. Les temps de course ont été convertis en vitesse moyenne (en mètre par seconde) et l'âge des chiens (en mois) estimé à partir des dates de naissance et de course. Sous Excel, à l'aide d'un tableau croisé dynamique, nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour en constituer une nouvelle base de données. Ces données se composent des 63 meilleures performances (incluant à la fois les femelles et les mâles) s'étalant entre 12 et 74 mois.

#### *Chevaux*

Nous avons collecté la totalité de 1 810 résultats de course sur la distance de 1 200 m. Ces résultats correspondent à l'ensemble des courses de chevaux sur 1 200 m courues au Japon (\*) sur une période de dix ans (2005-2014). Ces données incluent le nom du cheval, le temps de course, le sexe, la date de la course et de la naissance du cheval (en mois). Ces données ont été vérifiées en consultant le site <http://jra.jp/>. Les temps de course ont été convertis en vitesse (en mètre par seconde) et l'âge des chevaux (en mois) estimé à partir des dates de naissance et de course. Nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour en constituer une nouvelle base de données. Ces données se composent des 91 meilleures performances (incluant à la fois les femelles et les mâles) s'étalant entre 31 et 140 mois.

(\*) : Ce choix a été motivé par l'accessibilité gratuite aux résultats et la précision sur la date de naissance des chevaux.

#### *Humains*

Nous avons collecté les meilleures performances par âge pour différentes épreuves d'athlétisme incluant 20 625 résultats pour le 100 m masculin, 21 423 résultats pour le 100 m féminin, 18 389 résultats pour le 800 m masculin, 1 064 résultats pour le 800 m féminin, 21 423 résultats pour le marathon masculin et 1 038 résultats pour le marathon féminin. Ces données sont composées du nom de l'athlète, du temps de course, de la date de la course et de la date de naissance de l'athlète. Ces données ont été vérifiées par plusieurs sources : <http://age-records.125mb.com/>, <http://www.iaaf.org>, <http://www.mastersathletics.net>, <http://www.tilastopaja.org>, <http://www.arrs.net> et [www.chicagomarathon.com](http://www.chicagomarathon.com). Les temps de course ont été convertis en vitesse (en mètre par seconde) et l'âge des athlètes (en années) déterminé à partir des dates de naissance et de course. Nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour en constituer de nouvelles bases. Ces données se composent

respectivement pour le 100 m des 90 meilleures performances (incluant à la fois hommes et femmes) s'étalant entre 6 et 100 ans, pour le 800 m des 92 meilleures performances entre 5 et 100 ans et pour le marathon des 90 meilleures performances entre 5 et 100 ans.

## 2.2. Comparaison des données et application de l'équation de Moore

**Normalisation des données :** pour comparer les performances des chevaux, des lévriers et des athlètes nous avons normalisé les données de la façon suivante :

Pour les données de performance, nous avons normalisé par rapport à la performance maximale absolue de notre jeu de données :

$$vitesse\ relative = \frac{vitesse}{vitesse\ maximale\ (*)}$$

(\*) : Établie lors du record du monde

Exemple : pour le 100 m masculin, les performances maximales selon l'âge sont normalisées par rapport au 10,43 m/s réalisé par Usain Bolt aux championnats du monde de Berlin le 16 Août 2009.

Pour les données d'âge, nous avons normalisé par rapport à la durée de vie maximale, qui peut être considérée comme l'âge du dernier individu à atteindre une vitesse nulle:

$$\hat{age}\ relatif = \frac{\hat{age}}{\hat{age}\ maximal}$$

Exemple : pour les humains, les âges sont normalisés par rapport aux 122 ans de Jeanne Calment.

Pour normaliser les âges, nous avons ajouté aux données la durée de vie maximale des chiens, des chevaux et des humains. Ces données se réfèrent à la base de données <http://genomics.senescence.info/species/> (26,163). Il a été ainsi rajouté respectivement la durée de 288 mois pour les chiens, de 684 mois pour les chevaux et les 122 ans de Jeanne Calment pour les humains.

**Ajustement des données par l'équation de Moore :** pour ajuster les données l'équation de Moore a été utilisée, l'équation s'écrit :

$$P(t) = a(1 - e^{-bt}) + c(1 - e^{-dt}) \quad (\text{avec } a, b, c, d > 0)$$

P(t) représente la performance, avec t l'âge à la performance de l'athlète (en mois ou en année selon l'espèce), a et c sont des paramètres scalaires et  $b^{-1}$  et  $d^{-1}$  sont les temps caractéristiques respectivement de la croissance asymptotique et de la décroissance exponentielle. Ces paramètres (a, b, c et d) sont obtenus en utilisant la méthode des moindres carrés, qui consiste à déterminer les paramètres qui permettent de minimiser la somme des carrés des distances entre les valeurs expérimentales et théoriques pour chaque âge. La qualité des ajustements est donnée par le coefficient de détermination R<sup>2</sup>.

**Quantifier les différences :** nous avons utilisé les écarts-relatifs pour quantifier la différence relative entre les performances maximales relatives des différentes espèces. L'écart-relatif a été

calculé pour chaque âge relatif entre les performances maximales. La moyenne de ces écarts a été aussi calculée. L'écart-relatif s'écrit sous la forme suivante :

$$ER_{max}(t) = \left( \frac{P2_{max}(t) - P1_{max}(t)}{P1_{max}(t)} \right) * 100$$

*ER<sub>max</sub>* est l'écart-relatif entre les performances maximales à l'âge *t*, *P1<sub>max</sub>* la performance maximale du premier ensemble de données pour l'âge *t*, *P2<sub>max</sub>* la performance maximale pour le second ensemble de données à l'âge *t*.

### 2.3. Représentation des données

**Performances maximales** : les données ont été représentées graphiquement avec le logiciel *Matlab*. Nous avons ajusté les données maximales en fonction de l'âge en utilisant l'équation de Moore. Les données d'âge des chiens et chevaux ont été discrétisées en mois, permettant notamment une meilleure estimation du pic par l'équation.

**Écart-relatif des performances** : nous avons représenté les écart-relatifs (en pourcentage) des performances maximales (relatives) par âge (relatif) entre le cheval et le chien et entre l'Homme et le chien.

**Courbe de tendance** : nous avons ajusté les écarts-relatifs avec une courbe de tendance en utilisant l'outil *Curve fitting toolbox* proposé par *Matlab*. Cette courbe permet de suivre la tendance décrite par les résultats.

### 3. Résultats

#### 3.1. Représentation des données et ajustement avec l'équation de Moore

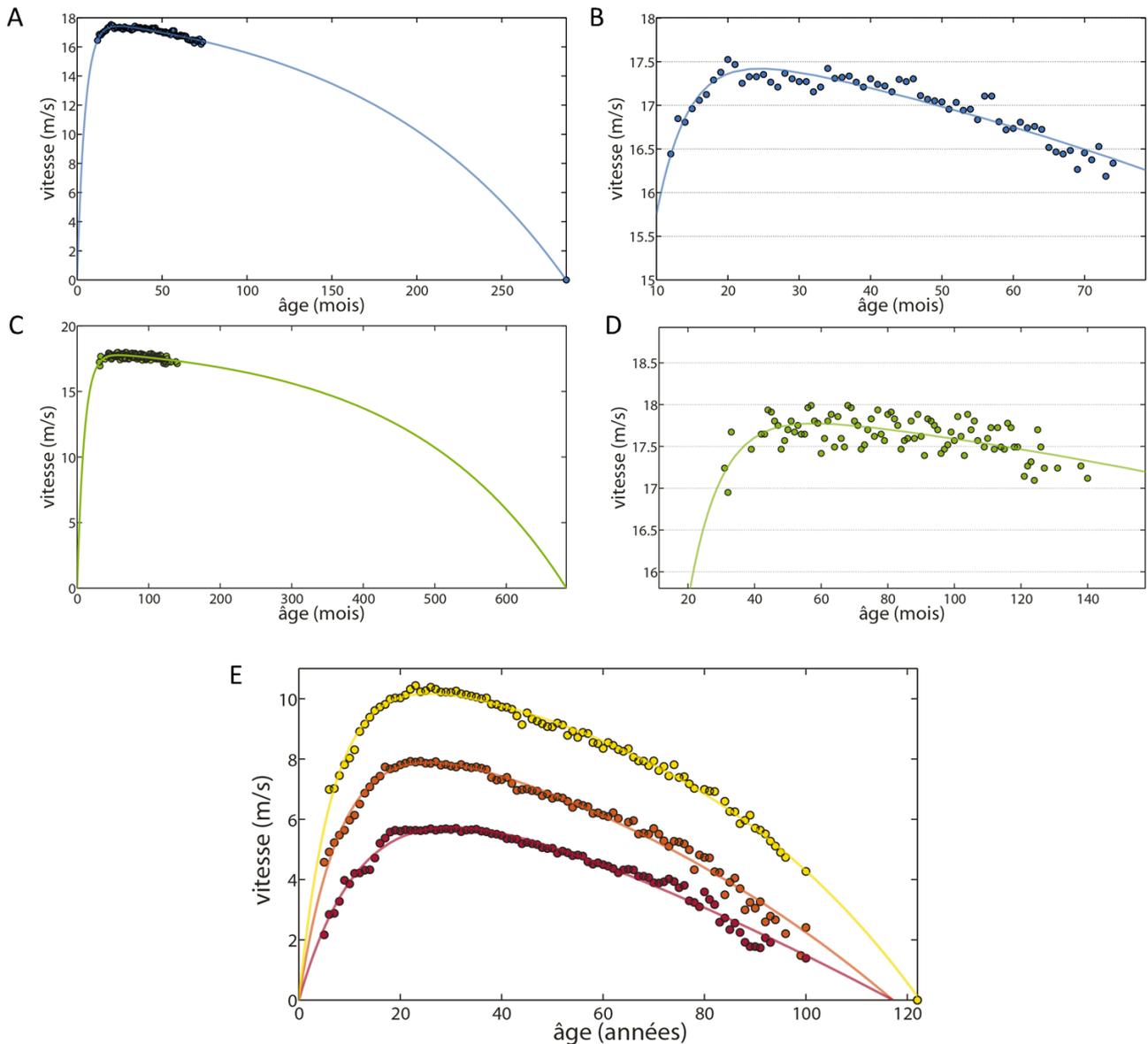
Les données de vitesse maximale selon l'âge pour les chiens et les chevaux montrent une même forme de progression de la relation performance-âge, avec d'abord une augmentation graduelle des vitesses jusqu'à atteindre un pic, puis une diminution progressive des vitesses maximales selon l'âge (**Figure 5A-D**). Nous avons ensuite ajusté ces données avec l'équation de Moore. Les coefficients de détermination ( $R^2$ ) respectifs montrent que l'équation de Moore s'ajuste aussi bien aux performances maximales selon l'âge pour les chiens que pour les chevaux (**Tableau 2**).

À partir des ajustements, le pic de performance pour le chien est estimé à 24,5 mois et pour le cheval à 57,8 mois (entre 4 et 5 ans). Pour une meilleure appréciation de la dynamique, nous nous sommes concentrés sur la période couvrant l'essentiel de nos données, c'est-à-dire entre 10 et 75 mois pour les chiens et 20 à 140 mois pour les chevaux (**Figure 5B et D**). Nous avons observé que la progression est continue entre croissance et décroissance des performances, avec une absence de plateau pour les performances maximales autour du pic.

Nous avons aussi ajusté l'équation de Moore pour les performances humaines maximales sur trois épreuves d'athlétisme (100 m, 800 m et marathon). Comme précédemment, l'équation de Moore possède une excellente qualité d'ajustement ( $R^2=0,99$ ) (**Figure 5E**). Pour l'Homme, le pic est estimé à 25,6 ans pour le 100 m, à 25,7 ans pour le 800 m et à 30,1 ans pour le marathon.

	a	b	c	d	Pic estimé	$R^2$
<i>Canis familiaris (480 m)</i>	17,91	0,22	1,77	$8,30 \cdot 10^{-3}$	24,50	0,99
<i>Equus caballus (1200 m)</i>	18,08	0,10	0,84	$4,50 \cdot 10^{-3}$	57,80	0,99
<i>Homo sapiens (100 m)</i>	11,19	0,15	1,24	$1,90 \cdot 10^{-2}$	25,60	0,99
<i>Homo sapiens (800 m)</i>	9,52	0,12	3,68	$1,10 \cdot 10^{-2}$	25,70	0,99
<i>Homo sapiens (marathon)</i>	8,30	0,08	13,26	$4,10 \cdot 10^{-3}$	30,10	0,99
<i>Canis familiaris (480 m - normé)</i>	1,02	63,20	0,10	2,41	0,08	0,99
<i>Equus caballus (1200 m - normé)</i>	1,01	69,94	0,05	3,11	0,08	0,99
<i>Homo sapiens (100 m - normé)</i>	1,08	17,53	0,13	2,21	0,21	0,99

**Tableau 2 : coefficients de l'équation de Moore, pics estimés par l'équation et coefficients de détermination pour les performances maximales selon l'âge du chien, du cheval et de l'Homme.**



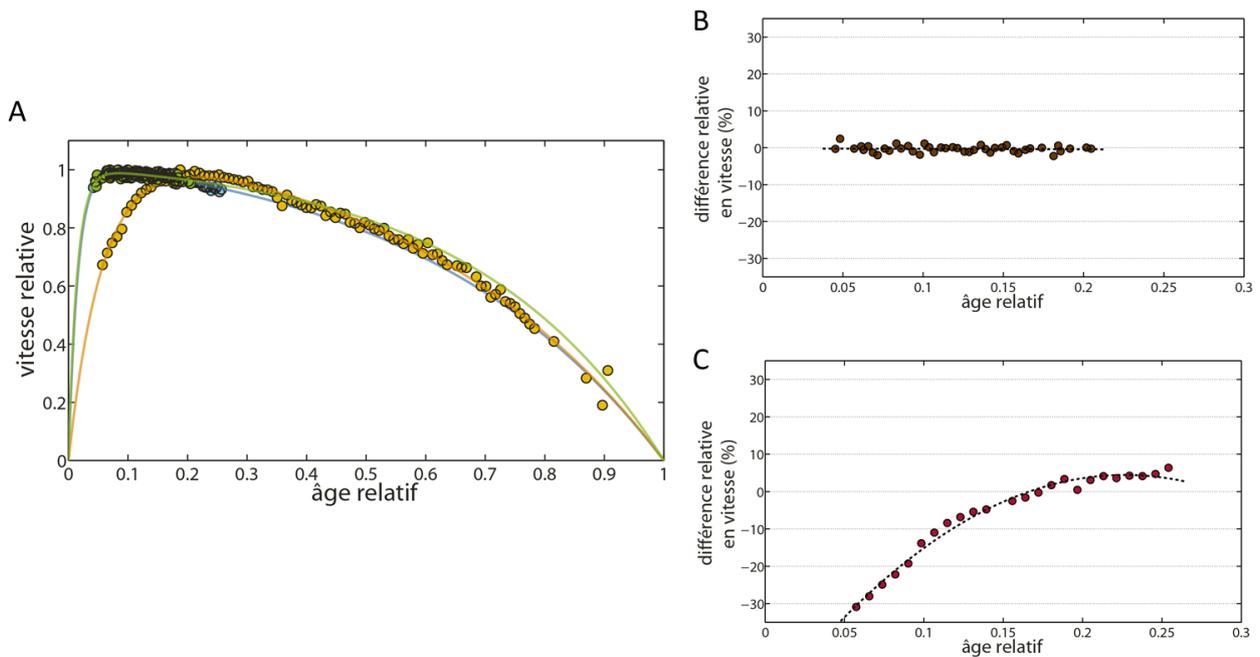
**Figure 5 : ajustement avec l'équation de Moore pour les vitesses maximales de déplacement selon l'âge pour le chien, cheval et l'Homme. (A) En bleu sont représentées les performances maximales sur 480 m selon l'âge pour le chien, ajustées par l'équation de Moore (trait bleu,  $R^2=0,99$ ). (B) Zoom sur l'étendue des âges disponibles pour les performances maximales sur 480 m selon l'âge pour le chien. (C) En vert sont représentés les performances maximales sur 1 200 m pour le cheval, ajustées par l'équation de Moore (trait vert,  $R^2=0,99$ ). (D) Zoom sur l'étendue des âges disponibles pour les performances maximales sur 1 200 m selon l'âge pour le cheval. (E) Performances maximales en fonction de l'âge pour l'Homme ajustées par l'équation de Moore pour 3 épreuves d'athlétisme. En jaune les performances pour le 100 m ( $R^2=0,99$ ), en orange pour le 800 m ( $R^2=0,99$ ) et en rouge pour le marathon ( $R^2=0,99$ ).**

### 3.2. Comparaison entre espèces

Pour comparer les performances maximales selon l'âge pour les différentes espèces (incluant à la fois les femelles et les mâles), nous avons normalisé les données (voir détails dans matériel et méthodes). Chez ces trois espèces, on observe le même schéma de l'évolution des performances maximales. Tout d'abord, nous observons une première période de croissance rapide jusqu'à atteindre un pic, suivie d'une période de déclin progressif. Pour chaque espèce, la durée de la phase de déclin est supérieure à la phase de développement. Cependant, le pic de performance est plus tardif pour l'Homme comparé au chien et au cheval (**Figure 6A-C**). Ce pic est atteint à 8,5% et 8,4% de la durée de vie relative respectivement pour le chien et le cheval et à 21,0% de la durée de vie relative pour l'Homme.

Pour mieux caractériser les différences de dynamique dans le développement et le déclin, nous avons calculé les écarts-relatifs (voir détails matériel et méthodes) entre les performances relatives maximales du cheval par rapport au chien, et de la même façon entre les performances relatives maximales de l'Homme par rapport au chien (**Figure 6B et C**). Nous remarquons que les écarts sont très faibles entre le chien et le cheval avec en moyenne un écart-relatif de 0,31% sur l'étendue des données communes (elles se situent entre 4 et 20% de leur durée de vie relative). Ce faible écart témoigne d'une dynamique très similaire pendant le développement et le déclin pour la vitesse maximale de course chez le cheval et le chien. Au contraire, la comparaison entre l'Homme et le chien, montre des écarts majeurs (moyenne de -6.0%) avec une augmentation graduelle de ces écarts sur l'étendue des données communes (entre 5 et 25% de la durée de vie relative). Ceci témoigne de différences majeures en termes de progression de performance durant le développement et le vieillissement, avec un pic beaucoup plus tardif pour l'Homme.

Aussi, la comparaison des coefficients permet d'estimer les dynamiques en présence. Pour des coefficients comparables, on remarque que les coefficients  $b$  pour le chien et le cheval sont assez proches comparativement à celui de l'Homme. Cette différence implique une saturation plus rapide de la composante de développement, se traduisant par l'atteinte d'un pic plus précoce pour le chien et le cheval.



**Figure 6 : comparaison des performances relatives maximales entre le chien, le cheval et l’Homme.** (A) En bleu les performances relatives maximales sur 480 m pour le chien ajustées par l’équation de Moore ( $R^2=0,99$ ), en vert les performances relatives maximales sur 1 200 m pour le cheval ajustées par l’équation de Moore ( $R^2=0,99$ ) et en jaune les performances relatives maximales sur 100 m pour l’Homme ajustées par l’équation de Moore ( $R^2=0,99$ ). (B) En marron sont représentés les écarts à chaque âge entre la vitesse relative du meilleur cheval par rapport au meilleur chien. La dynamique de progression est très similaire pour le chien et le cheval sur l’étendue des âges disponibles. (C) En rouge sont représentés les écarts entre les performances maximales relatives selon l’âge de l’Homme et du chien. Les écarts montrent une dynamique distincte de progression sur l’étendue des âges en commun disponibles.

#### 4. Discussion

Les résultats révèlent une forme similaire de progression des vitesses maximales selon l’âge chez le chien, le cheval et l’Homme (164). Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes (12,66,151–153,165). L’estimation des pics de performances pour le chien et le cheval révèle des pics précoces comparativement à la durée de vie maximale des espèces (respectivement 2 ans et 5 ans pour des durées de vie maximale de ces espèces estimées à 24 et 57 ans).

Pour le chien, Täubert et *al.* estiment aussi un pic de performances autour de 30-40 mois pour les chiens participant aux courses de 480 m en Irlande (151). Notre méthode l’estime à 24 mois pour les lévriers participants aux courses de 480 m en Angleterre. L’écart observé entre les estimations peut correspondre aux différences de méthodologies et aux données collectées. Täubert et *al.* observent toutes les courses de lévriers en Irlande entre 2000 et 2003, tandis que nos données représentent les carrières des 100 meilleurs chiens de courses de 480 m en Angleterre pour chaque année entre 2003 et 2012. Nos données prennent donc en compte un plus grand nombre de meilleures performances. De plus, notre discrétisation (en mois) affine l’estimation par rapport à Täubert et *al.*, qui ne prennent que la meilleure performance tous les 5 mois. Néanmoins, les résultats de Täubert et *al.*, comme les résultats des lévriers sur 503 m aux Etats-Unis (voir page 89), montrent que la forme de la relation n’est pas uniquement valable

pour notre population, mais pour d'autres jeux de données représentatifs des vitesses maximales possibles chez le chien.

Pour les chevaux, Gramm et Marksteiner estiment un pic de performance entre 4 et 5 ans pour une population de chevaux de course participant aux plus grandes courses équestres américaines (152). D'autres études ont déterminé un tel pic entre 4 et 6 ans, pour des populations de chevaux de course d'Allemagne, du Brésil ou encore du Japon (153). Ces résultats confirment donc notre estimation. De plus, comme pour le chien, la forme de la relation performance-âge semble valable pour d'autres populations de chevaux, représentant les animaux les plus rapides de l'espèce (152).

L'absence de données pour les chiens et les chevaux après le premier tiers de la vie résulte de la fin de carrière des animaux, aucune étude à notre connaissance ne présente une mesure de la vitesse maximale pour des chiens ou des chevaux à des âges avancés (151). Néanmoins, la nouvelle cohorte de plusieurs milliers de chiens de Matt Kaerberlein et Daniel Promislow pourrait permettre d'obtenir de telles valeurs (166).

Pour le choix de la durée de vie maximale au sein de l'espèce entière, nous voulions estimer les vitesses maximales pour toute l'espèce. Ainsi, nous avons donc ajouté aux vitesses maximales des lévriers et de chevaux de course, qui sont considérés comme les animaux les plus rapides de leur espèce, le dernier chien et le dernier cheval à atteindre une vitesse nulle. Ce chien et ce cheval sont certainement d'une race différente des lévriers ou des chevaux de course, mais ils représentent les derniers individus de l'espèce entière.

La comparaison des meilleures performances entre chiens et chevaux montre que la progression relative des performances est très similaire, avec une courte phase de développement de la performance durant les premiers 8 à 9% de la durée de vie relative, puis un déclin progressif de ces performances. En revanche, des écarts majeurs existent avec l'Homme. Le pic physiologique est plus tardif chez l'Homme autour de 21% de la durée de vie maximale chez l'Homme (12,66).

Biologiquement, cette différence peut être liée à de très lointaines contraintes évolutives (167). Le développement long de l'Homme pour arriver à pleine maturité pourrait s'expliquer en partie par l'évolution de la taille du cerveau et des coûts énergétiques nécessaires à son développement (167–169). Durant cette phase, la dépense énergétique allouée au cerveau est estimée entre 44 à 87%. Il est suggéré durant cette période des compromis d'allocation de ressources avec d'autres fonctions, ce qui pourrait expliquer le temps plus long de développement de l'Homme (167). D'autres aspects pourraient influencer cette durée, comme la complexité des apprentissages techniques et culturels (167). L'Homme et les primates sont les mammifères à la maturité la plus tardive et aussi ceux avec l'une des plus longues durées de vie (163,168).

Dans des études futures, la connaissance de ces données permettrait d'étudier les possibles différences dans les altérations des fonctions et structures physiologiques. Par exemple, à quel âge débute la sarcopénie chez le chien et le cheval, à quel moment la perte de masse musculaire démarre-t-elle ? Dès l'âge au pic de performance ou plus tardivement ? Des études précédentes chez le cheval ont montré une baisse à l'effort des capacités cardiaques, respiratoires et de thermorégulation (170–172) ; développer de telles études en augmentant l'étendue des âges permettrait de savoir si l'âge au pic de ces capacités est similaire à celui de l'âge à la vitesse maximale.

Aussi, des études précédentes ont montré une variation au niveau du pic physiologique selon les distances, le pic étant plus tardif pour les épreuves d'endurance comme le marathon (66,119). Étudier les performances maximales des différentes épreuves de course chez le chien et le cheval pourrait se révéler intéressant pour déterminer si une telle variation existe aussi pour ces espèces. Il existe par exemple pour les chiens de traineau des courses d'ultra-endurance, comme la course d'Iditarod sur plus de 1 500 kilomètres (173). Toutefois, l'âge des huskies est variable au sein d'un même attelage, il est donc difficile de mesurer une performance de course (173). Cependant, différents marqueurs biologiques ont été observés avant et après la course, incluant l'âge des chiens, ce qui permettrait donc de connaître les changements intervenant lors du vieillissement (173,174).

Enfin, le chien et le cheval représentent des espèces qui ont co-évolué avec l'Homme et dont les contraintes de réalisation des performances maximales sont similaires à celle de l'Homme (161,162). Est-ce que cette forme de progression des performances selon l'âge est liée à de telles contraintes ou peut-elle aussi se retrouver chez d'autres espèces, pour d'autres traits et capacités physiologiques ?

Au cours du vieillissement, plusieurs études ont déjà relevé une perte de la masse musculaire accompagnée de changements métaboliques pour le chien et le cheval (175–178). Dans cette perspective, nous pouvons envisager dans le futur des études de biologie intégrative explorant le lien entre développement et déclin de la vitesse maximale de course avec les changements intervenant au niveau du muscle au cours du temps.

# Chapitre 2 : Comparaison de l'activité chez *Mus domesticus* et *Caenorhabditis elegans*

## 1. Contexte

La souris et *Caenorhabditis elegans* sont des modèles biologiques de référence (179,180). Depuis, plus de 40 ans, ils sont utilisés intensivement dans les différentes disciplines de la biologie pour comprendre le fonctionnement des organismes.

*C. elegans*, ver transparent de la famille des nématodes, est composé de 959 cellules dont 302 neurones et 95 cellules musculaires (pour l'adulte hermaphrodite qui constitue plus de 99% de la population totale) (141,181). Son cycle de vie est très rapide, il se caractérise par 4 stades larvaires successifs, jusqu'à atteindre sa maturité après environ 50 h à 22°C (182). Il connaît ensuite une phase de reproduction rapide en pondant en moyenne 300 œufs durant les trois jours suivants. Il vivra encore 10 à 15 jours en connaissant une altération progressive de ses structures et fonctions (181–183).

De nombreuses études ont répertorié ces changements morphologiques et biochimiques qui incluent une désorganisation progressive des structures musculaires et une baisse de l'activité métabolique comme enzymatique (141,142,144). Au niveau physiologique, on constate une baisse de l'activité du ver, des capacités du pharynx, ou encore du taux de défécation (144).

Suite aux découvertes de Cynthia Kenyon montrant que la mutation d'un unique gène (*daf-2*) pouvait doubler la durée de vie du ver (184), *C. elegans* s'affirme comme un modèle majeur dans la compréhension moléculaire et cellulaire du développement et du vieillissement (179,185). Il joue un rôle déterminant dans la mise en lumière des régulations possibles de la durée de vie, au moins pour certaines espèces, que cela soit par des mutations génétiques, une restriction calorique ou par des molécules thérapeutiques (185–190).

Autre modèle largement utilisé dans les recherches sur le développement et le vieillissement, la souris est un mammifère dont les grandes fonctions physiologiques et cellulaires sont relativement proches de celle de l'Homme (130,166,175). Elle constitue un bon modèle pour le vieillissement par sa durée de vie relativement courte (de l'ordre de 2 à 3 ans en laboratoire), qui permet de suivre le vieillissement normal à toutes les échelles du niveau moléculaire jusqu'au niveau de la physiologie intégrée (143,180,191).

Ce modèle permet aussi d'étudier les composantes environnementales et thérapeutiques influençant la durée de vie. Ces études incluent la compréhension des mécanismes de restriction calorique, de l'activité physique ou encore de molécules thérapeutiques comme la rapamycine ou la metformine (180,192,193).

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Acquisition des données

Les données concernant *C. elegans* ont été acquises expérimentalement par mes soins au laboratoire MSC (Matière et Systèmes complexes, université Paris Diderot). Les données concernant la Souris proviennent d'une collaboration avec l'équipe de Patrick Carter (Université de Washington State) et Theodore Garland (Université de Californie).

### 2.2. Conditions expérimentales

#### *Caenorhabditis elegans*

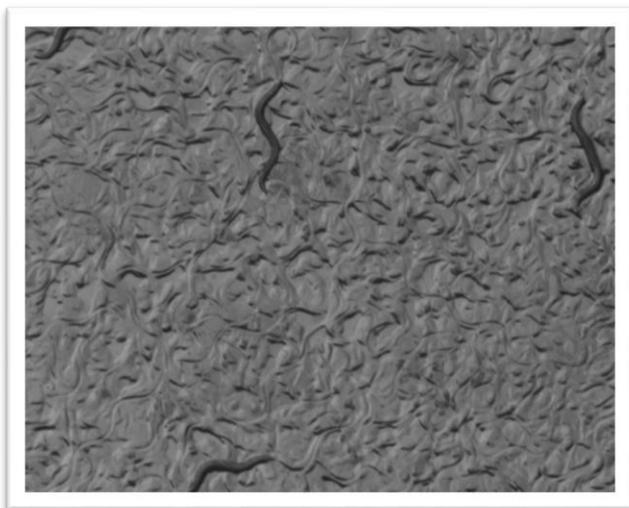
*Les détails du protocole de mesure de l'activité des vers sont présentés en Annexes (voir Annexe 2 : Protocole 1 et 2, pages 168-177)*

**Condition de culture :** nous avons utilisé des vers N2 *wild-type* que nous avons préalablement synchronisés, puis disposés sur un substrat solide NGM à 3% d'agar avec initialement un tapis de bactéries d'*Escherichia coli* (de la souche OP50) de 100µL selon les protocoles standards de culture ([www.wormbook.org](http://www.wormbook.org)). À partir de leur maturité, les vers ont été transférés soigneusement sur de nouvelles boîtes, tous les 2 à 3 jours, en utilisant un *worm-picker*.

**Maintien de la température :** ces vers sont maintenus dans des incubateurs à 22°C.

**Mesure de l'activité :** les mesures ont été effectuées par une méthode semi-automatique à l'aide d'une caméra 6,6 Mpixels CMOS monochrome (Pixelink) couplée à un microscope (Leica MZ 16 F). Nous prenons pendant 20 secondes des images à la vitesse de 5 hz (une image toutes les 200 ms).

**Analyse des données d'activité :** les données d'activité ont été analysées en utilisant le logiciel *ImageJ* en comptant image par image le nombre de mouvements de corps du vers. Nous avons ensuite pour chaque âge déterminé l'activité maximale, l'activité moyenne et son écart-type.



**Photo *C. elegans* :** les vers sont observés au microscope et une caméra permet d'enregistrer leurs mouvements de corps. L'activité est estimée par le nombre de mouvements de corps.

## *Souris*

**Colonies et conditions :** les données utilisées proviennent d'études publiées (143,194) qui ont suivi 80 souris sélectionnées sur 16 générations pour leur activité volontaire élevée. Ces souris ont été comparées à 79 souris contrôles. Les détails sur le processus de sélection peuvent être retrouvés dans les différentes études de nos collaborateurs (143,194,195). Nous utiliserons uniquement dans cette étude les souris contrôles.

**Système expérimental :** les souris sont maintenues dans des cages individuelles avec un accès libre à une roue de 23 centimètres de diamètre équipée d'un compteur de tours.

**Mesure de l'activité :** chaque semaine l'activité sur le compteur a été relevée et enregistrée.

### **2.3. Constitution des bases de données**

#### ***Caenorhabditis Elegans***

Nous avons collecté la totalité de 1 131 activités. Nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour en constituer une nouvelle base de données. Ces données se composent de 35 meilleures performances et moyenne d'activité, représentant le ver le plus actif et la moyenne d'activité de la population lors de chaque mesure réalisée et s'étalant entre 0 à 15 jours.

#### ***Souris***

Nous avons collecté la totalité de 7 598 activités. Ces résultats correspondent à l'ensemble des activités hebdomadaires de 79 souris sur leur durée de vie. Ces données incluent le matricule de la souris et son sexe, le nombre de tours de roue effectués, et l'âge de la souris. Nous avons déterminé les meilleures performances par âge et la moyenne d'activité de la population pour en constituer une nouvelle base de données. Ces données se composent de 135 meilleures performances et les moyennes de performance de la population (incluant à la fois les femelles et les mâles) s'étalant de 1 à 135 semaines.

### **2.4. Comparaison des données et application de l'équation de Moore**

**Discretisation des données :** comme précédemment exposé, la discretisation en jour pour *C. elegans* et en semaine pour les souris permet d'affiner la dynamique de vieillissement en augmentant le nombre de points, ce qui permet notamment une meilleure estimation du pic. Par ailleurs, nous avons aussi calculé la moyenne d'activité au sein de la population par âge et son écart-type.

**Comparaison des données d'activité :** comme précédemment, nous avons normalisé ces données en utilisant l'activité maximale absolue et l'âge maximal absolu au sein de ces deux populations. Les données maximales et moyennes d'activité ont fait l'objet d'une comparaison en utilisant l'écart-relatif.

**Ajustements :** l'équation proposée par Moore et précédemment utilisée est appliquée pour les performances maximales en fonction de l'âge, et pour les moyennes de ces populations en fonction de l'âge. Les ajustements sont réalisés à l'aide du logiciel *Matlab*.

### 3. Résultats

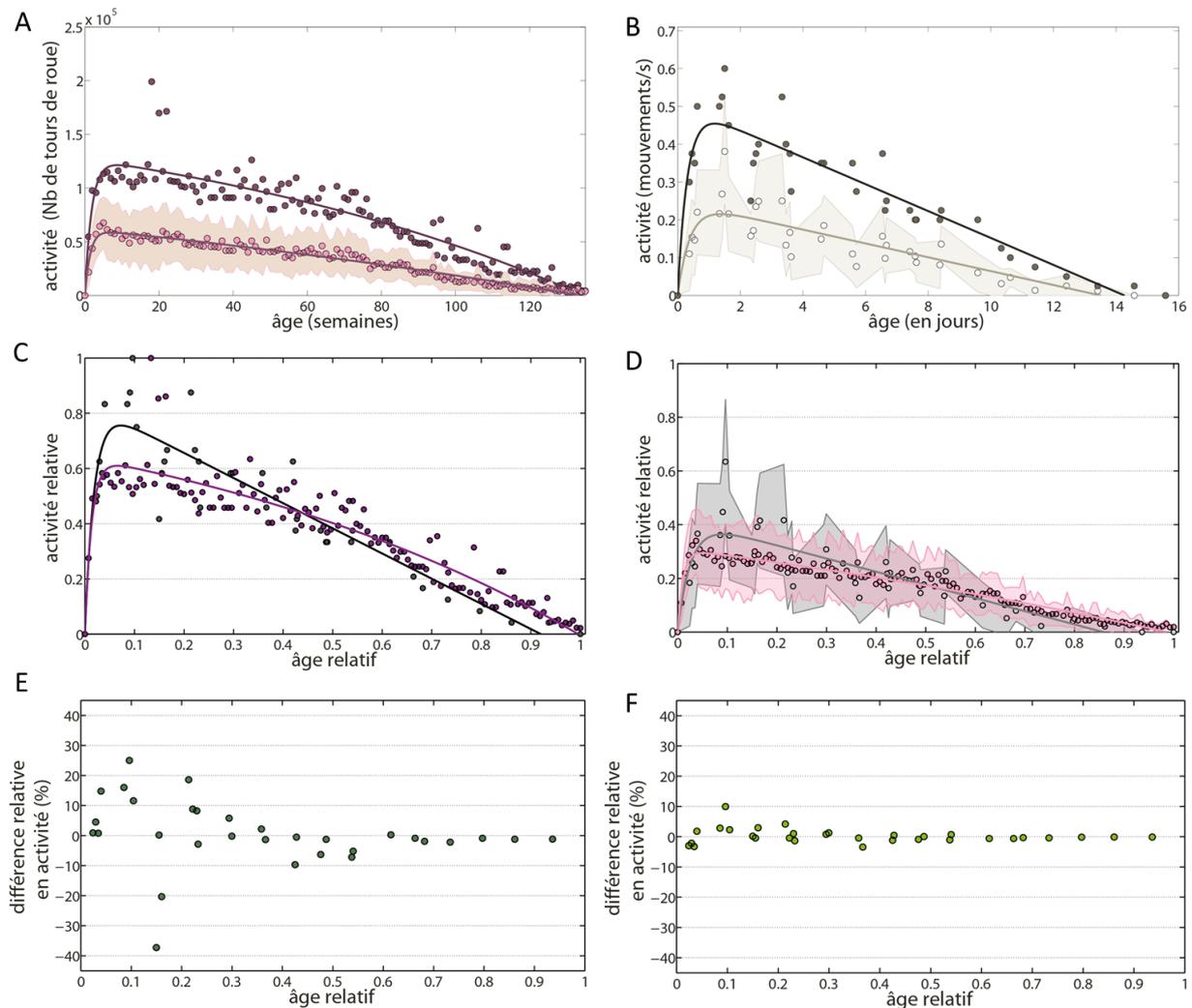
#### 3.1. Représentation des données et ajustement avec l'équation de Moore

Les données montrent une forme similaire pour la relation performance-âge, avec d'abord une phase rapide d'augmentation de l'activité, puis une diminution progressive et plus lente. Notre étude a débuté par un ajustement des meilleures performances des populations étudiées, sans distinction de sexe pour la souris (*C. elegans* est hermaphrodite) (**Figure 7A et B**). Elles permettent de décrire les performances physiologiques maximales au sein de la population étudiée. D'autre part, nous avons calculé au sein des deux populations la moyenne d'activité pour chaque âge et son écart-type. Ces performances moyennes en fonction de l'âge ont aussi été ajustées par l'équation de Moore (**Figure 7A et B**). Les coefficients de détermination respectifs montrent que l'équation de Moore s'ajuste aussi bien aux performances maximales en fonction de l'âge pour les souris et *C. elegans* (**Tableau 3**). De la même manière, l'équation de Moore s'ajuste pour les performances moyennes en fonction de l'âge pour les souris et pour les *C. elegans*. Le pic de performance estimé par l'équation se situe autour de 7 à 8 semaines pour la souris (estimé à 8,8 semaines pour les performances maximales et 7,02 pour les performances moyennes) et autour de 1 jour pour *C. elegans* (estimé à 1,07 jours pour les performances maximales et 1,40 pour les performances moyennes).

