The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Un modèle a supprimé presque tous les processus progressifs du vieillissement. Les mutations somatiques ont tout de même mis fin à l'expérience de pensée

Le modèle ne dit pas que les humains peuvent vivre 194 ans. Il fige la mortalité de fond au niveau de l'âge de 30 ans, exclut presque tous les autres mécanismes progressifs du vieillissement et demande à quel moment la perte de cellules due aux mutations entraînerait la défaillance de quatre tissus modélisés. Ses grands nombres sont des résultats conditionnels, pas des âges atteignables ni des prévisions thérapeutiques.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

Un modèle a supprimé presque tous les processus progressifs du vieillissement. Les mutations somatiques ont tout de même mis fin à l'expérience de pensée

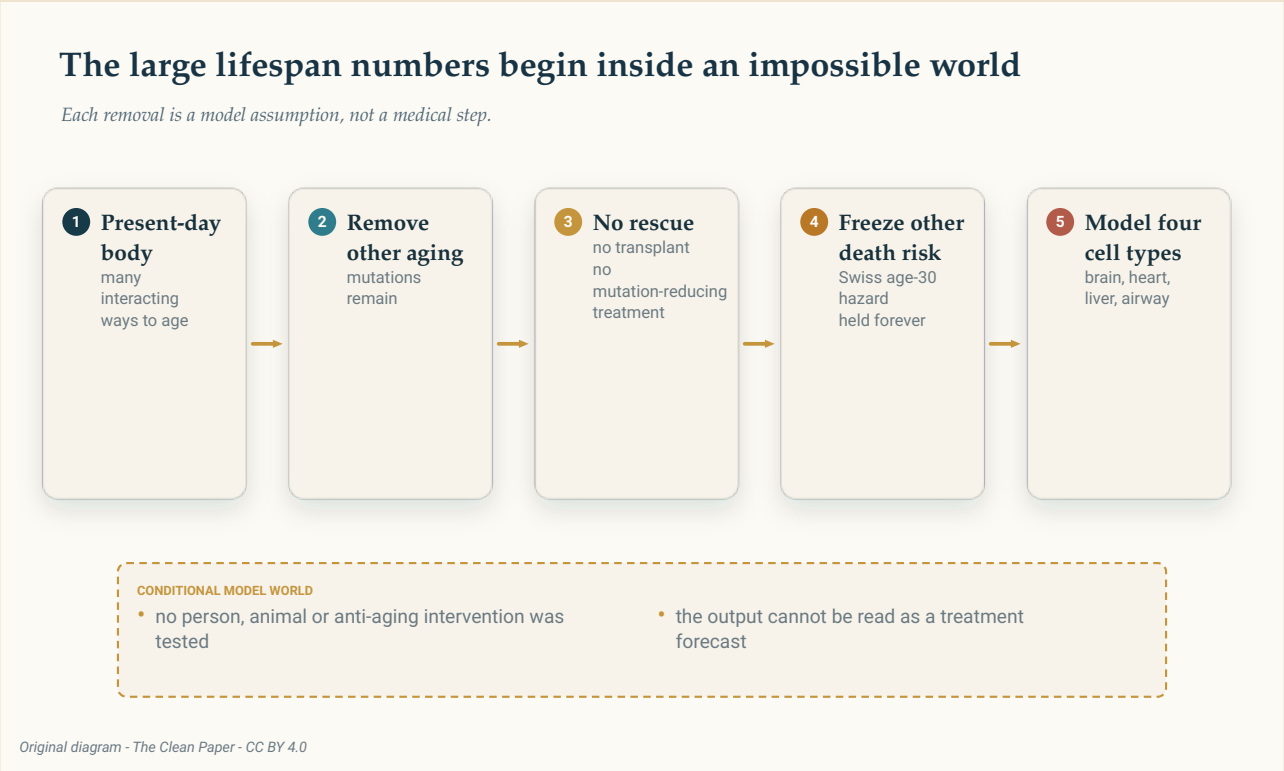
Imaginez un corps humain dans lequel presque tous les processus familiers du vieillissement auraient été désactivés. Les vaisseaux sanguins ne se détériorent pas progressivement. La qualité des protéines ne diminue pas avec le temps. L'inflammation, le cancer et les autres défaillances liées à l'âge n'augmentent pas. Aucun organe n'est transplanté, et aucun traitement ne ralentit l'accumulation de modifications de l'ADN dans les cellules.

Qu'est-ce qui céderait ensuite ?