#### 3.2. Comparaison entre les espèces

Nous avons ensuite normalisé les données pour comparer les performances d'activité entre ces deux espèces (**Figure 7C et D**). La même forme de progression des performances maximales et moyennes selon l'âge est observée pour les deux espèces. Tout d'abord, une première période de croissance rapide jusqu'à atteindre un maximum, suivie d'une période de déclin progressif. Pour chaque espèce, la durée de la phase de déclin est supérieure à la phase de développement. Le pic de performance maximale est estimé à 6,5% de la durée de vie relative pour la souris et à 7,1% pour *C. elegans*. De la même manière, le pic pour les performances moyennes est estimé autour de 5,2% de la durée de vie relative pour la souris et à 9,3% pour *C. elegans*.

Pour caractériser davantage les différences de dynamique dans le développement et le déclin des performances, nous avons calculé les écarts-relatifs entre les données de performances relatives maximales, et entre les données de performances relatives moyennes (**Figure 7E et F**). Nous remarquons que les écarts sont très faibles pour les performances maximales avec en moyenne un écart-relatif de 0,28% sur l'étendue de la durée de vie. De même, pour les performances moyennes la moyenne des écarts-relatifs est de 0,55%. Ces faibles écarts témoignent d'une dynamique très similaire pour l'activité selon l'âge pour la souris et *C. elegans*.



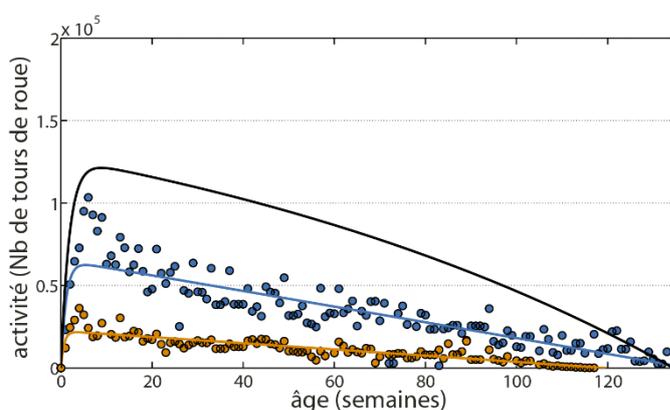
**Figure 7 : comparaison des performances maximales et moyennes d'activité chez la souris et *C. elegans*.** (A) En violet sont représentées les activités maximales selon l'âge et en rose les activités moyennes et leur écart-type selon l'âge pour une population de souris. Les performances maximales sont ajustées par l'équation de Moore (trait violet,  $R^2=0,87$ ). De même, les performances moyennes par âge sont ajustées par l'équation de Moore (trait rose,  $R^2=0,96$ ). (B) Les performances d'activité maximale et moyenne selon l'âge sont représentées pour une population de *C. elegans* N2 wild-type, respectivement en noir pour les maxima et en blanc pour les moyennes. En noir les performances maximales sont ajustées par l'équation de Moore (trait noir,  $R^2=0,84$ ), et en blanc les performances moyennes par âge ajustées par l'équation de Moore (trait gris,  $R^2=0,73$ ). La bande grise représente l'écart-type à la moyenne pour chaque âge. (C) Les performances maximales ont été normalisées et comparées, avec en violet les performances maximales selon l'âge pour les souris et en noir les performances maximales selon l'âge pour *C. elegans*. (D) De même, les performances moyennes ont été normalisées et comparées, avec en rose les performances moyennes pour la souris, et en gris les performances moyennes pour *C. elegans*. (E) En vert foncé, les écarts entre les performances d'activité maximales relatives selon l'âge entre la souris et *C. elegans* montrent une similarité dans leur progression. (F) De même en vert clair, les écarts entre les performances d'activité moyennes relatives selon l'âge suivent la même tendance.

	a	b	c	d	Pic estimé	R <sup>2</sup>
<i>Souris (max)</i>	1,27*10 <sup>5</sup>	0,54	6,54*10 <sup>4</sup>	8,00*10 <sup>-3</sup>	8,77	0,87
<i>Souris (moyennes)</i>	6,16*10 <sup>4</sup>	0,69	8,68*10 <sup>4</sup>	4,00*10 <sup>-3</sup>	7,08	0,96
<i>C. elegans (max)</i>	0,51	3,25	129,00	2,75*10 <sup>-4</sup>	1,07	0,84
<i>C. elegans (moyennes)</i>	0,25	2,60	48,57	3,75*10 <sup>-4</sup>	1,40	0,73
<i>Souris (max normées)</i>	0,64	73,56	0,33	1,08	6,50*10 <sup>-2</sup>	0,87
<i>Souris (moyennes normées)</i>	0,31	93,64	0,44	0,54	5,30*10 <sup>-2</sup>	0,96
<i>C. elegans (max normées)</i>	0,85	50,56	262,90	3,50*10 <sup>-3</sup>	0,071	0,84
<i>C. elegans (moyennes normées)</i>	0,42	41,47	237,70	2,00*10 <sup>-3</sup>	0,093	0,73
<i>Souris individuelle 1</i>	6,55*10 <sup>4</sup>	0,89	1,84*10 <sup>6</sup>	2,54*10 <sup>-4</sup>	3,51	0,76
<i>Souris individuelle 2</i>	2,24*10 <sup>4</sup>	1,47	6,26*10 <sup>5</sup>	2,95*10 <sup>-4</sup>	5,67	0,75

**Tableau 3 : coefficients de l'équation de Moore, pics estimés et coefficients de détermination pour les performances d'activité maximales et moyennes selon l'âge pour la souris et *C. elegans*.**

### 3.3. Trajectoires individuelles

Nous avons caractérisé les dynamiques de développement et de vieillissement pour différentes trajectoires individuelles de souris (**Figure 8**). Les trajectoires de performance sont très différentes d'une souris à l'autre, le pic physiologique reste néanmoins pour toutes les souris très précoce (avant 8 semaines). Nous avons ajusté l'équation de Moore aux trajectoires individuelles de souris. Les coefficients de détermination montrent que l'équation s'ajuste bien aux données.



**Figure 8 : suivis longitudinaux pour deux souris. L'équation de Moore ajuste convenablement les données pour la souris 1 (ligne bleu, R<sup>2</sup>=0,76) et la souris 2 (ligne jaune, R<sup>2</sup>=0,75). La ligne noire représente l'ajustement de Moore pour l'activité maximale par âge au sein de la population.**

#### 4. Discussion

Nos résultats montrent une forme similaire de progression des performances d'activité selon l'âge chez la souris et *C. elegans*, à la fois pour les performances maximales et moyennes (164). Le pic de performance est très précoce pour les deux espèces (6% pour la souris et 8% pour le ver *C. elegans*). De tels résultats sont en adéquation avec les observations précédentes (143,194,196,197).

Le suivi de trajectoires individuelles chez la souris montre que la forme de la relation est conservée à l'échelle individuelle. Cette observation d'une forme invariante entre les échelles populationnelles et individuelles est en accord avec les résultats de Berthelot et *al.* montrant que les carrières individuelles des athlètes suivent les mêmes dynamiques que la relation performance-âge des capacités maximales de la population entière, avec une variabilité néanmoins supérieure (66).

La conversion des données en performance relative et les écarts-relatifs montrent que la progression des performances d'activité selon l'âge est très similaire entre les deux espèces pour les performances maximales et moyennes. Une telle similarité pourrait s'expliquer par des mécanismes biologiques similaires affectant de manière identique l'activité de ces deux espèces. Par exemple, le pic d'activité pour ces deux espèces est très proche de leur maturité sexuelle (26).

Par ailleurs, ces données pour la souris et *C. elegans* étendent les observations faites initialement chez l'Homme, puis le chien et le cheval. Elles révèlent, pour des populations suivies longitudinalement, une même forme de progression des performances selon l'âge pour les performances maximales, mais aussi pour les moyennes populationnelles. Une telle observation n'avait pas encore été faite ailleurs que chez l'Homme (74). De plus, les données précédentes montraient uniquement des performances maximales aux limites physiologiques, ces nouvelles observations semblent montrer que même pour des performances d'activité non-stimulée, nous retrouvons une même forme de progression des performances selon l'âge.

Néanmoins, des écarts sont très probables entre les pics estimés d'activité et les potentiels pics pour d'autres performances maximales, en sprint par exemple. En effet, l'exemple de l'Homme nous montre que le pic d'activité est situé entre 10 et 12 ans, tandis que les pics pour les performances de course ou de nage à vitesse maximale sont plus tardifs, entre 18 et 30 ans selon les épreuves (12,66,198,199). Si, pour la souris et *C. elegans*, le pic d'activité correspond au pic de maturité sexuelle, le pic pour les performances de vitesse maximale pourrait être plus tardif. De plus, cette variation de pic entre différentes performances indique qu'il est nécessaire lors d'une comparaison entre espèces de bien comparer des performances similaires.

De même, l'activité en comparaison à des épreuves invoquant les capacités maximales de l'organisme (comme les compétitions de course ou de natation), pourrait être moins évocatrice des altérations fonctionnelles et structurelles de l'organisme. En effet, l'activité sans contrainte ne poussera pas l'organisme aux limites de ses capacités. Des études complémentaires sont envisageables, notamment chez la souris, pour laquelle il existe des tapis de course permettant d'amener les souris à leur vitesse maximale, tout en mesurant d'autres paramètres comme la consommation maximale d'oxygène ( $VO_{2max}$ ) (200–203).

## Partie 2 : Variation des dynamiques selon le sexe

---

---

### Résumé

Nous avons étudié la relation entre vitesse maximale et âge selon le sexe pour l'espèce humaine, le chien et le cheval. Pour toutes ces espèces, la même dynamique est conservée pour les deux sexes.

Pour l'Homme, les variations sont de l'ordre de 10% au pic de performance, dans les trois épreuves étudiées (100 m, 800 m et marathon), cette différence s'accroît avec l'âge, jusqu'à atteindre 20% à 80 ans.

Contrairement à l'Homme, la différence de vitesse maximale est plus faible entre les deux sexes pour le chien et le cheval. Elle est de moins de 1% sur l'étendue des âges étudiés.

---

## Introduction

Dans l'espèce humaine, des distinctions biologiques apparaissent entre femmes et hommes dès le développement embryonnaire (204). Ces différences incluent un taux d'hormones différent (204–206), des différences immunitaires (204,205) et morphologiques (207) ou encore une composition en muscles et en graisse différente (207). Elles se répercutent sur les fonctions intégratives et particulièrement sur leurs capacités maximales (207,208). Elles se retrouvent enfin aussi dans la durée de vie moyenne et maximale (205). Dans les pays développés les plus avancés, les femmes vivent en général 4 à 7 ans de plus que les hommes (204,205,209). Quant au record de longévité de l'espèce humaine, il est détenu par Jeanne Calment avec 122 ans, tandis que l'homme le plus vieux a atteint « à peine » 116 ans (205). De plus, 90% des personnes ayant vécu plus de 110 ans sont des femmes (205).

Qu'en est-il des performances de locomotion ? Quelles sont les différences de performance maximale de course entre les femmes et les hommes ? Ces distinctions se font-elles sur l'intégralité de la durée de vie ? Est-ce que ces distinctions sont propres à l'Homme, ou sont-elles aussi présentes chez d'autres espèces ?

Nous allons ici présenter ces problématiques, en étudiant les différences potentielles sur la durée de vie entière, d'abord chez l'Homme, puis pour d'autres espèces comme le Chien et le Cheval.

# Chapitre 1 : Différences entre femmes et hommes selon l'âge dans les épreuves sportives

## 1. Contexte

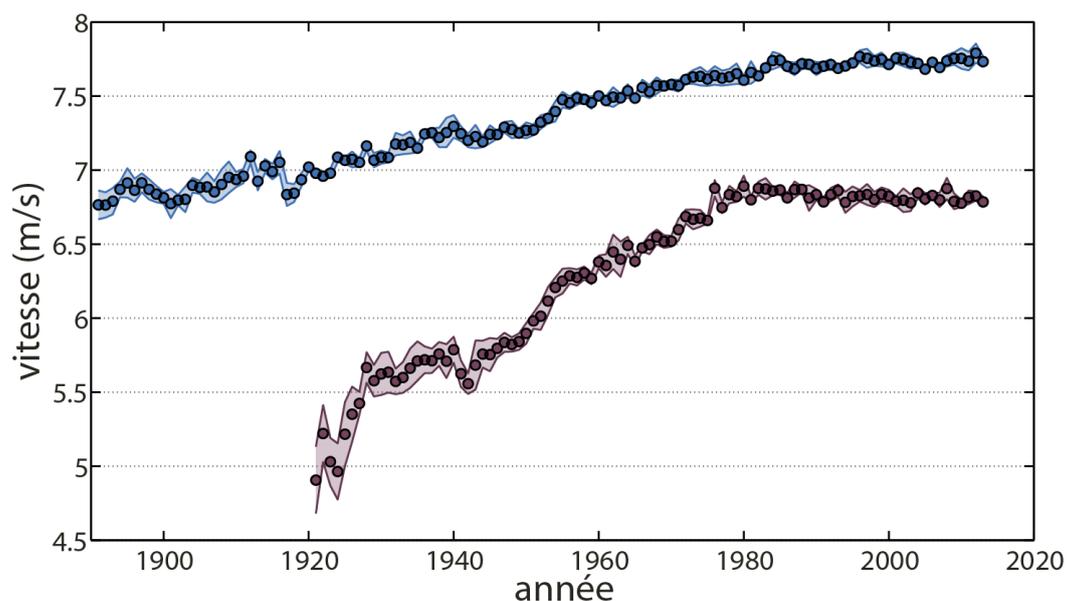
Les différences de performance maximale sont notables entre les deux sexes pour l'Homme. Elles se traduisent notamment à travers les performances sportives maximales (206–208). Elles sont en moyenne de 10% pour les 82 épreuves olympiques d'athlétisme et de natation. L'écart varie d'une épreuve à l'autre, allant de 5,5% pour le 800 m nage libre à 18,8% pour le saut en longueur (208).

Au cours de l'ère Olympique, ces différences entre femmes et hommes ont progressivement diminué jusqu'à se stabiliser dans les années 1980 (208). Par exemple, pour la course de 800 m l'écart entre les femmes et les hommes pour la moyenne des 10 meilleures performances est passé de 49 secondes en 1921 jusqu'à se stabiliser autour de 14 secondes à partir des années 1980 (**Figure 9**).

En effet, les jeux Olympiques étaient tout d'abord un évènement réservé majoritairement aux hommes, comme pour les jeux antiques. Pierre de Coubertin considérait ainsi que le rôle des femmes n'était pas de concourir lors des épreuves, mais de célébrer les vainqueurs et les couronner des lauriers de la victoire (210). Cette idée a évolué au cours du siècle dernier avec la place de la femme dans la société. De nouvelles épreuves se sont ouvertes aux femmes avec lors des Olympiades successives de plus en plus de participantes. On est ainsi passé de moins de 2% de femmes athlètes lors des épreuves olympiques avant 1908 à plus de 45% en 2016 (208,210).

La réduction des différences repose sur une accessibilité plus grande des femmes au sport de haut niveau, avec des conditions similaires d'entraînement, de nutrition et de suivi médical (208). La réduction rapide des écarts entre 1950 et 1980 résulte aussi du contexte géopolitique (208). Certaines nations vont investir massivement dans le sport féminin pour rayonner mondialement, en développant parfois, comme l'Allemagne de l'Est, des programmes de dopage d'État (208,211).

Nous avons ici voulu étendre cette étude des différences pour les performances maximales selon l'âge pour trois épreuves d'athlétisme : le 100 m, le 800 m et le marathon. Nous avons donc comparé pour nos trois épreuves les records du monde par âge, ce qui revient à comparer l'enveloppe des frontières physiologiques selon l'âge et le sexe.



**Figure 9 : vitesse moyenne sur 800 m du top 10 (en m/s) pour les femmes et les hommes.** En violet sont représentées les vitesses moyennes du top10 féminin avec son écart-type. En bleu sont représentées les vitesses moyennes du top10 masculin avec son écart-type. Les dernières décennies suggèrent une stabilisation des écarts. Figure adaptée de Thibault et al. (208).

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Données

Nous avons utilisé les bases précédemment construites (voir page 35). Nous avons déterminé les meilleures performances par âge selon le sexe sur 100 m, 800 m et marathon. Pour le 100 m, ces données se composent des 79 meilleures performances pour les femmes s'étalant entre 6 et 92 ans et des 90 meilleures performances pour les hommes entre 6 et 100 ans. Pour le 800 m, nous avons les 78 meilleures performances pour les femmes s'étalant entre 5 et 87 ans et des 92 meilleures performances pour les hommes entre 5 et 100 ans. Enfin pour le marathon, on obtient les 87 meilleures performances pour les femmes et les hommes entre 5 et 92 ans et des 90 meilleures performances pour les hommes entre 5 et 100 ans.

### 2.2. Comparaison des données et application de l'équation de Moore

**Ajustements :** l'équation proposée par Moore et précédemment utilisée est appliquée pour les performances maximales en fonction de l'âge.

**Comparaison des données :** les données maximales selon l'âge ont fait l'objet d'une comparaison en utilisant l'écart-relatif.

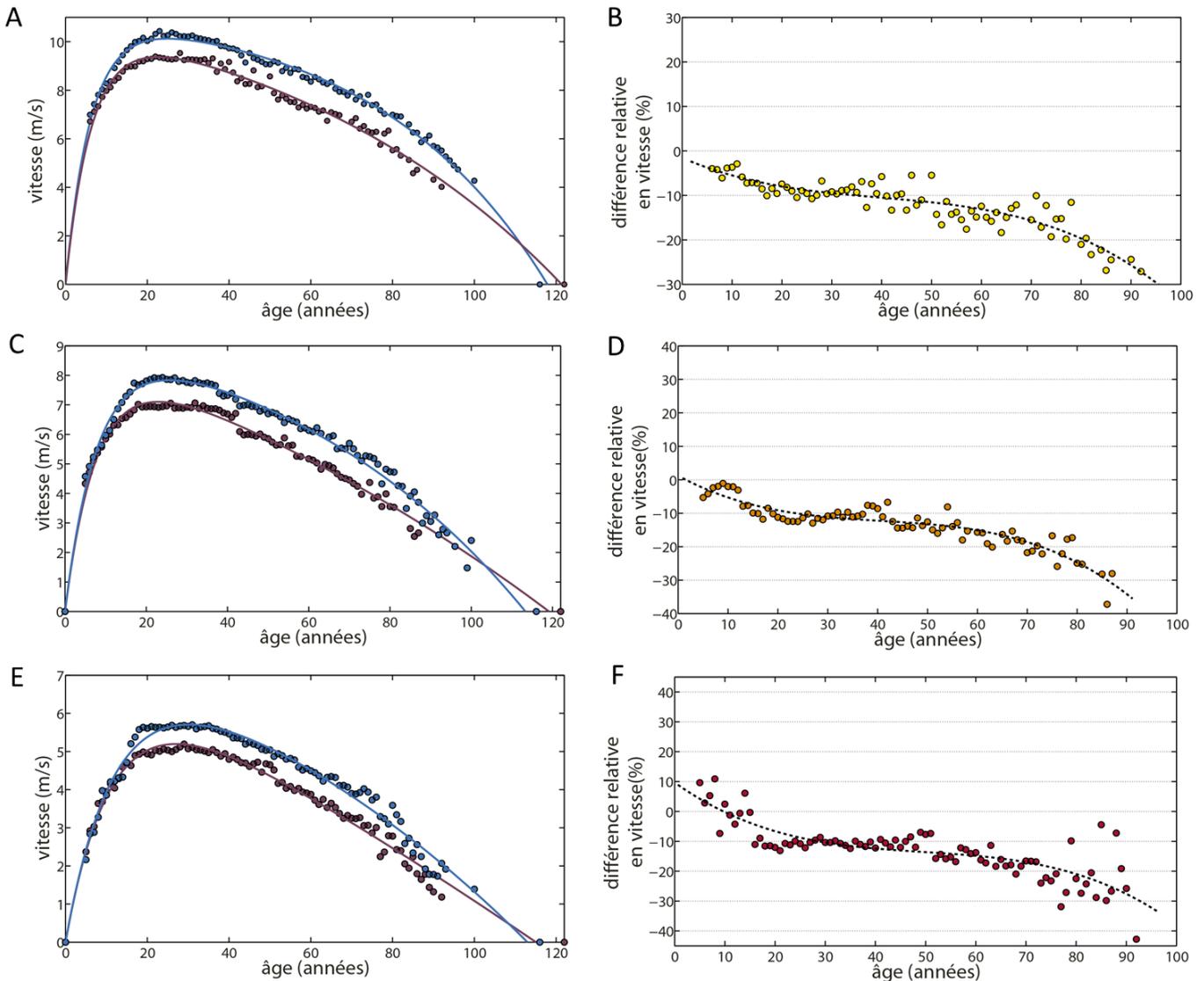
### 3. Résultats

Nous avons observé pour les deux sexes les performances maximales selon l'âge pour le 100 m, le 800 m et le marathon. Pour toutes les épreuves et pour les deux sexes, la relation performance-âge possède la même forme. Aussi, l'équation de Moore s'ajuste bien aux différentes données avec des coefficients de détermination supérieurs ou égaux à  $R^2 = 0,98$  (**Figure 10 et Tableau 4**).

Pour les trois épreuves, les femmes atteignent plus précocement le pic physiologique estimé par l'équation de Moore. Le pic est ainsi à 22,6 ans pour les femmes contre 25,0 ans pour les hommes sur 100 m, 23,0 ans contre 25,7 ans sur 800 m et 27,0 ans contre 30,2 ans sur marathon. Pour comparer plus finement les écarts, nous avons calculé la différence relative entre les performances des femmes et des hommes pour les trois épreuves. Ces écarts-relatifs montrent une diminution moyenne des performances de 12,0% pour le 100 m, 13,4% pour le 800 m et 13,0% pour le marathon (**Figure 10**). Pour toutes les épreuves, ces écarts augmentent au cours de la vie, partant de moins 10% jusqu'à atteindre plus de 20% autour de 80 ans.

	a	b	c	d	Pic estimé	R <sup>2</sup>
<i>100 m Femmes</i>	10,58	0,16	2,58	$1,30 \cdot 10^{-2}$	22,60	0,98
<i>100 m Hommes</i>	10,88	0,16	0,70	$2,30 \cdot 10^{-2}$	25,00	0,99
<i>800 m Femmes</i>	8,79	0,13	8,29	$6,1 \cdot 10^{-3}$	23,00	0,98
<i>800 m Hommes</i>	9,14	0,13	2,01	$1,50 \cdot 10^{-2}$	25,70	0,98
<i>Marathon Femmes</i>	7,43	0,09	23,13	$2,40 \cdot 10^{-3}$	27,00	0,98
<i>Marathon Hommes</i>	7,70	0,08	4,50	$8,80 \cdot 10^{-3}$	30,20	0,98

**Tableau 4 : coefficients de l'équation de Moore, pics estimés et coefficients de détermination pour les performances maximales selon l'âge**



**Figure 10 : différence entre femmes et hommes pour les performances maximales selon l'âge sur 100 m, 800 m et marathon.** (A) Comparaison des performances maximales sur 100 m entre les femmes et les hommes. En violet sont représentées les performances maximales féminines selon l'âge, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,98$ ). En bleu sont représentées les performances maximales masculines en fonction de l'âge, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,99$ ). (B) Différences relatives entre les performances maximales féminines et masculines selon l'âge sur 100 m. En jaune sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la meilleure performance par âge féminine sur 100 m par rapport à la meilleure performance masculine à l'âge correspondant. (C) Comparaison des performances maximales sur 800 m entre les femmes et les hommes. En violet sont représentées les performances maximales féminines en fonction de l'âge, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,98$ ). En bleu sont représentées les performances maximales masculines en fonction de l'âge, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,98$ ). (D) Différences entre les performances maximales féminines et masculines selon l'âge sur 800 m. En orange sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la meilleure performance par âge féminine sur 100 m par rapport à la meilleure performance masculine à l'âge correspondant. (E) Comparaison des performances maximales sur marathon entre les femmes et les hommes. En violet sont représentées les performances maximales féminines en fonction de l'âge ajustées, par l'équation de Moore ( $R^2=0,98$ ). En bleu sont représentées les performances maximales masculines en fonction de l'âge, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,98$ ). (F) Différences entre les performances maximales féminines et masculines selon l'âge sur marathon. En rouge sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la meilleure performance par âge féminine sur marathon par rapport à la meilleure performance masculine à l'âge correspondant.

## 4. Discussion

Nos résultats montrent un écart pour les performances maximales selon l'âge entre les femmes et les hommes pour les différentes épreuves étudiées (164). Ces résultats confirment les études précédentes (206–208). L'étude de ces différences pour les performances maximales selon l'âge montre que l'équation de Moore s'ajuste bien aux performances pour les femmes comme pour les hommes. La même dynamique caractérise l'enveloppe des performances maximales selon l'âge pour les deux sexes.

Il existe néanmoins quelques distinctions. D'abord, le pic physiologique est 3 ans plus précoce pour les femmes dans toutes les épreuves étudiées. Une telle tendance n'avait pas été révélée lors de la précédente étude de Berthelot et *al.* (66,208). Cette différence peut s'expliquer par l'affinage des courbes avec l'ajout de nouvelles données aux plus jeunes âges et aux âges les plus avancés, augmentant la précision de l'estimation du pic. D'autres études suggèrent un pic plus précoce des femmes par rapport aux hommes (120,122). L'analyse de l'âge au titre Olympique pour les épreuves d'athlétisme et de natation révèle que pour la majorité des épreuves les femmes titrées sont en moyenne plus jeunes de un à deux ans par rapport aux hommes (120). De même, en tennis Guillaume et *al.* montrent que le pourcentage de victoire maximal du top 10 pour les femmes est atteint à 21,5 ans contre 24,1 ans pour les hommes (122).

Aussi, les écarts-relatifs nous révèlent qu'il existe une variation de l'écart pour les performances maximales selon l'âge entre les femmes et les hommes. On remarque qu'avant la puberté l'écart-relatif est bien plus faible. Par exemple à 9 ans le meilleur temps sur 100 m est de 12s95 pour les filles et 12s45 pour les garçons, soit seulement un écart de 3,9% (une demi-seconde). Cette écart augmente ensuite progressivement lors de la puberté avec une augmentation des différences biologiques entre femmes et hommes (122,212).

On remarque que si l'écart se stabilise entre 20 et 50 ans, il tend par la suite à s'accroître (132,213,214). Il est ainsi de 15% après 65 ans et même de 20% à plus de 80 ans, soit sur 100 m un écart de 2s11 à 65 ans et 3s80 à 80 ans. Ransdell et *al.* montrent que cette augmentation des écarts avec l'âge est généralisable à l'ensemble des épreuves d'athlétisme, de natation et de cyclisme (213). Cet écart semble s'accroître à partir de 50 ans pour toutes les épreuves (213). Pour le triathlon, Lepers et Maffiuletti confirment un tel décrochage des performances maximales chez les femmes à partir de 55 ans (214). Cette valeur est cohérente avec ce que l'on observe pour le 100 m, le 800 m et le marathon.

Comment s'explique une telle augmentation des écarts avec l'âge ? La démocratisation des compétitions pour les vétérans (athlètes de plus de 35 ans) est récente et l'apparition des femmes intervient progressivement et plus tardivement (132,213). Ainsi, ces prochaines années pourraient voir la tendance évoluer similairement à ce que l'on a observé pour les performances élites (entre 18 et 35 ans), les records féminins progressant jusqu'à revenir à un écart autour de 10% (206–208).

Néanmoins, depuis ces dix dernières années, les femmes possèdent un accès similaire aux infrastructures sportives et une même possibilité d'optimisation des performances que les hommes (213). On remarque toutefois que les femmes participent moins aux compétitions à des âges avancés (132,213,214). Par exemple, lors des derniers championnats du monde Masters à Lyon (2015), pour la catégorie M80 (les athlètes âgés entre 80 ans et 84 ans), 19 hommes contre

seulement 9 femmes ont participé au 100 m et 12 hommes contre uniquement 3 femmes au 800 m.

L'augmentation des écarts pourrait s'expliquer à la fois par des différences psychologiques et biologiques (213–215). En effet, des études suggèrent que les hommes sont plus attirés par la pratique du sport pour la performance, alors que les femmes sont plus à la recherche des bénéfices pour la santé et des interactions sociales (213,215). Toutefois, après quelques années de pratique, l'aspect social semble aussi chez l'homme dominer l'envie de compétition (215,213). Cet écart est aussi lié au potentiel biologique, des différences entre femmes et hommes existent dans la dégradation graduelle de l'organisme (213–215). On remarque d'ailleurs que le décrochage des performances des femmes intervient autour de 50 ans, cet âge correspondant à la ménopause et des changements métaboliques significatifs chez la femme (213,214).

Est-ce que des telles variations selon l'âge sont aussi observables pour d'autres espèces ? Nous allons étudier dans le chapitre suivant les différences en vitesse maximale de course selon l'âge entre femelles et mâles pour le chien et le cheval.

# Chapitre 2 : Différences entre femelles et mâles chez d'autres espèces

## 1. Contexte

La différence de vitesse maximale entre les deux sexes chez *Homo sapiens* pourrait laisser présager qu'il en va de même pour les autres espèces. Peu d'études ont pour l'heure comparé des fonctions physiologiques intégratives entre différentes espèces (159,195,204,205,207,216,217). La majorité des études comparatives s'est consacrée à la différence de durée de vie entre femelles et mâles (205,206).

Chez les primates, la tendance montre que les femelles vivent plus longtemps que les mâles (204). Mais des tendances très différentes sont présentes dans la nature. Ainsi chez la majorité des oiseaux, les mâles vivent plus longtemps (204). De nombreux paramètres physiologiques rentrent en compte dans cette distinction (204,205).

Pour d'autres comparaisons intégratives, les principales données concernent les chevaux et chiens de course (159,207). Ces données montrent peu d'écarts de vitesse maximale entre les meilleures femelles et les meilleurs mâles (de l'ordre de 1%) (151,159,207). Des données chez le lézard suggèrent de la même façon une vitesse maximale de sprint plus élevée chez les mâles par rapport aux femelles (207,217).

Néanmoins, comme pour la durée de vie, ces différences dépendent des espèces, des modes de locomotion et des contraintes évolutives. En effet, des études ont montré que les souris femelles présentaient une activité volontaire supérieure à celle des mâles (194,195). De même, récemment chez le microcèbe, une étude a montré que la force de préhension des femelles était supérieure à celle des mâles, que cela soit en milieu naturel ou en captivité (218).

Nous comparons ici les performances de vitesse maximale selon l'âge et le sexe pour le cheval et le lévrier.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Données

#### Lévrier

Les données proviennent de la base de données précédemment constituée (voir page 35). Nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour les femelles et les mâles. Ces données se composent respectivement des 62 meilleures performances pour les femelles s'étalant de 13 à 74 mois et des 57 meilleures performances pour les mâles s'étalant de 12 à 69 mois.

## **Cheval**

Comme pour les lévriers, les données proviennent de la base de données précédemment construite (voir page 35). Nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour les femelles et les mâles. Ces données se composent respectivement des 63 meilleures performances pour les femelles s'étalant de 31 à 104 mois et des 91 meilleures performances pour les mâles s'étalant de 31 à 140 mois.

### **2.2. Comparaison des données et application de l'équation de Moore**

*Ajustements* : l'équation de Moore est utilisée pour ajuster les performances maximales en fonction de l'âge.

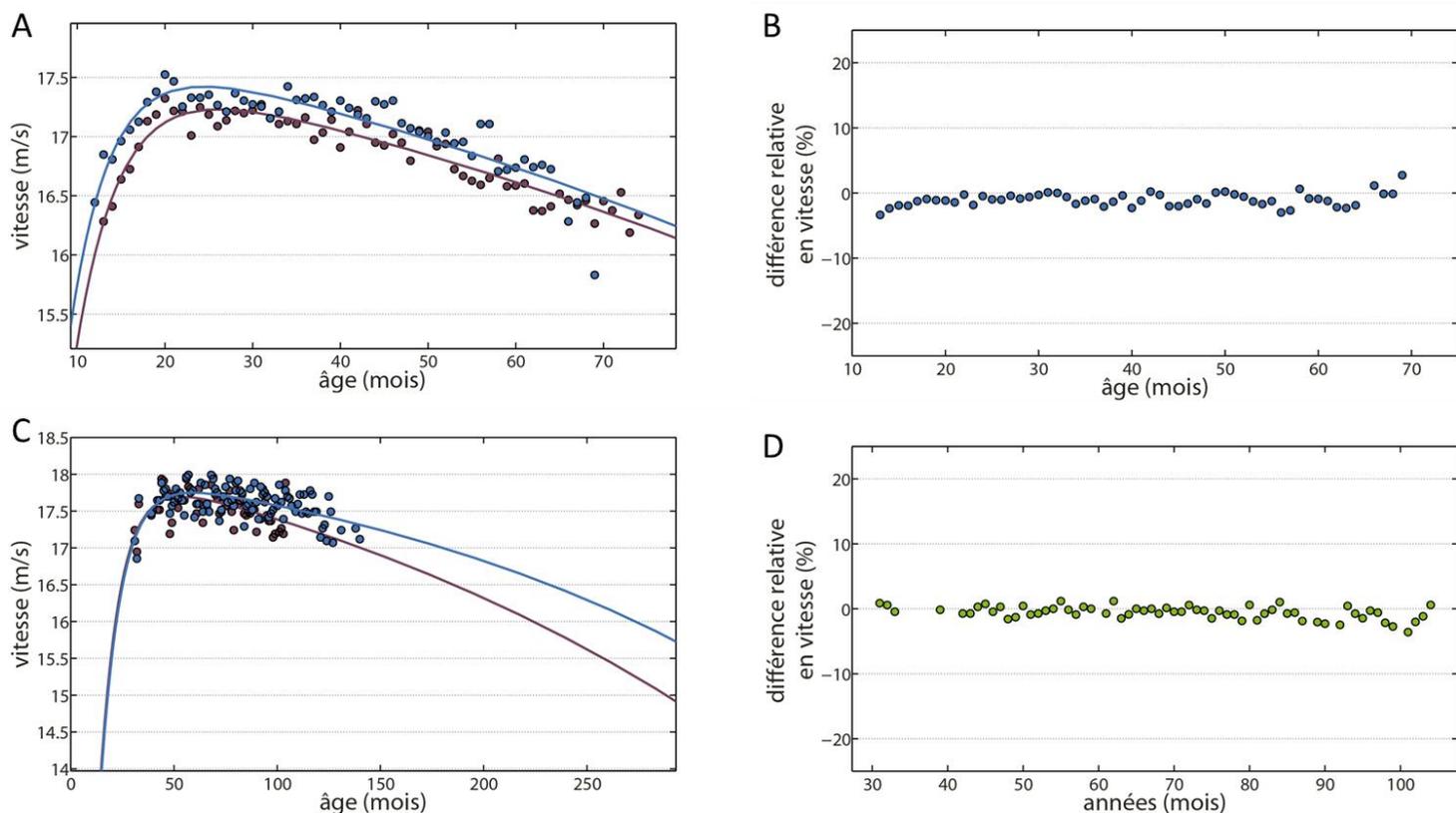
*Comparaison des données* : les données maximales et moyennes d'activité ont fait l'objet d'une comparaison en utilisant les écarts-relatifs.