Une nouvelle étude de modélisation informatique combine des courbes mathématiques de survie des populations avec des simulations de la perte cellulaire provoquée par les mutations dans quatre tissus. Elle propose une réponse conditionnelle : la disparition progressive de cellules après des **mutations somatiques** nocives pourrait finir par constituer un goulet d'étranglement, surtout dans le cerveau et le cœur. Une mutation somatique est une modification de l'ADN acquise au cours de la vie par une cellule du corps. Elle n'est pas transmise par les ovules ou les spermatozoïdes, et la plupart de ces modifications ne tuent pas la cellule et ne provoquent pas de maladie.

Le résultat le plus facile à citer est une durée de vie médiane modélisée comprise entre **146 et 194 ans**, selon la manière dont les défaillances de quatre tissus sont autorisées à dépendre les unes des autres. Mais ce n'est pas une estimation de la durée de vie possible aujourd'hui. Ce n'est pas le résultat prévu d'un traitement. Aucune personne, aucun animal et aucune intervention anti-âge n'ont été testés.

Ce nombre n'a de sens que dans ce scénario volontairement irréaliste. C'est précisément ce que l'expérience de pensée cherche à mettre en évidence.



Le modèle élimine presque tous les processus progressifs du vieillissement avant de demander ce que ferait la perte cellulaire due aux mutations. Il s'agit d'un monde conditionnel de modélisation, pas d'un plan thérapeutique.

The Clean Paper CC BY 4.0

Première étape : construire une population qui ne vieillit presque pas

Les auteurs ont commencé avec des données de mortalité suisses. Ils ont figé le risque annuel de décès au niveau mesuré autour de 30 ans, puis maintenu ce faible risque constant indéfiniment. Dans la vie réelle, la mortalité augmente fortement avec l'âge. Dans cette référence, elle n'augmente pas.

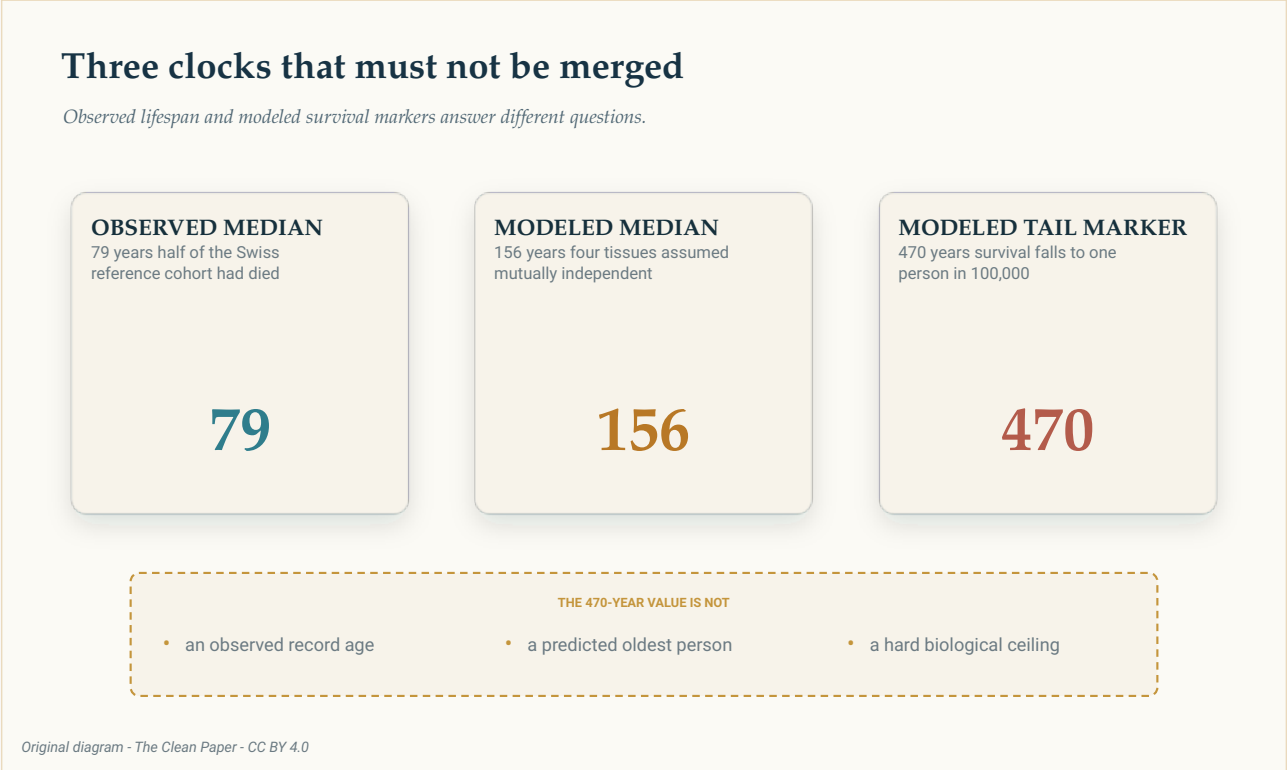
Même cette population simplifiée continue de perdre des individus par **mortalité de fond** : toutes les causes de décès extérieures au processus mutationnel modélisé. Mais comme ce risque n'augmente jamais, l'arithmétique s'étire jusqu'à des durées extraordinaires. La médiane modélisée de survie restante est de **1 759 ans**. Le moment où il ne reste qu'une personne vivante sur 100 000 personnes initiales arrive à **29 221 ans**.

Aucun de ces deux nombres n'est une affirmation biologique. Ils montrent ce qui se produit lorsqu'un faible risque annuel du début de l'âge adulte est extrapolé à l'infini.

L'article utilise plusieurs horloges qu'il ne faut pas confondre :

- La **médiane observée** dans la population suisse de référence était de 79 ans.

- Le record humain de longévité utilisé par l'article était de 122 ans.
- Une **médiane modélisée** est le moment où la moitié d'une population simulée est décédée.
- Le **maximum** modélisé de l'article n'est pas la personne la plus âgée possible. C'est le moment où la survie tombe à 0,001 %, soit un survivant pour 100 000 personnes au départ.



La durée de vie observée, une médiane modélisée et un repère modélisé d'une personne sur 100 000 répondent à des questions différentes. Le repère de 470 ans n'est ni un record d'âge prédit ni une limite biologique absolue.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pourquoi appeler « maximum » un survivant sur 100 000 ?

Une simulation fondée sur une courbe de survie lisse peut ne jamais atteindre exactement zéro. Les auteurs ont donc choisi une fraction survivante très faible, 0,001 %, comme point final opérationnel. Cela permet de comparer de façon cohérente différents essais du modèle. Cela ne signifie pas qu'il existe une barrière biologique à cet âge et ne permet pas d'identifier la personne la plus âgée possible.

Les cellules qui se remplacent difficilement deviennent le premier goulet d'étranglement

Le modèle ajoute ensuite la perte cellulaire due aux mutations. Une mutation n'est comptée comme létale que lorsqu'elle endommage suffisamment de matériel génétique essentiel pour rendre la cellule non fonctionnelle. La probabilité que cela se produise est incertaine et fait l'objet d'une modélisation plutôt que d'une mesure pour chaque cellule.

Les auteurs ont d'abord examiné deux populations de **cellules post-mitotiques** : des cellules matures qui ne sont pas régulièrement remplacées par division. Leurs exemples étaient les neurones corticaux et les cardiomyocytes, les cellules musculaires qui font battre le cœur.

Lorsque la perte de neurones est ajoutée au risque de fond figé, la population modélisée atteint une médiane de **194 ans** et le repère d'une personne sur 100 000 à **557 ans**. Avec la perte de cardiomyocytes, ces valeurs sont respectivement de **208 ans** et **868 ans**. Les temps médians de défaillance de l'organe seul, avant l'ajout de la mortalité de fond, étaient d'environ 198 et 212 ans.

Ces résultats ne montrent pas qu'un véritable cerveau ou un véritable cœur contient un compte à rebours. Ils indiquent qu'à l'intérieur de ce modèle, une fois presque tous les autres problèmes progressifs supprimés, la perte de cellules dans des populations peu renouvelées devient importante beaucoup plus tôt que le faible risque de fond constant ne le ferait seul.

Le renouvellement change le calcul

Les tissus dont les cellules se divisent se comportent autrement, car les cellules perdues peuvent être remplacées.