## **3. Résultats**

Nous avons commencé par comparer les records par âge chez le lévrier sur l'épreuve de 480 m en distinguant les performances des femelles et des mâles (**Figure 11**). L'équation de Moore a été ajustée à ces données et présente un bon ajustement ( $R^2=0,99$  pour les femelles et  $R^2=0,99$  pour les mâles) (**Tableau 5**). On remarque que le pic physiologique estimé par l'équation de Moore est très similaire chez les femelles et les mâles, respectivement atteint à 26,1 mois contre 24,4 mois. Les vitesses maximales sont aussi très similaires avec une vitesse maximale pour les femelles de 17,32 m/s et pour les mâles de 17,52 m/s.

Afin de quantifier les différences entre femelles et mâles, nous avons ensuite analysé la différence relative entre les vitesses maximales sur l'ensemble de notre jeu de données (**Figure 11**). En moyenne, l'écart est seulement de 1,03% entre femelles et mâles, et reste à l'avantage des mâles.

Nous avons étendu nos recherches à la comparaison des records par âge chez le cheval sur l'épreuve de 1 200 m en distinguant les performances des femelles et des mâles (**Figure 11**). Comme précédemment, les données femelles et mâles ont été ajustées avec l'équation de Moore (**Figure 11 et Tableau 5**). On remarque que le pic physiologique estimé par l'équation de Moore est de 54,0 mois pour les femelles contre 59,0 mois pour les mâles. Les vitesses maximales sont très similaires avec une vitesse maximale pour les femelles de 17,96 m/s et pour les mâles de 17,99 m/s. Une nouvelle fois, nous avons quantifié les différences sur l'ensemble de l'étendue des âges en commun entre les deux sexes. En moyenne, l'écart est seulement de 0,59% entre femelles et mâles (**Figure 11**), à l'avantage des mâles. Les coefficients sont aussi très similaires entre les femelles et les mâles pour les deux espèces.



**Figure 11 : performances maximales selon l'âge pour les femelles et les mâles pour le chien sur l'épreuve de 480 m et pour le cheval sur l'épreuve de 1 200 m. (A) Performances pour le chien, les données des meilleures performances selon l'âge sont représentées en violet pour les femelles, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,99$ ) et en bleu pour les mâles, ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,99$ ). (B) Écarts-relatifs chez le chien, en bleu sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la vitesse de la meilleure femelle pour chaque âge par rapport à la vitesse du meilleur mâle à l'âge correspondant. (C) Performances maximales chez le cheval sur l'épreuve de 1 200 m, les données des meilleures performances en fonction de l'âge sont représentées en violet pour les femelles et ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,99$ ). Les données des meilleures performances en fonction de l'âge sont représentées en bleu pour les mâles et ajustées par l'équation de Moore ( $R^2=0,99$ ). (D) Écarts-relatifs pour le cheval, en vert sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la vitesse de la meilleure femelle pour chaque âge par rapport à la meilleure performance mâle à l'âge correspondant.**

	a	b	c	d	Pic estimé	R <sup>2</sup>
Lévriers F	17,74	0,20	1,7	8,5*10 <sup>-3</sup>	26,1	0,99
Lévriers M	17,92	0,22	1,86	8,2*10 <sup>-3</sup>	24,4	0,99
Chevaux F	18,14	0,10	1,77	3,5*10 <sup>-3</sup>	54,0	0,99
Chevaux M	18,05	0,10	0,82	4,6*10 <sup>-3</sup>	59,0	0,99

**Tableau 5 : coefficients de l'équation de Moore, pics estimés et coefficients de détermination pour les performances maximales selon l'âge et le sexe pour les lévriers et chevaux.**

#### 4. Discussion

Nos résultats montrent que la forme de la relation entre la vitesse maximale et l'âge chez le chien et le cheval est invariante pour les deux sexes. Contrairement à l'Homme, l'écart de vitesse est bien plus faible entre femelles et mâles, 1% pour les deux espèces. Ces données sont cohérentes avec les observations menées par Van Damme et *al.* et P. Entin (159,207).

Ces différences de performance semblent liées à des contraintes évolutives particulières pour chaque espèce. Concernant les chiens et les chevaux, des études suggèrent que ces deux espèces ont, sans distinction de sexe, été sélectionnées pour courir (159). Au contraire, chez l'Homme, cette habilité peut présenter plus d'écart entre les sexes du fait que depuis plusieurs milliers d'années de nombreuses tâches ont pu se répartir de façon différentielle (159,219,220).

Nous montrons que les écarts sont faibles sur l'étendue des âges à notre disposition. Chez le lévrier, les résultats de Täubert et *al.* suggèrent une possible augmentation de cet écart avec l'âge, mais le nombre réduit de chiens à ces âges ne nous permet pas de confirmer une telle tendance (151). De même, pour le cheval, les écarts-relatifs semblent révéler un possible décrochage après 80 mois des performances des femelles par rapport aux mâles. Néanmoins, comme pour le lévrier, la rareté des données augmente à ces âges, pouvant expliquer une augmentation de la variation des écarts-relatifs.

Pour les deux espèces étudiées, l'étendue des âges n'inclue ni les premiers stades de développement, ni la majorité de la phase de déclin. Cette étendue limitée ne permet donc pas de postuler, comme chez l'Homme, une possible accentuation des écarts avec l'âge.

De futures études, par exemple chez le chien avec la cohorte de Kaeberlein et Promislow permettraient de suivre les différences de plusieurs fonctions physiologiques (166). La cohorte de microcèbe de Brunoy permettrait d'étudier de possibles différences entre mâles et femelles pour cette espèce (147,218). Ces données permettraient d'améliorer les connaissances sur la possible variation des écarts selon l'âge des performances entre les deux sexes pour différentes espèces et d'en comprendre les mécanismes physiologiques.

## Partie 3 : Influence de la température sur la relation performance-âge

---

---

### Résumé

Nous avons observé la relation performance-âge pour différentes conditions thermiques pour l'Homme et *C. elegans*. Nos résultats révèlent une forme similaire de la relation performance-âge.

Pour l'Homme, dans des conditions thermiques défavorables, les performances maximales et moyennes sur marathon sont réduites pour l'ensemble des âges.

Pour *C. elegans*, l'activité des vers est plus élevée lors des cinq premiers jours à 25°C par rapport à 22°C. Ensuite, la tendance s'inverse rapidement, avec une détérioration rapide de l'activité à 25°C et un nombre important de décès au sein de cette population. Durant cette période, l'activité volontaire se maintient plus à 22°C, tout en déclinant aussi progressivement.

---

## Introduction

Sur de grandes échelles de temps, la température affecte les processus d'évolution à travers l'adaptation des organismes aux changements climatiques. L'évolution d'*Homo sapiens* est un exemple typique des effets des changements climatiques. Des denses forêts et canopées africaines qui se sont transformées, suite à des changements climatiques, en savanes arides, nos ancêtres ont su s'adapter. Ils ont changé leur mode de vie d'omnivores grimpeurs d'arbres pour devenir des chasseurs-cueilleurs carnivores (221–223). Ainsi, sur des millions d'années, nos ancêtres ont évolué pour courir (221–223). Des évolutions majeures se sont ainsi produites au niveau de l'ossature, des muscles, du métabolisme ou encore au niveau du cerveau (221–223). Un avantage évolutif particulier fut la capacité d'endurance de nos ancêtres régulée par sa capacité exceptionnelle de dissipation thermique par sudation (221–225). Ce mécanisme lui permet de maintenir sa température corporelle dans certaines conditions de chaleur.

Le mécanisme de maintien de température corporelle par le métabolisme définit les espèces endothermes par rapport aux espèces ectothermes (226). Ces dernières ne produisent peu ou pas de chaleur par des mécanismes internes (226). Leur température interne peut néanmoins changer en fonction du milieu, ces espèces sont dans ce cas poïkilothermes (226). C'est le cas du nématode *C. elegans*, par exemple.

La température influence de nombreuses fonctions physiologiques et joue un rôle crucial dans le métabolisme, la fréquence de contraction musculaire, ou encore la digestion (224,225,227–232). Les capacités de locomotion sont elles aussi très largement affectées par la température (162,231,233–235,226,236). La température peut d'ailleurs contribuer à un changement de dynamique dans l'interaction entre les espèces notamment à travers la relation proie-prédateur. Une modification différente d'une espèce à l'autre des performances de locomotion par la température peut changer la pression de prédation (230).

Au-delà de son rôle dans les fonctions physiologiques, un changement de température peut jouer un rôle critique dans l'acclimatation et la survie des individus et des espèces, notamment chez l'Homme (226,237,238). Chez *C. elegans* en particulier de nombreuses études ont montré la relation entre mortalité et température, avec une durée de vie qui peut varier entre deux à trois fois selon les conditions initiales (182,183,239,240).

En résumé, il existe dans la littérature de nombreux articles sur la relation entre température et mortalité. De plus, la dépendance de la vitesse de déplacement des espèces en fonction de la température a fait l'objet de nombreuses études, notamment chez l'Homme en lien avec l'optimisation des performances sportives. La dynamique de changement de performance selon l'âge pour différents environnements thermiques reste pour l'heure inexplorée. Ce chapitre exposera donc comment la température module la relation entre performance et âge, d'abord à travers une étude transversale de la relation performance et âge pour le marathon chez *Homo sapiens*, puis à travers une étude longitudinale de l'activité chez *C. elegans*.

# Chapitre 1 : Impact de la température chez *Homo sapiens* pour les performances du marathon selon l'âge

## 1. Contexte

### 1.1. Température et performance de locomotion

Les prouesses sportives d'un Jesse Owens, d'un Carl Lewis ou plus récemment d'un Usain Bolt pourraient faire considérer l'Homme comme le grand sprinter du royaume animal. Néanmoins, il reste un sprinter médiocre comparé au guépard ou au lion, tout juste à la hauteur du chat pour sa vitesse maximale. C'est son endurance qui le couronne comme l'un des prédateurs les plus redoutables et l'un des plus grands marathoniens du monde animal (222). Il est ainsi capable de poursuivre sa proie des heures, sans répit, jusqu'à l'usure et l'abandon par fatigue de cette dernière (221–223).

Les courses de sprint et d'endurance forment aujourd'hui un large éventail d'épreuves sportives chronométrées et fournissent des données privilégiées pour la recherche en physiologie de l'exercice (123). Le rôle de la température sur les fonctions physiologiques et plus particulièrement sur la vitesse de course a fait l'objet de nombreuses études (224,225,227,228,233,234,236,241,242).

Ainsi, selon la température à laquelle sont courues ces épreuves, les écarts chronométriques peuvent être importants (234,236,241). La température optimale varie selon le type d'épreuves (162,234,236). Au marathon par exemple, la température optimale de course se situe entre 5 et 12°C (234,243,244). Tandis que pour les épreuves de sprint, cette valeur se situe plus autour de 23°C (236).

### 1.2. Température et fonction de survie

La mortalité de l'Homme en fonction de la température suit une courbe en U avec un minimum en France pour une température ambiante entre 17 et 23°C (238,245–247). Cet optimum varie néanmoins d'une région à l'autre selon le climat (247). Cet intervalle peut varier entre 14 à 17°C pour le Nord de la Finlande pour atteindre 26 à 29°C pour Taiwan et d'autres régions subtropicales (247).

Nous allons pour le marathon de Chicago décrire la relation entre performance et âge pour deux températures distinctes, respectivement 4,5°C (en 2006) et 25°C (en 2007).

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Base de données

Nous avons analysé les résultats des marathons de Chicago en 2006 et 2007, qui se sont courus respectivement à une température au départ de 4,5°C et de 25°C. Les résultats proviennent du site officiel du marathon de Chicago, que l'on peut retrouver au lien suivant : [www.chicagomarathon.com](http://www.chicagomarathon.com). Nous avons analysé au total 33 637 temps d'arrivée et âge pour 2006 et 25 523 temps d'arrivée et âge pour 2007. Nous avons par ailleurs dissocié les performances féminines et masculines en vue des écarts physiologiques existant entre les sexes. Pour 2006, nous avons 14 727 temps d'arrivée et âge pour les femmes et 18 910 pour les hommes. Pour 2007, nous avons 10 183 temps d'arrivée et âge pour les femmes et 15 339 pour les hommes.

Nous avons ensuite converti les temps de course en vitesse moyenne. Puis, nous avons déterminé la meilleure performance par âge. Pour 2006, notre tableau se constitue des 63 meilleures performances selon l'âge entre 16 et 78 ans pour les femmes et des 63 meilleures performances selon l'âge entre 16 et 82 ans pour les hommes. Pour 2007, notre tableau se constitue de 55 meilleures performances selon l'âge entre 16 et 71 ans pour les femmes et 59 meilleures performances selon l'âge entre 16 et 74 ans pour les hommes.

Nous avons déterminé par sexe toutes les catégories d'âge possédant plus de 30 athlètes, soit l'étendue de 19 à 56 ans pour les femmes et de 18 à 62 ans pour les hommes. Nous avons calculé pour ces catégories la performance moyenne par âge et l'écart-type.

### 2.2. Comparaison des données

**Ajustement** : nous avons ajusté les données maximales et moyennes selon l'âge en utilisant l'équation de Moore. Les écarts-types ont aussi été représentés.

**Comparaison** : pour comparer les performances maximales et moyennes entre 2006 et 2007, les écart-relatifs (en pourcentage) ont été calculés.

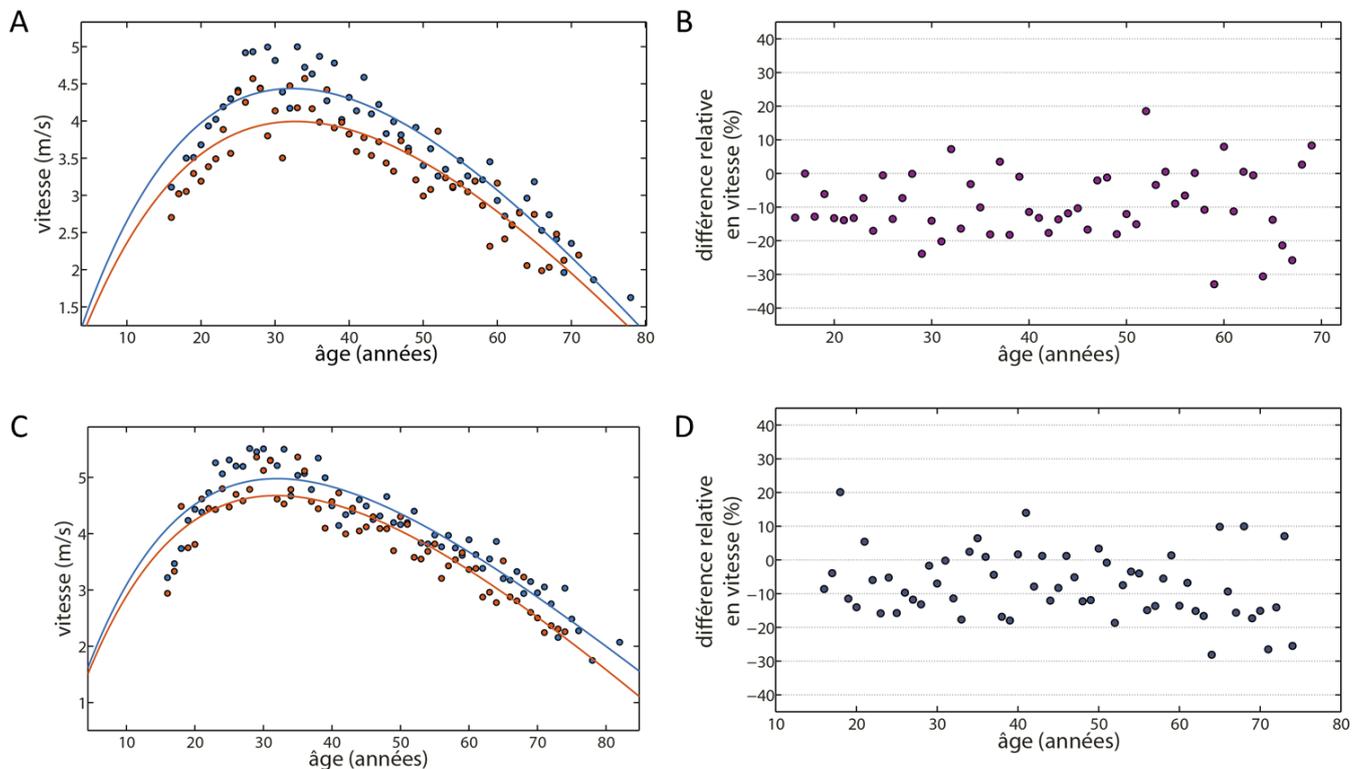
## 3. Résultats

### 3.1. Performances maximales et température

Nous avons débuté cette étude par l'observation des performances maximales selon l'âge pour les femmes et les hommes en ajustant l'équation de Moore aux données (**Figure 12 et Tableau 6**). Les coefficients de détermination révèlent une bonne qualité d'ajustement de l'équation avec les données à 4,5°C comme à 25°C, tant pour les femmes que les hommes.

La forme de la relation performance-âge reste conservée entre les deux conditions thermiques pour les deux sexes. Le pic de performance estimé par l'équation reste relativement inchangé. Pour les femmes, il se situe à 32,3 ans en 2006 (à 4,5°C) et à 32,8 ans en 2007 (à 25°C). Concernant les hommes, il est estimé à 32,0 ans en 2006 (à 4,5°C) et à 32,1 ans en 2007 (à 25°C).

Néanmoins, nous constatons des différences pour les performances maximales à tous les âges. Pour quantifier ces différences, nous avons utilisé les écarts-relatifs. Pour les femmes, l'écart en 2007 par rapport à 2006 montre un recul des performances en moyenne de 9,3%. Un recul similaire apparaît pour les hommes, avec une baisse moyenne des performances maximales de 7,4%.



**Figure 12 : comparaison des performances maximales selon l'âge pour le marathon de Chicago couru à une température de 4,5°C et 25°C.** (A) Relation entre vitesse maximale et âge sur le marathon à 4,5°C et 25° pour les femmes, l'équation de Moore a été ajustée aux maxima de vitesse par âge pour le marathon de Chicago 2006, couru à 4,5°C (trait bleu,  $R^2=0,87$ ) et en 2007 couru à 25°C (trait orange,  $R^2=0,79$ ). (B) Écarts-relatifs des performances maximales chez les femmes en 2007 (à 25°C) par rapport à 2006 (à 4,5°C). En violet sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la vitesse de la meilleure marathonienne pour chaque âge en 2007 par rapport à la meilleure marathonienne en 2006 à l'âge correspondant. (C) Relation entre vitesse maximale et âge sur le marathon à 4,5°C et 25° pour les hommes. L'équation de Moore a été ajustée aux maxima de vitesse par âge pour le marathon de Chicago 2006, couru à 4,5°C (trait bleu,  $R^2=0,87$ ) et en 2007 couru à 25°C (trait orange,  $R^2=0,84$ ). (D) Écarts-relatifs des performances maximales chez les hommes en 2007 (à 25°C) par rapport à 2006 (à 4,5°C). En bleu sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la vitesse du meilleur marathonien pour chaque âge en 2007 par rapport au meilleur marathonien en 2006 à l'âge correspondant.

	a	b	c	d	Pic estimé	R <sup>2</sup>
<i>Femmes à 4,5°C</i>	10,86	0,04	172,3	6,61*10 <sup>-4</sup>	32,30	0,87
<i>Femmes à 25°C</i>	9,56	0,04	41,06	2,28*10 <sup>-3</sup>	32,80	0,79
<i>Hommes à 4,5°C</i>	9,95	0,05	3186	3,07*10 <sup>-5</sup>	32,00	0,87
<i>Hommes à 25°C</i>	9,92	0,05	83,88	1,16*10 <sup>-3</sup>	32,10	0,84

**Tableau 6 : coefficients de l'équation de Moore, pic estimés et coefficients de détermination pour les performances maximales selon l'âge**

### 3.2. Performances moyennes et température

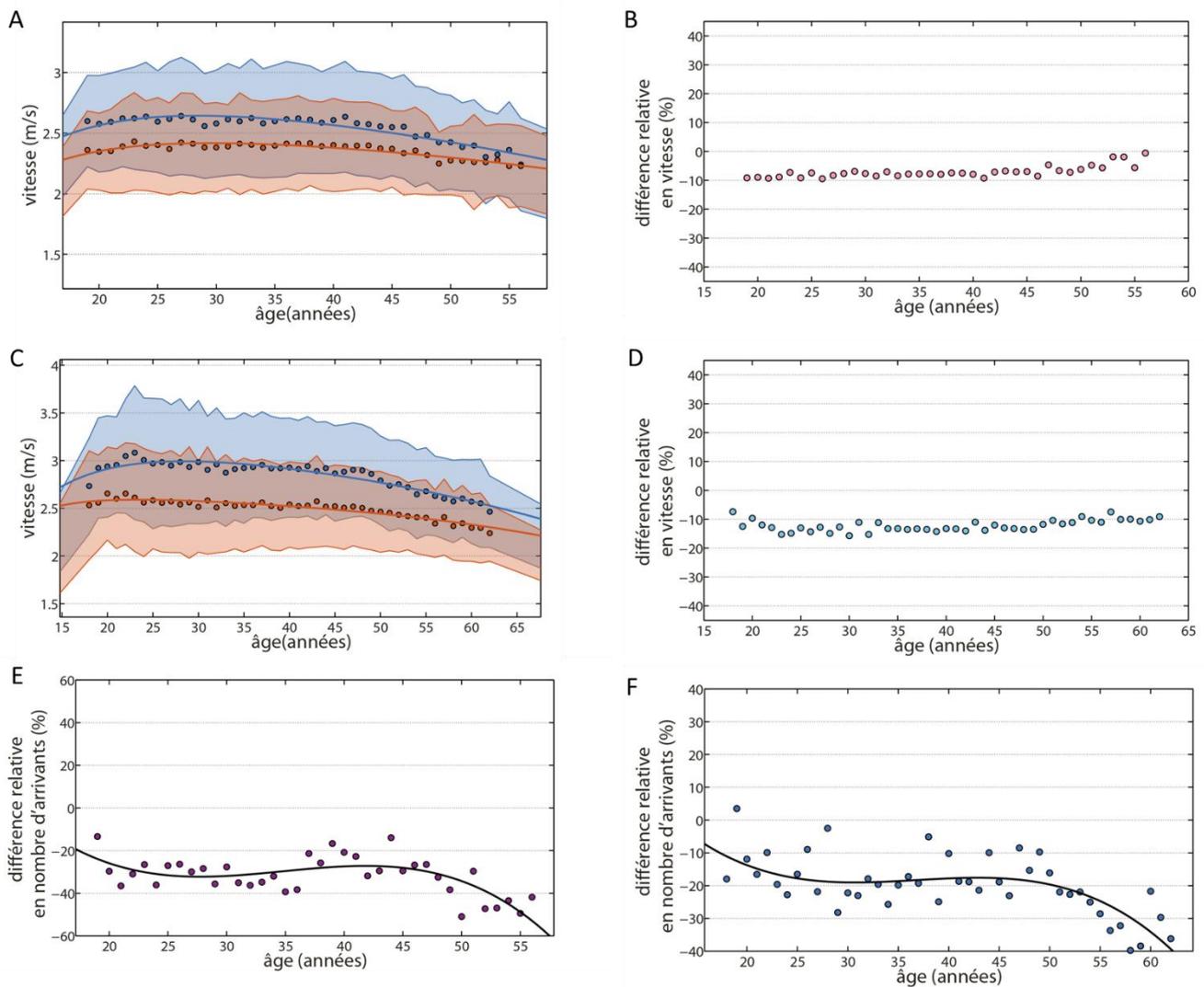
Nous avons poursuivi notre étude en ajustant l'équation de Moore aux performances moyennes selon l'âge pour les deux sexes (**Figures 13 et Tableau 7**). Comme pour les performances maximales, la comparaison des deux conditions thermiques, nous montre que la forme de la relation performance-âge reste conservée. Cependant, des différences apparaissent au pic physiologique estimé par l'équation. Le pic est estimé pour les femmes autour de 28,4 ans à 4,5°C contre 29,5 ans à 25°C et pour les hommes autour de 28,4 ans à 4,5°C contre 23,3 ans à 25°C.

Les différences de vitesse selon l'âge entre les deux conditions thermiques ont été quantifiées par les écarts-relatifs (**Figure 13**). Pour les femmes, la vitesse moyenne à 25°C par rapport à 4,5°C est en baisse de 7,1% et pour les hommes, elle diminue de 12,0%. Les différentes régressions linéaires et non-linéaires montrent une tendance à la réduction des écarts avec l'âge pour la vitesse moyenne entre les deux conditions thermiques à la fois chez les femmes et les hommes.

Enfin, nous avons comparé le nombre d'athlètes selon l'âge à l'arrivée de l'épreuve en quantifiant les différences avec les écarts-relatifs (**Figure 13**). Pour un nombre supérieur d'inscrits en 2007 (45 000 contre 40 000), beaucoup moins d'athlètes franchissent la ligne d'arrivée à 25°C (2007) en comparaison à 4,5°C (2006), ils sont 25 534 (56,7% des inscrits) contre 33 637 (84,0% des inscrits). Pour les femmes comme les hommes, le nombre d'athlètes à l'arrivée diminue selon l'âge dans les deux conditions thermiques. Aussi, les écarts-relatifs selon l'âge révèlent une diminution accentuée du nombre d'arrivants à partir de 50 ans (**Figure 13**).

	a	b	c	d	Pic estimé	R <sup>2</sup>
<i>femmes à 4,5°C</i>	3,01	0,12	0,42	0,02	28,40	0,99
<i>femmes à 25°C</i>	2,57	0,14	0,09	0,03	29,50	0,99
<i>hommes à 4,5°C</i>	3,30	0,13	0,24	0,02	28,40	0,99
<i>hommes à 25°C</i>	2,67	0,22	0,05	0,03	23,30	0,99

**Tableau 7 : coefficients de l'équation de Moore, pic estimés et coefficients de détermination pour les performances moyennes selon l'âge.**



**Figure 13 : comparaison des performances moyennes selon l'âge entre le marathon de Chicago couru à 4,5°C et 25°C.** (A) Relation entre vitesse moyenne et âge à 4,5°C et 25°C sur le marathon pour les femmes. L'équation de Moore a été ajustée aux moyennes de vitesse au sein de la population selon l'âge pour le marathon de Chicago en 2006, couru à 4,5°C (trait bleu,  $R^2 = 0,99$ ) et en 2007, couru à 25°C (trait orange,  $R^2 = 0,99$ ). Les écart-types sont représentés respectivement par la zone bleue pour 2006 et la zone orange pour 2007. (B) Écarts-relatifs des performances moyennes chez les femmes en 2007 (à 25°C) par rapport à 2006 (à 4,5°C). En rose sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la moyenne de la vitesse de l'ensemble des marathoniennes à chaque âge en 2007 par rapport à la moyenne de la vitesse des marathoniennes en 2006 à l'âge correspondant. (C) Relation entre vitesse moyenne et âge à 4,5°C et 25°C sur le marathon pour les hommes. L'équation de Moore a été ajustée aux moyennes de vitesse au sein de la population selon l'âge pour le marathon de Chicago en 2006, couru à 4,5°C (trait bleu,  $R^2 = 0,99$ ) et en 2007, couru à 25°C (trait orange,  $R^2 = 0,99$ ). Les écart-types sont représentés respectivement par la zone bleue pour 2006 et la zone orange pour 2007. (D) Écarts-relatifs des performances moyennes chez les hommes en 2007 (à 25°C) par rapport à 2006 (à 4,5°C). En bleu sont représentés les écarts-relatifs par âge pour la moyenne de la vitesse de l'ensemble des marathoniens à chaque âge en 2007 par rapport à la moyenne de la vitesse des marathoniens en 2006 à l'âge correspondant. (E) Écarts-relatifs entre le nombre d'arrivants chez les femmes en 2007 (à 25°C) par rapport à 2006 (à 4,5°C). En violet sont représentés les écarts-relatifs par âge pour les arrivants à chaque âge en 2007 par rapport aux arrivants en 2006 à l'âge correspondant. (F) Écarts-relatifs entre le nombre d'arrivants chez les hommes en 2007 (à 25°C) par rapport à 2006 (à 4,5°C). En bleu sont représentés les écarts-relatifs par âge pour les arrivants à chaque âge en 2007 par rapport aux arrivants en 2006 à l'âge correspondant.

## 4. Discussion

Pour l'ensemble des âges, nos résultats montrent une diminution de vitesse lorsqu'un marathon est couru à 25°C par rapport à 4,5°C (164). Ces résultats sont cohérents avec les études montrant un recul des performances lorsque les conditions thermiques s'éloignent de la zone d'optimum, située entre 5 et 10°C (234,243,244). Le recul des performances n'affecte pour autant pas la forme de la relation performance-âge. Malgré un stress thermique majeur pour une course d'endurance, elle reste invariante, que cela soit pour les performances maximales ou les moyennes populationnelles (164). De plus, l'estimation du pic physiologique reste inchangée pour les performances maximales pour les femmes comme pour les hommes. Néanmoins, on remarque pour les femmes un pic plus tardif que dans nos précédentes comparaisons (32 ans contre 27 ans, voir page 55). Cet écart s'explique par un jeu de données limité à une seule course, tandis que notre étude précédente représente les meilleures performances de tous les temps sur marathon. Pour les performances moyennes, on observe pour les femmes un pic plus tardif à 25°C et pour les hommes un pic plus précoce. Une telle différence peut s'expliquer une nouvelle fois potentiellement par le jeu de données limité à une seule course, avec une étendue des âges limités (de 19 à 56 ans pour les femmes et 18 à 62 ans pour les hommes). Si l'ensemble des performances moyennes recule à 25°C par rapport à 4,5°C, les écarts-relatifs révèlent une réduction des différences à partir de 50 ans. Cette diminution peut s'expliquer par l'arrêt officiel de la course en 2007 après 3h30 d'épreuve, bien que plus de 24 000 coureurs aient tout de même continué jusqu'à la ligne d'arrivée (248). La température élevée du marathon de Chicago en 2007 (25°C), a eu des effets considérables sur les organismes. Il a en effet engendré 66 hospitalisations (dont 12 en soins intensifs et 1 décès) (248). L'abandon d'au moins une partie des coureurs les plus fragiles peut éventuellement expliquer cette réduction. Cette diminution amplifie la variabilité introduite par les faibles effectifs pour ces âges même en condition optimale.

Le rôle de la température est prépondérant sur la performance au marathon (234,247). L'augmentation de la température lors d'un effort prolongé comme un marathon est un défi intense pour l'organisme (224,233,234,241,249). En plus de l'énergie investie pour les muscles, de nombreuses ressources sont utilisées au maintien de la température : vascularisation hypodermique, glandes sudorales... (224,234,249). Face à un tel investissement, il était envisageable d'observer pour un effort prolongé à 25°C, en comparaison à un effort effectué dans des conditions de température proche de l'optimum, une possible augmentation des écarts de performance avec le vieillissement de l'organisme, les coûts et l'altération des mécanismes de thermorégulation amenant à amplifier la baisse de performance (250). Nos résultats n'ont pas été en mesure de valider une telle hypothèse. En plus, de possibles études complémentaires sur d'autres marathons, des études en laboratoire en conditions contrôlées pourraient s'avérer idéales pour étudier une telle hypothèse. Par exemple, Galloway et *al.*, ont mesuré l'effet de la température sur une performance d'ergomètre à différentes conditions thermiques (233). En utilisant une chambre thermique, ils ont montré une relation en forme de U entre température et performance maximale sur ergomètre. Cette méthode de recherche permet aussi de mesurer de nombreux autres paramètres comme la fréquence cardiaque au cours de l'effort, la VO<sub>2</sub>max, le taux de sudation, ou encore les valeurs de différentes molécules dans le sérum. Le développement d'une telle méthode pour observer les effets de la température avec l'augmentation de l'âge pourrait être une option intéressante, à condition de pouvoir réunir assez de sujets. Les capacités de thermorégulation permettent de minimiser les effets de la température sur les organismes endothermes comme l'Homme (224,225). Qu'en est-il d'une espèce poikilotherme comme *C. elegans* ?

# Chapitre 2 : Dynamique de développement et de vieillissement de l'activité selon la température chez *C. elegans*

## 1. Contexte

### 1.1. Effets de la température sur la physiologie et la durée de vie

*C. elegans* est une espèce poïkilotherme : sa température interne varie selon la température externe du milieu (226). De nombreuses espèces possèdent cette caractéristique comme la drosophile, les serpents ou encore les poissons (251). L'influence de la température sur *C. elegans* a fait l'objet de nombreux travaux pour comprendre notamment ses effets sur le développement et la longévité (182,183,239,240,251,252).

Néanmoins, à ce jour pour *C. elegans*, il existe peu de littérature sur les changements de grandes fonctions physiologiques en fonction de la température, si ce n'est pour la fonction de reproduction (183) et plus récemment pour la locomotion (235). La majorité des études s'est restreinte à décrire les changements morphologiques lors du développement, ou la courbe de survie de la population.

L'influence de la température sur le développement et le vieillissement chez *C. elegans* a toutefois été démontrée dès le milieu des années 1970 (182,183). On observe une très grande influence de la température sur les stades larvaires successifs (voir **Tableau 8**). Ainsi, une diminution d'une dizaine de degrés (de 25°C à 15°C) peut doubler le temps de développement jusqu'à maturité. Ces durées de développement sont depuis devenues les principales caractéristiques étudiées pour le suivi des vers et la compréhension des mécanismes sous-jacents des différents stades larvaires. Byerly et *al.* déterminèrent aussi que la gamme optimale de température (basée sur le développement, la survie, le nombre de progénitures) se situe entre 16 et 25°C (182) (voir **Tableau 9**). Au-dessous comme au-dessus, les conditions se détériorent. Par exemple, Klass a montré qu'à 6°C très peu de vers sont capables de finir leur développement avant de mourir (183).

La durée de vie, même dans les conditions dites optimales, est aussi largement modifiée entre 16 et 25°C. Ainsi, à une température ambiante de 16°C, les vers peuvent avoir une durée de vie moyenne de deux à trois fois supérieure à celle observée à 25°C (183,239,240). Au-dessus de 25°C, les capacités de reproduction sont très affaiblies et la durée de vie drastiquement diminuée (182,183,240). Cette zone thermique présente toutefois un intérêt considérable pour mesurer les effets d'un stress thermique sur la longévité (253).

Développement à différentes températures			
Étape	16°C	20°C	25°C
Ponte des œufs	0	0	0
Éclosion des œufs	16-18h	10-12h	8-9h
1er stade larvaire	36h	26h	18h
2e stade larvaire	48h	34h	25h
3e stade larvaire	60h	43h	31h
4e stade larvaire	75h	56h	39h
Début de la ponte	90h	65h	47h
Ponte maximale	140h	96h	62h
Fin de la période de reproduction	180h	128h	88h

**Tableau 8 : effets de la température sur le développement de *C. elegans*.** La température influence les différents stades de développement avec par exemple une durée doublée pour atteindre la maturité sexuelle entre 16 et 25°C. Tableau adaptée de Byerly et al. (182).

Température (°C)	Durée de vie moyenne (jours)	Nombre moyen de progéniture	% de progéniture vivante	Durée de la phase de croissance (jour)	Durée de la phase de reproduction (jour)
6°C	17,8±2,2	0	x	x	x
10°C	34,7±5,8	83,9	57,7	10	14
14°C	20,8±1,7	205,9	92	5	7,5
16°C	23±3,2	250	93	4	7
20°C	14,5±2,0	273	95	3	6
24°C	9,9±0,8	269	99	2	4
25.5°C	8,9±1,1	103	93	2	4

**Tableau 9 : effets de la température sur les fonctions de reproduction et de survie.** La température affecte la durée de vie comme la reproduction de *C. elegans*. Figure adaptée de Klass (183).

## 1.2. Effets de la température sur la vitesse de déplacement

Le déplacement des vers dépend aussi de la température. La vitesse de déplacement comme l'amplitude du mouvement change en fonction de la température de culture (235). La vitesse de déplacement augmente entre 11 et 25°C, pouvant passer de 17 à 136  $\mu\text{m/s}$  (235). La locomotion joue un rôle crucial dans la stratégie du ver pour contrôler sa propre température face à un changement thermique (254,255). Le ver en présence d'un gradient de température va se déplacer vers sa température initiale de culture, puis suivre les lignes isothermes de cette température (255,256). Néanmoins, ce comportement est conditionné par la présence de nourriture. Des vers affamés n'auront pas ce comportement et se déplaceront avec une marche de Lévy à la recherche d'une possible source de nourriture (256). Dans ce comportement, l'amplitude du gradient thermique est un paramètre déterminant. En effet, au-dessus de 0,5°C/cm, les vers essentiellement cultivés à des températures élevées (25°C) auront des déplacements qui se veulent plus stochastiques (255). Il y a donc une régulation très fine du comportement thermotactique chez *C. elegans*. Cette régulation se fait par des neurones spécifiques qui sont à l'origine du contrôle de la migration. Les avancées actuelles de la

compréhension des mécanismes impliqués peuvent être retrouvées dans Kimata et *al.* et Garrity et *al.* (254,255).

Enfin, un stress thermique, souvent de courte durée (30 minutes par exemple), peut aussi avoir des effets durables sur la locomotion (253). Parida et *al.* ont déterminé une augmentation de la vitesse de déplacement lors d'un stress thermique à 30°C avec par la suite une diminution importante des déplacements lors du retour aux conditions de culture (20°C) (253).

## 2. Matériel et méthodes

**Les détails du protocole sont présentés en Annexes (pages 168-177).**

**Condition de culture :** nous avons utilisé des vers N2 *wild-type* que nous avons préalablement synchronisés, puis disposés sur un substrat NGM à 3% d'agar avec initialement 100µL d'OP50 (milieu nutritif bactéries) selon les protocoles standards de culture ([www.wormbook.org](http://www.wormbook.org)). À partir de leur maturité (48h), les vers sont transférés sur des nouvelles boîtes, tous les 2 à 3 jours.

**Maintien de la température :** les vers sont maintenus dans des incubateurs à respectivement 22°C et 25°C.

**Mesure de la mortalité :** le nombre de vers a été déterminé dans chaque condition à partir du cinquième jour après l'éclosion tous les deux ou trois jours jusqu'à la fin de l'expérience.

**Mesure de l'activité :** les mesures ont été effectuées comme précédemment par une méthode semi-automatique à l'aide d'une caméra 6,6 Mpixels CMOS monochrome (Pixelink) couplée à un microscope (Leica MZ 16 F). À 22°C, nous avons mesuré 414 activités entre 1 et 15 jours. À 25°C, nous avons mesuré 332 activités entre 1 et 10 jours, jour de la mort du dernier ver dans ces conditions. Les populations de départ sont d'environ 40 vers.

**Analyse des données d'activité :** les données d'activité ont été analysées en utilisant le logiciel *ImageJ* (<https://imagej.nih.gov/ij/>) en comptant image par image le nombre de mouvements. Nous avons ensuite pour chaque âge calculé l'activité maximale, l'activité moyenne et son écart-type.

**Comparaison des données d'activité :** les données d'activité pour les deux conditions étudiées ont été comparées en utilisant comme précédemment leur écart-relatif.

**Représentation des données :** les données de mortalité, ont été analysées avec le logiciel *R* et la boîte à outils *survival*. La comparaison de la distribution de survie a été effectuée avec un test *log-rank*. Les données d'activité ont été ajustées, à la fois pour l'activité maximale en fonction de l'âge et l'activité moyenne en fonction de l'âge, avec l'équation de Moore. Les écarts-types ont aussi été représentés. Enfin, les écarts-relatifs entre les deux conditions thermiques ont été représentés.

### 3. Résultats

#### 3.1. Comparaison des longévités entre 22°C et 25°C

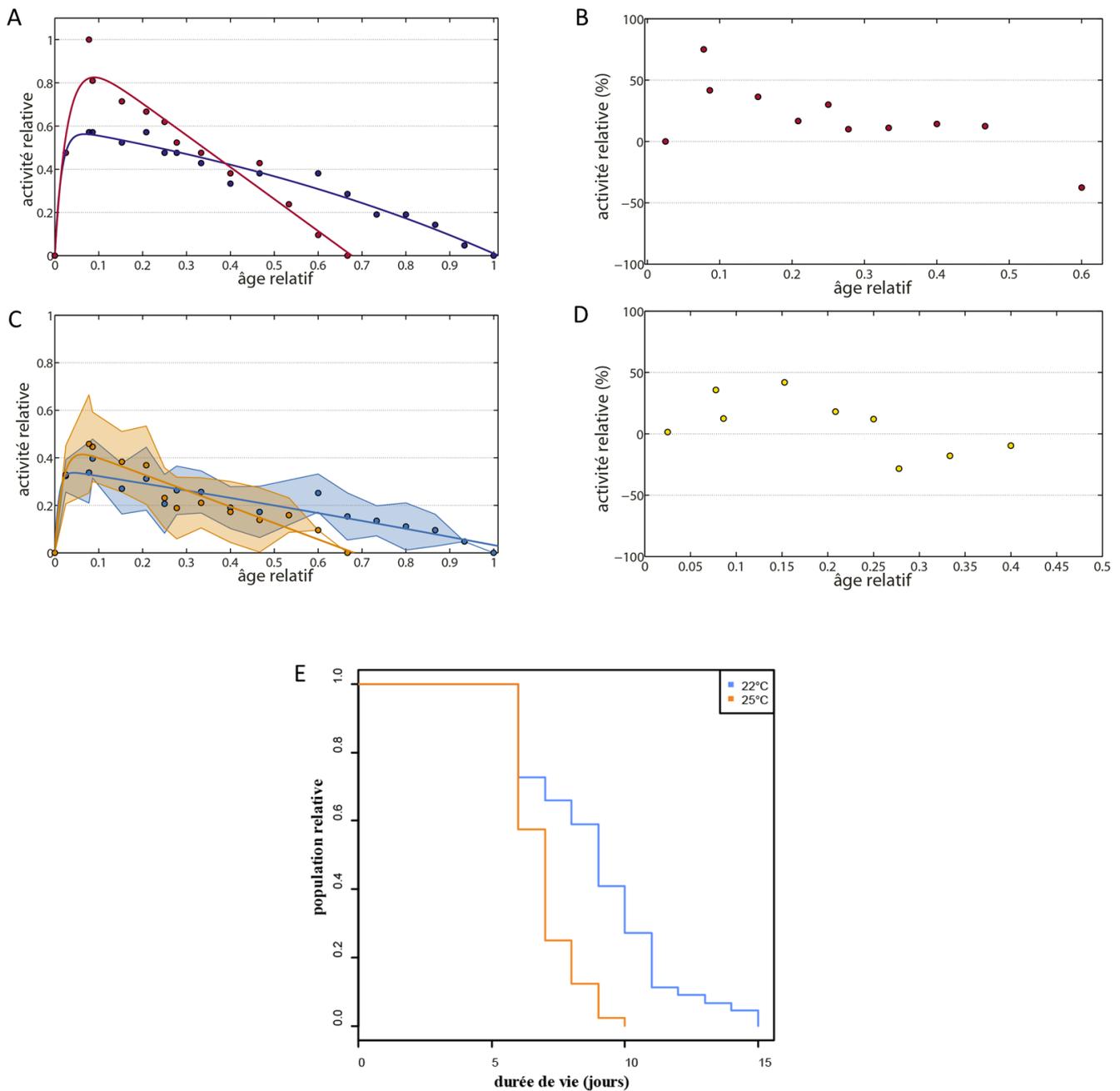
Nous avons ensuite analysé la survie des populations à respectivement 22°C et 25°C (**Figure 14**). La comparaison de la distribution de survie au sein des deux populations avec un test log-rank montre une différence significative ( $p = 1,91 \times 10^{-6}$ ). De plus, la longévité maximale est de 15 jours à 22°C et de 10 jours à 25°C. La longévité moyenne quant à elle est de 9,0 jours  $\pm$  2,5 jours à 22°C contre 7,0 jours  $\pm$  1,1 à 25°C.

#### 3.2. Comparaison de l'activité selon l'âge entre 22°C et 25°C

Pour chaque condition, l'activité augmente progressivement au cours de la phase de développement jusqu'à atteindre un pic avant 10% de la vie totale pour les activités maximales comme moyennes (**Figure 14 et Tableau 10**). Durant l'ensemble de cette période, les écarts-relatifs indiquent des valeurs largement supérieures d'activité à 25°C que cela soit pour les moyennes ou les maxima (**Figure 14**). Cette activité accrue semble se poursuivre jusqu'au cinquième jour (30% de la durée de vie maximale), où l'on voit la tendance s'inverser rapidement, avec une détérioration rapide de l'activité à 25°C et un nombre important de décès au sein de cette population. Durant cette période, l'activité se maintient plus à 22°C, tout en déclinant aussi progressivement.

	a	b	c	d	Pic estimé	R <sup>2</sup>
<i>activité maximale 22°C</i>	0,59	68,64	0,39	0,92	0,07	0,96
<i>activité maximale 25°C</i>	0,10	35,46	75,71	0,02	0,09	0,93
<i>activité moyenne 22°C</i>	0,35	112,90	1,65	0,18	0,04	0,87
<i>activité moyenne 25°C</i>	0,47	59,11	69,79	0,01	0,07	0,89

**Tableau 10** : coefficients de l'équation de Moore, pics estimés et coefficients de détermination pour les activités maximales et moyennes à 22°C et 25°C



**Figure 14 : comparaison de l'activité maximale et moyenne selon l'âge entre une population de *C. elegans* maintenue à 22°C et une population maintenue à 25°C.** (A) *Activité maximale selon l'âge à 22°C et à 25°C. L'équation de Moore est ajustée aux maxima d'activité à 22°C, ces maxima représentent le ver le plus actif à chaque âge dans la population ( $R^2=0,96$ , bleu foncé). De même, l'équation de Moore est ajustée aux maxima d'activité à 25°C ( $R^2=0,93$ , rouge foncé).* (B) *écarts-relatifs pour les activités maximales à 25°C par rapport à 22°C, les écarts-relatifs pour chaque âge sont représentés en rouge.* (C) *Activité moyenne selon l'âge à 22°C et à 25°C. L'équation de Moore est ajustée aux données d'activité moyenne à 22°C, c'est-à-dire la moyenne de l'activité des vers de la population à chaque âge ( $R_{max}^2=0,87$ , bleu). Pareillement, l'équation de Moore est ajustée aux données de l'activité moyenne à 25°C ( $R^2=0,89$ , orange). Les écart-types sont représentés par les zones bleu et orange.* (D) *Les écarts-relatifs sont représentés en jaune pour les activités moyennes à 25°C par rapport à 22°C.* (E) *Survie et température. Comparaison de la distribution de survie à 22°C (trait bleu) et 25°C (trait orange).*

## 4. Discussion

Nos résultats montrent qu'une augmentation de la température (de 22 à 25°C) implique une augmentation de l'activité des vers tout en diminuant leur durée de vie (164). Toutefois, la forme de la relation performance-âge reste invariante.

Le lien entre durée de vie et température a été déjà abondamment renseigné dans la littérature, et nos résultats sont en accord avec les observations précédentes (183,239,240). En revanche, à notre connaissance, peu d'études ont étudié l'effet de la température sur l'activité des vers. MacMillan *et al.* présentent toutefois des données en accord avec nos résultats, les vers sont plus actifs à des températures plus élevées (235).

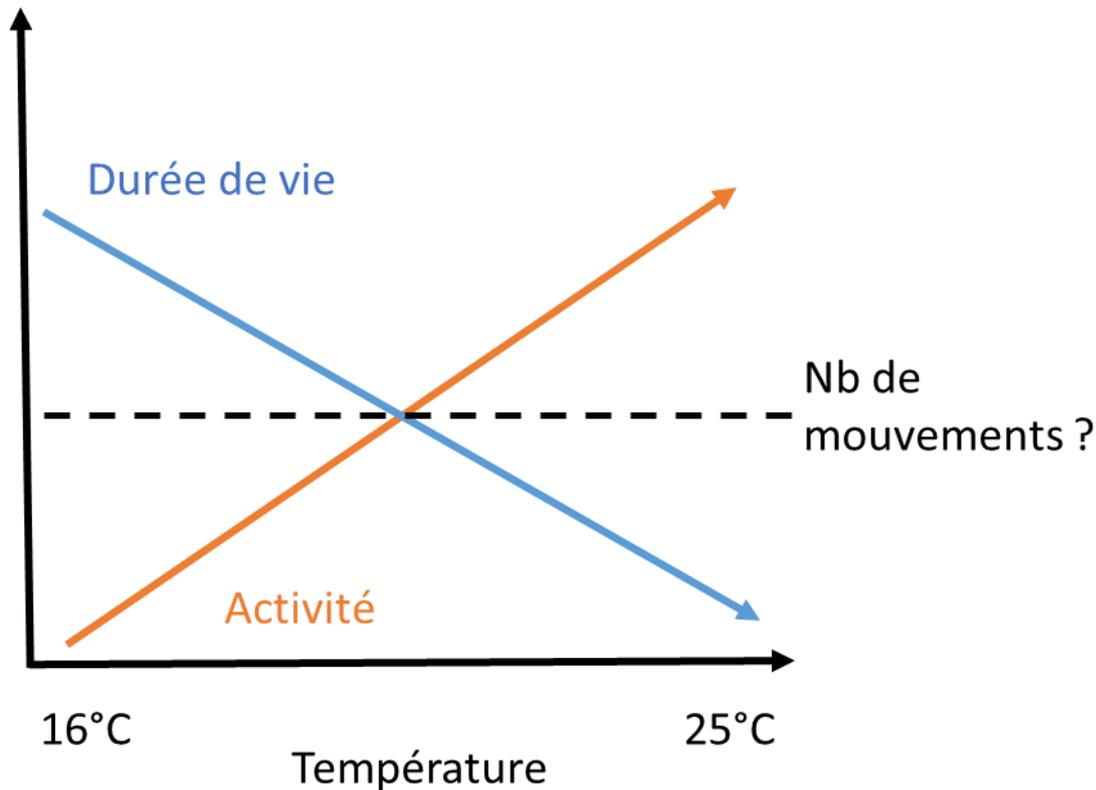
L'étude de MacMillan *et al.* reste néanmoins limitée à de très petites populations de vers, dont les performances sont mesurées à un seul et même âge (au stade larvaire L4). Nos résultats étendent donc cette observation pour des populations plus nombreuses. De plus, nous avons étudié cette relation sur l'ensemble de la durée de vie des vers. Les écarts-relatifs révèlent que dès le 5<sup>e</sup> jour le maxima et la moyenne d'activité de la population à 25°C est inférieure aux valeurs de la population à 22°C.

Cette différence pourrait s'expliquer par l'accélération du nombre de décès au sein de la population à 25°C, les vers survivants étant certainement aussi déjà en proie à de nombreuses altérations. Des études complémentaires néanmoins devront vérifier cette hypothèse. Une augmentation des populations d'étude permettrait de préciser ces dynamiques. Par ailleurs, Manière *et al.* ont montré une augmentation plus importante de protéines carbonylées chez les vers les plus lents sous contrainte électrotaxique (257). L'observation d'un tel bio-marqueur pourrait affirmer une possible différence d'altération entre les deux populations. Aussi, le suivi de l'expression de protéines issues de la famille *heat-shock* pourrait apporter des données supplémentaires dans la compréhension des mécanismes intervenant dans l'acclimatation du ver à des températures différentes tout au long de sa vie.

Comment expliquer cette différence de durée de vie et aussi d'activité à des températures distinctes ? Il est tentant de penser qu'il ne s'agit que d'un mécanisme passif (258), l'utilisation plus intense du métabolisme expliquant l'altération plus rapide des structures et fonctions du ver. Néanmoins, leur durée de vie semble aussi être régulée par d'autres mécanismes plus complexes. Il s'agit notamment des neurones sensibles à la température (neurones AFD) qui tendent à limiter la réduction de la durée de vie pour une température élevée (25°C) (258).

Des études précédentes ont montré que les vers tendent à se déplacer suivant les lignes isothermes et sont sensibles à une fluctuation thermique inférieure à 0,005°C (254,255). Lors des expérimentations, une telle sensibilité pourrait éventuellement accroître les déplacements des vers à la recherche de zones plus fraîches et plus viables et expliquer une activité accrue des vers.

Dans une perspective plus large, les données de la littérature montrent que plus la température du milieu est élevée, plus la durée de vie des vers est courte (183,240). Au contraire, l'étude de MacMillan et nos résultats suggèrent qu'une hausse de température augmente l'activité des vers (235). À l'exemple des invariants entre espèces comme le nombre de battements cardiaques chez les mammifères, autour de 1,5 milliards de la souris à l'éléphant, existerait-il un nombre invariant de mouvement chez *C. elegans* indépendamment de la température (21,259) (Schéma 3) ?



**Schéma 3 : hypothèse d'un invariant de mouvement indépendant de la température.** (A) Au contraire de la baisse de la durée de vie avec l'augmentation de la température (trait bleu), l'activité du ver augmente (trait orange). Est-ce que le nombre de mouvements serait invariant de la température (ligne noire en pointillés) ?

Une telle hypothèse pourrait être testée en laboratoire notamment en utilisant les techniques les plus avancées de suivi des vers, comme le suivi automatisé de leur statut vital (240). Cette automatisation permettrait de suivre plusieurs centaines de vers en même temps pour chaque condition de température.

## Partie 4 : Expansion phénotypique chez *Homo sapiens* et *Canis familiaris*

---

---

### Résumé

Les performances athlétiques de sprint, de saut et de lancer ont été enregistrées selon l'âge entre 1890 et 2010. La relation entre performance et âge révèle une progression non seulement des meilleures performances, mais aussi de l'ensemble des performances maximales sur l'étendue des âges disponibles.

L'observation des vitesses maximales selon l'âge pour le lévrier montre une dynamique similaire.

Une telle expansion des capacités maximales pour ces deux espèces sur l'ensemble des étendues des âges suggère un environnement favorable.

Toutefois, les dernières décennies montrent un ralentissement de la progression, voire même une stagnation. Cette tendance semble être liée à l'atteinte d'un potentiel biologique maximal dans un environnement maintenant à saturation.

---

## Introduction

L'environnement façonne les organismes en modulant l'expression de leurs fonctions (260). Il est lui-même désormais façonné par l'un de ses acteurs : l'Homme (261–263).

Pendant plus de 100 000 ans les progrès de l'humanité ne provoquent que des changements mineurs sur l'environnement (261,262). Cependant, au cours des deux derniers siècles, son empreinte environnementale s'est largement amplifiée. Il s'affirme maintenant comme une force qui modifie son écosystème et ses propres conditions de vie. L'avènement d'une société basée sur les énergies fossiles exacerbe le relargage de CO<sub>2</sub> atmosphérique et fait de l'Homme le principal auteur d'un réchauffement climatique majeur. Cette période peut se définir comme une nouvelle ère géologique : l'Anthropocène (261–263).

Les nombreuses transitions durant les deux derniers siècles (démographique, épidémiologique, agricole, technologique...) reflètent le changement de statut d'*Homo sapiens*, dans un culte du dépassement permanent, selon la célèbre maxime *citius, altius, fortius* : plus vite, plus haut, plus fort (261–263).

Est-ce qu'une telle croissance est durable sur le long terme ? Jusqu'à quels sommets l'humanité peut-elle rêver de se hisser ? Nous étudierons cette question auprès des athlètes de haut-niveau. Quelles sont les limites à leurs performances et leur biologie ? Nous verrons ensuite les progressions de performances athlétiques d'une autre espèce ayant co-évolué avant l'Homme : le chien.

Ces travaux sont une extension nouvelle des réflexions abordées dans nos articles précédents, ils feront l'objet prochainement d'un article de recherche (en cours de préparation) (66,164).

# Chapitre 1 : Expansion phénotypique chez *Homo sapiens* et *Canis familiaris*

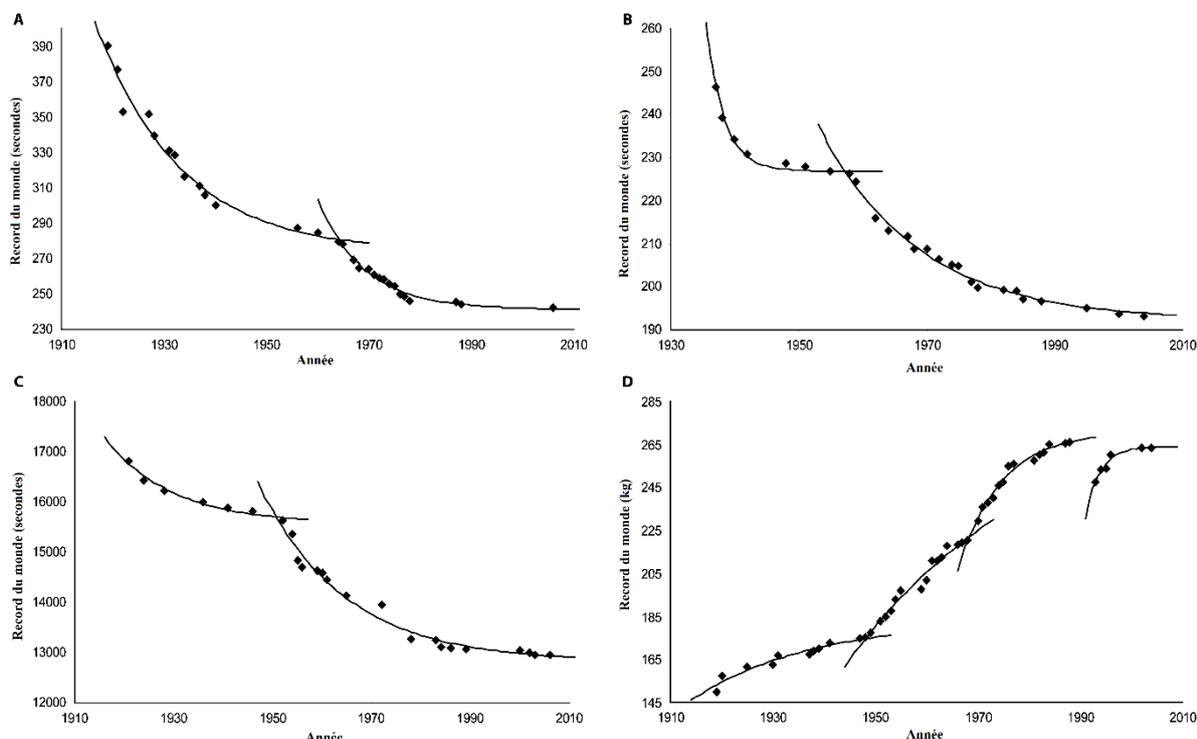
## 1. Contexte

Comme le mentionnait déjà A.V Hill, les performances des sportifs de haut-niveau sont des données privilégiées pour comprendre notre biologie (82,123,264). Ils représentent des individus aux capacités physiologiques exceptionnelles et rares. Ils se situent aux frontières de la physiologie humaine (264). Cette position leur confère un statut particulier : ils expriment les limites biologiques humaines et leurs potentielles optimisations (264,162).

Nous avons étudié les athlètes de haut-niveau (265,266). En 120 ans et 31 éditions des Jeux Olympiques, le temps du vainqueur du 100 m est passé de 12s00 à 9s63 (soit une progression relative de plus de 24%). Les progressions sont similaires pour le saut en hauteur (de 1m81 à 2m38, + 31,5%) et le lancer du poids (de 11m22 à 21m89, + 95%).

Ces valeurs révèlent une progression majeure de l'ensemble des performances des disciplines sportives au cours du siècle dernier (160–162,265,267) (**Figure 15**). Elles définissent l'expansion phénotypique, correspondant à l'expansion des capacités physiologiques jusqu'à potentiellement atteindre les limites biologiques. Cette expansion phénotypique est intimement liée aux progrès techniques et sociaux (162,266,268–270).

Dans la continuité de nos travaux présentés dans la partie I, nous allons développer l'étude de la progression des performances entre 1890 et 2015, pour le 100 m, le saut en hauteur et le lancer du poids, en observant la progression des records sur l'étendue des âges disponibles. Comment progresse la relation performance-âge sur plus d'un siècle ? Est-ce que sa forme a changé ou est-elle restée conservée ? Est-ce qu'une telle progression est propre à l'Homme, ou d'autres espèces connaissent cette même progression ? Nous allons pour répondre à cette question étudier la progression des performances de course du lévrier entre 1925 et 2015.



**Figure 15 : les records tendent vers des asymptotes pour de nombreuses disciplines sportives.** Dans la majorité des disciplines sportives les records sont de plus en plus rares et les progressions amenés par ces records de plus en plus limités. C'est le cas par exemple pour le record du monde du 400 m nage libre féminin (A), du relai 4x100 m nage libre masculin (B), du 50 km marche athlétique masculin (C) et pour l'épreuve d'haltérophilie d'épaulé-jeté masculin pour les plus de 105 kg (D). La figure est adaptée de Berthelot et al. (265).

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Constitution des bases de données

**Performance et âge des athlètes de 1896 à 2013 :** à partir des résultats accessibles, nous avons construit une grande base de données avec les meilleures performances masculines par âge de 1890 à 2015. Cette base inclut les vitesses et les âges de 22 618 athlètes sur 100 m, les performances et les âges de 12 817 athlètes pour le saut en hauteur et les distances et âges de 11 391 athlètes pour le lancer du poids. Toutes ces données ont été vérifiées en consultant plusieurs sites spécialisés : <http://www.sports-reference.com/>, [www.iaaf.org](http://www.iaaf.org), <http://www.mastersathletics.net>, <http://age-records.125mb.com/>, [www.all-athletics.com/](http://www.all-athletics.com/) et <http://www.tilastopaja.org>.

**Performance et âge des lévriers de 1925 à 2014** : nous avons collecté 110 248 résultats de course sur la distance de 503 m. Ces résultats correspondent à l'ensemble des courses de lévrier sur 503 m courues aux États-Unis entre 1925 et 2014. Ces données incluent le nom du chien, le temps de course, le sexe, le poids, la date de la course et de la naissance du chien. Ces données ont été vérifiées à l'aide du site <http://www.greyhound-data.com/>. Les temps de course ont été convertis en vitesse (en mètre par seconde) et l'âge des chiens (en mois) déterminé à partir des dates de naissance et de course. Nous avons déterminé les meilleures performances par âge pour en constituer une nouvelle base de données.

## 2.2. Relation performance-âge

**Application de l'équation de Moore** : comme précédemment nous avons utilisé l'équation de Moore pour ajuster les données.

**Différence d'aire sous la courbe** : nous avons calculé l'aire sous la courbe en utilisant la fonction *trapz* de Matlab. Les aires des périodes successives sont ensuite comparées et la différence relative entre ces aires est calculée.

## 3. Résultats

### 3.1. Progression de la relation performance-âge pour l'Homme

Au cours des décennies, nous observons une augmentation progressive des performances à tous les âges (**Tableau 11**). Sur 100 m, entre 16 et 30 ans les performances maximales (la meilleure performance réalisée à chaque âge) progressent en moyenne de 8,66% entre 1914 et 2013. Pour le saut en hauteur, cette progression est en moyenne de 26,69% pour les âges entre 17 et 29 ans. Enfin, pour le lancer du poids, elle est en moyenne de 57,22% entre les âges de 18 à 30 ans. La progression des performances s'accompagne d'une augmentation de l'étendue des âges disponibles, passant par exemple pour le 100 m de 16-30 ans en 1914 à 6-100 ans en 2013.

Pour caractériser la progression de la relation, nous avons ajusté les performances selon l'âge par l'équation de Moore (**Figure 16**). Néanmoins, l'étendue réduite avant 1950 ne nous permet pas d'ajuster convenablement l'équation. Ainsi, nous avons ajusté l'équation à partir de 1950 et pour chaque décennie. Les coefficients de détermination montrent que l'équation s'ajuste bien aux données pour toutes les décennies de chaque épreuve (**Tableau 12**).

Cependant, pour les années 1950 et 1960, notamment pour le 100 m, on remarque que les coefficients  $c$  et  $d$  sont très différents des autres décennies. Bien que l'équation s'ajuste correctement à l'étendue des données, le manque de données à l'extrémité amène à extrapolation avec une forte pente pour converger le plus rapidement vers l'âge maximal.

âge	Records sur 100 m par âge en 1914 et 2013			Records du saut en hauteur par âge en 1914 et 2013			Records du lancer du poids par âge en 1914 et 2013		
	vitesse (m/s) 1914	vitesse (m/s) 2013	différence relative (%)	hauteur (m) 1914	hauteur (m) 2013	différence relative (%)	distance (m) 1914	distance (m) 2013	différence relative (%)
16	9,09	9,73	6,55	x	x	x	x	x	x
17	9,09	9,81	7,36	1,88	2,34	24,47	x	x	x
18	9,43	9,99	5,57	1,88	2,36	25,53	14,06	20,16	43,39
19	9,35	10,03	6,82	1,75	2,37	35,43	11,83	20,65	74,56
20	9,35	10,03	6,82	1,97	2,38	20,81	14,81	21,88	47,74
21	9,43	10,12	6,79	1,91	2,43	27,23	14,44	21,85	51,32
22	9,35	10,32	9,44	2,00	2,44	22,00	13,91	22,42	61,18
23	9,52	10,44	8,76	1,91	2,4	25,65	14,86	22,62	52,22
24	9,26	10,24	9,54	1,96	2,41	22,96	14,21	23,12	62,70
25	9,26	10,27	9,81	1,9	2,38	25,26	15,56	22,22	42,80
26	9,43	10,38	9,15	1,93	2,45	26,94	14,4	23,06	60,14
27	9,52	10,32	7,71	1,88	2,42	28,72	15,09	22,75	50,76
28	9,09	10,22	11,09	1,78	2,4	34,83	15,25	22,91	50,23
29	8,93	10,22	12,68	1,88	2,39	27,13	13,07	22,16	69,55
30	9,01	10,21	11,80	x	x	x	12,89	22,86	77,35

**Tableau 11 : Records du monde par âge en 1914 en comparaison à 2013 pour les trois épreuves.**

L'équation permet d'estimer le pic de performances de chaque épreuve selon les décennies. Pour toutes les épreuves, le pic de performance estimé se décale progressivement vers des âges plus avancés (**Tableau 12**). Pour le 100 m, il passe de 23,8 ans à 25,6 ans entre les années 1950 et 2000. Pour le saut en hauteur, il est de 20,5 ans pour les années 1950 et de 26,5 ans pour les années 2000. De même, pour le lancer du poids, le pic est atteint à 20,2 ans pour les années 1950 et à 26,4 ans pour les années 2000.

Pour quantifier la progression entre les différentes décennies, nous avons calculé l'aire sous la courbe entre 18 et 32 ans pour chaque décennie, et déterminé la différence relative d'aire pour deux décennies successives (**Figure 16**). Pour le 100 m, les différences relatives d'aire montrent des progressions relativement faibles entre les décennies, l'écart restant toujours en-dessous de 1,20%. Pour les épreuves de saut en hauteur et de lancer du poids, ces différences relatives diminuent progressivement. Pour le saut en hauteur, l'écart d'aire est de 5,44% entre les années 1950 et 1960 et diminue jusqu'à n'être plus que de 0,01% entre les années 1990 et 2000. Pour le poids, cet écart est de 16,73% entre les années 1950 et 1960 et n'est plus que de 0,03% entre les années 1990 et 2000.