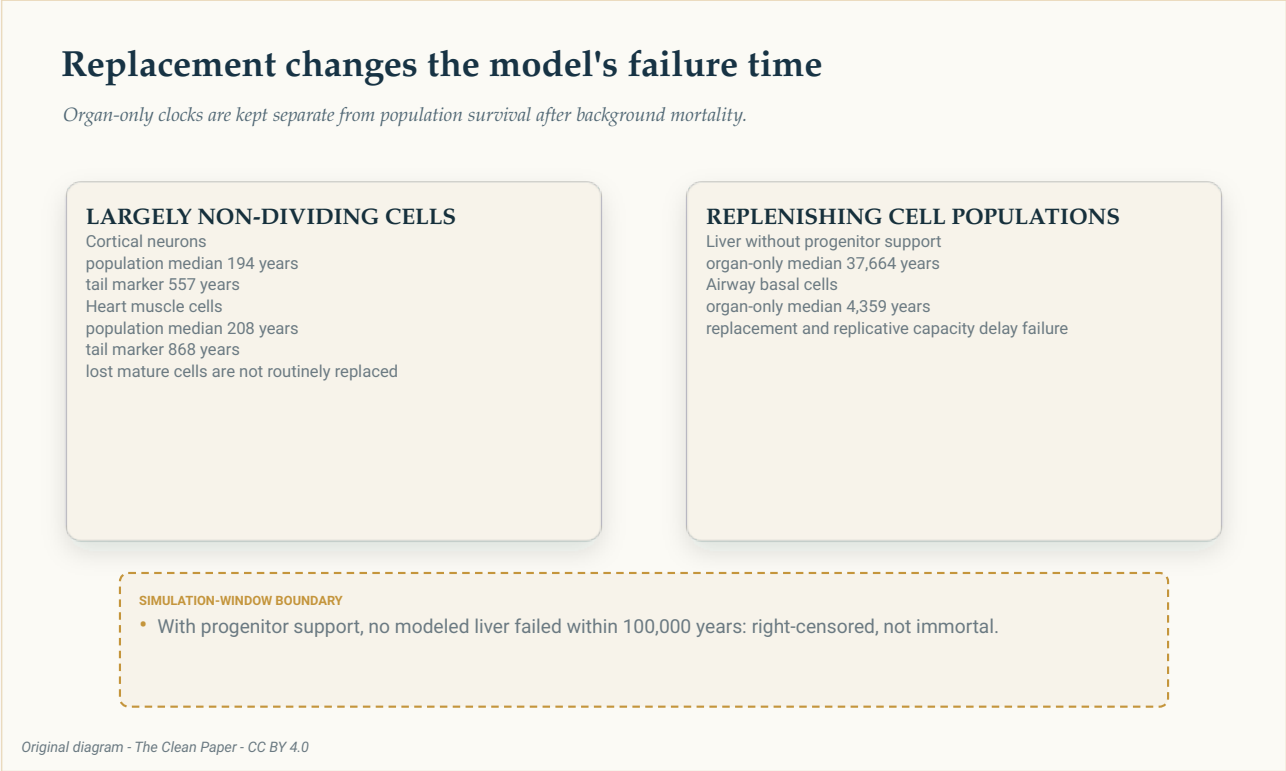
Pour les cellules hépatiques sans soutien d'une population de progéniteurs, le temps médian modélisé de défaillance de l'organe était de **37 664 ans**. Pourtant, après l'ajout du risque de fond figé, la médiane de la population retombait à **1 755 ans**, proche de la référence sans vieillissement. La défaillance hépatique due aux mutations survenait si tard que les décès de fond dominaient d'abord.

Lorsque le modèle dotait le foie d'une population de progéniteurs capables de renouveler les cellules, aucun foie simulé n'atteignait le seuil de défaillance pendant la **fenêtre de 100 000 ans**. Cela ne signifie pas que le foie est immortel. C'est un résultat censuré à droite : l'observation s'est terminée avant qu'une défaillance modélisée ne se produise.

Les cellules basales respiratoires, qui contribuent au renouvellement de la paroi des voies aériennes, atteignaient une médiane modélisée de défaillance de l'organe de **4 359 ans** et un repère d'une personne sur 100 000 de **7 617 ans** pour l'organe seul. Après l'ajout de la mortalité de fond, la médiane était d'environ 1 755 ans et le repère dans la traîne de **7 132 ans**.

Ces milliers d'années ne constituent pas des prédictions concernant les poumons ou le foie. Les véritables tissus subissent inflammation, fibrose, lésions vasculaires, cancer, infections et interactions

avec d'autres organes, absents de ce modèle volontairement dépouillé.



Les cellules qui se divisent peu et les tissus capables de se renouveler réagissent différemment à la perte cellulaire modélisée. Les temps de défaillance de l'organe seul restent séparés de la survie de la population après l'ajout de la mortalité de fond.