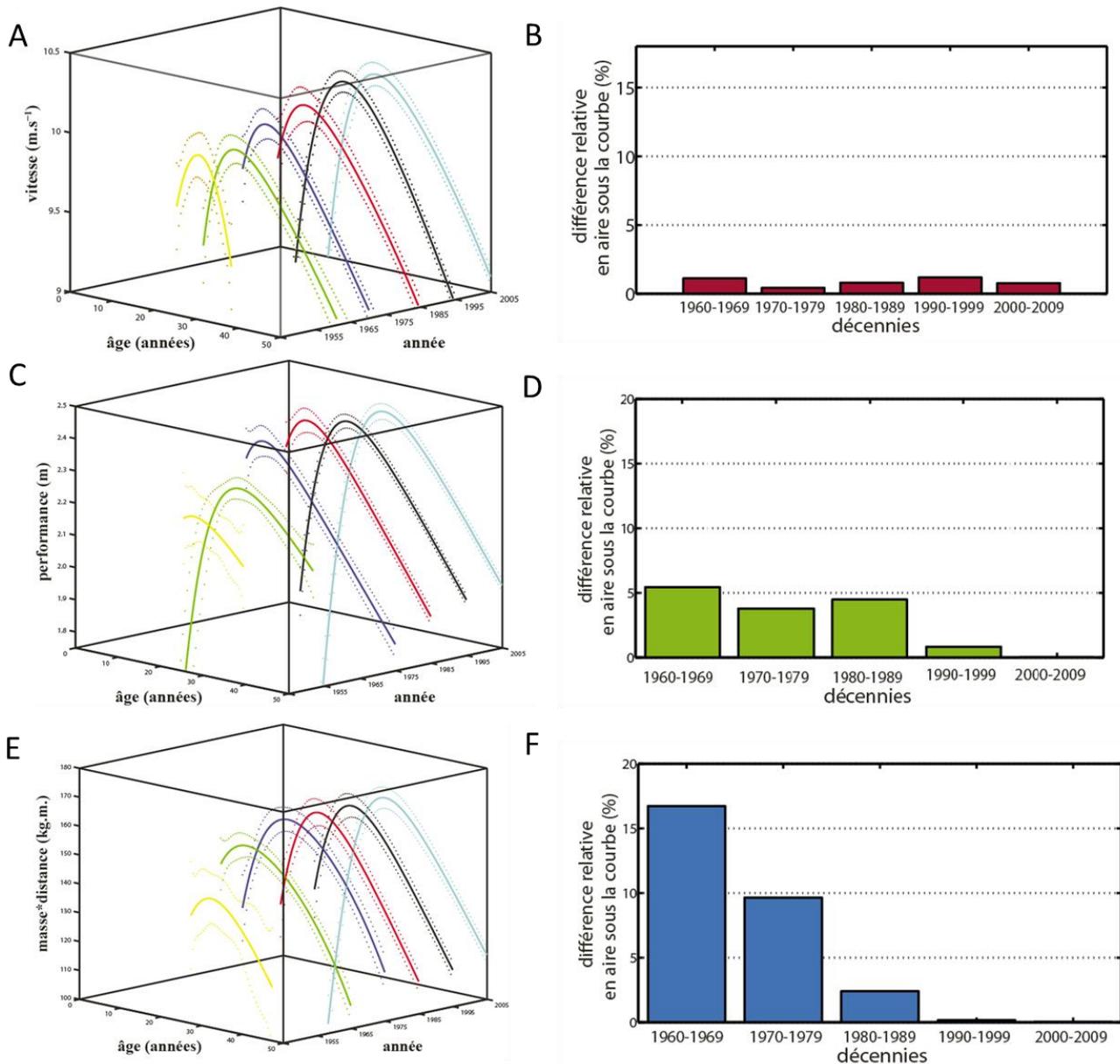
	a	b	c	d	pic estimé	R <sup>2</sup>
<b>100 m (1950-1959)</b>	13,84	0,10	434,70	2,7*10 <sup>-4</sup>	23,60	0,99
<b>100 m (1960-1969)</b>	14,27	0,10	286,20	4,3*10 <sup>-4</sup>	24,60	0,99
<b>100 m (1970-1979)</b>	10,31	0,19	0,35	0,03	24,00	0,99
<b>100 m (1980-1989)</b>	11,00	0,15	1,54	0,02	24,40	0,99
<b>100 m (1990-1999)</b>	11,11	0,15	1,32	0,02	25,00	0,99
<b>100 m (2000-2009)</b>	11,26	0,14	1,38	0,02	25,80	0,99
<b>hauteur (1950-1959)</b>	2,78	0,13	68,74	3,52*10 <sup>-4</sup>	20,50	0,99
<b>hauteur (1960-1969)</b>	2,68	0,15	2,52	6,4*10 <sup>-3</sup>	20,40	0,99
<b>hauteur (1970-1979)</b>	3,24	0,09	21,80	1,21*10 <sup>-3</sup>	25,60	0,97
<b>hauteur (1980-1989)</b>	3,13	0,10	7,73	2,81*10 <sup>-3</sup>	25,40	0,96
<b>hauteur (1990-1999)</b>	3,25	0,98	78,12	3,1*10 <sup>-4</sup>	26,00	0,96
<b>hauteur (2000-2009)</b>	3,28	0,09	100,40	2,46*10 <sup>-4</sup>	26,50	0,97
<b>poids (1950-1959)</b>	22,82	0,13	2457,00	8,31*10 <sup>-5</sup>	20,20	0,96
<b>poids (1960-1969)</b>	27,62	0,11	1577,00	1,56*10 <sup>-5</sup>	22,90	0,91
<b>poids (1970-1979)</b>	31,31	0,11	2638,00	1,07*10 <sup>-4</sup>	23,80	0,98
<b>poids (1980-1989)</b>	33,23	0,09	2289,00	1,26*10 <sup>-4</sup>	26,10	0,98
<b>poids (1990-1999)</b>	32,24	0,09	2882,00	9,92*10 <sup>-5</sup>	25,90	0,98
<b>poids (2000-2009)</b>	32,68	0,09	3023,00	8,97*10 <sup>-5</sup>	26,40	0,98

**Tableau 12 : coefficients de l'équation de Moore, pics estimés par l'équation et coefficients de détermination pour les différentes périodes.**

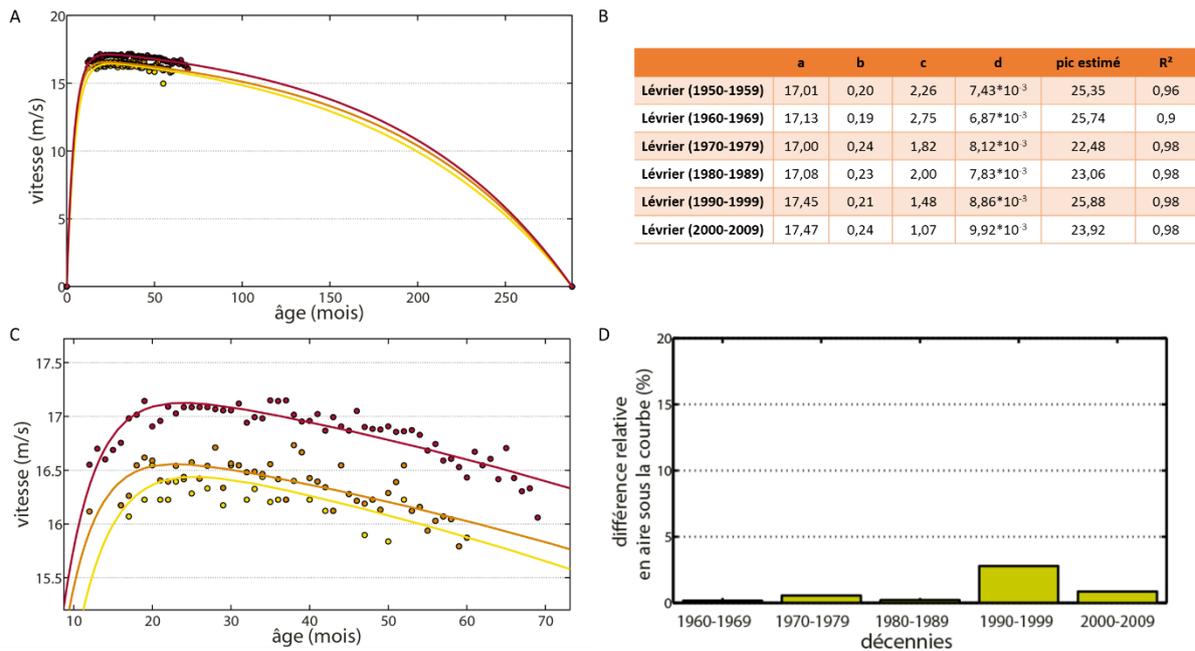
### 3.2. Progression de la relation performance-âge pour le chien

Nous avons ensuite étudié les performances selon l'âge pour le chien sur l'épreuve de course de 503 m. Comme pour l'Homme, nous avons concentré notre étude sur les décennies à partir des années 1950. Nous avons ajusté la progression des performances selon l'âge par l'équation de Moore (**Figure 17**). L'équation s'ajuste bien aux données et permet d'estimer les pics de performances pour les différentes décennies (**Figure 17**). Ce pic reste assez similaire entre les décennies et centré autour de 24 mois. Il est estimé à 25,7 mois pour les années 1960 et 22,5 mois pour les années 1970, ces âges constituant les valeurs extrêmes pour le pic de performance estimé pour nos différentes décennies.

Nous avons ensuite quantifié les écarts entre les décennies en calculant la différence relative d'aire sous la courbe entre 16 et 61 mois à partir des années 1950. La différence la plus élevée entre deux décennies successives est de 2,79% entre les années 1980 et les années 1990, pour les autres décennies cette différence est toujours de moins de 1%.



**Figure 16 : ralentissement de l'expansion lors des dernières décennies.** (A) Expansion des performances pour l'épreuve du 100 m. Les courbes représentent l'ajustement par l'équation de Moore des meilleures performances selon l'âge pour chaque décennie avec leurs intervalles de confiance à 95% (courbe en pointillés). La courbe jaune représente l'ajustement pour les meilleures performances des années 1950 (1950 à 1959), la courbe verte pour les années 1960 (1960 à 1969), la courbe bleue pour les années 1970 (1970 à 1979), la courbe rouge pour les années 1980 (1980 à 1989), la courbe noire pour les années 1990 (1990 à 1999) et la courbe grise pour les années 2000 (2000 à 2009). (B) Nous avons représenté pour le 100 m les différences relatives d'aire sous la courbe entre 18 et 32 ans pour deux périodes consécutives, chaque bande correspondant à l'écart existant entre les deux périodes consécutives. (C) Expansion des performances pour l'épreuve du saut en hauteur, comme pour le 100 m chaque courbe correspond à l'ajustement d'une décennie suivant le même code de couleur que pour le 100 m. (D) Représentation des différences relatives d'aire sous la courbe entre deux décennies consécutives pour le saut en hauteur. (E) Expansion des meilleures performances selon l'âge pour le lancer du poids, le même code de couleur que pour le 100 m est valable. (F) Représentation des différences relatives d'aire sous la courbe entre deux décennies consécutives pour le lancer du poids.



**Figure 17 : expansion des meilleures performances selon l'âge pour les lévriers sur les courses de 503 m.** (A) Représentation de la relation performance-âge ajustée avec l'équation de Moore pour trois décennies différentes, en jaune les meilleures performances selon l'âge pour la période de 1960 à 1969, en orange pour la période de 1980 à 1989 et en rouge pour la période de 2000 à 2009. (B) Le tableau représente les coefficients de l'équation pour les différentes décennies, l'estimation des pics de performance et les coefficients de détermination ( $R^2$ ). (C) Zoom sur les meilleures performances selon l'âge ajustées par l'équation de Moore pour les périodes de 1960 à 1969 (jaune), de 1980 à 1989 (orange) et 2000 à 2009 (rouge). (D) Représentation de la différence relative d'aire sous la courbe pour deux décennies consécutives.

## 4. Discussion

### 4.1. Une progression des meilleures performances

Nos données révèlent une progression globale de l'ensemble des performances maximales pour tous les âges étudiés. Ces données confirment les progressions observées, au cours du XX<sup>e</sup> siècle, pour les performances maximales et les meilleures performances dans les épreuves (chrono)-métriques (161,162,265,271,272).

La démocratisation du sport ainsi que sa professionnalisation expliquent la progression et l'optimisation des meilleures performances (162,265,266,271–273). Cette optimisation de la performance est aussi favorisée par les progrès technologiques et les innovations au service du sport, permettant de soutenir l'athlète de l'entraînement à la réalisation de la performance (162,266,274).

Aussi, le contexte géopolitique joue un rôle déterminant dans la quête des records (162,275). En effet, le sport fut l'un des terrains de lutte de la guerre froide. On peut ainsi retrouver un grand nombre de records battus durant cette période par les athlètes de l'Allemagne de l'Est, dont les programmes de dopage sont aujourd'hui avérés (208,211,275).

#### **4.2. Extension à l'ensemble des âges**

Nos résultats apportent une nouvelle vision de cette progression en étendant l'observation à l'ensemble des âges disponibles. On retrouve ainsi la forme caractéristique de la relation performance-âge (12,66,122). L'étude de la progression de cette relation sur plusieurs décennies, montre que les contours des limites physiologiques selon l'âge se sont affinés graduellement, avec une augmentation de l'étendue disponible, jusqu'à en révéler, depuis 40 ans, la forme caractéristique sur la durée de vie totale. Cette étendue est obtenue par une accessibilité croissante aux pratiques sportives pour toutes les catégories d'âges (au moins pour les pays développés) (213,276–279).

Des études suggèrent une progression similaire pour d'autres épreuves d'athlétisme et de natation entre 1973 et 2013 pour des âges entre 40 et 79 ans (279). Ces données ont été confirmées en natation avec une augmentation des performances et des participations entre 1986 et 2014 pour des âges allant de 25 à 89 ans (280). Un tel développement est certainement aussi commun pour les autres épreuves d'athlétisme comme les épreuves de natation. Cependant, ces études précédentes présentent uniquement des tendances par catégories d'âge, sans s'intéresser aux dynamiques précises selon l'âge.

Aussi, il semble plus compliqué de reconstituer l'enveloppe entière avant 1970, à moins d'extrapolations majeures, pouvant s'avérer imprécises (279). En effet, les premières compétitions Masters (athlètes de plus de 35 ans en athlétisme) n'apparaissent que progressivement lors de la fin des années 1960, avec le premier championnat masters aux États-Unis en 1968, incluant des athlètes entre 40 et 60 ans (276). Puis, les compétitions se développent avec les premiers championnats du monde à Toronto en 1975 (276,279).

#### **4.3. Pics estimés**

Pour les trois épreuves, les pics de performance estimés montrent une augmentation de l'âge au pic pour toutes les épreuves. Pour le 100 m, une telle tendance est aussi observée par Elmenshawy et *al.* avec une augmentation significative de l'âge des médaillés aux Jeux Olympiques entre 1896 et 2012, un âge pouvant être considéré au pic de performance (281). Néanmoins, d'autres études montrent que ce pic reste relativement stable sur différentes épreuves d'athlétisme entre 1896 et 1980 (120). Ces deux méthodes prennent uniquement en compte les médaillés aux jeux Olympiques, ce qui peut être une limite, par le nombre réduit d'âges et de performances utilisés (281).

Notre méthode estime le pic à partir de l'ensemble de l'étendue des âges, en utilisant un nombre important de performances (12,66,119). Elle affine donc l'estimation d'un tel pic. En revanche, elle présente une limite dans le recul historique par la faible étendue d'âges disponibles avant 1950, amenant à des extrapolations imprécises. Aussi, si l'équation s'ajuste bien aux données pour les années 1950 et 1960, l'estimation du pic de performance peut être imprécise par l'absence de données aux extrémités.

#### 4.4. Ralentissement des progressions, vers des asymptotes

Des études montrent lors des dernières décennies l'apparition pour les athlètes élités d'un ralentissement asymptotique, suggérant un plateau (161,162,265,266,270–272,282,283).

Pour le lancer du poids et le saut en hauteur, ce ralentissement s'effectue petit à petit depuis les années 1950 avec une diminution progressive des différences d'aire sous la courbe entre deux décennies successives. La progression pour ces deux épreuves est de moins de 0,1% pour la dernière décennie, et reflète bien la progression asymptotique des 10 meilleures performances dans ces épreuves lors des 20 dernières années, tout comme l'absence de nouveau record du monde depuis 1993 pour le saut en hauteur et 1990 pour le lancer du poids (265,284). Concernant le 100 m, on remarque une progression accrue de l'aire sous la courbe durant les années 1990. Aussi, on observe une tendance à la progression sur cette épreuve, bien que limitée (265,284). Ainsi, lors de la dernière décennie étudiée, entre 2000 et 2009, les nouveaux records d'Usain Bolt, la progression sous l'aire est inférieure à la décennie précédente.

Il se peut que l'Humanité s'est approchée au plus près des limites physiologiques humaines, voire même les a dépassées par l'usage de produits dopants (162,285). Malgré les récentes innovations technologiques, une meilleure identification des jeunes talents, une optimisation de l'entraînement, de la nutrition et du suivi médical, de nouveaux records peinent à être réalisés (149,254–256,270).

Cependant, l'étude des 1 000 meilleures performances de tous les temps, montre que 99% des meilleures performances ont été réalisées lors des 40 dernières années. Si les records ne sont plus battus, de nombreux athlètes sont capables de réaliser des performances relativement proches de ces records. Cette densification des meilleures performances est soutenue par l'optimisation de l'entraînement et du suivi des athlètes, tous capables maintenant d'exprimer un potentiel proche de leur maximum biologique (162,266,271,272).

Si la progression semble plus que restreinte pour les records élités entre 18 et 35 ans, les marges de progression les plus significatives pourraient dépendre des athlètes masters (35 ans et plus). Une telle tendance est observée actuellement pour les épreuves de 100 m et 400 m (279). En effet, ces catégories d'âges connaissent un engouement grandissant, attirant de plus en plus d'athlètes, avec des conditions d'optimisation de la performance (par l'entraînement, le suivi médical, le régime alimentaire...) proche des athlètes élités (129,213). De plus, les athlètes masters sont majoritairement issus des pays développés, même si de plus en plus de pays sont représentés (213). L'augmentation du nombre d'athlètes master comme sa démocratisation peut certainement contribuer à battre encore des nombreux records dans ces catégories d'âges, notamment pour les âges les plus avancés, ces records restant toutefois dépendants du déclin des performances avec l'âge (12,66,72,82,279,280).

#### **4.5. Comparaison avec les performances du chien**

Le chien comme le cheval ont co-évolué avec l'Homme depuis plusieurs millénaires (156,158,161). Le siècle dernier a transformé les courses de lévriers et de chevaux en sport populaire attirant la foule et demandant toujours plus de hautes performances. Les performances maximales ont très largement progressé dans ces différentes compétitions (160,161). Comme pour les athlètes, la sélection a été optimisée et accompagnée de progrès considérables en entraînement, nutrition et suivi médical.

Nos résultats montrent que cette progression est valable pour l'ensemble des âges étudiés (entre 16 et 61 mois). Cette progression fut graduelle au cours des générations successives. On remarque comme pour le 100 m chez l'Homme, après une forte progression entre les années 1980 et 1990, un écart plus faible entre les années 1990 et 2000. Une telle observation est en accord avec les études précédentes qui montrent un ralentissement de la progression des performances du lévrier, voire même une stagnation (160,161). Enfin, l'estimation du pic reste relativement stable et centré autour de 24 mois.

# Discussion autour des dynamiques de la relation performance-âge : conclusions et perspectives

---

Cette dernière partie est consacrée aux idées soulevées par nos résultats : des questions fondamentales aux perspectives qu'ils inspirent.

## 1. Intérêts et limitations de l'équation de Moore

Nous avons observé la relation entre performance et âge pour différentes espèces et différentes conditions thermiques en utilisant l'équation proposée par D.H Moore (12,66,164). Cette équation composée de 4 paramètres a montré une très bonne qualité d'ajustement aux différents jeux de données. Elle a accompagné la réflexion sur les possibles formes de progression des performances selon l'âge pour finalement en révéler la forme invariante dans nos résultats. Elle possède l'avantage de suivre, par ses deux composantes, les actions concomitantes des processus de croissance et de vieillissement au cours de la vie (66,164). Cette possibilité de suivre la progression des performances sur la durée de vie totale des espèces est originale et novatrice, puisque la majorité des études, sauf quand elles analysent les fonctions de survie et de reproduction, se cantonne actuellement à ne suivre qu'une des deux phases : le développement ou le vieillissement des variables biologiques (8,10).

L'équation permet une bonne estimation du pic de performance. Certes, un polynôme du second degré en est aussi capable, toutefois sa symétrie rend médiocre l'ajustement des données sur la durée de vie totale (136,287). De même, l'équation de Moore présente des avantages considérables sur les équations linéaires.

D'abord, les équations linéaires étant des fonctions monotones, elles ignorent l'intégralité du processus évolutif. Une extrapolation de cette unique équation fournirait des valeurs totalement aberrantes. Par exemple, l'équation linéaire utilisée par Fitzgerald *et al.*, Tanaka *et al.* ou encore Wiswell *et al.* pour caractériser le déclin progressif de la capacité de  $VO_2\max$  à partir de 30 ans semblerait indiquer qu'une telle fonction part d'un maxima à la naissance et ne ferait ensuite que décroître au cours de la durée de vie (90,288,289). Plus flagrant encore, Poehlman *et al.* ignorent cette phase de progression des données, pourtant bien récoltées, pour ajuster une fonction linéaire, montrant un déclin de cette capacité entre 17 et 78 ans (290). Or, physiologiquement, la capacité respiratoire connaît un développement progressif au cours des premières années de la vie, jusqu'à atteindre un pic autour de 25-30 ans, avant de décliner (116,118,291).

La seconde limite est le caractère réducteur qu'impose une fonction linéaire à toute dynamique. Le vieillissement est alors perçu comme un phénomène constant au cours du temps. Certes le vieillissement est progressif, mais nombreux sont les exemples qui montrent que la dynamique d'ensemble n'est pas linéaire (12,44,66,72,116,132,130,136,287,292).

L'équation proposée par Moore possède aussi des limites (164). D'abord, l'équation est uniquement descriptive. En dehors de ses qualités d'ajustement, elle ne repose, pour l'instant,

sur aucune hypothèse biologique, comme beaucoup d'autres équations et modèles proposés (72,83,132,130,136,287,293). Même si quelques études récentes proposent, comme Rittweger et *al.*, de relier le déclin de la performance physique à la dégradation de certaines grandes fonctions physiologiques (131).

Ensuite, la qualité d'ajustement dépend des jeux de données disponibles. Or, en l'absence de données sur la seconde partie de la vie, l'équation de Moore est fortement influencée dans son extrapolation par les derniers points, ce qui peut amener à des extrapolations biologiquement incohérentes, comme une durée de vie maximale de plus de 100 ans pour des chiens. Cette limite peut néanmoins être contournée en s'assurant d'ajouter l'animal avec la durée de vie maximale, ce qui force une convergence autour de ce point (164). Cependant, une plus large étendue des âges sera nécessaire pour préciser la courbure de l'enveloppe des performances lors de la sénescence. De plus, il sera intéressant de comparer la qualité d'ajustement de l'équation de Moore par rapport aux autres équations disponibles (294).

## **2. Invariance de forme et irréversibilité du processus de vieillissement**

### **2.1. Invariance de forme vers une universalité ?**

Nous avons montré des dynamiques similaires de développement et de vieillissement pour différentes espèces, indépendamment du sexe ou des conditions thermiques (164). Ces dynamiques sont asymétriques chez toutes les espèces étudiées et pour tous les modes de locomotion, avec une phase de développement plus courte que la phase de déclin (164). Est-ce qu'une telle invariance se retrouve chez d'autres espèces ?

Des études suggèrent des dynamiques similaires pour les performances de locomotion d'autres espèces (164). On retrouve ainsi des preuves pour des performances de vol selon l'âge chez la drosophile (139), l'abeille (295) ou encore chez *Cydia pomonella* (296). De la même façon, on retrouve un déclin pour la capacité de préhension du microcèbe (218), la capacité de prédation du loup (297) ou encore l'activité physique de *C. elegans* et de nombreux rongeurs (140,142,143,194). Enfin, une telle dynamique concerne aussi des poissons comme le poisson-zèbre (150).

On retrouve des preuves en faveur d'une forme similaire pour d'autres fonctions physiologiques, comme la force de morsure du microcèbe (147), le temps de réaction du chien (298), les capacités cognitives du singe (299), ou les battements du pharynx de *C. elegans* (144).

Ces résultats indiquent que cette forme de progression de la performance selon l'âge serait très conservée entre les espèces. Néanmoins, le royaume animal recèle d'une diversité pléthorique de formes de vie (21,25). Par exemple, le saumon investit toute son énergie, avant de mourir, dans un unique événement reproductif (6). Ce comportement pourrait donc apporter une variation, avec une phase de déclin plus courte et abrupte. De plus, avec les connaissances actuelles, il semble difficile de caractériser la forme que peut prendre la progression des performances selon l'âge pour d'autres espèces, comme l'Hydre dont la durée de vie, comme la sénescence reste encore un sujet de débat (6,300).

Enfin, qu'en est-il du monde végétal ? Si la sénescence pour les plantes reste peu étudiée et fait encore largement débat, certaines études semblent montrer des formes similaires de progression des performances selon l'âge, au moins pour la feuille, comme en témoignent les capacités de photosynthèse des feuilles de coton (301–303).

Comparer peut aider à comprendre les différences existant entre les sexes, mais aussi entre les espèces durant le développement et le vieillissement (21,25,164,204,304). Les comparaisons entre espèces pour le vieillissement se font souvent à partir des données de reproduction et de survie (7,8,10,25,304). Cependant, les études sur le vieillissement augmentent avec un nombre grandissant d'espèces et de bio-marqueurs différents observés (7,26,304). Aussi, en milieu naturel, les avancées technologiques permettent maintenant d'avoir un suivi des animaux par GPS pour un faible coût (305). Cette technologie offre la possibilité de suivre différentes populations et de caractériser le développement et le déclin des performances au niveau populationnel et individuel.

La comparaison de la relation performance-âge s'avère une technique complémentaire originale précisant, par son aspect quantitatif, les dynamiques de développement et du vieillissement à la fois à l'échelle populationnelle et individuelle (164). Par son universalité, dans le monde animal, les performances de locomotion pourraient s'affirmer comme des bio-marqueurs idéaux pour le suivi de ces dynamiques selon l'âge (164).

## 2.2. Irréversibilité du processus de vieillissement

« *La vie ne se comprend que par un retour en arrière, mais on ne la vit qu'en avant* » (306). Comme le soulignait Kierkegaard, le temps anime la vie d'une irréversibilité indéfectible. La question du temps est une problématique fondamentale caractéristique de toutes les observations étudiant l'évolution des variables biologiques (pour plus de détails à ce sujet voir les synthèses d'E. Klein (307,308)).

Dans un temps qui s'écoule uni-directionnellement les êtres et l'univers entier changent irréversiblement et en permanence. Une telle irréversibilité caractérise la forme conservée de la relation performance-âge. Cette forme présente dans tous nos résultats un unique pic de performance, un point critique au-delà duquel la performance ne progresse plus, puis aussitôt décline progressivement. Il aurait été tentant d'imaginer un possible plateau des performances durant une certaine période, par exemple pour l'Homme entre 18 et 35 ans. Néanmoins, cette hypothèse est exclue par nos différentes observations. De plus, pour de nombreuses fonctions physiologiques chez l'Homme, les dynamiques révèlent aussi un unique pic de capacité maximale (46,66,86,116,118).

Ces dynamiques s'affinent pour de larges populations. Par exemple chez l'Homme, la relation performance-âge dans les épreuves d'athlétisme représente la limite de performance pour 7 milliards d'individus, d'où cette courbe si lisse et précise. Une telle forme caractéristique se transcrit aussi à l'échelle individuelle, avec une enveloppe un peu plus bruitée, résultant de possibles blessures ou de choix de vie influençant l'expression des capacités maximales de l'individu.

Une légende du sport comme Usain Bolt est un exemple frappant. S'il vient d'être couronné d'un troisième triple sacre Olympique, ses performances réalisées sont loin de celles de ses premières heures de gloire (9s81 sur 100 m contre un record à 9s58 et 19s78 sur 200 m contre

un record à 19s19). En effet, le pic physiologique des sprinters se situe autour de 25 ans et lors de l'Olympiade de Rio, il fêtait déjà son 30<sup>e</sup> anniversaire. Ses futures performances maximales en sprint sont vouées, comme pour chacun, à décliner inéluctablement suivant dans le meilleur des cas la dynamique des meilleures performances par âge de la population.

Pour remettre la question de l'irréversibilité dans un contexte plus large, la célèbre nouvelle de F. Scott Fitzgerald, *Benjamin Button*, adaptée récemment au cinéma (309), raconte l'histoire d'un homme né avec toute la fragilité du vieillard et qui progressivement va rajeunir jusqu'à mourir nourrisson. Ce film ouvre ainsi la porte du vieux fantasme d'une possibilité de réversibilité du processus de vieillissement.

Outre les trans-humanistes, qui veulent stopper l'œuvre du temps, une telle idée de la réversibilité du processus de vieillissement, au moins à l'échelle cellulaire, semble soutenue par certains biologistes. Certaines études suggèrent qu'un tel processus pourrait s'appliquer au niveau cellulaire, au moins *in vitro*, avec le retour de cellules somatiques différenciées vers un état antérieur de cellules pluripotentes (310,311). Ces cellules sembleraient retrouver les propriétés physiologiques de cellules jeunes (310). Néanmoins, un tel processus reste pour l'heure uniquement observé *in vitro* et dans des conditions de culture bien particulières.

Cette idée de réversibilité s'étend même à l'étude d'un organisme aussi complexe que *C. elegans*. Elle a été récemment suggérée pour des vers sortant du stade larvaire appelé *dauer* (312). Néanmoins, ce stade est un état de quiescence prolongé d'un jeune ver en présence de conditions défavorables à son bon développement (par exemple par un manque de nourriture dans le milieu) (184). Comme pour des vers se développant dans des conditions normales, une baisse d'activité est constatée, avec des altérations des structures musculaires, notamment observées à travers la fission de mitochondries (312). Aussi, au niveau cellulaire les auteurs montrent une production de radicaux libres accrue et des changements dans l'expression des protéines accompagnés par une augmentation de l'agrégation protéique. Les auteurs transfèrent ensuite les vers de l'état *dauer* dans des conditions favorables, permettant ainsi à ces vers de finaliser leur développement. Dans ces conditions, la mesure des différents bio-marqueurs suggère une réduction des altérations. Il n'en faut pas plus aux auteurs pour suggérer une possibilité de réversibilité dans le processus de vieillissement.

Toutefois, il faut noter que l'expression des bio-marqueurs est intimement liée aux conditions environnementales (222,260). Ces changements d'expression semblent représenter simplement la plasticité des trajectoires modulées par les conditions de vie (52,313,314). Par exemple pour l'Homme, ces modulations peuvent être bénéfiques comme lors d'une augmentation de l'activité physique (222,260,315), ou néfastes, comme pour la sédentarité et le consommation de tabac, entraînant une augmentation du risque de maladies cardio-respiratoires, de cancers et de troubles métaboliques (313). Néanmoins, l'arrêt de ces comportements nocifs permet d'améliorer sa condition de vie et même de limiter la perte d'années de vie (313). Pareillement, l'activité physique, dès les premières semaines, aura des effets bénéfiques et influencera l'expression de nombreux paramètres physiologiques (316–320).

Par exemple un quinquagénaire débutant l'athlétisme en compétition après une vie de sédentaire, dès les premières semaines connaîtra des changements métaboliques et une adaptation à l'entraînement (316–320). Il progressera ensuite pendant quelques années, jusqu'à optimisation de son potentiel du moment et l'atteinte des limites de ses capacités pour son

âge (12,66,82). Puis, il suivra une dynamique identique au déclin progressif des maxima de l'espèce.

Notre athlète durant sa progression n'aura pas rajeuni, même si par moment il aura eu l'impression de vivre une seconde jeunesse. Il a simplement exprimé progressivement son potentiel, induisant une modulation significative des bio-marqueurs à toutes les échelles de l'organisme. On peut ainsi ajuster notre trajectoire, mais sans jamais remonter l'horloge biologique. Le temps s'écoule *a priori* de manière unidirectionnelle, sans possibilité de retour.

### 3. Quels mécanismes sous-jacents ?

Quels grands principes de la vie s'appliquent à façonner avec tant de similarité les dynamiques de vieillissement chez toutes ces espèces ? Les théories évolutionnistes de la sénescence apportent quelques possibles éléments de réponse (6,27,33–35). Dans cette vision la nécessité première pour chaque espèce est de maximiser ses capacités de reproduction. Or, les pics de performance estimés dans nos résultats sont souvent très proches de la capacité maximale de reproduction. L'investissement dans le développement des capacités jusqu'au maximum de leur potentiel semble s'effectuer pour réussir à amener l'organisme à ce moment critique pour la reproduction (6,35,36).

La fin du développement amène l'organisme à ses capacités maximales avec un capital fini dans ses capacités. Les  $10^{13}$  cellules sont toutes soumises à la sénescence répllicative et des altérations multiples, même les cellules souches (4,62,321,322). En témoignage, par exemple cette étude de cas montrant qu'une femme de 115 ans ne possédant plus que deux cellules souches pour assurer le renouvellement de ses cellules sanguines (322).

Le pic physiologique coïncide aussi avec des capacités de régénération et de maintenance, qui pour la première fois, deviennent inférieures, aux altérations multiples par les stress internes et externes (4,6,9,66). Cette transition s'effectue sans changement abrupt, dans la continuité, comme le montrent nos différents résultats.

Aussi, l'observation des mécanismes biologiques au niveau moléculaire et cellulaire montre qu'il existe des voies de signalisation très largement conservées, de la cellule eucaryote aux grands mammifères (154,185,193,323–325). Ces processus pourraient expliquer la forme invariante des performances maximales selon l'âge.

Concernant le développement de l'organisme, malgré de larges différences de taille et de temps de développement, de nombreux processus demeurent communs (324,326). Par exemple, la voie de signalisation cellulaire *Wnt* intervient pendant l'embryogène, de l'amibe à l'Homme (323). Pareillement, des voies de signalisation sont conservées dans les processus impliqués dans le vieillissement, comme la voie de signalisation insuline/IGF-1 conservée de la levure aux mammifères, même si son rôle peut varier (185,193,325,327,328).

Les causes du vieillissement sont certainement similaires entre les espèces. Toutefois, malgré plus de 300 théories tentant d'en expliquer ses mécanismes, le vieillissement reste encore un phénomène peu compris dans ses fondements (5). Les théories proposées sont souvent pour le moins réductrices, incapables de cerner totalement le phénomène. Existerait-il un moyen de les réconcilier tout en expliquant la forme que prend le vieillissement ?

#### **4. Unifier les théories: la vision entropique des choses**

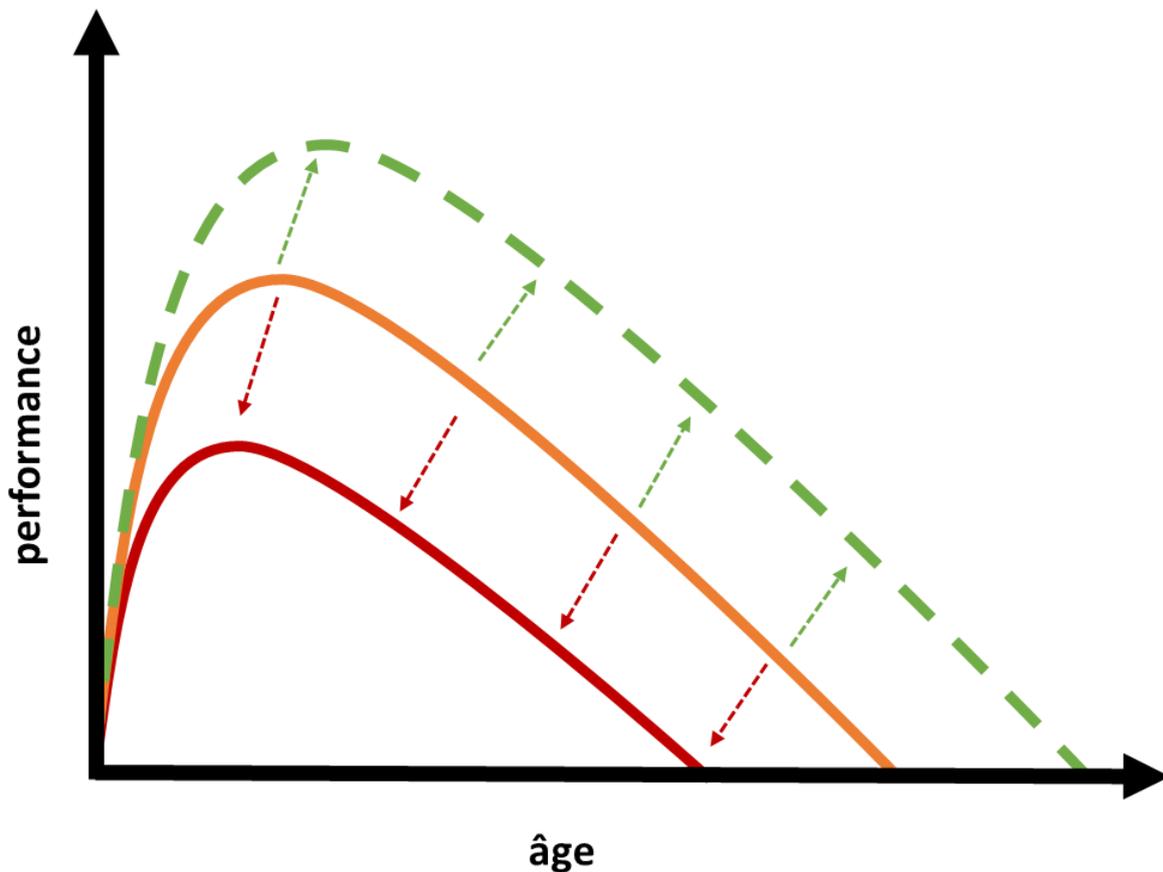
La perte progressive de fidélité et d'information de tout système est définie comme l'augmentation de son entropie. Une telle notion fut transposée aux organismes vivants en 1944 par Erwin Schrödinger dans son livre « What is life ? », qui inspira des générations de scientifiques (par exemple dans la découverte de la structure en double hélice de l'ADN) (329).

Suite à la période de développement, le temps mène progressivement à la perte de fidélité des structures et des fonctions de l'organisme, avec une diminution des capacités de maintenance, elles-mêmes affectées par cette perte de fidélité (43,329). Cette idée définit simplement le vieillissement comme la conséquence d'un changement progressif et irréversible, à toutes les échelles, dans l'organisation d'un individu ou d'un système optimisé, vers un désordre progressif avec perte de fonctionnalité (43,329).

Ainsi, l'augmentation de l'entropie avec le temps serait le moteur menant à l'altération progressive de l'organisme, sans aucune possibilité de revenir en arrière. Une telle hypothèse est maintenant soutenue par certains scientifiques comme Hayflick (43). Elle pourrait être la clé de voûte d'une unification des théories du vieillissement. En effet, la majorité de ces théories repose sur un changement progressif des structures moléculaires et de leurs fonctionnalités émergentes (43,49,185).

## 5. Quel futur à la progression de la relation performance-âge chez l'Homme ?

Au cours du siècle dernier, il a été observé une expansion de la relation performance-âge, suivant la progression des meilleures performances. Quelle sont les perspectives à cette progression ? Est-ce qu'une telle expansion est envisageable au cours des prochaines décennies (Schéma 4)?



**Schéma 4 : scénarios possibles de la progression performance-âge au cours des prochaines décennies.** La courbe verte représente un scénario favorable, dans lequel le contexte comme le capital biologique permettraient de continuer d'augmenter les capacités à tous les âges. Les tendances en présence pour les performances sportives, la taille et la durée de vie semblent éloigner cette possibilité. La courbe orange caractérise les performances selon l'âge similaires aux performances actuelles, elle correspond à une progression asymptotique, voire une stagnation des performances, les indicateurs actuels suggérant ce possible cas de figure. Enfin, la courbe rouge correspond au scénario d'une régression des performances, correspondant à un contexte défavorable, les effets sur plusieurs années d'un contexte économique et écologique à saturation pourraient impacter durablement l'ensemble des performances au cours des décennies futures.

De nombreux facteurs biomécaniques et physiologiques limitent les capacités de vitesse maximale (67,330–333). Par exemple, la taille des individus influe sur la longueur de la foulée, et donc la vitesse maximale (333). Néanmoins, de nombreuses observations suggèrent qu'après une augmentation de la taille des athlètes au cours du XX<sup>e</sup> siècle, on atteint, depuis les années 1980, un plateau dans la taille moyenne des athlètes (266,283). Un tel plateau suggère une limitation dans la morphologie des athlètes, comme une possible expression des capacités maximales grâce notamment à des conditions nutritionnelles favorables (266,283).