The Clean Paper CC BY 4.0

Les quatre tissus modélisés ne donnent 156 ans que sous l'hypothèse d'indépendance

Les auteurs ont ensuite combiné neurones, cardiomyocytes, hépatocytes et cellules basales respiratoires. Le corps a été représenté comme un **système de fiabilité** : si l'un des composants nécessaires défaillait, l'organisme modélisé défaillait. Le risque de fond figé au niveau de 30 ans restait en place.

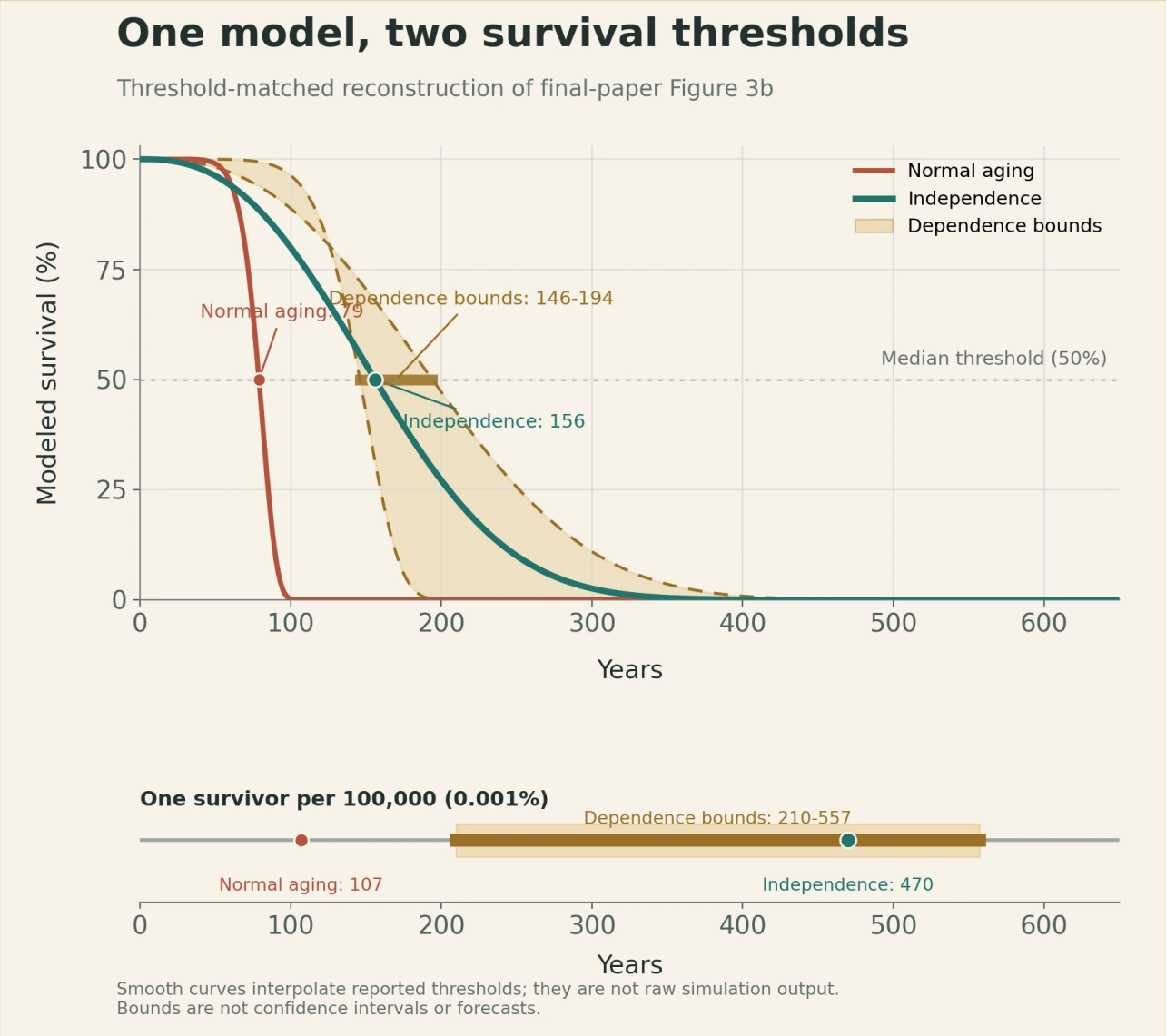
Pour combiner les quatre modèles tissulaires, les auteurs ont traité le corps comme un système en série : l'organisme modélisé survivait seulement tant que chaque composant tissulaire nécessaire continuait à fonctionner. Sous **indépendance mutuelle**, savoir quand un tissu défaillait ne modifiait pas la probabilité de défaillance d'un autre, et les quatre probabilités de survie pouvaient donc être multipliées. Avec cette hypothèse, la durée de vie médiane modélisée était de **156 ans**. Le repère d'une personne sur 100 000 était de **470 ans**.

L'indépendance est mathématiquement pratique, mais les organes ne sont pas des machines indépendantes. Ils partagent l'apport sanguin, l'inflammation, les hormones, les nerfs et le stress sys-

témique. La défaillance de l'un peut modifier les conditions dans un autre.

Pour montrer l'effet possible d'une dépendance inconnue, les auteurs ont calculé des **bornes de Fréchet** : des limites mathématiques externes pour une courbe de survie combinée lorsque la courbe de chaque composant est connue mais que leur dépendance ne l'est pas. La plage médiane obtenue allait de **146 à 194 ans**. La plage d'une personne sur 100 000 allait de **210 à 557 ans**.

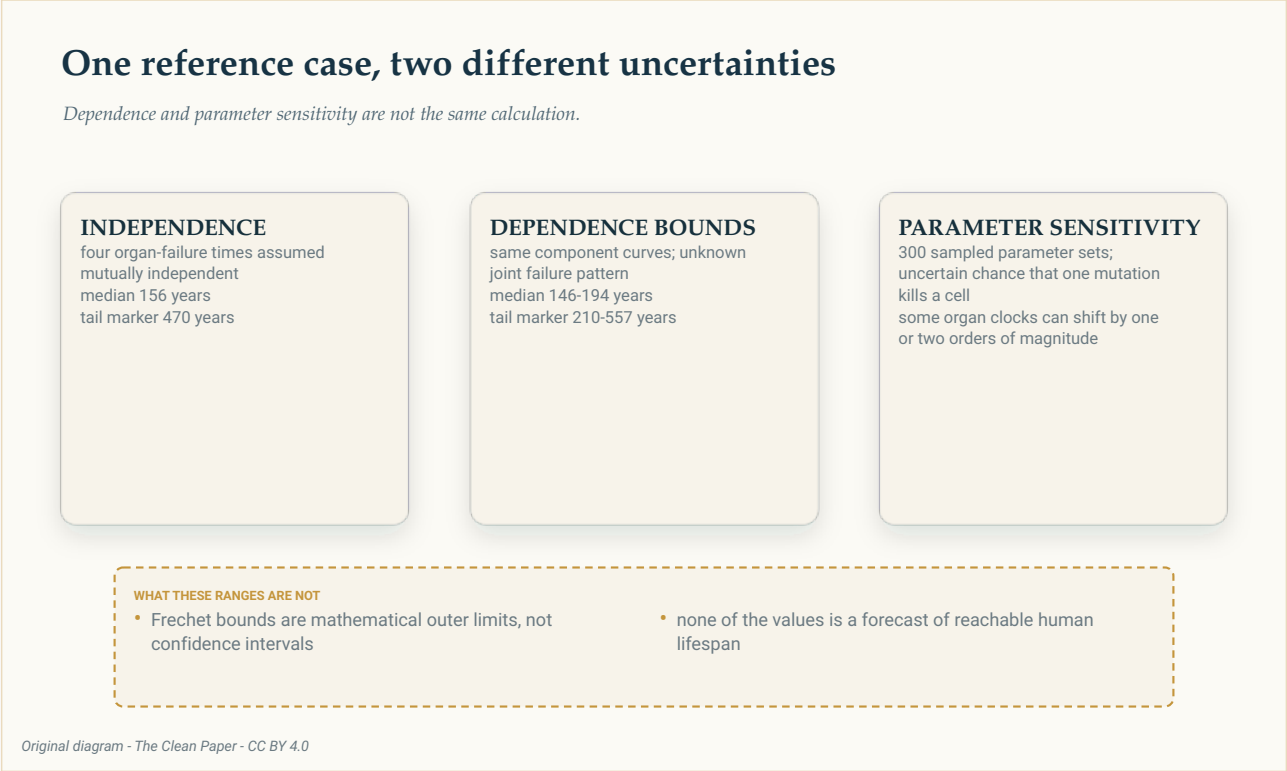
Ces plages ne sont pas des intervalles de confiance autour d'une prévision. La valeur supérieure correspond à des moments de défaillance parfaitement alignés. Avec plus de deux composants, la borne inférieure de Fréchet peut même ne correspondre à aucun schéma conjoint réalisable. Les bornes montrent dans quelle mesuré la réponse peut varier lorsque le modèle connaît les pièces mais pas la façon dont leurs défaillances évoluent ensemble.