La majorité des observations suggère une future progression limitée pour l'ensemble des épreuves mesurables depuis 30 ans, les performances maximales tendant vers des asymptotes (160,265,271,284). L'environnement favorable du XX<sup>e</sup> siècle, notamment par les progrès technologiques et médicaux, a soutenu la progression des performances sportives (162,262,266,271). Or, le contexte actuel montre qu'en dépit des innovations pour l'optimisation de la performance, peu de progrès sont observables.

Une expansion majeure de la relation performance-âge semble donc peu envisageable. En revanche, de telles tendances sont à intégrer dans une vision plus large, à l'aune de notre écosystème dans son ensemble, qui tend aujourd'hui à saturation (261–263). Pendant l'emballement des progrès humains sur le siècle dernier, de nombreux indicateurs environnementaux ont montré des changements majeurs (262). On a ainsi une progression exponentielle du relargage de gaz à effets de serre, comme le CO<sub>2</sub> et le méthane qui contribuent largement au réchauffement climatique actuel.

Un tel contexte de saturation peut amener à une probable régression de l'ensemble des performances. D'abord, par les effets directs du changement climatique, pour lequel on espère limiter le réchauffement climatique dans le meilleur des cas à 2°C pour la fin du siècle. Cette augmentation graduelle de la température peut amener un recul des performances notamment d'endurance, les conditions thermiques optimales n'étant plus réunies pour battre des records (162,234,236).

Plus proche, la saturation de notre écosystème et l'instabilité du système économique pourraient être responsable d'une diminution des performances, les conditions de l'émergence de telles performances maximales n'étant plus réunies (162,266,334). Sur plusieurs générations, l'instabilité pourrait mener à une augmentation de la rareté d'athlètes à la physiologie exceptionnelle, avec par exemple une diminution de la taille, comme observé actuellement pour la taille moyenne de nombreuses populations africaines (335). Cette diminution de la taille, de plus de 5 cm pour certains pays, est un indicateur d'un contexte énergétique défavorable, avec notamment des apports nutritionnels limités (335). Les effets d'une saturation durable de notre écosystème, comme suggéré il y a plus de 40 ans par le rapport Meadows, pourraient multiplier ces cas particuliers jusqu'à en faire une possible généralité (262,334,336–338).

## Conclusions et perspectives

Nos résultats montrent une forme invariante conservée pour les différentes espèces étudiées, résultant de processus communs de développement et de vieillissement. D'autres études, d'une plus grande envergure pourraient dans le futur éventuellement compléter ces observations. La locomotion, notamment la vitesse maximale de déplacement, se révèle être un bio-marqueur majeur pour comprendre les dynamiques de développement et de vieillissement sur l'intégralité de la durée de la vie.

Comme nous l'avons présenté en introduction, les visions intégratives *top-down* et *bottom-up* se développent actuellement (54,57,58). La locomotion, comme fonction physiologique majeure et hautement intégrée, suggère une fonction idéale pour développer ces approches. Il serait en effet intéressant de suivre et de caractériser les performances à la fois à l'échelle de l'organisme et les dynamiques sous-jacentes au niveau tissulaire, cellulaire et moléculaire.

Aussi, le développement de nouveaux outils et modèles sont en cours pour caractériser la relation performance-âge. Ces modèles intègrent des variables biologiques pour faire émerger aux échelles supérieures la relation entre performance et âge (339).

Enfin, d'un point de vue théorique, la relation performance-âge pourrait apporter de nouvelles informations pour comprendre les différences entre espèces par des études comparatives, ou d'un point de vue plus fondamental pour aborder les questions d'universalité du vieillissement et d'unification de ses théories.

# Bibliographie

---

1. Baudelaire C. Réversibilité. In: *Les fleurs du mal*. Auguste Poulet-Malassis. 1857.
2. Vian B. Je voudrais pas crever. In: *Je voudrais pas crever*. Jean-Jacques Pauvert; 1952.
3. Ferré L. Avec le temps. 1971.
4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013 juin;153(6):1194–217.
5. Medvedev ZA. An Attempt at a Rational Classification of Theories of Ageing. *Biol Rev*. 1990 août;65(3):375–98.
6. Kirkwood TBL. Understanding the Odd Science of Aging. *Cell*. 2005 février;120(4):437–47.
7. Nussey DH, Froy H, Lemaitre J-F, Gaillard J-M, Austad SN. Senescence in natural populations of animals: Widespread evidence and its implications for bio-gerontology. *Ageing Res Rev*. 2013 Jan;12(1):214–25.
8. Levitis DA. Before senescence: the evolutionary demography of ontogenesis. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Mar 22;278(1707):801–9.
9. Schroots JFF. On the Dynamics of Active Aging. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012 Sep 3;2012:e818564.
10. Levitis DA, Martínez DE. The two halves of U-shaped mortality. *Front Genet*. 2013 Mar 19;4.
11. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Jan 5;344:d7622.
12. Moore DH. A study of age group track and field records to relate age and running speed. *Nature*. 1975 Jan 24;253(5489):264–5.
13. Vijg J, Kennedy BK. The Essence of Aging. *Gerontology*. 2016;62(4):381–5.
14. Gilleard C. Old Age in Ancient Greece: Narratives of desire, narratives of disgust. *J Aging Stud*. 2007 Jan;21(1):81–92.
15. Saint-Augustin. Livre XI : La création du monde et le temps. In: *Confessions*. Gallimard. 1993.
16. Patrick McKee, Clifton E. Barber. Plato's Theory of Aging. *Journal of Aging and Identity*. 2001 Jun;6(2):pp 93-104.
17. Vern L . Bengtson, Merrill Silverstein, Norella M. Putney, Daphna Gans. Theories about age and aging. In: *Handbook of theories of aging, second edition*. Springer Publishing Company. 2009.
18. Lorcin MT. vieillesse et vieillissement vus par les médecins du Moyen-Âge. *Bulletin du Centre d'histoire économique et sociale de la région lyonnaise*. 1983;4:5–22.
19. Buffon G-LL. De la vieillesse et de la mort. In: *Histoire naturelle*. Paris: Imprimerie Royale; 1749.

20. Robine J-M, Petersen HC, Jeune B. Buffon et la longévité des espèces. In: *L'héritage de Buffon*. Dijon: Marie-Odile Bernez; 2009.
21. Klarsfeld A, Revah F. *Biologie de la mort*. Odile Jacob. 2000.
22. Quetelet A. *A treatise on man and the development of his faculties*. W. and R. Chambers. 1842.
23. Charcot J. *Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques*. A. Delahaye; 1874.
24. Weismann A, Poulton E., Schönland S, Shipley A. *Essays upon heredity and kindred biological problems*. Clarendon press; 1891.
25. Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R, Camarda CG, Schaible R, Casper BB, et al. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*. 2014 Jan 9;505(7482):169–73.
26. De Magalhães JP, Costa J. A database of vertebrate longevity records and their relation to other life-history traits. *J Evol Biol*. 2009 août;22(8):1770–4.
27. Le Bourg É. A mini-review of the evolutionary theories of aging.: Is it the time to accept them? *Demogr Res*. 2001 février;4(1):1–28.
28. Medawar P. *An unsolved problem of biology*. Lewis. 1952.
29. Williams G. Pleiotropy, natural-selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11:398–411.
30. Hamilton WD. The moulding of senescence by natural selection." *Journal of theoretical biology*. *J Theor Biol*. 1966;12(1):12–45.
31. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Nature*. 1977;270:301–4.
32. Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):233–8.
33. Monaghan P, Charmantier A, Nussey DH, Ricklefs RE. The evolutionary ecology of senescence. *Funct Ecol*. 2008 juin;22(3):371–8.
34. Fabian D, Flatt T. The Evolution of Aging. *Nature Education Knowledge*. 2011;3(10):9.
35. Lemaître J-F, Berger V, Bonenfant C, Douhard M, Gamelon M, Plard F, et al. Early-late life trade-offs and the evolution of ageing in the wild. *Proc R Soc B*. 2015 May 7;282(1806):20150209.
36. Kowald A, Kirkwood TBL. Evolutionary significance of ageing in the wild. *Exp Gerontol*. 2015 Nov;71:89–94.
37. Reichard M. Evolutionary ecology of aging: time to reconcile field and laboratory research. *Ecol Evol*. 2016 mai;6(9):2988–3000.
38. Selman C, Blount JD, Nussey DH, Speakman JR. Oxidative damage, ageing, and life-history evolution: where now? *Trends Ecol Evol*. 2012 Oct;27(10):570–7.
39. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956 Jul;11(3):298–300.
40. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci*. 1981 Nov 1;78(11):7124–8.

41. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961 décembre;25(3):585–621.
42. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1965 Mar 1;37(3):614–36.
43. Hayflick L. Entropy Explains Aging, Genetic Determinism Explains Longevity, and Undefined Terminology Explains Misunderstanding Both. *PLoS Genet.* 2007 déc;3(12):e220.
44. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-Related Changes in the Structure and Function of Skeletal Muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Nov 1;34(11):1091–6.
45. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia ≠ Dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Aug 1;63(8):829–34.
46. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3:260.
47. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal.* 2014 Dec 1;3(1):1.
48. Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, Torres C, Tresini M. Replicative senescence: a critical review. *Mech Ageing Dev.* 2004 Oct;125(10–11):827–48.
49. Campisi J. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685–705.
50. Collier TJ, Coleman PD. Divergence of biological and chronological aging: Evidence from rodent studies. *Neurobiol Aging.* 1991 Nov;12(6):685–93.
51. Ries W, Pöthig D. Chronological and biological age. *Exp Gerontol.* 1984;19(3):211–6.
52. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci.* 2015 Jul 28;112(30):E4104–10.
53. Sehl ME, Yates FE. Kinetics of Human Aging I. Rates of Senescence Between Ages 30 and 70 Years in Healthy People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 May 1;56(5):B198–208.
54. Liu ET. Systems Biology, Integrative Biology, Predictive Biology. *Cell.* 2005 mai;121(4):505–6.
55. Wake MH. Integrative Biology: Science for the 21st Century. *BioScience.* 2008 Apr 1;58(4):349–53.
56. West GB, Bergman A. Toward a Systems Biology Framework for Understanding Aging and Health Span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Feb 1;64A(2):205–8.
57. Zierer J, Menni C, Kastenmüller G, Spector TD. Integration of ‘omics’ data in aging research: from biomarkers to systems biology. *Aging Cell.* 2015 décembre;14(6):933–44.
58. Kriete A, Sokhansanj BA, Coppock DL, West GB. Systems approaches to the networks of aging. *Ageing Res Rev.* 2006 Nov;5(4):434–48.
59. Bernard C. *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux.* Baillière; 1879.

60. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug 1;72(2):521s–528s.
61. Cameron N, Bogin B. *Human Growth and Development.* Academic Press; 2012.
62. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* 2013 Nov 1;40(6):463–71.
63. Crimmins EM, Finch CE. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 10;103(2):498–503.
64. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 2009 Apr;30(4):507–14.
65. de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 28;107(39):16881–6.
66. Berthelot G, Len S, Hellard P, Tafflet M, Guillaume M, Vollmer J-C, et al. Exponential growth combined with exponential decline explains lifetime performance evolution in individual and human species. *Age.* 2011 Jun 22;34(4):1001–9.
67. Bennett A. integrated studies of locomotor performance. *Complex Org Funct Integr Evol Vertebr.* 1989;(45):191–202.
68. Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, Koehl MAR, Kram R, Lehman S. How Animals Move: An Integrative View. *Science.* 2000 Apr 7;288(5463):100–6.
69. Nicholson MC, Bowyer RT, Kie JG. Habitat Selection and Survival of Mule Deer: Tradeoffs Associated with Migration. *J Mammal.* 1997 May 21;78(2):483–504.
70. Austin D, Bowen WD, McMillan JI, Iverson SJ. Linking Movement, Diving, and Habitat to Foraging Success in a Large Marine Predator. *Ecology.* 2006 décembre;87(12):3095–108.
71. Scales JA, King AA, Butler MA, Jayne AEBC, Whitlock EMC. Running for Your Life or Running for Your Dinner: What Drives Fiber- Type Evolution in Lizard Locomotor Muscles? *Am Nat.* 2009;173(5):543–53.
72. Baker AB, Tang YQ. Aging Performance for Masters Records in Athletics, Swimming, Rowing, Cycling, Triathlon, and Weightlifting. *Exp Aging Res.* 2010 Sep 13;36(4):453–77.
73. Inbar O, Bar-Or O. Anaerobic characteristics in male children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 1986 Jun;18(3):264–9.
74. Nassif H, Sedeaud A, Abidh E, Schipman J, Tafflet M, Deschamps T, et al. Monitoring fitness levels and detecting implications for health in a French population: an observational study. *BMJ Open.* 2012 Jan 1;2(5):e001022.
75. Kusy K, Zieliński J. Aerobic capacity in speed-power athletes aged 20–90 years vs endurance runners and untrained participants. *Scand J Med Sci Sports.* 2014 février;24(1):68–79.
76. Polcyn AF, Lipsitz LA, Kerrigan DC, Collins JJ. Age-related changes in the initiation of gait: Degradation of central mechanisms for momentum generation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998 décembre;79(12):1582–9.
77. Uiga L, Cheng KC, Wilson MR, Masters RSW, Capio CM. Acquiring visual information for locomotion by older adults: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2015 Mar;20:24–34.

78. Foster KL, Collins CE, Higham TE, Garland Jr T. 11 Determinants of lizard escape performance: decision, motivation, ability, and opportunity. *Escaping Predat Integr View Escape Decis.* 2015;287.
79. Fozard JL, Vercruyssen M, Reynolds SL, Hancock PA, Quilter RE. Age Differences and Changes in Reaction Time: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol.* 1994 Jul 1;49(4):P179–89.
80. Wilson TM, Tanaka H. Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic capacity in men: relation to training status. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2000 Mar 1;278(3):H829–34.
81. Wiswell RA, Hawkins SA, Jaque SV, Hyslop D, Constantino N, Tarpenning K, et al. Relationship Between Physiological Loss, Performance Decrement, and Age in Master Athletes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Oct 1;56(10):M618–26.
82. Tanaka H, Seals DR. Invited Review: Dynamic exercise performance in Masters athletes: insight into the effects of primary human aging on physiological functional capacity. *J Appl Physiol.* 2003 Nov 1;95(5):2152–62.
83. Balmer J, Bird S, Davison R. Indoor 16.1-km time-trial performance in cyclists aged 25 – 63 years. *J Sports Sci.* 2008 Jan 1;26(1):57–62.
84. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology.* 2008 Feb 26;9(4):213–28.
85. Ferretti G. Maximal oxygen consumption in healthy humans: theories and facts. *Eur J Appl Physiol.* 2014 Jul 2;114(10):2007–36.
86. Novotny SA, Warren GL, Hamrick MW. Aging and the Muscle-Bone Relationship. *Physiology.* 2015 Jan 1;30(1):8–16.
87. Pollock RD, Carter S, Velloso CP, Duggal NA, Lord JM, Lazarus NR, et al. An investigation into the relationship between age and physiological function in highly active older adults. *J Physiol.* 2015 février;593(3):657–80.
88. Baxter-Jones A, Goldstein H, Helms P. The development of aerobic power in young athletes. *J Appl Physiol.* 1993 Sep 1;75(3):1160–7.
89. Praagh EV. *Physiologie du sport: Enfant et adolescent.* De Boeck Supérieur; 2007. 292 p.
90. Fitzgerald MD, Tanaka H, Tran ZV, Seals DR. Age-related declines in maximal aerobic capacity in regularly exercising vs. sedentary women: a meta-analysis. *J Appl Physiol.* 1997 Jul 1;83(1):160–5.
91. Lexell J, Sjöström M, Nordlund A-S, Taylor CC. Growth and development of human muscle: A quantitative morphological study of whole vastus lateralis from childhood to adult age. *Muscle Nerve.* 1992 Mar 1;15(3):404–9.
92. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition.* 2012 mai;28(5):495–503.
93. Doherty TJ. Invited Review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003 Oct 1;95(4):1717–27.
94. Praagh EV, Doré E. Short-Term Muscle Power During Growth and Maturation. *Sports Med.* 2012 Oct 23;32(11):701–28.

95. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol*. 2000 Apr 1;88(4):1321–6.
96. Mann CJ, Perdiguero E, Kharraz Y, Aguilar S, Pessina P, Serrano AL, et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skelet Muscle*. 2011;1:21.
97. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci*. 1988 avril;84(2–3):275–94.
98. Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports*. 1995 juin;5(3):129–42.
99. Giresi PG, Stevenson EJ, Theilhaber J, Koncarevic A, Parkington J, Fielding RA, et al. Identification of a molecular signature of sarcopenia. *Physiol Genomics*. 2005 Apr 14;21(2):253–63.
100. Dela F, Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem*. 2006 Nov 27;42:75–88.
101. Santanasto AJ, Glynn NW, Jubrias SA, Conley KE, Boudreau RM, Amati F, et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Function and Fatigability in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Nov 1;70(11):1379–85.
102. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *The Lancet*. 1989 Mar 25;333(8639):637–9.
103. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Apr 12;102(15):5618–23.
104. Chabi B, Ljubcic V, Menzies KJ, Huang JH, Saleem A, Hood DA. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*. 2008 février;7(1):2–12.
105. Bratic A, Larsson N-G. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):951–7.
106. Barberi L, Scicchitano BM, Rossi MD, Bigot A, Duguez S, Wielgosik A, et al. Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue niche. *Biogerontology*. 2013 May 12;14(3):273–92.
107. Su J, Ekman C, Oskolkov N, Lahti L, Ström K, Brazma A, et al. A novel atlas of gene expression in human skeletal muscle reveals molecular changes associated with aging. *Skelet Muscle*. 2015;5:35.
108. Welle S, Thornton C, Jozefowicz R, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old men. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1993 May 1;264(5):E693–8.
109. Baraibar MA, Gueugneau M, Duguez S, Butler-Browne G, Bechet D, Friguet B. Expression and modification proteomics during skeletal muscle ageing. *Biogerontology*. 2013 Apr 28;14(3):339–52.
110. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr 1;31(2):285–93.

111. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Oct;57(10):778–83.
112. Heikkinen E. A life course approach: research orientations and future challenges. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2010 Sep 11;8(1):7–12.
113. Costantini D, Metcalfe NB, Monaghan P. Ecological processes in a hormetic framework. *Ecol Lett*. 2010 Nov 1;13(11):1435–47.
114. Nemoto S, Finkel T. Ageing and the mystery at Arles. *Nature*. 2004 mai;429(6988):149–52.
115. Frederiksen H, Hjelmberg J, Mortensen J, Mcgue M, Vaupel JW, Christensen K. Age Trajectories of Grip Strength: Cross-Sectional and Longitudinal Data Among 8,342 Danes Aged 46 to 102. *Ann Epidemiol*. 2006 juillet;16(7):554–62.
116. Aguilaniu B, Maitre J, Glénet S, Gegout-Petit A, Guénard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J*. 2008 May 1;31(5):1091–7.
117. Germine LT, Duchaine B, Nakayama K. Where cognitive development and aging meet: Face learning ability peaks after age 30. *Cognition*. 2011 février;118(2):201–10.
118. Schoenberg JB, Beck GJ, Bouhuys A. Growth and decay of pulmonary function in healthy blacks and whites. *Respir Physiol*. 1978 juin;33(3):367–93.
119. Allen SV, Hopkins WG. Age of Peak Competitive Performance of Elite Athletes: A Systematic Review. *Sports Med*. 2015 Jun 19;45(10):1431–41.
120. Schulz R, Curnow C. Peak Performance and Age Among Superathletes: Track and Field, Swimming, Baseball, Tennis, and Golf. *J Gerontol*. 1988 Sep 1;43(5):P113–20.
121. Bradbury JC. Peak athletic performance and ageing: Evidence from baseball. *J Sports Sci*. 2009 avril;27(6):599–610.
122. Guillaume M, Len S, Tafflet M, Quinquis L, Montalvan B, Schaal K, et al. Success and decline: top 10 tennis players follow a biphasic course. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Nov;43(11):2148–54.
123. Hill AV. The physiological basis of athletic records. *The Lancet*. 1925;206(5323):481–486.
124. Margaria R, Edwards H., Dill D. The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *Am J Physiol*. 1933;106(3):689–715.
125. Dill DB, Robinson S, Balke B, Newton JL. Work tolerance: age and altitude. *J Appl Physiol*. 1964 May 1;19(3):483–8.
126. Stones MJ, Kozma A. Adult age trends in athletic performances. *Exp Aging Res*. 1981 Sep 1;7(3):269–80.
127. Bock AV, Vancaulaert C, Dill DB, Fölling A, Hurxthal LM. Studies in muscular activity. *J Physiol*. 1928 Oct 10;66(2):136–61.
128. Dill DB. Marathoner DeMar: Physiological Studies. *J Natl Cancer Inst*. 1965 Jul 1;35(1):185–91.

129. Young BW, Starkes JL. Career-Span Analyses of Track Performance: Longitudinal Data Present a More Optimistic View of Age-Related Performance Decline. *Exp Aging Res.* 2005 Jan 1;31(1):69–90.
130. Young BW, Weir PL, Starkes JL, Medic N. Does Lifelong Training Temper Age-Related Decline in Sport Performance? Interpreting Differences Between Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Exp Aging Res.* 2007 décembre;34(1):27–48.
131. Rittweger J, Prampero PE di, Maffulli N, Narici MV. Sprint and endurance power and ageing: an analysis of master athletic world records. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Feb 22;276(1657):683–9.
132. Baker AB, Tang YQ, Turner MJ. Percentage Decline in Masters Superathlete Track and Field Performance With Aging. *Exp Aging Res.* 2003 Jan 1;29(1):47–65.
133. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone.* 2000 Mar;26(3):291–5.
134. Celie F, Faes M, Hopman M, Stalenhoef AFH, Rikkert MGMO. Running on age in a 15-km road run: minor influence of age on performance. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2010 Mar 7;7(1):43–7.
135. Stones J, Kozma A. Adult age trends in record running performances. *Exp Aging Res.* 1980 Sep 1;6(5):407–16.
136. Lehto N. Effects of age on marathon finishing time among male amateur runners in Stockholm Marathon 1979–2014. *J Sport Health Sci.* 2015
137. Knechtle B, Assadi H, Lepers R, Rosemann T, Rüst CA. Relationship between age and elite marathon race time in world single age records from 5 to 93 years. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2014;6:31.
138. Li S-C, Lindenberger U, Hommel B, Aschersleben G, Prinz W, Baltes PB. Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci.* 2004 Mar;15(3):155–63.
139. Le Bourg É, Minois N. A mild stress, hypergravity exposure, postpones behavioral aging in *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol.* 1999 avril;34(2):157–72.
140. Ingram DK. Age-related decline in physical activity: generalization to nonhumans. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Sep;32(9):1623–9.
141. Herndon LA, Schmeissner PJ, Dudaronek JM, Brown PA, Listner KM, Sakano Y, et al. Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature.* 2002 Oct 24;419(6909):808–14.
142. Huang C, Xiong C, Kornfeld K. Measurements of age-related changes of physiological processes that predict lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 May 25;101(21):8084–9.
143. Bronikowski AM, Morgan TJ, Garland T, Carter PA. The evolution of aging and age-related physical decline in mice selectively bred for high voluntary exercise. *Evolution.* 2006 juillet;60(7):1494–508.
144. Collins JJ, Huang C, Hughes S, Kornfeld K. The measurement and analysis of age-related changes in *Caenorhabditis elegans*. *WormBook Online Rev C Elegans Biol.* 2008;1–21.

145. Hindle AG, Horning M, Mellish J-AE, Lawler JM. Diving into old age: muscular senescence in a large-bodied, long-lived mammal, the Weddell seal (*Leptonychotes weddellii*). *J Exp Biol*. 2009 Mar 15;212(6):790–6.
146. Hindle AG, Lawler JM, Campbell KL, Horning M. Muscle senescence in short-lived wild mammals, the soricine shrews *Blarina brevicauda* and *Sorex palustris*. *J Exp Zool Part Ecol Genet Physiol*. 2009 juin;311A(5):358–67.
147. Chazeau C, Marchal J, Hackert R, Perret M, Herrel A. Proximate determinants of bite force capacity in the mouse lemur. *J Zool*. 2013 mai;290(1):42–8.
148. Chiu C-S, Weber H, Adamski S, Rauch A, Gentile MA, Alves SE, et al. Non-invasive muscle contraction assay to study rodent models of sarcopenia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:246.
149. Romanick M, Thompson LV, Brown-Borg HM. Murine models of atrophy, cachexia, and sarcopenia in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2013 Sep;1832(9):1410–20.
150. Gilbert MJH, Zerulla TC, Tierney KB. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model for the study of aging and exercise: Physical ability and trainability decrease with age. *Exp Gerontol*. 2014 février;50:106–13.
151. Täubert H, Agena D, Simianer H. Genetic analysis of racing performance in Irish greyhounds. *J Anim Breed Genet*. 2007 juin;124(3):117–23.
152. Gramm M, Marksteiner R. The Effect of Age on Thoroughbred Racing Performance. *J Equine Sci*. 2010;21(4):73–8.
153. Takahashi T. The effect of age on the racing speed of Thoroughbred racehorses. *J Equine Sci*. 2015;26(2):43–8.
154. Kim SK. Common aging pathways in worms, flies, mice and humans. *J Exp Biol*. 2007 May 1;210(9):1607–12.
155. Warner DA, Miller DAW, Bronikowski AM, Janzen FJ. Decades of field data reveal that turtles senesce in the wild. *Proc Natl Acad Sci*. 2016 Jun 7;113(23):6502–7.
156. Snow DH. The horse and dog, elite athletes—why and how? *Proc Nutr Soc*. 1985 juillet;44(2):267–272.
157. Driscoll CA, Macdonald DW, O'Brien SJ. From wild animals to domestic pets, an evolutionary view of domestication. *Proc Natl Acad Sci*. 2009 Jun 16;106(Supplement 1):9971–8.
158. Poole DC, Erickson HH. Highly Athletic Terrestrial Mammals: Horses and Dogs. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. 2011
159. Entin P. Do racehorses and Greyhound dogs exhibit a gender difference in running speed? *Equine Comp Exerc Physiol*. 2007 Nov;4(3–4):135–140.
160. Denny MW. Limits to running speed in dogs, horses and humans. *J Exp Biol*. 2008 Dec 15;211(24):3836–49.
161. Desgorces F-D, Berthelot G, Charmantier A, Tafflet M, Schaal K, Jarne P, et al. Similar slow down in running speed progression in species under human pressure. *J Evol Biol*. 2012 Sep 1;25(9):1792–9.

162. Berthelot G, Sedeaud A, Marck A, Antero-Jacquemin J, Schipman J, Saulière G, et al. Has Athletic Performance Reached its Peak? *Sports Med.* 2015 Jun 21;45(9):1263–71.
163. Magalhães JP de, Costa J, Church GM. An Analysis of the Relationship Between Metabolism, Developmental Schedules, and Longevity Using Phylogenetic Independent Contrasts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Feb 1;62(2):149–60.
164. Marck A, Berthelot G, Foulonneau V, Marc A, Antero-Jacquemin J, Noirez P, et al. Age-Related Changes in Locomotor Performance Reveal a Similar Pattern for *Caenorhabditis elegans*, *Mus domesticus*, *Canis familiaris*, *Equus caballus*, and *Homo sapiens*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Aug 13;glw136.
165. Strbac L, Trivunovic S. Effect of paragenetic factors on race time in a small population of trotters. *Turk J Vet Anim Sci.* 2013 Dec 2;37(6):701–5.
166. Kaeberlein M, Creevy KE, Promislow DEL. The dog aging project: translational geroscience in companion animals. *Mamm Genome.* 2016 May 3;27(7–8):279–88.
167. Kuzawa CW, Chugani HT, Grossman LI, Lipovich L, Muzik O, Hof PR, et al. Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proc Natl Acad Sci.* 2014 Sep 9;111(36):13010–5.
168. Walker R, Hill K, Burger O, Hurtado AM. Life in the slow lane revisited: Ontogenetic separation between Chimpanzees and humans. *Am J Phys Anthropol.* 2006 avril;129(4):577–83.
169. Kramer KL, Ellison PT. Pooled energy budgets: Resituating human energy -allocation trade-offs. *Evol Anthropol Issues News Rev.* 2010 juillet;19(4):136–47.
170. Betros CL, McKeever KH, Kearns CF, Malinowski K. Effects of ageing and training on maximal heart rate and VO<sub>2</sub>max. *Equine Vet J Suppl.* 2002 Sep;(34):100–5.
171. McKeever KH, Eaton TL, Geiser S, Kearns CF, Lehnhard RA. Age related decreases in thermoregulation and cardiovascular function in horses. *Equine Vet J Suppl.* 2010 Nov;(38):220–7.
172. Mochizuki M, Minowa F, Ishimoto C, Gin A, Ishioka K, Okubo K. The Effect of Aging on Biochemical Markers in Equine Serum. *J Equine Vet Sci.* 2016 juillet;42:1–6.
173. Miller BF, Drake JC, Peelor FF, Biela LM, Geor R, Hinchcliff K, et al. Participation in a 1,000-mile race increases the oxidation of carbohydrate in Alaskan sled dogs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2015 Jun 15;118(12):1502–9.
174. Burr JR, Reinhart GA, Swenson RA, Swaim SE, Vaughn DM, Bradley DM. Serum biochemical values in sled dogs before and after competing in long-distance races. *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Jul 15;211(2):175–9.
175. Holloszy JO, Cartee GD. What Insights Into Age-Related Changes in Skeletal Muscle Are Provided by Animal Models? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 Nov 1;50A(Special Issue):137–41.
176. Kim J, Hinchcliff KW, Yamaguchi M, Beard LA, Markert CD, Devor ST. Age-related changes in metabolic properties of equine skeletal muscle associated with muscle plasticity. *Vet J.* 2005 mai;169(3):397–403.
177. Hutchinson D, Sutherland-Smith J, Watson AL, Freeman LM. Assessment of methods of evaluating sarcopenia in old dogs. *Am J Vet Res.* 2012 Oct 29;73(11):1794–800.

178. Hodgson DR, McGowan CM, McKeever K. *The Athletic Horse: Principles and Practice of Equine Sports Medicine*. Elsevier Health Sciences. 2013.
179. Tissenbaum HA, Guarente L. Model Organisms as a Guide to Mammalian Aging. *Dev Cell*. 2002 Jan;2(1):9–19.
180. Vanhooren V, Libert C. The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities. *Ageing Res Rev*. 2013 Jan;12(1):8–21.
181. Corsi AK, Wightman B, Chalfie M. A Transparent Window into Biology: A Primer on *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 2015 Jun 1;200(2):387–407.
182. Byerly L, Cassada RC, Russell RL. The life cycle of the nematode *Caenorhabditis elegans*: I. Wild-type growth and reproduction. *Dev Biol*. 1976 juillet;51(1):23–33.
183. Klass MR. Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: Major biological and environmental factors influencing life span. *Mech Ageing Dev*. 1977;6:413–29.
184. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993 Dec 2;366(6454):461–4.
185. Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010 Mar 25;464(7288):504–12.
186. Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*. 2005 Feb 25;120(4):449–60.
187. Laurent G, Solari F, Mateescu B, Karaca M, Castel J, Bourachot B, et al. Oxidative Stress Contributes to Aging by Enhancing Pancreatic Angiogenesis and Insulin Signaling. *Cell Metab*. 2008 février;7(2):113–24.
188. Mouchiroud L, Molin L, Dallièrè N, Solari F. Life span extension by resveratrol, rapamycin, and metformin: The promise of dietary restriction mimetics for an healthy aging. *BioFactors*. 2010 Sep 1;36(5):377–82.
189. Le Bourg É. Predicting whether dietary restriction would increase longevity in species not tested so far. *Ageing Res Rev*. 2010 juillet;9(3):289–97.
190. Le Bourg E. Evolutionary theories of aging can explain why we age. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014;39:8–23.
191. Hasty P, Vijg J. Accelerating aging by mouse reverse genetics: a rational approach to understanding longevity. *Aging Cell*. 2004 avril;3(2):55–65.
192. Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, Leinwand LA. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol*. 2001 May 1;90(5):1900–8.
193. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans. *Science*. 2010 Apr 16;328(5976):321–6.
194. Morgan TJ, Garland T, Carter PA. Ontogenies in Mice Selected for High Voluntary Wheel-Running Activity. I. Mean Ontogenies. *Evolution*. 2003 Mar 1;57(3):646–57.
195. Swallow JG, Carter PA, Jr TG. Artificial Selection for Increased Wheel-Running Behavior in House Mice. *Behav Genet*. 1998 May;28(3):227–37.

196. Bolanowski MA, Russell RL, Jacobson LA. Quantitative measures of aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. I. Population and longitudinal studies of two behavioral parameters. *Mech Ageing Dev.* 1981 Mar;15(3):279–95.
197. Simonetta SH, Migliori ML, Romanowski A, Golombek DA. Timing of Locomotor Activity Circadian Rhythms in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE.* 2009 Oct 27;4(10):e7571.
198. Beets MW, Bornstein D, Beighle A, Cardinal BJ, Morgan CF. Pedometer-Measured Physical Activity Patterns of Youth: A 13-Country Review. *Am J Prev Med.* 2010 février;38(2):208–16.
199. Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, Bell RC, Croteau KA, De Bourdeaudhuij I, et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:80.
200. Friedman WA, Garland Jr. T, Dohm MR. Individual variation in locomotor behavior and maximal oxygen consumption in mice. *Physiol Behav.* 1992 juillet;52(1):97–104.
201. Schefer V, Talan MI. Oxygen consumption in adult and aged C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Exp Gerontol.* 1996 mai;31(3):387–92.
202. Lerman I, Harrison BC, Freeman K, Hewett TE, Allen DL, Robbins J, et al. Genetic variability in forced and voluntary endurance exercise performance in seven inbred mouse strains. *J Appl Physiol.* 2002 Jun 1;92(6):2245–55.
203. Chappell MA, Rezende EL, Hammond KA. Age and aerobic performance in deer mice. *J Exp Biol.* 2003 Apr 1;206(7):1221–31.
204. Regan JC, Partridge L. Gender and longevity: Why do men die earlier than women? Comparative and experimental evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 août;27(4):467–79.
205. Austad SN. Why women live longer than men: Sex differences in longevity. *Gend Med.* 2006 juin;3(2):79–92.
206. Asanuma H, Kakishima S, Ito H, Kobayashi K, Hasegawa E, Asami T, et al. Evolutionary optimality in sex differences of longevity and athletic performances. *Sci Rep.* 2014;4:5425.
207. Damme RV, Entin P, Vanhooydonck B, Herrel A. Causes of sexual dimorphism in performance traits: a comparative approach. *Evol Ecol Res.* 2008;10(2):229–50.
208. Thibault V, Guillaume M, Berthelot G, Helou NE, Schaal K, Quinquis L, et al. Women and Men in Sport Performance: The Gender Gap has not Evolved since 1983. *J Sports Sci Med.* 2010;9(2):214–23.
209. Clark R, Peck BM. Examining the Gender Gap in Life Expectancy: A Cross-National Analysis, 1980–2005. *Soc Sci Q.* 2012 Sep 1;93(3):820–37.
210. Pfister G. Outsiders: Muslim Women and Olympic Games – Barriers and Opportunities. *Int J Hist Sport.* 2010 Nov 1;27(16–18):2925–57.
211. Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem.* 1997 Jul 1;43(7):1262–79.
212. Hayward C. *Gender Differences at Puberty.* Cambridge University Press. 2003.
213. Ransdell LB, Vener J, Huberty J. Masters Athletes: An Analysis of Running, Swimming and Cycling Performance by Age and Gender. *J Exerc Sci Fit.* 2009 Jan 1;7(2):S61–73.

214. Lepers R, Maffiuletti NA. Age and gender interactions in ultraendurance performance: insight from the triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jan;43(1):134–9.
215. Reaburn P, Dascombe B. Endurance performance in masters athletes. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2008 Jan 24;5(1):31.
216. Dohm MR, Hayes JP, Garland T. Quantitative Genetics of Sprint Running Speed and Swimming Endurance in Laboratory House Mice (*Mus domesticus*). *Evolution.* 1996;50(4):1688–701.
217. Lailvaux SP, Alexander GJ, Whiting MJ. Sex- Based Differences and Similarities in Locomotor Performance, Thermal Preferences, and Escape Behaviour in the Lizard *Platysaurus intermedius wilhelmi*. *Physiol Biochem Zool Ecol Evol Approaches.* 2003;76(4):511–21.
218. Hämäläinen A, Dammhahn M, Aujard F, Kraus C. Losing grip: Senescent decline in physical strength in a small-bodied primate in captivity and in the wild. *Exp Gerontol.* 2015 Jan;61:54–61.
219. Aiello LC, Key C. Energetic consequences of being a *Homo erectus* female. *Am J Hum Biol.* 2002 Sep 1;14(5):551–65.
220. Marchi D, Sparacello VS, Holt BM, Formicola V. Biomechanical approach to the reconstruction of activity patterns in Neolithic Western Liguria, Italy. *Am J Phys Anthropol.* 2006 décembre;131(4):447–55.
221. Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of *Homo*. *Nature.* 2004 Nov 18;432(7015):345–52.
222. O’Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise Like a Hunter-Gatherer: A Prescription for Organic Physical Fitness. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011 mai;53(6):471–9.
223. Noakes T, Spedding M. Olympics: Run for your life. *Nature.* 2012 Jul 19;487(7407):295–6.
224. Kenefick RW, Cheuvront SN, Sawka MN. Thermoregulatory Function During the Marathon. *Sports Med.* 2012 Nov 29;37(4–5):312–5.
225. Maughan RJ, Watson P, Shirreffs SM. Heat and Cold. *Sports Med.* 2012 Nov 29;37(4–5):396–9.
226. Buckley LB, Hurlbert AH, Jetz W. Broad-scale ecological implications of ectothermy and endothermy in changing environments. *Glob Ecol Biogeogr.* 2012 Sep 1;21(9):873–85.
227. Bennett AF. Temperature and muscle. *J Exp Biol.* 1985 Mar 1;115(1):333–44.
228. Therminarias A, Quirion A, Pellerei E. Effets de l’exposition au froid sur les variations plasmatiques du lactate et des ions induites par un exercice musculaire aérobie intense. *Sci Sports.* 1987 mai;2(1):1–8.
229. Somero GN. Thermal Physiology and Vertical Zonation of Intertidal Animals: Optima, Limits, and Costs of Living. *Integr Comp Biol.* 2002 Aug 1;42(4):780–9.
230. Guderley H. Locomotor performance and muscle metabolic capacities: impact of temperature and energetic status. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2004 Nov;139(3):371–82.
231. Bergmann P, Irschick DJ. Effects of temperature on maximum acceleration, deceleration and power output during vertical running in geckos. *J Exp Biol.* 2006 Apr 15;209(8):1404–12.

232. Grigaltchik VS, Ward AJW, Seebacher F. Thermal acclimation of interactions: differential responses to temperature change alter predator–prey relationship. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Oct 7;279(1744):4058–64.
233. Galloway SD, Maughan RJ. Effects of ambient temperature on the capacity to perform prolonged cycle exercise in man. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 Sep;29(9):1240–9.
234. El Helou N, Tafflet M, Berthelot G, Tolaini J, Marc A, Guillaume M, et al. Impact of Environmental Parameters on Marathon Running Performance. *PLoS ONE*. 2012 mai;7(5):e37407.
235. MacMillan K, Mahdavian D, Matuszewski D. Effect of Temperature on *Caenorhabditis elegans* Locomotion. *The Expedition*. 2012 Oct 12;1(0).
236. Haïda A, Dor F, Guillaume M, Quinquis L, Marc A, Marquet L-A, et al. Environment and Scheduling Effects on Sprint and Middle Distance Running Performances. *PLoS ONE*. 2013 Nov 20;8(11):e79548.
237. McKechnie AE, Wolf BO. Climate change increases the likelihood of catastrophic avian mortality events during extreme heat waves. *Biol Lett*. 2010 Apr 23;6(2):253–6.
238. Besancenot J-P. La mortalité selon le contexte thermique. In : *Réalité présente et scénarios pour le XXIème siècle. Le cas de la France*. GICC. 2003;1–54.
239. Zhang B, Xiao R, Ronan EA, He Y, Hsu A-L, Liu J, et al. Environmental Temperature Differentially Modulates *C. elegans* Longevity through a Thermosensitive TRP Channel. *Cell Rep*. 2015 juin;11(9):1414–24.
240. Stroustrup N, Anthony WE, Nash ZM, Gowda V, Gomez A, López-Moyado IF, et al. The temporal scaling of *Caenorhabditis elegans* ageing. *Nature*. 2016 Feb 4;530(7588):103-7.
241. Vihma T. Effects of weather on the performance of marathon runners. *Int J Biometeorol*. 2009 Nov 25;54(3):297–306.
242. Chevront SN, Haymes DEM. Thermoregulation and Marathon Running. *Sports Med*. 2012 Nov 13;31(10):743–62.
243. Ely MR, Chevront SN, Montain SJ. Neither cloud cover nor low solar loads are associated with fast marathon performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Nov;39(11):2029–35.
244. Suping Z, Guanglin M, Yanwen W, Ji L. Study of the relationships between weather conditions and the marathon race, and of meteorotropic effects on distance runners. *Int J Biometeorol*. 1992 Jun;36(2):63–8.
245. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and Mortality in 11 Cities of the Eastern United States. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan 1;155(1):80–7.
246. Kunst AE, Looman CWN, Mackenbach JP. Outdoor Air Temperature and Mortality in the Netherlands: A Time-Series Analysis. *Am J Epidemiol*. 1993 Feb 1;137(3):331–41.
247. Laaidi M, Laaidi K, Besancenot J-P. Temperature-related mortality in France, a comparison between regions with different climates from the perspective of global warming. *Int J Biometeorol*. 2006 Jul 18;51(2):145–53.
248. Roberts WO. Determining a ‘do not start’ temperature for a marathon on the basis of adverse outcomes. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Feb;42(2):226–32.

249. González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J Physiol*. 2008 Jan 1;586(1):45–53.
250. Frank SM, Raja SN, Bulcao C, Goldstein DS. Age-related thermoregulatory differences during core cooling in humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Jul 1;279(1):R349–54.
251. Xiao R, Zhang B, Dong Y, Gong J, Xu T, Liu J, et al. A Genetic Program Promotes *C. elegans* Longevity at Cold Temperatures via a Thermosensitive TRP Channel. *Cell*. 2013 février;152(4):806–17.
252. Stiernagle T. Maintenance of *C. elegans*. *WormBook Online Rev C Elegans Biol*. 2006;1–11.
253. Parida L, Neogi S, Padmanabhan V. Effect of Temperature Pre-Exposure on the Locomotion and Chemotaxis of *C. elegans*. *PLoS ONE*. 2014 Oct 31;9(10):e111342.
254. Garrity PA, Goodman MB, Samuel AD, Sengupta P. Running hot and cold: behavioral strategies, neural circuits, and the molecular machinery for thermotaxis in *C. elegans* and *Drosophila*. *Genes Dev*. 2010 Nov 1;24(21):2365–82.
255. Kimata T, Sasakura H, Ohnishi N, Nishio N, Mori I. Thermotaxis of *C. elegans* as a model for temperature perception, neural information processing and neural plasticity. *Worm*. 2012 Jan 1;1(1):31–41.
256. Hedgecock EM, Russell RL. Normal and mutant thermotaxis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci*. 1975 Oct 1;72(10):4061–5.
257. Manière X, Krisko A, Pellay FX, Di Meglio J-M, Hersen P, Matic I. High transcript levels of heat-shock genes are associated with shorter lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*. 2014 décembre;60:12–7.
258. Lee S-J, Kenyon C. Regulation of the Longevity Response to Temperature by Thermosensory Neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol*. 2009 mai;19(9):715–22.
259. West GB, Brown JH. The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization. *J Exp Biol*. 2005 May 1;208(9):1575–92.
260. Magalhães JP de, Wuttke D, Wood SH, Plank M, Vora C. Genome-Environment Interactions That Modulate Aging: Powerful Targets for Drug Discovery. *Pharmacol Rev*. 2012 Jan 1;64(1):88–101.
261. Steffen W, Crutzen PJ, McNeill JR. The Anthropocene: Are Humans Now Overwhelming the Great Forces of Nature. *Ambio J Hum Environ*. 2007 décembre;36(8):614–21.
262. Steffen W, Persson Å, Deutsch L, Zalasiewicz J, Williams M, Richardson K, et al. The Anthropocene: From Global Change to Planetary Stewardship. *Ambio*. 2011 Nov;40(7):739–61.
263. McMichael A. Population health in the Anthropocene: Gains, losses and emerging trends. *Anthr Rev*. 2014 Jan 21;2053019613514035.
264. Speed CA, Ingham SA. Research in high-performance sports medicine: from the bench, to the bedside...to the podium. *Br J Sports Med*. 2010 Sep 24;bjsports75408.
265. Berthelot G, Thibault V, Tafflet M, Escolano S, El Helou N, Jouven X, et al. The Citius End: World Records Progression Announces the Completion of a Brief Ultra-Physiological Quest. *PLoS ONE*. 2008 février;3(2):e1552.

266. Norton K, Olds T. Morphological Evolution of Athletes Over the 20th Century. *Sports Med.* 2012 Nov 2;31(11):763–83.
267. Blest DC. Lower Bounds for Athletic Performance. *J R Stat Soc Ser Stat.* 1996;45(2):243–53.
268. Fogel RW. Technophysio evolution and the measurement of economic growth. *J Evol Econ.* 2004 Jun;14(2):217–21.
269. Neptune RR, McGowan CP, Fiandt JM. The influence of muscle physiology and advanced technology on sports performance. *Annu Rev Biomed Eng.* 2009;11:81–107.
270. Balmer N, Pleasence P, Nevill A. Evolution and revolution: Gauging the impact of technological and technical innovation on Olympic performance. *J Sports Sci.* 2012 juillet;30(11):1075–83.
271. Nevill AM, Whyte G. Are there limits to running world records? *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Oct;37(10):1785–8.
272. Nevill AM, Whyte GP, Holder RL, Peyrebrune M. Are there limits to swimming world records? *Int J Sports Med.* 2007 Dec;28(12):1012–7.
273. Eassom S. Critical reflections on Olympic ideology. *Ont Cent Olymp Stud.* 1994;120–123.
274. Berthelot G, Len S, Hellard P, Tafflet M, El Helou N, Escolano S, et al. Technology & swimming: 3 steps beyond physiology. *Mater Today.* 2010 Nov;13(11):46–51.
275. Guillaume M, Helou NE, Nassif H, Berthelot G, Len S, Thibault V, et al. Success in Developing Regions: World Records Evolution through a Geopolitical Prism. *PLoS ONE.* 2009 Oct 28;4(10):e7573.
276. Olson LT. *Masters Track and Field: A History.* McFarland. 2000.
277. Scheerder J, Vanreusel B, Taks M. Stratification Patterns of Active Sport Involvement Among Adults Social Change and Persistence. *Int Rev Sociol Sport.* 2005 Jun 1;40(2):139–62.
278. Medic N, Starkes JL, Young BW. Examining relative age effects on performance achievement and participation rates in Masters athletes. *J Sports Sci.* 2007 Oct 1;25(12):1377–84.
279. Akkari A, Machin D, Tanaka H. Greater progression of athletic performance in older Masters athletes. *Age Ageing.* 2015 Mar 8;afv023.
280. Knechtle B, Nikolaidis PT, König S, Rosemann T, Rüst CA. Performance trends in master freestyle swimmers aged 25–89 years at the FINA World Championships from 1986 to 2014. *Age.* 2016 Jan 30;38(1):18.
281. Elmenshawy AR, Machin DR, Tanaka H. A rise in peak performance age in female athletes. *Age.* 2015 May 29;37(3):57.
282. Antero-Jacquemin J da S, Berthelot G, Marck A, Noirez P, Latouche A, Toussaint J-F. Learning From Leaders: Life-span Trends in Olympians and Supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Aug 20;glu130.
283. Sedeaud A, Marc A, Schipman J, Schaal K, Danial M, Guillaume M, et al. Secular trend: morphology and performance. *J Sports Sci.* 2014 juillet;32(12):1146–54.

284. Berthelot G, Tafflet M, Helou NE, Len S, Escolano S, Guillaume M, et al. Athlete Atypicity on the Edge of Human Achievement: Performances Stagnate after the Last Peak, in 1988. *PLoS ONE*. 2010 Jan 20;5(1):e8800.
285. Spedding M, Spedding C. Drugs in sport: a scientist–athlete’s perspective: from ambition to neurochemistry. *Br J Pharmacol*. 2008 juin;154(3):496–501.
286. Vaeyens R, Güllich A, Warr CR, Philippaerts R. Talent identification and promotion programmes of Olympic athletes. *J Sports Sci*. 2009 Nov 1;27(13):1367–80.
287. Lara B, Salinero JJ, Coso JD. The relationship between age and running time in elite marathoners is U-shaped. *Age*. 2014 Jan 10;36(2):1003–8.
288. Tanaka H, Desouza CA, Jones PP, Stevenson ET, Davy KP, Seals DR. Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in physically active vs. sedentary healthy women. *J Appl Physiol*. 1997 Dec 1;83(6):1947–53.
289. Wiswell RA, Jaque SV, Marcell TJ, Hawkins SA, Tarpenning KM, Constantino N, et al. Maximal aerobic power, lactate threshold, and running performance in master athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Jun;32(6):1165–70.
290. Poehlman ET, Berke EM, Joseph JR, Gardner AW, Katzman-Rooks SM, Goran MI. Influence of aerobic capacity, body composition, and thyroid hormones on the age-related decline in resting metabolic rate. *Metabolism*. 1992 août;41(8):915–21.
291. Armstrong N, Welsman JR. Assessment and Interpretation of Aerobic Fitness in Children and Adolescents. *Exercise Sport Sci Rev*. 1994;22(1):435–76.
292. Addison O, Steinbrenner G, Goldberg AP, Katzell LI. Aging, Fitness, and Marathon Times in a 91 Year-old Man Who Competed in 627 Marathons. *Br J Med Med Res*. 2015;8(12):1074–9.
293. Bongard V, McDermott AY, Dallal GE, Schaefer EJ. Effects of age and gender on physical performance. *Age*. 2007 Sep;29(2–3):77–85.
294. Le Bourg E, Moreau M. Individual late-life fecundity plateaus do exist in *Drosophila melanogaster* and are very common at old age. *Exp Gerontol*. 2014 juillet;55:102–6.
295. Vance JT, Williams JB, Elekonich MM, Roberts SP. The effects of age and behavioral development on honey bee (*Apis mellifera*) flight performance. *J Exp Biol*. 2009 Aug 15;212(16):2604–11.
296. Schumacher P, Weyeneth A, Weber DC, Dorn S. Long flights in *Cydia pomonella* L. (Lepidoptera: Tortricidae) measured by a flight mill: influence of sex, mated status and age. *Physiol Entomol*. 1997 juin;22(2):149–60.
297. MacNulty DR, Smith DW, Vucetich JA, Mech LD, Stahler DR, Packer C. Predatory senescence in ageing wolves. *Ecol Lett*. 2009 décembre;12(12):1347–56.
298. Wallis LJ, Range F, Müller CA, Serisier S, Huber L, Zsó V. Lifespan development of attentiveness in domestic dogs: drawing parallels with humans. *Front Psychol*. 2014 Feb 7;5.
299. Herndon JG, Moss MB, Rosene DL, Killiany RJ. Patterns of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Behav Brain Res*. 1997 août;87(1):25–34.
300. Boehm A-M, Rosenstiel P, Bosch TCG. Stem cells and aging from a quasi-immortal point of view. *BioEssays*. 2013 Nov 1;35(11):994–1003.

301. Wullschleger SD, Oosterhuis DM. Photosynthesis of individual field-grown cotton leaves during ontogeny. *Photosynth Res.* 1990 Feb;23(2):163–70.
302. Bond BJ. Age-related changes in photosynthesis of woody plants. *Trends Plant Sci.* 2000 août;5(8):349–53.
303. Schippers JHM, Schmidt R, Wagstaff C, Jing H-C. Living to Die and Dying to Live: The Survival Strategy behind Leaf Senescence. *Plant Physiol.* 2015 Oct 1;169(2):914–30.
304. Hayward AD, Moorad J, Regan CE, Berenos C, Pilkington JG, Pemberton JM, et al. Asynchrony of senescence among phenotypic traits in a wild mammal population. *Exp Gerontol.* 2015 Nov;71:56–68.
305. Kays R, Crofoot MC, Jetz W, Wikelski M. Terrestrial animal tracking as an eye on life and planet. *Science.* 2015;348(6240):aaa2478.
306. Kierkegaard S. *Œuvres Complètes.* L'Orante. 1966-1984.
307. Klein E. *Les tactiques de Chronos.* Flammarion. 2009.
308. Klein E. *Le facteur temps ne sonne jamais deux fois.* Flammarion. 2010.
309. Fincher D. L'étrange histoire de Benjamin Button (film). 2008.
310. Lapasset L, Milhavet O, Prieur A, Besnard E, Babled A, Ait-Hamou N, et al. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. *Genes Dev.* 2011 Nov 1;25(21):2248–53.
311. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014 mai;509(7501):439–46.
312. Roux AE, Langhans K, Huynh W, Kenyon C. Reversible Age-Related Phenotypes Induced during Larval Quiescence in *C. elegans*. *Cell Metab.* 2016 juin;23(6):1113–26.
313. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013 Jan 24;368(4):341–50.
314. Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, Helou NE, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947–2012). *Eur Heart J.* 2013 Aug 28;eht347.
315. DiPietro L. Physical Activity in Aging Changes in Patterns and Their Relationship to Health and Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Oct 1;56(suppl 2):13–22.
316. Suominen H, Heikkinen E, Liesen H, Michel D, Hollmann W. Effects of 8 weeks' endurance training on skeletal muscle metabolism in 56–70-year-old sedentary men. *Eur J Appl Physiol.* 1977;37(3):173–80.
317. Larsson L. Physical training effects on muscle morphology in sedentary males at different ages. *Med Sci Sports Exerc.* 1981 1982;14(3):203–6.
318. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2008 Jul 1;295(1):R236–42.

319. Whyte LJ, Gill JMR, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism*. 2010 Oct;59(10):1421–8.
320. Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Shibata S, et al. Cardiovascular Effects of 1 Year of Progressive and Vigorous Exercise Training in Previously Sedentary Individuals Older Than 65 Years of Age: Clinical Perspective. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18):1797–805.
321. Campisi J. Replicative Senescence: An Old Lives' Tale? *Cell*. 1996 février;84(4):497–500.
322. Holstege H, Pfeiffer W, Sie D, Hulsman M, Nicholas TJ, Lee CC, et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res*. 2014 May 1;24(5):733–42.
323. Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev*. 1997 Dec 15;11(24):3286–305.
324. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Universal Mechanisms of Animal Development*. Garland Science. 2002.
325. Barbieri M, Bonafè M, Franceschi C, Paolisso G. Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2003 Nov 1;285(5):E1064–71.
326. Laplante M, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth Control and Disease. *Cell*. 2012 avril;149(2):274–93.
327. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011 Jan;12(1):21–35.
328. Le Bourg E. The somatotrophic axis may not modulate ageing and longevity in humans. *Biogerontology*. 2015 Dec 28;17(2):421–9.
329. Schrödinger E. *what is life?*. Cambridge University Press. 1944
330. Nummela A, Keränen T, Mikkelsen LO. Factors related to top running speed and economy. *Int J Sports Med*. 2007 Aug;28(8):655–61.
331. Weyand PG, Sandell RF, Prime DNL, Bundle MW. The biological limits to running speed are imposed from the ground up. *J Appl Physiol*. 2010 Apr 1;108(4):950–61.
332. Miller RH, Umberger BR, Caldwell GE. Limitations to maximum sprinting speed imposed by muscle mechanical properties. *J Biomech*. 2012 avril;45(6):1092–7.
333. Haugen T, Tønnessen E, Seiler S. 9.58 and 10.49: nearing the citius end for 100 m? *Int J Sports Physiol Perform*. 2015 Mar;10(2):269–72.
334. *Change IP on C. Climate Change 2014 – Impacts, Adaptation and Vulnerability: Regional Aspects*. Cambridge University Press. 2014.
335. (NCD-RisC) NRFC. A century of trends in adult human height. *eLife*. 2016 Jul 26;5:e13410.
336. Conca K, Dabelko G. *Green Planet Blues: Critical Perspectives on Global Environmental Politics*. Westview Press. 2014.

337. Meadows D, Randers J, Meadows D. *Limits to Growth: The 30-Year Update*. Chelsea Green Publishing. 2004. 3
338. Meadows DH, Meadows DL, Randers J, Behrens WW. *The limits to growth*. Vol. 102. New York. 1972.
339. Berthelot G, Marck A, Foulonneau V, Antero-Jacquemin J, Noirez P, Bronikowski AM, et al. The Age-Performance Relationship: 2786 Board #309 June 3, 9: 30 AM - 11: 00 AM. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 May;48(5 Suppl 1):784.
340. Rezai P, Siddiqui A, Selvaganapathy PR, Gupta BP. Electrotaxis of *Caenorhabditis elegans* in a microfluidic environment. *Lab Chip*. 2010 Jan 21;10(2):220–6.
341. Liu D, Gupta B, Selvaganapathy PR. An automated microfluidic system for screening *Caenorhabditis elegans* behaviors using electrotaxis. *Biomicrofluidics*. 2016 Jan 1;10(1):14117.
342. Sukul NC, Croll NA. Influence of Potential Difference and Current on the Electrotaxis of *Caenorhabditis elegans*. *J Nematol*. 1978 Oct;10(4):314–7.
343. Gabel CV, Gabel H, Pavlichin D, Kao A, Clark DA, Samuel ADT. Neural Circuits Mediate Electrosensory Behavior in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci*. 2007 Jul 11;27(28):7586–96.
344. Manière X, Lebois F, Matic I, Ladoux B, Di Meglio J-M, Hersen P. Running Worms: *C. elegans* Self-Sorting by Electrotaxis. *PLoS ONE*. 2011 février;6(2):e16637.
345. Chuang H-S, Kuo W-J, Lee C-L, Chu I-H, Chen C-S. Exercise in an electrotactic flow chamber ameliorates age-related degeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep*. 2016 Jun 16;6:28064.

# Annexes

---

## Annexe 1 : Article publiés

**Marck A**, Berthelot G, Foulonneau V, Marc A, Antero-Jacquemin J, Noirez P, et al. Age-Related Changes in Locomotor Performance Reveal a Similar Pattern for *Caenorhabditis elegans*, *Mus domesticus*, *Canis familiaris*, *Equus caballus*, and *Homo sapiens*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Aug 13;glw136.

Berthelot G, Sedeaud A, **Marck A**, Antero-Jacquemin J, Schipman J, Saulière G, et al. Has Athletic Performance Reached its Peak? *Sports Med*. 2015 Jun 21;45(9):1263–71.

Antero-Jacquemin J, Berthelot G, **Marck A**, Noirez P, Latouche A, Toussaint J-F. Learning From Leaders: Life-span Trends in Olympians and Supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Aug 20;glu130.

Sedeaud A, Marc A, **Marck A**, Dor F, Schipman J, Dorsey M, et al. BMI, a Performance Parameter for Speed Improvement. *Plos One*. 2014 févr;9(2):e90183.

## Annexe 2 : Protocoles *C. elegans*

Ces protocoles apportent des détails sur la manière dont les résultats expérimentaux ont été obtenus pour *C. elegans*.

### Protocole 1 : Maintien en vie de *C. elegans*

**Objectif :** ce protocole permet de maintenir en vie les vers à température ambiante

#### Résumé :

- Les vers utilisés sont des N2-wild type
- Ils sont cultivés à 22°C dans une boîte de Pétri sur un substrat NGM (Nematode Growth media) à 3% d'agar avec un tapis de bactéries *E. coli* de 100µL
- Les vers sont transférés régulièrement par *chunking* ou en utilisant le worm-picker
- Les vers peuvent être conservés sur le long terme au congélateur à -80°C.

#### 1. Souches utilisées et conditions de culture

Les protocoles de cette section sont adaptés de [http://www.wormbook.org/chapters/www\\_strainmaintain/strainmaintain.html](http://www.wormbook.org/chapters/www_strainmaintain/strainmaintain.html)

**Souches :** dans toutes nos études, nous avons utilisé des *C. elegans* N2 *wild-type*. Ces souches proviennent en partie du CGC (Caenorhabditis Genetics Center at the University of Minnesota : <https://www.cbs.umn.edu/research/resources/cgc>) et les autres ont été obtenues auprès de l'équipe de Julien Dumont (Institut Jacques Monod, Paris Diderot).

**Milieu de culture :** pour élever *C. elegans* nous utilisons dans toutes nos expériences le même substrat solide NGM (Nematode Growth media, protocole détaillé plus bas). Nous ajoutons sur ce milieu un tapis de bactéries *Escherichia coli* issues de la souche OP50. Ces bactéries constituent la source de nourriture pour *C. elegans*.

**Température :** nos vers sont maintenus dans un incubateur à une température constante de 22°C. Une conservation d'une température constante lors des expériences est nécessaire. Un changement de température de quelques degrés peut avoir des effets importants sur la durée de vie et l'activité des vers. Pour certaines expériences, ils peuvent être aussi maintenus à différentes autres température grâce à un incubateur (16°C, 20°C, 25°C). Pour une conservation à long terme, les souches sont maintenues à -80°C en suivant préalablement le protocole adéquat (voir plus bas).

**Transfert des vers :** au cours des expériences, les populations sont généralement transférées tous les 2 ou 3 jours. Soit par *chunking*, c'est-à-dire par découpage d'un morceau d'agar avec plusieurs vers que l'on transfère sur une nouvelle boîte de Pétri, soit en utilisant délicatement le wormpicker (voir III. Autres techniques de base).

## 2. Préparation du substrat solide NGM et son tapis de bactéries

Le substrat est généralement préparé en grande quantité (au moins 500 mL). Pour le conserver dans des conditions optimales, il faut le maintenir au réfrigérateur à 4°C. Il pourra ensuite être réutilisé simplement en le réchauffant (par autoclave ou au four à micro-ondes).

### a. Matériel

- ✓ 3 bouteilles en verre de 100 mL et 2 bouteilles en verre de 1 L
- ✓ Tube Falcon 50 mL stérile
- ✓ Pipeteur (P1000) avec cônes, pipeteur automatique avec 1 pipette en verre de 25 mL stérile et 1 pipette en verre de 50 mL stérile.
- ✓ Sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ), chlorure de calcium ( $CaCl_2$ ), phosphate de monopotassium ( $KH_2PO_4$ ), phosphate dipotassique ( $K_2HPO_4$ ), chlorure de sodium ( $NaCl$ ), agar et peptone
- ✓ Coupelles de pesée en plastique, cuillère, balance de pesage
- ✓ Autoclave
- ✓ Bain marie à 55°C
- ✓ PSM (poste de sécurité microbiologique) ou bec Bunsen
- ✓ Boîte de Pétri (de préférence 60x15 mm)

### b. Protocoles

- **Préparer les différentes solutions mères**

#### 1. Solution 1M de $MgSO_4$ (50 mL)

- ✓ Mettre une coupelle de pesée sur la balance
- ✓ Faire le zéro de la balance
- ✓ A l'aide d'une cuillère verser sur la coupelle 6,0 g de  $MgSO_4$
- ✓ Verser le soluté dans une bouteille de 100 mL
- ✓ Ajouter de l'eau distillée jusqu'à 100 mL

#### 2. Solution 1M de $CaCl_2$ (50 mL)

- ✓ Suivre les mêmes étapes que pour 1.
- ✓ Ajouter 5,5 g de  $CaCl_2$  sur la coupelle
- ✓ Verser le soluté dans une bouteille de 100 mL
- ✓ Ajouter de l'eau distillée jusqu'à 100 mL

#### 3. Solution 1M de $KPO_4$ (500 mL)

- ✓ Même étapes que pour 1. Et 2.
- ✓ Ajouter 54,0 g de  $KH_2PO_4$  sur la coupelle et verser le soluté dans une bouteille de 1 L
- ✓ Ajouter 17,8 g de  $K_2HPO_4$  sur la coupelle et verser le soluté dans une bouteille de 1 L
- ✓ Ajouter de l'eau distillée jusqu'à 500 mL

Autoclaver ces trois solutions pour les stériliser. Pendant ce temps, débiter la préparation du substrat NGM.

4. Solution de 5 mg/mL de cholestérol/éthanol (50 mL) (**attention ne pas autoclaver !**)

- ✓ Sur une balance de précision, ajouter sur la coupelle 250 mg de Cholestérol
- ✓ Verser dans le Falcon 50 mL
- ✓ Ajouter l'éthanol jusqu'à 50 mL
- ✓ Vortexer

• **Préparation de la solution NGM à 3% d'agar**

- ✓ En utilisant une coupelle peser 1,5 g de NaCl et verser les dans une bouteille en verre de 1 L.
- ✓ De même, ajouter 15 g d'agar dans la bouteille
- ✓ Enfin, ajouter 1,25 g de peptone
- ✓ Remplir la bouteille d'eau distillée jusqu'à 500 mL

Autoclaver cette solution, puis mettre la solution 15 min dans un bain marie à 55°C.

**Note : Pour les étapes suivantes, il est nécessaire de travailler dans un environnement stérile, effectuer les sous le PSM (poste de sécurité microbiologique) ou sous flamme (bec Bunsen).**

- ✓ Ajouter 0,5 mL de solution 1M CaCl<sub>2</sub> dans la solution NGM à l'aide d'un pipeteur P1000
- ✓ Ajouter 0,5 mL de solution 1M MgSO<sub>4</sub> (Ne pas oublier de changer le cône...)
- ✓ Ajouter 0,5 mL de solution cholestérol/éthanol
- ✓ Ajouter 12,5 mL de solution 1M KPO<sub>4</sub> à l'aide d'un pipeteur automatique et d'une pipette en verre de 25 mL
- ✓ Bien mélanger

Préparer ensuite les boîtes de Pétri (une dizaine), puis verser avec le pipeteur automatique et une pipette en verre de 50 mL la solution NGM dans les boîtes de Pétri (10 mL de solution pour les boîtes de dimension 60x15 mm). Laisser sécher sous le PSM (Poste de Sécurité Microbiologique) ou sous la flamme du bec Bunsen. Les boîtes peuvent être ensuite conservées au froid (4°C) ou être utilisées pour y ajouter les tapis de bactéries.

• **Préparation de la source nutritive: bactéries *Escherichia coli* (souche OP50)**

A partir d'une souche conservée à -80°C, nous préparons une culture *over-night* qui sert de base aux sources nutritives des vers.

### a. Matériel

- ✓ 1 bouteille en verre stérilisée de 500 mL
- ✓ Coupelles de pesée en plastique, cuillère, balance de pesage
- ✓ Autoclave
- ✓ 1 tube Falcon 14 mL stérile
- ✓ Un pipeteur automatique, une pipette en verre de 10 mL, un pipeteur P200 et des cônes
- ✓ Chlorure de sodium (NaCl), tryptone et extraits de levure (*Yeast extract*)
- ✓ Souche *Escherichia coli* OP50

### b. Protocoles

#### Préparation du milieu de culture LB (*lysogeny broth*)

- ✓ 2 g de NaCl
- ✓ 2 g de Tryptone
- ✓ 1 g de *Yeast extract*
- ✓ Ajouter 200 mL d'eau distillée dans la bouteille de 500 mL
- ✓ Autoclaver la solution et laisser reposer à température ambiante

#### Préparation d'une culture *over-night*

- ✓ En environnement stérile, avec un pipeteur et une pipette en verre de 10 mL ajouter 10 mL de milieu de culture LB dans un tube Falcon 14 mL
- ✓ Sortir du congélateur à -80°C la souche d'*E. coli* OP50
- ✓ Introduire le pipeteur P200 muni d'un cône adéquat dans le cryotube, récupérer délicatement une petite portion du contenant
- ✓ Relâcher le cône dans le Falcon
- ✓ Remettre le cryotube dans le congélateur
- ✓ Mettre l'*over-night* culture dans l'incubateur-agitateur à 37°C pour au moins 8 h.

#### Ajouter le tapis de bactéries sur le substrat NGM

- ✓ Se placer dans un environnement stérile
- ✓ Récupérer la culture de bactéries et les boîtes de Petri avec le substrat NGM
- ✓ A l'aide d'un pipeteur P200 muni d'un cône prélever 100 µL d'*over-night* culture et les placer au centre de la boîte de Pétri
- ✓ Répéter l'opération pour chaque boîte
- ✓ Placer les boîtes dans un incubateur à 37°C pendant 4 à 5 h puis les sortir à température ambiante

### 3. Autres techniques de base

- Fabrication d'un wormpicker

Le wormpicker est un outil composé d'un fil de platine et d'une pipette de pasteur en verre pour attraper les vers et les transférer vers des nouvelles boîtes.

### **a. Matériel**

- ✓ Fil de platine
- ✓ Pipette pasteur en verre
- ✓ Bec Bunsen
- ✓ Pincés

### **b. Protocole**

- ✓ Couper un morceau d'environ 3 à 4 cm de platine
- ✓ Casser la pointe de la pipette pasteur (attention à ne pas se blesser !)
- ✓ Sous le bec Bunsen, à l'aide de pincés, introduire le fil de platine dans la pipette pasteur
- ✓ Laisser quelques secondes le verre fondre sur le platine

#### **• Utilisation du wormpicker**

Nettoyer le wormpicker à l'éthanol au préalable de son utilisation, nettoyer aussi la zone environnante du microscope à l'éthanol et réaliser les opérations avec des gants en latex et éventuellement un masque pour prévenir au maximum le risque de contamination lors du transfert des vers.

Sous le microscope, ouvrir la boîte des vers à transférer et délicatement avec le wormpicker récupérer les vers. Passer le wormpicker dans le tapis de bactéries permettra parfois de faciliter la capture des vers, mais au risque que ces derniers collent un peu trop et qu'ils deviennent difficiles à poser dans la nouvelle boîte.

#### **• Technique de chunking**

Le chunking est la seconde technique pour permettre le transfert des vers. Elle permet aussi de limiter le développement de contaminations. Dans un environnement stérile avec une spatule découper une portion du gel d'agar de la boîte contenant vos vers et transférer ce morceau sur la boîte fraîche.

#### **• Conservation des vers à -80°C**

Les vers peuvent être conservés longuement à -80°C.

### **a. Matériel**

- ✓ 1 bouteille de 200 mL, 2 bouteilles de 500 mL et 2 bouteilles de 1 L (les bouteilles sont à autoclaver préalablement)
- ✓ Coupelles de pesée en plastique, cuillère, balance de pesage
- ✓ Solution 1M  $K_2HPO_4$  et 1M  $KH_2PO_4$
- ✓ Chlorure de sodium (NaCl)
- ✓ Glycérol 30%
- ✓ Pipeteur P200 avec cônes, pipeteur P1000 avec cônes et pipeteur automatique avec pipette en verre stérile 50 mL
- ✓ Tubes Eppendorf 2 mL
- ✓ Cryotubes 1,8 mL
- ✓ De nombreux jeunes vers au stade L1-L2

## **b. Protocoles**

### **Préparation de la solution S Buffer**

- ✓ Dans un environnement stérile, effectuer une dilution des solutions de 1M  $K_2HPO_4$  et 1M  $KH_2PO_4$ . Respectivement prélever 25 mL de la solution 1M  $K_2HPO_4$  à l'aide d'un pipeteur P200 muni d'un cône et les mettre dans une bouteille de 1 L puis ajouter 500 mL d'eau distillée, de même prélever 25 mL de la solution 1M  $KH_2PO_4$  et verser dans la seconde bouteille de 1 L, ajouter 500 mL d'eau distillée.
- ✓ Ajouter dans une bouteille de 500 mL, 25,8 mL de 0,05M  $K_2HPO_4$  et 174,2 mL de 0,05M  $KH_2PO_4$
- ✓ Peser et verser dans la bouteille de 500 mL 1,17 g de NaCl

### **Préparation de la solution S Buffer + 30% glycérol**

- ✓ Ajouter dans une bouteille de 500 mL, 12,9 mL de 0,05M  $K_2HPO_4$  et 87,1 mL de 0,05M  $KH_2PO_4$
- ✓ Ajouter 0,58 g de NaCl
- ✓ Prélever 30 mL de Glycérol et verser les dans une bouteille de 200 mL, ajouter 70 mL d'eau distillée
- ✓ Bien mélanger et transférer la solution avec un pipeteur et une pipette 50 mL dans la bouteille de 500 mL contenant la solution de S Buffer

### **Transfert des vers dans les cryotubes**

- ✓ A l'aide d'un pipeteur P1000 muni d'un cône étaler parcimonieusement 0,6 mL de S Buffer sur le substrat NGM
- ✓ Récupérer la solution avec les vers et placer les dans un tube 2 mL, ajouter 0,6 mL de S Buffer + 30% glycérol
- ✓ Mélanger et transférer la solution dans le cryotube
- ✓ Répéter l'opération pour les différentes boîtes
- ✓ Mettre les cryotubes au congélateur à  $-80^{\circ}C$

## Protocole 2 : Mesure de l'activité et de la durée de vie d'une population de vers synchronisés

**Objectif :** ce protocole permet de mesurer l'activité des vers (nombre de mouvements) et de suivre la distribution de la survie d'une population de vers.