La courbe bleu-vert représente le résultat des quatre tissus sous indépendance. L'enveloppe ambrée relie des reconstructions alignées sur les seuils des bornes mathématiques de dépendance, tandis que la courbe rouille montre la référence de vieillissement normal de l'article. Comme les données finales des courbes sources ne sont pas publiées, les lignes lisses interpolent les franchissements rapportés de 50 % et 0,001 % ; elles ne constituent pas une nouvelle exécution de la simulation. Les bornes sont des limites mathématiques, pas des

intervalles de confiance ni des prévisions.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0



Le résultat sous indépendance est un cas de référence. Les bornes de dépendance sont des limites mathématiques externes, et 300 jeux de paramètres illustrent l'incertitude supplémentaire concernant la fréquence supposée à laquelle une mutation tue une cellule.

The Clean Paper CC BY 4.0

Qu'est-ce qu'une borne de dépendance ?

Supposons que quatre composants aient chacun une probabilité connue de fonctionner encore à un moment donné, mais que nous ignorions s'ils ont tendance à défaillir ensemble. Les bornes de Fréchet donnent la plage mathématique la plus large autorisée pour le résultat combiné sans choisir un schéma de dépendance particulier. Ce sont des garde-fous autour d'une information manquante, pas des barres d'erreur issues d'observations humaines répétées.

La probabilité qu'une mutation soit létale constitue une grande incertitude

Un paramètre du modèle est particulièrement difficile à établir : la probabilité qu'une nouvelle mutation soit létale pour une cellule.

Le supplément a relancé l'analyse avec **300 jeux de paramètres**. Pour les mutations d'une seule lettre comme pour les petites insertions ou délétions, la probabilité supposée qu'une mutation tue une cellule avait une limite inférieure commune de **1,94 × 10^-7**. Les limites supérieures propres aux cellules étaient de **2,25 × 10^-4** pour les neurones, **1,08 × 10^-4** pour les cardiomyocytes, **1,02 × 10^-4** pour les hépatocytes, **1,60 × 10^-4** pour les cellules progénitrices du foie et **1,77 × 10^-4** pour les cellules basales des voies aériennes. Les valeurs étaient échantillonnées indépendamment sur une échelle logarithmique, ce qui leur permettait de varier de plusieurs ordres de grandeur plutôt que de quelques pour cent.

La modification de ces paramètres incertains déplaçait certains âges de défaillance tissulaire d'un facteur d'environ 10 à 100. Malgré cela, tous les jeux testés conservaient le même ordre général : les tissus non renouvelés devenaient limités par les mutations plus tôt que les tissus capables de se régénérer. La stabilité de cet ordre soutient la comparaison entre types de tissus, mais ne dit pas quelle estimation précise de durée de vie serait correcte.

Une analyse de sensibilité répond à la question : « La conclusion tient-elle lorsque les paramètres incertains varient ? » Elle ne révèle pas quelle valeur du paramètre est vraie.

Le modèle retire une biologie qui surviendrait normalement plus tôt

Le scénario ne comprend que quatre populations cellulaires. Il traite les mutations létales comme des événements indépendants au niveau de chaque cellule et représente la défaillance des organes au moyen de seuils de population choisis. Il omet les dysfonctionnements sublétaux, dans lesquels une cellule survit mais fonctionne mal. Il omet l'expansion de clones endommagés qui prennent l'avantage sur les cellules saines. Il simplifie les interactions entre les organes.

Le cancer est lui aussi écarté. Le modèle suppose que les transformations malignes sont éliminées par la surveillance immunitaire, de sorte que le cancer n'augmente pas avec l'âge. Les rétroactions inflammatoires, endocriniennes, vasculaires et neurales progressives sont absentes.

Il existe aussi un problème contrefactuel plus profond. Les taux de mutation ont été estimés dans de vrais tissus à l'intérieur de vrais corps vieillissants. Le modèle place ensuite ces taux dans un corps où le stress oxydatif et les autres processus progressifs du vieillissement ont été supprimés. Aucune population n'existe dans laquelle cette combinaison d'hypothèses puisse être directement validée.