### Résumé :

- Les vers sont synchronisés pour suivre les performances de locomotion et la distribution de la durée de vie d'une population d'âge homogène
- Le suivi des performances de locomotion s'effectue par comptage du nombre de mouvements de corps du ver sous microscope. L'analyse des données est réalisée à l'aide du logiciel ImageJ. Les maxima et les moyennes sont ensuite calculés pour chaque âge présenté graphiquement.
- La survie des vers est mesurée par comptage chaque jour du nombre de vers vivants.

### Prérequis:

- ✓ Elaboration des milieux de culture (voir protocole I - Maintenance)
- ✓ Maintenance et transfert des vers (voir protocole I - Maintenance)

## 1. Condition de culture

Nous avons utilisé des vers N2 *wild-type* disposés sur un substrat solide NGM à 3% d'agar avec initialement un tapis de bactéries *E. coli* de la souche OP50 de 100 µL. Ces conditions de culture suivent les protocoles standards de culture (voir protocole I et [www.wormbook.org](http://www.wormbook.org)). Les vers sont maintenus à température ambiante, soit à 22°C.

## 2. Synchronisation des vers

### a. Matériel

- ✓ 1 tube Falcon 14 mL
- ✓ 2 tubes Falcon 50 mL
- ✓ 8 tubes Eppendorf 2 mL
- ✓ Pipette P1000 avec cônes
- ✓ Javel
- ✓ Eau distillée
- ✓ Vortex
- ✓ Centrifugeuse
- ✓ Agitateur à température ambiante
- ✓ 8 boîtes de Petri avec de nombreux œufs (vers entre 3 et 5 jours après éclosion à 22°C)
- ✓ 8 boîtes de Petri fraîches avec milieu NGM à 3%

## **b. Protocole**

- ✓ Chunker 3 à 4 jours à l'avance des vers sur 8 boîtes NGM « fraîches » afin d'avoir des jeunes vers qui pondent de nombreux œufs
- ✓ Mettre de la javel « fraîche » dans un tube Falcon de 14 mL et 50 mL d'eau distillée dans un tube Falcon 50 mL (le dernier tube Falcon 50 mL servira de poubelle liquide)
- ✓ À l'aide d'un pipeteur P1000 étaler parcimonieusement 1 mL d'eau distillée sur la première boîte de Pétri et récupérer ainsi l'ensemble des vers et des œufs présents sur la boîte et transférer dans un tube de 2 mL
- ✓ Faire de même pour les 7 autres boîtes.
- ✓ Ajouter dans chaque tube 2 mL 0,5 mL de javel, puis compléter les tubes avec 0,5 mL d'eau distillée
- ✓ Mettre les tubes au vortex et vortexer 5 à 6 fois 30 secondes.
- ✓ Placer ensuite les vers dans la centrifugeuse de façon équilibrée et lancer la centrifugeuse pendant 1min à 1250 RPM
- ✓ **Étape de rinçage à répéter au moins 2 fois.** Vérifier qu'un beau culot est apparu au fond du tube, puis aspirer le surnageant jusqu'à 0,1 mL pour chaque tube garder un peu de liquide au fond pour ne pas aspirer malencontreusement les œufs...). Compléter ensuite le tube avec de l'eau distillée puis retourner vortexer et centrifuger.
- ✓ Après deux rinçages, aspirer le surnageant, remettre de l'eau distillée et placer les tubes pendant au moins 8h dans un agitateur à température ambiante (22°C).
- ✓ Après 8h, sortir les tubes et laisser sédimenter les vers au fond des tubes pendant 15 minutes
- ✓ Aspirer le surnageant jusqu'à 0,2 mL, puis verser chaque fond de tube dans une boîte fraîche.
- ✓ Venir observer quelques heures après le résultat de la synchronisation

## **3. Stérilisation des vers**

### **a. Matériel**

- ✓ Balance de précision (recommandé), coupelle en plastique et spatule
- ✓ 1 tube Falcon 50 mL
- ✓ Vortexeur
- ✓ 5-FU (Fluorouracile)
- ✓ Eau distillée

### **b. Protocoles**

#### **Préparation de la solution de 5-FU**

- ✓ À l'aide d'une balance de précision, peser 65 mg de 5-FU et les verser dans le tube Falcon de 50 mL
- ✓ Ajouter de l'eau distillée jusqu'à 50 mL
- ✓ Vortexer pendant plusieurs minutes jusqu'à disparition du soluté (cela peut prendre un peu de temps...)

#### **Ajout du 5-FU dans le substrat NGM**

Lors de la confection des boîtes NGM ajouter dans la solution NGM de 500 mL 0,5 mL de cette solution de 5-FU.

**Attention mettre les boîtes de NGM supplémentées au 5-FU uniquement en présence de vers au stade L4 ou après ! Avant le 5-FU entraîne de graves problèmes de développement.**

**Astuce:** Lors d'une expérience, utiliser la même solution NGM pour les différentes étapes en la conservant au réfrigérateur.

#### 4. Mesure de l'activité

**Afin de fluidifier les expériences longitudinales et d'éviter d'endommager les vers, il est intéressant de stériliser les vers à partir du stade L4 (voir plus haut).**

**Enregistrement des images :** l'enregistrement des images est réalisé par une méthode semi-automatique à l'aide d'une caméra 6,6 Mpixels CMOS monochrome (Pixelink) couplée à un microscope (Leica MZ 16 F). Pour la majorité de nos expériences réalisées, nous avons enregistré l'activité de populations de vers issus de différents endroits de la boîte pendant une durée de **20 secondes à la vitesse de 5 fps** (vitesse maximale tolérée par la caméra). Le zoom de l'objectif est réglé à 0,71× ou 1× pour pouvoir observer le plus de vers possibles durant chaque enregistrement.

**Astuce :** les vers pouvant être en état de « quiescence », avant chaque enregistrement, tapoter la boîte pour réveiller les vers.

**Analyse des images :** les images sont analysées avec le logiciel *ImageJ* librement téléchargeable : <http://rsb.info.nih.gov/ij/download.html>

Deux méthodes peuvent être utilisées pour calculer le nombre de *body-bends*. La première consiste à utiliser une méthode de tracking automatique, très utile pour suivre la trajectoire d'un ver unique ou pour une petite population. Elle présente néanmoins des limites pour suivre des trajectoires multiples qui se croisent. De plus, elle ne permet pas toujours d'établir correctement un nombre de *body-bends* quand les mouvements des vers ne sont très fluides, ou dans les premiers âges quand le nombre de mouvements est conséquent par seconde (en raison de la limite de fps). Cette méthode est appliquée à l'aide du plugin *wrmtrck* d'*ImageJ*. Le plugin et un bon tutoriel pour démarrer avec cette méthode sont accessibles au lien suivant : <http://www.phage.dk/plugins/wrmtrck.html>

La seconde méthode est une méthode manuelle utilisant le compteur de cellule implémenté dans *ImageJ*. À chaque mouvement complet du ver, cliquer sur le ver et compter ainsi le nombre de mouvements durant les 20 secondes d'enregistrement. Si cette méthode peut sembler plus lente et fastidieuse, elle a l'intérêt d'apporter un comptage précis de *body-bends*. Pour avoir une bonne définition du *body-bend* se référer à : [http://wormbook.org/chapters/www\\_behavior/behavior.html#sec7](http://wormbook.org/chapters/www_behavior/behavior.html#sec7).

D'autres méthodes d'analyses peuvent être utilisées (voir : [http://www.wormbook.org/chapters/www\\_tracking/tracking.html](http://www.wormbook.org/chapters/www_tracking/tracking.html))

**Analyse des données d'activité** : nous avons déterminé pour chaque âge la performance maximale dans la population, l'activité moyenne de la population et son écart-type en utilisant le logiciel *Excel*.

**Représentation graphique des données** : les données d'activité ont été ajustées, à la fois pour l'activité maximale selon l'âge et l'activité moyenne selon l'âge, avec l'équation de Moore comme précédemment. Les écarts-types selon l'âge ont été aussi représentés.

## 5. Mesure de la mortalité

**Afin de fluidifier les expériences longitudinales et d'éviter d'endommager les vers, il est intéressant de stériliser les vers à partir du stade L4 (voir plus haut).**

**Comptage des vers** : à partir du 5<sup>e</sup> jour après éclosion, compter tous les 1 à 3 jours le nombre de vers. Tapoter la boîte avant de commencer l'expérience afin de réveiller les vers. En cas de doute sur l'état des vers augmenter le zoom et observer la zone du pharynx. D'autres techniques complémentaires peuvent être mises en pratique pour connaître l'état du vers.

Voir : [http://www.wormbook.org/chapters/www\\_behavior/behavior.html](http://www.wormbook.org/chapters/www_behavior/behavior.html)

**Analyse de la distribution de survie** : les données ont été analysées avec le logiciel *R* grâce à son packaging *survival*.

## 6. Exemple d'un planning d'expérimentation pour une étude longitudinale d'activité selon l'âge et de distribution de survie

**J-4** : Préparation de boîtes NGM et chunking des vers sur les boîtes « fraîches »

**J0** : Synchronisation des vers et préparation de boîtes NGM

**J1** : Enregistrement vidéo des mouvements (matin et soir)/analyse des premières données

**J2** : Enregistrement vidéo des mouvements (matin et soir)/ préparation des boîtes NGM supplémentées au 5-FU/ transfert des vers pour les boîtes NGM + 5-FU/ analyse des données vidéos

**J3** : Enregistrement vidéo des mouvements (matin et soir)/ analyse des données vidéo

**J4** : Enregistrement vidéo des mouvements (matin et soir)/ préparation de boîtes NGM supplémentées au 5-FU/ transfert des vers/ analyse des données vidéo

**J5** : Enregistrement vidéo des mouvements/ analyse des données vidéo/comptage des vers

**J6** : Enregistrement vidéo des mouvements/ analyse des données vidéo/comptage des vers

**J7 et +** : Enregistrement vidéo des mouvements/ analyse des données vidéo/comptage des vers

## Protocole 3 : Electrotaxie

**Objectif :** ce protocole permet de mesurer la vitesse de déplacement induite par électrotaxie. Il développe les méthodes des résultats obtenus en *supplementary files* de l'article A. Marck et al. (164).

### En résumé :

- Préparation de la solution d'électrotaxie et du module d'agar
- Transférer les vers dans le module d'agar et mesurer la vitesse de déplacement des vers dans le dispositif électrotactique
- Analyse de la vitesse de déplacement

### Prérequis

- ✓ Entretien d'une population de *C. elegans* (voir Protocole I et II)
- ✓ Préparation d'une population synchronisée (voir Protocole I)

## 1. Le dispositif d'électrotaxie

### Préparation de la solution d'électrotaxie

La solution d'électrotaxie est la solution salée présente dans la cuve d'électrotaxie et permettant le passage du champ électrique au sein du gel d'agar, placé au centre du dispositif.

#### a. Matériel

- ✓ 5 bouteilles en verre stérile de 1 L
- ✓ 1 tube Falcon 14 mL et 1 tube Falcon 50 mL
- ✓ Pipeteur automatique, pipette en verre stérile de 50 mL
- ✓ Pipeteur P1000 et cônes
- ✓ Eau distillée
- ✓ Solution 1M NaCl
- ✓ Glycérol

#### b. Protocole

- ✓ Préparer solution de glycérol 60% : prélever 30 mL de glycérol avec un pipeteur et les verser dans le tube Falcon de 50 mL, ajouter de l'eau distillée jusqu'à 50 mL
- ✓ Préparer solution 1M NaCl: peser 0,58 g de NaCl et les mettre dans le tube Falcon 14 mL. Ajouter ensuite de l'eau distillée jusqu'à 10 mL
- ✓ Pour chaque bouteille de 1 L verser dedans 6 mL de glycérol 60% et 0,25 mL de NaCl
- ✓ Remplir chaque bouteille d'eau distillée jusqu'à 1 L

La solution est ensuite à verser dans le bain thermostaté derrière la cuve. Ce dernier sert à la recirculation et au refroidissement du liquide, il permet entre autres d'éviter l'échauffement de la solution par effet Joule et les variations d'intensité par la perte d'ions.

### **Préparation gel d'agar et coulage du module d'agar**

Le module d'agar est la pièce centrale du dispositif d'électrotaxie. Il se présente sous la forme d'un carré de 10 cm de côté, ses bords sont surélevés pour éviter que la partie centrale soit inondée. La surface de cette partie centrale contient les vers.

#### **a. Matériel**

- ✓ 1 bouteille en verre stérile de 1 L
- ✓ Pipeteur automatique et une pipette en verre de 5 mL
- ✓ Pipeteur P200 et cônes
- ✓ Coupelles de pesée en plastique, cuillère, balance de pesage
- ✓ Moule pour le module d'agar
- ✓ Glycérol 60%
- ✓ Solution 1M NaCl
- ✓ Bacto-agar
- ✓ Eau distillée

#### **a. Protocole**

- ✓ Peser et verser 10 g de bacto-agar dans la bouteille de 1 L
- ✓ Ajouter dans la bouteille 0,125 mL de 1M NaCl à l'aide d'un pipeteur P200
- ✓ Ajouter 3 mL de glycérol 60% à l'aide du pipeteur automatique et de la pipette en verre 5 mL
- ✓ Ajouter de l'eau distillée jusqu'à 500 mL
- ✓ Autoclaver
- ✓ Dans un environnement stérile déverser la solution dans le moule d'agar (environ jusqu'au milieu) puis laisser sécher

### **Transfert des vers dans le module d'agar**

Plusieurs techniques existent pour permettre le transfert des vers dans le module d'agar. La première consiste à les transférer à l'aide d'un wormpicker, cette technique risque néanmoins d'abîmer les vers lors des transferts (surtout s'ils sont répétitifs). Nous détaillons ici une autre technique qui consiste à récupérer les vers avec une pipette et les transférer ensuite sur le module d'agar.

#### **a. Matériel**

- ✓ Pipeteur P1000 et cônes
- ✓ Support à pipeteur
- ✓ Spatule
- ✓ 1 tube Falcon 14 mL
- ✓ Eau distillée
- ✓ Boîtes avec les vers
- ✓ Boîtes de Pétri fraîches

## b. Protocole

- ✓ Préparer des boîtes de Pétri fraîches avec substrat de NGM et tapis de bactéries OP50
- ✓ Verser 10 mL d'eau distillée dans le tube 10 mL
- ✓ Prélever 1mL d'eau distillée et étaler sur la boîte de Pétri contenant les vers
- ✓ Récupérer le liquide contenant les vers
- ✓ Poser le pipeteur sur le support et laisser sédimenter les vers 10 minutes vers le bout du cône
- ✓ Verser délicatement les vers sur le module d'agar
- ✓ Laisser sécher le module d'agar

Les vers sont maintenant prêts à l'expérience d'électrotaxie dans le dispositif.

## Fonctionnement du dispositif

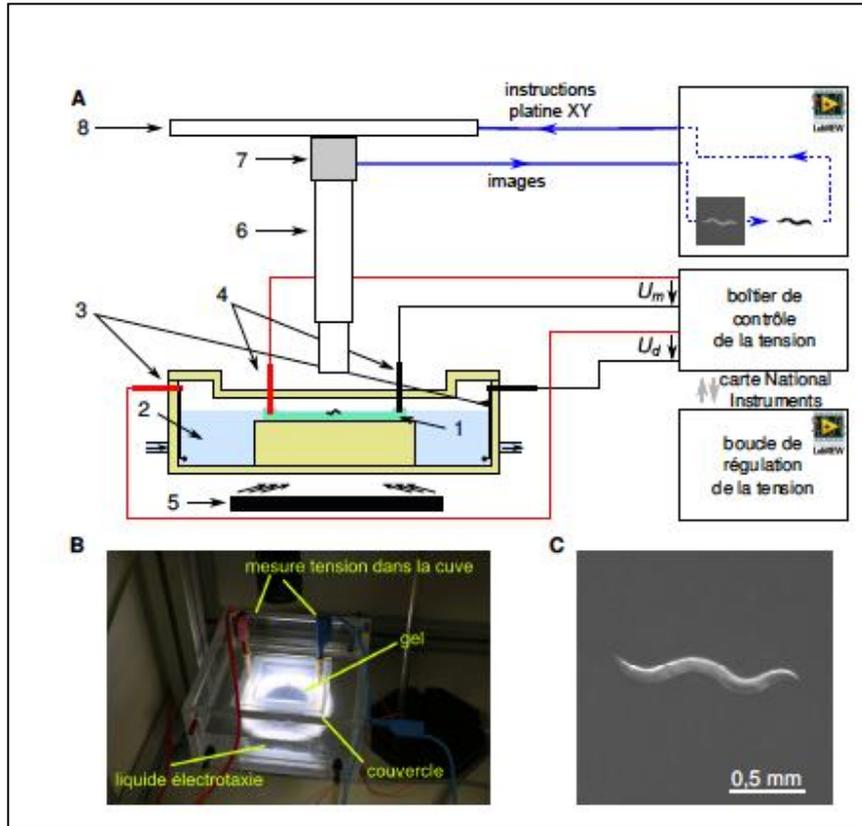
Le dispositif utilisé fut élaboré et construit par Félix Lebois avec l'aide de Laurent Réa, Arnaud Grados, Mathieu Receveur et Jean-Marc Di Meglio.

Le but de ce dispositif est de suivre le comportement des vers soumis à un champ électrique (**Schéma 5**). Ce dispositif permet de générer une tension ajustable dans le module d'agar. Cette tension ajustable a pour l'origine un système d'asservissement. La cuve intègre à deux de ses bords opposés deux électrodes en fil de platine permettant de générer une différence de potentiel dans la cuve conduite par la solution saline jusque dans le gel. Cette différence est de l'ordre de 250 V pour obtenir dans le module d'agar une tension de 4 V/cm (pour un courant d'environ 50 mA).

La tension dans le module d'agar est régulée par deux électrodes. Cette régulation s'effectue directement sur l'ordinateur à l'aide d'un programme codé sur le logiciel LabVIEW. Ce programme permet de changer la tension dans la cuve, inverser le sens de la tension et enregistrer les vidéos des vers grâce à la caméra CCD (Edmund Optics, EO-0813M) munie d'un objectif 10X (Computar MLH 10x) intégrée au dispositif. Enfin le dispositif possède sous la cuve d'un anneau de diodes électroluminescentes permettant un meilleur suivi des vers.

## 2. Analyse du déplacement des vers

Les trajectoires des vers sont mesurées en utilisant le logiciel ImageJ (<http://imagej.nih.gov/ij/>), la fonction *Z project* permet d'obtenir le déplacement complet du vers, nous déterminons ensuite la distance réelle correspondante, puis en connaissance du temps de déplacement, nous convertissons cette distance en vitesse ( $\mu\text{m/s}$ ). Pour chaque âge, la vitesse maximale, la vitesse moyenne de la population et son écart-type sont calculés.



**Schéma 5 : exemple de dispositif d'électrotaxie.** (A). Un gel d'agar (1) est posé sur un cube de PDMS placé dans une cuve contenant une solution saline (2). La tension dans la cuve est générée par le biais des deux électrodes de platine ( $U_d$ ) (3), intégré à la cuve et plongé dans la solution. La tension est asservie par deux électrodes supplémentaires qui mesurent la tension dans le gel d'agar ( $U_m$ ) (4). Une diode assure l'éclairage du gel pour mieux observer les vers (5). Nous récupérons les images des vers à l'aide d'une caméra CDD (7) munie d'un objectif (6), qui peut être déplacé à l'aide d'une platine (8). Le contrôle du dispositif est effectué par le logiciel Labview. (B). Représentation de la cuve. (C). Représentation d'un ver *C. elegans*.

## Annexe 3 : Comparaison de l'activité non-stimulée et stimulée chez *Caenorhabditis elegans*

Cette section permet de détailler les travaux publiés en *supplementary files* dans l'article A. Marck et al. (164).

### 1. Contexte

Le nématode *C. elegans* est sensible à de nombreux stimuli de son environnement, comme la lumière, la température ou encore la présence d'un champ électrique, qui modifient son déplacement (255,256,340,341).

En présence de champs électriques de l'ordre de quelques  $V.cm^{-1}$ , les vers aux trajectoires habituellement très désordonnées suivant une marche de Levy, se dirigent en présence d'un champ électrique, avec un certain angle, de manière assez rectiligne vers les potentiels négatifs (340–345). Les mécanismes exacts d'un tel processus restent pour le moment encore très méconnus (343).

Néanmoins, ce comportement a suscité des études intéressantes. Différents dispositifs d'électrotaxie se sont développés pour étudier le déplacement des vers sous cette contrainte. Certains reposent sur des puces micro-fluidiques étudiant le mouvement des vers en milieu liquide, tandis que d'autres utilisent une boîte d'électrophorèse macroscopique en observant la migration des vers sur un milieu solide (340,341,343–345).

Le développement de ces dispositifs est entre autres un enjeu pour le criblage à haut-débit pour l'observation des effets de molécules sur l'organisme (340,341,344). L'électrotaxie s'avère une technique potentielle pour déterminer les effets des molécules par l'intermédiaire de la locomotion, qui est considérée comme un bio-marqueur reflétant bien l'état de santé des vers (341,344). Des dispositifs automatiques d'électrotaxie ont ainsi été développés dans ce but (341). Parallèlement, des dispositifs pour mesurer la survie des vers automatiquement se développent, réussissant actuellement à suivre le statut de plus de 500 vers à la fois (240).

Le développement et le vieillissement du ver ont été aussi abordés, au moins partiellement (257,340,341,344,345). Tout d'abord, les vers dans les deux premiers stades larvaires (L1 et L2) ne semblent pas réagir à la présence d'un champ électrique (340). Au stade L3, les vers répondent pour des tensions comprises entre 2 et 12  $V.cm^{-1}$ , tandis qu'au stade L4, ils réagissent seulement entre 4 à 10  $V.cm^{-1}$  et présentent des signes de paralysie pour des tensions supérieures. Enfin, pour les jeunes adultes l'étendue des réponses est la plus limitée et se situe entre 2 et 4  $V.cm^{-1}$  (340). Cette différence de réponse peut être due à la différence de taille et de développement neuronal des vers (340).

Concernant le vieillissement, une diminution de la vitesse de déplacement sous contrainte électrotaxique est constatée avec l'âge (344). Pour des vers élevés à 25°C, la vitesse de déplacement est ainsi réduite de 70% en moyenne entre le premier jour adulte et le 7<sup>e</sup> jour (344). De plus, les vers les moins actifs au cinquième jour adulte présentent la plus forte concentration en protéines carbonylées et sont les vers qui périssent en moyenne le plus rapidement. La

différence de durée de vie entre les 25% plus lents et les 25% plus rapides est, en moyenne, de 46% (257).

Enfin l'électrotaxie a été proposée comme une forme d'activité physique, et soumis à cette stimulation quotidienne de 10 min, les vers présentent un meilleur statut biologique et un allongement de leur durée de vie de plusieurs jours (345).

## 2. Matériel et méthodes

**Les détails du protocole pour la mesure de l'activité non stimulée des vers sont présentés en Annexe 2 (pages 168-177).**

**Condition de culture :** nous avons utilisé des vers N2 *wild-type* que nous avons préalablement synchronisés, puis disposés sur un substrat solide NGM à 3% d'agar avec initialement un tapis de bactéries d'*Escherichia coli* (de la souche OP50) de 100  $\mu\text{L}$  selon les protocoles standards de culture ([www.wormbook.org](http://www.wormbook.org)). À partir de leur maturité, les vers ont été transférés soigneusement sur de nouvelles boîtes, tous les 2 à 3 jours, en utilisant un worm-picker.

**Maintien de la température :** les vers sont maintenus dans des incubateurs à 22°C.

**Mesure de la vitesse sous contrainte électrotaxique :** les mesures ont été effectuées par une méthode semi-automatique dans un dispositif d'électrophorèse. Ce dispositif possède une caméra CCD (Edmund Optics, EO-0813M) munie d'un objectif 10 $\times$  (Computar MLH 10 $\times$ ).

**Analyse des données de vitesse :** les vers sont rincés avec de l'eau distillée, puis transférés à l'aide d'une pipette sur le gel d'agar au centre de l'électrophorèse. Un champ électrique de 4  $\text{V}\cdot\text{cm}^{-1}$  est appliqué dans le gel d'agar. Les vers sont suivis automatiquement et les trajectoires sont mesurées en utilisant le logiciel *ImageJ* (<https://imagej.nih.gov/ij/>), puis converties en vitesse ( $\mu\text{m/s}$ ).

**Ajustements :** l'équation proposée par Moore et précédemment utilisée est appliquée pour les performances maximales et les moyennes en fonction de l'âge. Les ajustements sont réalisés à l'aide du logiciel *Matlab*.

**Comparaison avec les données d'activité non-stimulée :** comme précédemment, nous avons comparé les données maximales et moyennes pour l'activité stimulée par rapport à l'activité non-stimulée pour chaque âge. Ces données sont d'abord normées par la performance maximale du jeu de données, puis nous utilisons un écart-relatif pour comparer la performance selon l'âge pour la vitesse induite par électrotaxie comparée à la performance d'activité à l'âge correspondant.

### 3. Résultats

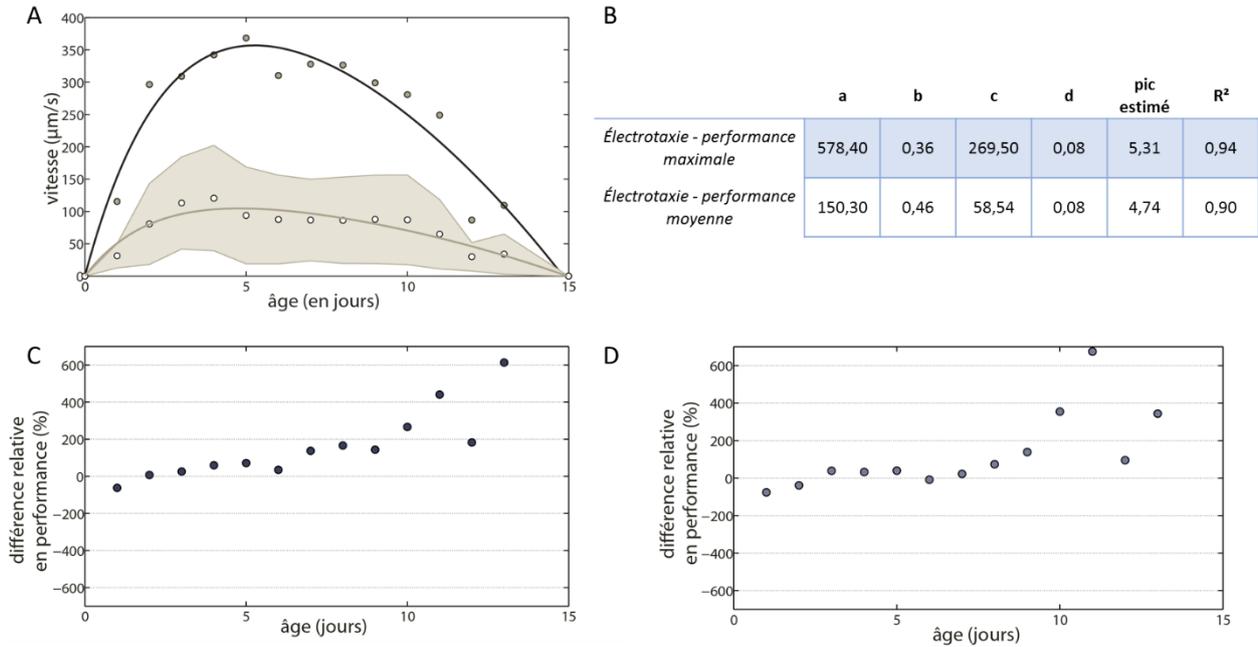
#### 3.1. Représentation des données et ajustement avec l'équation de Moore

Nous avons estimé la vitesse maximale à chaque âge, puis nous l'avons ajustées avec l'équation de Moore (**Figure 18**). D'autre part, nous avons calculé au sein de la population la vitesse moyenne pour chaque âge ainsi que son écart-type. Ces performances moyennes en fonction de l'âge ont aussi été ajustées par l'équation de Moore (**Figure 18**). Les coefficients de détermination ( $R^2$ ) respectifs montrent que l'équation de Moore s'ajuste aussi bien aux performances maximales qu'aux performances moyennes en fonction de l'âge. Le pic de performance se situe à 5 jours dans les deux cas, il est estimé à 5,31 jours pour les vitesses maximales et 4,74 jours pour les vitesses moyennes.

#### 3.2. Comparaison entre différents modes de stimulation

Les performances d'activité non-stimulée ont fait l'objet d'une précédente étude (pages 44-50). La comparaison des courbes montre que la forme de la relation est conservée, avec une phase de développement des performances plus courte que la phase de déclin. Néanmoins, on remarque des écarts importants au niveau des dynamiques, avec notamment un pic estimé bien plus précocement pour l'activité non-stimulée. Ce pic est ainsi estimé autour de 1 jour pour l'activité non-stimulée contre 5 jours pour la vitesse induite par électrotaxie.

Pour quantifier davantage ces différences, nous avons comparé les performances maximales et moyennes entre les deux modes de stimulation (non stimulée et électrotaxie). Tout d'abord, nous avons normalisé les données de performance. Puis, nous avons mesuré l'écart-relatif par âge entre les deux modes pour les performances maximales et moyennes, en comparant les performances induites par électrotaxie par rapport à l'activité non-stimulée. On observe pour les deux modes de stimulation des écarts majeurs pour les performances maximales comme pour les performances moyennes (**Figure 18**). Au pic de l'activité non-stimulée (2 jours), cet écart est de 25,8% pour les performances maximales et 38,7% pour les performances moyennes. Au niveau du pic de vitesse induite par l'électrotaxie, la différence se situe à 71,4% pour les performances maximales et 39,5% pour les performances moyennes. Ces écarts s'accroissent ensuite, avec par exemple au jour 8 une différence de 165,9% pour les performances maximales et 73,6% pour les performances moyennes. Ces écarts témoignent d'une dynamique distincte pour ces deux modes de stimulation.



**Figure 18 : représentation de la vitesse induite par électrotaxie selon l'âge et comparaison avec l'activité non-stimulée.** (A) Les performances maximales selon l'âge (en jours) sont représentées en noir et les performances moyennes selon l'âge sont représentées en blanc. L'équation de Moore est ajustée à la fois aux performances maximales (trait noir,  $R^2=0,94$ ) et aux performances moyennes (trait gris,  $R^2=0,90$ ). La bande grise représente l'écart-type à la moyenne pour chaque âge (B) Le tableau décrit les coefficients de l'équation de Moore ajustée aux données, les pics estimés par l'équation et les coefficients de détermination. (C) Différence relative en pourcentage entre les vitesses maximales induites par électrotaxie par rapport aux performances maximales d'activité non-stimulée. Les performances sont d'abord normées par la valeur maximale, avec d'être comparées par un écart-relatif (D) Différence relative en pourcentage entre les vitesses moyennes induites par électrotaxie par rapport aux performances moyennes d'activité non-stimulée.

## 4. Discussion

La vitesse induite par électrotaxie selon l'âge révèle une forme similaire à celle déjà observée pour l'activité non-stimulée de *C. elegans*. Néanmoins, des différences apparaissent dans ces dynamiques. Une telle asynchronie a déjà été observée dans l'atteinte du pic physiologique d'une fonction à l'autre, ou d'un mode de stimulation à l'autre et elles sont courantes dans le règne animal (7,304).

Chez *C. elegans*, Herndon et al. ont montré une différence dans la dégradation des structures musculaires et neuronales (141). Une telle différence peut influencer la différence constatée au niveau du pic physiologique entre activité non-stimulée et stimulée, les bases du comportement électrotaxique du ver reposant sur des neurones sensoriels particuliers (notamment les neurones ASJ) (343).

Il a été déjà suggéré que l'absence de réponse aux stades larvaires L1 et L2 est associée avec des cellules encore immatures. Cette absence de réponse à ces stades limite l'exhaustivité des données, et ne permet donc pas de suivre les vers sur la durée de vie totale. Aussi, les vers d'âge distincts répondent à un intervalle de tension différent, il est par exemple de 4 à 10 V. cm<sup>-1</sup> pour les vers au stade L4, puis se réduit de 2 à 4 V.cm<sup>-1</sup> pour les jeunes adultes (341). Cet intervalle de réponse est influencé par la taille des vers (340). Cette taille pourrait être l'un des principaux facteurs expliquant l'écart majeur de vitesse de déplacement entre les deux derniers stades larvaires et les vers matures (la taille du ver double entre le stade L3 et le jeune ver adulte).

Enfin, la vitesse de déplacement induite par électrotaxie ne correspond pas à la vitesse maximale du ver. Une telle vitesse maximale de déplacement reflèterait mieux l'altération progressive du ver, mais aucun dispositif ne permet pour le moment de l'obtenir. À l'avenir, un tel dispositif pourrait voir potentiellement le jour notamment grâce à la technologie microfluidique déjà mise en œuvre pour le comportement électrotaxique (340,341). De plus, l'électrotaxie s'avère un outil intéressant qui attire les recherches autour du criblage de haut-débit, comme les études sur le bénéfice de l'activité physique (341,344,345). La création d'un système automatisé, permettant de suivre à la fois les performances des vers, en complément de son statut vital pourrait s'avérer ingénieux pour comprendre plus finement les dynamiques de vieillissement et ses variations (240,341,345).

**Titre :** Aux frontières des performances : Approche comparative de la relation entre performance de locomotion et âge pour différentes espèces.

**Résumé :** Le vieillissement est un phénomène complexe intervenant à toutes les échelles de l'organisation biologique, du niveau moléculaire jusqu'au niveau des performances de l'organisme. La locomotion est une fonction neurophysiologique hautement intégrée illustrant un tel processus multi-échelle. Le déclin des performances de locomotion avec l'âge, comme la vitesse maximale, a été observé pour de nombreuses espèces, aussi bien en captivité qu'en milieu naturel. Cependant, ces descriptions restent souvent succinctes, sans précision sur la progression de ces performances au cours du vieillissement.

Dans ces travaux, nous utilisons une équation bi-phasique pour décrire la relation entre performance de locomotion et âge sur l'ensemble de la durée de la vie pour *Caenorhabditis elegans*, *Mus domesticus*, *Canis familiaris*, *Equus caballus* et *Homo sapiens*. Les performances maximales de locomotion se révèlent être des bio-marqueurs robustes pour suivre la progression des performances sur l'ensemble de la durée de vie des animaux, permettant ainsi d'estimer le pic physiologique et le début du déclin des performances. De plus, dans tous les cas, nous remarquons que la forme de progression des performances maximales selon l'âge est similaire et conservée d'une espèce à l'autre ; seule varie la pente dans le temps, dépendant de l'espèce et la performance mesurée.

L'observation des performances selon le genre ne montre pas de différence dans la forme de l'enveloppe. Néanmoins, elle révèle des écarts variables dans les performances maximales entre femelles et mâles selon les espèces. Enfin, les conditions thermiques affectent les performances maximales de locomotion, mais la forme de l'enveloppe reste aussi préservée.

Nous avons ensuite étudié le développement et l'expansion de cette dynamique au cours du siècle dernier pour les performances athlétiques maximales d'*Homo sapiens*. Cette étude révèle que la forme s'est progressivement précisée au cours du temps en s'étendant à tous les âges et suivant homothétiquement la progression des records du monde. Néanmoins, la progression semble ralentir au cours des dernières décennies, laissant présager l'atteinte possible des limites biologiques d'*Homo sapiens*.

Ces travaux offrent de nouvelles perspectives sur l'utilité des approches comparatives et l'utilisation d'un bio-marqueur comme les performances de locomotion pour suivre les dynamiques sur l'ensemble de la durée de vie à différentes échelles. Elles apportent aussi un regard novateur sur la progression des performances avec l'âge, en intégrant à la fois les processus de développement et de vieillissement, permettant ainsi de préciser les pics physiologiques et la forme des progressions des performances sur toute la durée de la vie.