Ajouter les modes de défaillance omis ne pourrait que faire arriver plus tôt une éventuelle limite supérieure. Cela ne rendrait pas les âges rapportés plus accessibles.

À quoi servent réellement les grands nombres

Lu dans le sens direct, l'article semble passer de 1 759 ans à 156. Lu à l'envers, son objectif devient plus clair.

La référence de 1 759 ans est volontairement absurde. Elle établit un monde où l'âge n'augmente plus la plupart des risques. La perte due aux mutations dans le cerveau et le cœur modélisés ramène ensuite ce monde vers une plage encore supérieure à la survie humaine observée, mais très inférieure à la référence artificielle.

Cet écart soutient une idée étroite : l'accumulation de mutations somatiques pourrait rester une contrainte significative même si de nombreux autres processus progressifs du vieillissement disparaissaient. Il n'établit pas que les mutations sont la cause unique du vieillissement. Il ne dit pas que l'élimination des mutations permettrait d'atteindre les âges rapportés. L'étude ne modélise ni une intervention ni les dommages et compromis liés à la modification des taux de mutation.

La valeur de l'exercice n'est pas une promesse de vie extrême. C'est une façon de demander quelles défaillances subsistent après le retrait des plus évidentes.

Résumé clair

Cette étude a utilisé un modèle démographique et de fiabilité tissulaire pour demander comment la perte cellulaire due aux mutations pourrait limiter la durée de vie dans un monde contrefactuel où presque tous les autres processus progressifs du vieillissement auraient été éliminés. La mortalité de fond a été figée indéfiniment au niveau contemporain mesuré à 30 ans en Suisse. Seules quatre populations cellulaires modélisées ont été combinées, sans transplantation ni intervention réduisant les mutations. Sous l'hypothèse d'indépendance, le modèle produit une durée de vie médiane de 156 ans et un repère de survie d'une personne sur 100 000 à 470 ans. Lorsque les auteurs autorisent toute relation mathématiquement possible entre les défaillances tissulaires, les limites externes élargissent ces valeurs à 146–194 ans et 210–557 ans. Les neurones et les cellules musculaires cardiaques deviennent des goulets d'étranglement plus précoces que les populations modélisées du foie et des voies respiratoires. Ce sont des résultats conditionnels de simulation, pas des limites humaines observées, des prévisions thérapeutiques ni la preuve que des personnes peuvent atteindre ces âges.

Mise au point

Ce que montre l'article : Dans un modèle volontairement dépouillé, la perte due aux mutations dans les cellules qui se divisent peu devient un goulet d'étranglement important bien avant un faible risque de décès de fond figé. Les résultats précis dépendent du modèle des organes, des hypothèses de dépendance et des paramètres de létalité des mutations.

Ce qui est utile mais conditionnel : La médiane intégrée est de 156 ans sous indépendance mutuelle.

Avec les mêmes courbes de composants mais une dépendance inconnue, les bornes mathématiques externes donnent 146–194 ans. Le repère d'une personne sur 100 000 est de 470 ans sous indépendance et de 210–557 ans à travers les bornes.

Ce que l'étude ne montre pas : Que des personnes peuvent vivre jusqu'à 194 ou 557 ans ; que ces âges sont des limites biologiques absolues ; que les mutations somatiques sont la seule cause du vieillissement ; qu'un traitement peut supprimer les autres processus du vieillissement ; ou qu'une réduction des mutations produirait le résultat modélisé.

Principales limites : Quatre populations cellulaires représentent un corps entier ; la mortalité de fond est figée pour toujours au niveau de 30 ans ; le cancer et les autres mécanismes progressifs du vieillissement sont retirés par hypothèse ; les interactions entre organes sont simplifiées ; les taux de mutation proviennent de vrais tissus vieillissants ; plusieurs seuils de défaillance et probabilités létales sont des choix de modèle ; et le contrefactuel central ne peut pas être testé dans une population humaine équivalente.

Quel niveau de confiance un lecteur non spécialiste devrait-il avoir ? Une forte confiance dans le fait que les nombres rapportés découlent du modèle et des paramètres déclarés. Une confiance modérée dans le contraste qualitatif entre tissus non renouvelés et tissus capables de se renouveler, à l'intérieur de ces hypothèses. Une confiance très faible dans l'idée qu'un âge cité dans un titre prédise une durée de vie humaine atteignable.

Sources

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation