

La longévité de précision

La longévité de précision

Du protocole universel à la calibration individuelle

Kilian Füg

Publié par Singular

2026

© Kilian Füg, 2026

Tous droits de reproduction, de traduction et d'adaptation réservés pour tous pays.

ISBN : 979-10-987013-0-6

Dépôt légal : juin 2026 — Bibliothèque nationale de France

Première édition

Publié par Singular

À mes proches.

« La vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort. »

— Xavier Bichat

Recherches physiologiques sur la vie et la mort, 1800

Table des matières

Préface	18
La méthode des cinq parties	18
Méthode éditoriale	19
À qui s'adresse ce livre	19
Avertissement médical	20
Partie I. Le paradigme	21
Chapitre 1. La fin du protocole universel	22
Pourquoi nous vieillissons, et pourquoi ce n'est pas une fatalité	22
Healthspan, lifespan et la décennie marginale	23
Les quatorze marques du vieillissement	24
L'échec mesurable du protocole universel	25
Vers la longévité de précision	27
Conclusion : lire son terrain	28
Chapitre 2. La précision : lire son terrain	29
Le terrain : trois familles de données	29
Panel principal : biomarqueurs sanguins	29
Panel étendu : biomarqueurs sanguins	30
Panel étendu : biomarqueurs non-sanguins	31
Panel étendu : stratification (Lp(a))	31
Panel étendu : biomarqueurs émergents	31
Marqueurs fonctionnels	32
Âges biologiques	33
Ce que la génétique dit et ne dit pas	33
Le rythme de mesure	34
Conclusion	35
Chapitre 3. L'hormèse : la science du bon stress	36
La courbe en U inversé : universalité du principe	36
Cas paradigmatique : la vitamine D	37
Les variables hormétiques de la longévité	39
Sommeil	39
Jeûne	39
Exercice physique	40
Stress thermique	40
Compléments hormétiques	40
Calibrer dans la zone hormétique	41
La discipline du jardinier	41
Partie II. Le diagnostic	42
Chapitre 4. Les biomarqueurs essentiels et leur sens	43
Profil lipidique : ApoB plutôt que LDL-C	43

Lp(a) : signal de stratification génétique	44
Omega-3 Index : calibration de l'imprégnation membranaire	45
Ratio ApoB/ApoA1 et particle number	45
Marqueurs cardiovasculaires intermédiaires	46
CAC score (Calcium Coronary Score)	46
IMT carotide (Intima-Media Thickness)	47
NT-proBNP	47
Synthèse opérationnelle des marqueurs cardiovasculaires intermédiaires	48
Contrôle glycémique : HbA1c, HOMA-IR, glycémie à jeun	48
Variabilité glycémique post-prandiale : CGM	49
Statut vitaminique : vitamine D, B12, B9, P5P, homocystéine	49
Vitamine D : la divergence seuil clinique face à cible Healthspan	49
Vitamine B12 : statut total et fraction active	50
Pyridoxal-5'-phosphate (P5P) : la forme active de la vitamine B6	52
Minéraux et leur équilibre : Mg, Zn, Cu, ratio Cu/Zn, Se	53
Magnésium sérique : disponibilité et détection de l'excès	53
Ratio cuivre/zinc : marqueur intégratif minéral-inflammatoire	54
Sélénium : la fenêtre étroite	54
Métabolisme du fer et oxygénation : ferritine, TSAT, hémoglobine, VGM	55
Ferritine et TSAT : stock, transport et signal inflammatoire	55
Hémoglobine, VGM et plaquettes : oxygénation et terrain hématologique	55
Filtration rénale : cystatine C, DFG combiné, UACR	56
Cystatine C et DFG combiné : la fonction rénale corrigée du biais musculaire	56
UACR : détection glomérulaire précoce	57
Fonction hépatique : ALT, GGT, PAL, Albumine	58
ALT et GGT : sentinelles métaboliques précoces	58
Phosphatase alcaline (PAL) : garde hépato-biliaire et osseux	58
Albumine : réserve nutritionnelle et inflammatoire	59
Fonction thyroïdienne : TSH	60
Hormones sexuelles et axe somatotrope	61
Testostérone totale, libre et SHBG (homme)	61
Œstradiol, progestérone et FSH (femme)	62
IGF-1 : le paradoxe de l'axe somatotrope	62
Profil HPA et charge allostatique	63
Cortisol salivaire diurnal slope	63
Inflammation chronique : hs-CRP et lecture intégrative	64
Le NLR : marqueur émergent du panel inflammatoire	65
Marqueurs émergents et frontière	65
Conclusion : du panel au profil	66
Chapitre 5. Les profils biologiques	67
Le sexe biologique : féminin et masculin	67
Le profil féminin : cycle, grossesse, ménopause	67
Le profil masculin : andropause progressive, axe androgénique, dépistage prostate	68
L'âge : les inflexions	70
Le chronotype et la chronobiologie	71
Les contextes de vie	71
Charge cognitive et leadership	71
Pathologie chronique déclarée	72
Convalescence post-événement aigu	72

Conclusion : du profil à la méthode	72
Chapitre 6. Le protocole d'auto-expérimentation N=1	74
Pourquoi le N=1	74
La méthode : cinq étapes du cycle N=1	76
Étape 1. La mesure de référence	76
Étape 2. L'isolation du levier	76
Étape 3. L'intervention dans la zone hormétique	77
Étape 4. Le retest dans les cinétiques pertinentes	77
Étape 5. La décision documentée	78
Les écueils méthodologiques	78
Les outils du N=1	79
La méthode posée, place à l'application	80
Partie III. Les doses	81
Chapitre 7. Sommeil : la régularité comme dose	82
La régularité comme dose primaire	82
Durée : la courbe en U inversé du sommeil	84
Profondeur : ingénierie thermique du sommeil	85
Environnement et pré-sommeil	87
Apnée obstructive du sommeil : signal pathologique à dépister avant calibrer	89
Cartographie du SAOS	89
Dépistage : STOP-BANG et architecture des outils	89
Leviers de prise en charge et convalescence post-PPC	90
Pourquoi dépister avant le cycle	90
Le N=1 sommeil : protocole et marqueurs	90
Niveau de preuve des leviers du sommeil	92
Conclusion : du sommeil au repas	93
Chapitre 8. Nutrition : courbes glycémiques, jeûne hormétique, ratios	94
Les trois piliers macronutriments	94
Le cas particulier du sodium : courbe en U récemment documentée	96
La courbe glycémique individuelle	97
Édulcorants : pas d'interdiction généralisée, calibration N=1 par profil	98
Le jeûne hormétique	100
Le jeûne prolongé et le Fasting-Mimicking Diet	102
Ratios oméga-6/3, microbiote et inflammation chronique	103
Hydratation, exposome alimentaire et mythe alcool	105
Microplastiques : le faisceau biologique accumulé	105
Filtration : ce qui marche, ce qui marche moins	106
PFAS, surfaces de contact et calibration concrète	106
Cuisson : matériaux inertes et stabilité thermique des huiles	107
Le mythe de l'alcool comme allié de la santé	107
Café et thé vert : leviers de mortalité documentés	108
Cartographie comparative des régimes alimentaires	109
Le N=1 nutrition : protocole et marqueurs	110
Niveau de preuve des leviers nutritionnels	111
Conclusion : du carburant au moteur	113
Chapitre 9. Sport : Zone 2, VO₂ max, masse maigre	114

Zone 2 : la mitohormèse appliquée	114
VO ₂ max : le marqueur fonctionnel cardinal	116
L'entraînement de résistance : la priorité absolue	117
Sarcopénie : 1 % par an de masse musculaire perdue à partir de 40 ans	117
La force de préhension comme proxy systémique	117
Le RT comme prédicteur de mortalité indépendant du cardio	118
Réversibilité documentée chez les profils 70-90 ans	119
La stabilité comme axe distinct du RT et du cardio	119
Le RT comme neuroprotection	120
La créatine comme facilitateur métabolique cellulaire	121
Catalogue fonctionnel pour la décennie marginale	122
Le HIIT et la limite hormétique	122
La semaine intégrée : 80/20 chiffré sur cinq axes	123
Tension artérielle : zone Healthspan et trajectoire	124
Le N=1 sport : protocole et marqueurs	125
Niveau de preuve des modalités d'effort	126
Conclusion : du moteur aux cofacteurs	127
Chapitre 10. Compléments : la courbe en U inversé appliquée	128
La taxonomie : essentiels face à géroprotecteurs	128
Les essentiels : quatre familles, quatre cinétiques	129
Vitamines liposolubles : D3 et K2-MK7	129
Vitamines hydrosolubles : C et le cycle monocarboné B6+B9+B12+TMG	130
Minéraux structurants : du bisglycinate aux antagonismes intra-famille	131
Acides gras essentiels : oméga-3 EPA+DHA	132
Les géroprotecteurs : six familles, six niveaux de preuve	133
NAD ⁺ et métabolites mitochondriaux : NR, Ca-AKG, PQQ	133
Créatine et acides aminés structurants	134
Phytonutriments sélectionnés : inflammation et antioxydation ciblées	135
Glycanes et matrice extracellulaire : glucosamine, hyaluronique, tréhalose	137
Peptides bioactifs : collagènes hydrolysés type I, type III et type II non dénaturé	137
Champignons médicinaux : reishi et maïtaké	138
Microbiote ciblé : galacto-oligosaccharides	138
Biodisponibilité et formes	138
Interactions et antagonismes	139
Le resvératrol comme cas paradigmatique d'exclusion	139
Matrice de preuve des bioactifs	140
Conclusion : des cofacteurs aux défenses endogènes	142
Chapitre 11. Le filtre des exclusions	143
Les trois filtres de sélection	143
Filtre 1 : biodisponibilité insuffisante	144
Filtre 2 : preuve clinique humaine insuffisante	145
Filtre 3 : rapport bénéfice sur risque défavorable	146
La méthode est dynamique : ce que la science éclairera ensuite	148
Niveau de preuve des exclusions	149
Conclusion : du filtre aux interactions entre bioactifs	150
Chapitre 12. Interactions : synergies et antagonismes	151
Antagonismes minéraux et compétitions de transporteurs	151

Synergies vitamines et cofacteurs	153
Interactions médicaments-nutriments	154
Le N=1 interactions : protocole et marqueurs	156
Niveau de preuve des interactions	157
Conclusion : des voisinages biochimiques aux leviers d'exposition	159
Chapitre 13. Stress thermique : sauna, froid, lumière	160
Le sauna : pic dose-réponse documenté	160
L'exposition au froid : protocole et limites	162
La lumière rouge et infrarouge	163
Le N=1 stress thermique : protocole et marqueurs	164
Niveau de preuve des stressseurs thermiques	165
Conclusion : du stress externe au stress interne chronique	166
Chapitre 14. Le stress chronique : la grammaire de l'épuisement psycho-social	168
De l'hormèse à l'épuisement : la charge allostatique	168
L'isolement social : un facteur de mortalité indépendant d'amplitude documentée	170
Le stress professionnel et l'effet des événements de vie	171
Le sens, l'engagement et l'adhésion comme variable méta-protocolaire	172
L'engagement cognitif et la réserve cognitive	173
Le N=1 psycho-social : marqueurs et calibration	175
Respiration vagale et HRV biofeedback	176
Niveau de preuve des marqueurs de charge allostatique	176
Conclusion : du levier au tempo	178
Partie IV. L'intégration	179
Chapitre 15. Chronobiologie : le timing > la dose	180
L'horloge centrale et les horloges périphériques	180
Le timing des leviers : sommeil, nutrition, exercice, supplémentation	181
Sommeil et régularité du lever	182
Exercice et chronotype	182
Désynchronisation et coût biologique	183
Le N=1 chronobiologique : marqueurs et protocole	184
Niveau de preuve du timing des leviers	186
La phase circadienne : architecture intégrative	187
Conclusion : du tempo journalier aux rythmes longs	187
Chapitre 16. Cycles individuels : menstruel, saisonnier, vieillissement	189
Le cycle menstruel : quatre phases biologiques	189
Les cycles saisonniers	191
Les cycles du vieillissement par décennies	192
Le N=1 cyclique : protocole adaptatif	193
Conclusion : du cadre théorique à la pratique opérationnelle	194
Partie V. La pratique	195
Chapitre 17. Protocoles par profil	196
Le sportif d'endurance	196
Le sédentaire actif	197
Le sédentaire inactif	198

Périménopause et post-ménopause	199
Le profil post-cancer	200
La longévité optimale	201
Conclusion : du patron au cycle individuel	202
Chapitre 18. Interfaces corporelles : cutané, capillaire, dentaire, visuel, auditif	204
Le cutané : photoprotection, barrière, régénération matricielle	204
Le capillaire : alopecie androgénique et grisonnement	206
L'alopecie androgénique	206
Le grisonnement	207
Le dentaire : protocole, mesures, axe oral-systémique	207
Le visuel : photoprotection rétinienne, microcirculation, dépistage	209
Typologie des troubles visuels liés à l'âge	209
Dépistage : examen périodique et imagerie OCT	209
Leviers de calibration nutritionnelle	210
Frontière	210
L'auditif : presbycusie, démence et appareillage précoce	210
Recensement de la presbycusie	211
La Lancet Commission 2024 et l'essai ACHIEVE	211
Dépistage : audiogramme tonal et frontière clinique	211
Leviers : appareillage précoce, protection, calibration nutritionnelle	211
Synthèse : audition, cognition et charge allostatique	212
Niveau de preuve des leviers d'interface corporelle	212
Conclusion : du local au systémique avancé	213
Chapitre 19. Thérapies avancées et frontière spéculative	215
Pharmacologie longévité : six classes médicamenteuses sous surveillance	215
Sénolytiques et marqueurs de la sénescence cellulaire	216
Peptides bioactifs systémiques	217
Thérapies cellulaires, parabiose et don du sang	218
Thérapie génique et reprogrammation épigénétique partielle	219
Horloges épigénétiques et discernement de l'âge biologique	221
Microbiote des centenaires	222
Détection précoce oncologique personnalisée	222
Cartographie du risque oncologique en longévité	222
Dépistages organisés validés en population générale	223
Détection multi-cancer par ADN tumoral circulant	223
Dépistages personnalisés selon antécédents familiaux	224
Vaccinations adultes en longévité	224
Cadrage : vaccination adulte comme levier de mortalité	224
Zona et Shingrix	224
Pneumocoque	225
Grippe annuelle	225
Virus respiratoire syncytial	225
COVID-19	226
Périphéries cognitives et discernement final	226
Psychédéliques et neuroplasticité	226
Matrice de maturité translationnelle	227
Conclusion : la discipline du discernement à l'horizon biomédical	228

Chapitre 20. Quand ne rien faire	229
Le plafond hormétique : pourquoi <i>plus</i> devient <i>trop</i>	229
La latence biologique : pourquoi mesurer trop souvent ment	230
Le <i>deload</i> : récupération comme levier actif	231
La sagesse N=1 : savoir s'arrêter	232
Conclusion : la longévité de précision comme discipline tenue	234
Postface	235
La genèse de Singular	235
Remerciements	235
La suite	236
Annexe. Architecture circadienne de référence : la timeline d'une journée alignée	237
Phase 1. Activation matinale (signal photique, pic post-éveil de cortisol)	237
Phase 2. Performance diurne (sensibilité insulémique matinale, pic thermique central)	237
Phase 3. Régulation descendante (descente cortisol, montée mélatonine)	238
Note de fermeture	238
Glossaire	239
Âge biologique (<i>Ch 2</i>)	239
AGEs (<i>terme médical</i>)	239
Albumine (<i>Ch 4</i>)	239
Allostase / Homéostasie (<i>termes médicaux, Ch 14</i>)	239
Antagonisme nutritionnel (<i>Ch 12</i>)	239
AREDS2 (<i>étude clinique</i>)	240
ATBC (<i>étude clinique</i>)	240
Auto-expérimentation (<i>Ch 6</i>)	240
Autophagie / Mitophagie (<i>termes médicaux</i>)	240
Boucle de rétroaction biologique (<i>Ch 2</i>)	240
CAC score (<i>sigle</i>)	240
Calibration (<i>Ch 1</i>)	240
CARET (<i>étude clinique</i>)	241
CGM (<i>sigle, Ch 4 et Ch 8</i>)	241
Cortisol salivaire diurnal slope (<i>Ch 4 et Ch 14</i>)	241
Charge allostatique (<i>Ch 14</i>)	241
Chronotype (<i>Ch 5</i>)	241
Courbe en U (<i>Ch 3</i>)	241
DLMO (<i>sigle</i>)	242
DunedinPACE (<i>sigle</i>)	242
EWGSOP2 (<i>sigle</i>)	242
FC de repos (<i>marqueur fonctionnel élargi, Ch 2</i>)	242
FeAST (<i>étude clinique</i>)	242
Frontière émergente (<i>Ch 19</i>)	242
Hallmarks du vieillissement (<i>Ch 1</i>)	243
Healthspan vs Lifespan (<i>Ch 1</i>)	243
Heat shock proteins (<i>terme médical</i>)	243
HOMA-IR (<i>sigle</i>)	243
Holo-TC (<i>holotranscobalamine, Ch 4</i>)	243
Hormèse (<i>Ch 3</i>)	243
HRV (<i>sigle, marqueur fonctionnel élargi, Ch 2</i>)	244

IAH (<i>sigle</i>)	244
IGF-1 (<i>Insulin-like Growth Factor 1, Ch 4 et Ch 17</i>)	244
IMT (<i>sigle</i>)	244
Inflammaging (<i>terme médical, Ch 4</i>)	244
KIHD (<i>étude clinique</i>)	244
Latence biologique (<i>Ch 20</i>)	245
Levier isolé (<i>Ch 6</i>)	245
Lp(a) (<i>lipoprotéine(a), Ch 2 et Ch 4</i>)	245
Marginal Decade (<i>Ch 1</i>)	245
MCTQ (<i>sigle</i>)	245
Méthylation ADN (<i>terme médical</i>)	245
MISS (<i>étude clinique</i>)	246
Mitohormèse (<i>Ch 9</i>)	246
Niveau de preuve (<i>Ch 6</i>)	246
N=1 (<i>Ch 6</i>)	246
NHS / NHS II (<i>études cliniques</i>)	246
NLST (<i>étude clinique</i>)	246
Novel Food (<i>catégorie réglementaire UE, Ch 11</i>)	247
OCT (<i>sigle</i>)	247
Odds ratio (<i>terme statistique</i>)	247
Œstradiol, progestérone et FSH (<i>panel hormonal féminin, Ch 4 et Ch 17</i>)	247
Omega-3 Index (<i>OmegaCheck, Ch 4 et Ch 10</i>)	247
P5P (<i>pyridoxal-5'-phosphate, Ch 4</i>)	247
PAL (<i>phosphatase alcaline, Ch 4</i>)	248
Phase circadienne (<i>Ch 15</i>)	248
Photobiomodulation (<i>terme médical, Ch 13</i>)	248
Precision Longevity (<i>Ch 1</i>)	248
Profil biologique (<i>Ch 5</i>)	248
PURE (<i>étude clinique</i>)	249
RCV (<i>sigle, Ch 20</i>)	249
Rectangularisation de la courbe (<i>Ch 1</i>)	249
Régularité (du sommeil) (<i>Ch 7</i>)	249
Sarcopénie (<i>terme médical</i>)	249
SASP (<i>sigle, Ch 19</i>)	249
SCAPIS (<i>étude clinique</i>)	249
SELECT (<i>étude clinique</i>)	250
Sénescence cellulaire (<i>terme médical, Ch 19</i>)	250
SRI (<i>sigle, marqueur fonctionnel élargi, Ch 2 et Ch 7</i>)	250
Stress thermique (<i>Ch 13</i>)	250
SWAN (<i>étude clinique</i>)	250
Synergie complémentaire (<i>Ch 12</i>)	250
TAME (<i>étude clinique</i>)	250
Tension artérielle (TA) (<i>marqueur fonctionnel élargi, Ch 9</i>)	251
Terrain biologique (<i>Ch 2</i>)	251
Testostérone totale, libre et SHBG (<i>panel hormonal masculin, Ch 4 et Ch 17</i>)	251
TRE (<i>sigle</i>)	251
UACR (<i>Urinary Albumin/Creatinine Ratio, Ch 4</i>)	251
VITAL (<i>étude clinique</i>)	252
Vitamine B12 (<i>cobalamine totale sérique, Ch 4</i>)	252
Zone hormétique (<i>Ch 3</i>)	252

Index alphabétique	253
Note de lecture	253
Section 1. Bioactifs	254
Section 2. Biomarqueurs	255
2.A. Panel principal (31 biomarqueurs sanguins)	255
2.B. Panel étendu : biomarqueurs sanguins (8 marqueurs)	255
2.C. Panel étendu : biomarqueurs non-sanguins (3 marqueurs)	255
2.D. Panel étendu : stratification (Lp(a))	256
2.E. Panel étendu : émergents et frontière	256
2.F. Marqueurs fonctionnels élargis	256
Bibliographie	257

Préface

La longévité se gagne par calibration individuelle de doses hormétiques sur un terrain biologique mesuré, plus que par accumulation de protocoles universels. Cette thèse structure le livre que vous tenez entre les mains. Elle en commande l'architecture, la voix et la méthode.

L'industrie de la santé optimisée vend depuis quatre décennies l'illusion d'un protocole optimal pour tous, calibré sur des moyennes de population qui ne correspondent à aucun individu réel. Les multivitamines, les huit heures de sommeil, les dix mille pas par jour, les cinq portions de fruits et légumes : autant de chiffres dont l'utilité collective masque l'inadéquation individuelle. À apport identique, deux personnes ne convertissent pas la même dose en effet biologique. À comportement identique, deux organismes ne suivent pas la même trajectoire. La biologie résiste à la moyenne, et c'est précisément là que l'ajustement individuel commence.

Le paradigme s'est inversé depuis une quinzaine d'années. La médecine de seuil, qui demande si un patient se trouve d'un côté ou de l'autre d'une frontière, a brillamment géré les pathologies aiguës du XX^e siècle. Mais elle reste structurellement aveugle aux trajectoires lentes qui mènent au seuil. Pour la longévité, ce qui compte est la pente plutôt que le seuil : sa direction, la vitesse à laquelle elle se parcourt, la marge de manœuvre qu'elle laisse à l'intervention précoce. Un autre instrument était requis. Il est venu de la convergence de plusieurs courants. La médecine systémique de Leroy Hood et la médecine 3.0 de Peter Attia ont posé la logique du suivi longitudinal. La cartographie cellulaire des Hallmarks formalisée par Carlos López-Otín a identifié les leviers d'intervention. La grammaire dose-réponse de l'hormèse, refondée par Edward Calabrese, a fixé la forme de la fenêtre thérapeutique. L'économie expérimentale du N=1, standardisée en 2015 par l'extension CONSORT pour les essais à un seul sujet, a fourni le protocole d'auto-observation. Chacun a apporté une pièce. Nous les articulons en une discipline unique, opérationnelle, falsifiable : la longévité de précision.

Je signe ce livre sous mon nom, mais l'autorité qui s'y exprime est collective, et de nature clinique avant tout. Je suis ingénieur. Quinze années passées à concevoir des architectures bancaires de haute technicité m'ont formé à une discipline particulière : la calibration des systèmes complexes au niveau de l'individu, non de la moyenne. C'est cette discipline que je transpose ici au champ biologique. Ma signature engage ma responsabilité éditoriale sur la méthode, mais la matière clinique ne m'appartient pas. Ce travail de synthèse a été conduit collectivement par les équipes scientifiques de Singular, laboratoire de longévité de précision dont je suis le fondateur. Pour la matière médicale, pharmacologique et nutritionnelle, je ne tranche pas par l'autorité : le seul véritable étalon reste la preuve, celle des chercheurs et cliniciens auteurs des près de cinq cents études primaires sur lesquelles repose cet ouvrage. Mon angle de lecture est volontairement celui de l'ingénieur des systèmes : j'architecture la donnée biologique plutôt que de la produire. Le livre assume cette perspective et en fait sa méthode : la longévité de précision exige une logique d'intégration des données qui vient compléter l'excellence de la recherche traditionnelle sans la remplacer. Aucun clinicien ne détient seul l'amplitude de la longévité contemporaine ; seule l'agrégation rigoureuse de la littérature mondiale permet de l'approcher.

La méthode des cinq parties

Le livre se déploie en cinq mouvements. Le premier pose le cadre conceptuel (fin du protocole universel, lecture du terrain biologique, grammaire dose-réponse hormétique). Le deuxième opérationnalise cette lecture par un panel sanguin structurant, une grille de profil biologique et une méthode N=1 falsifiable. Le troisième applique la grammaire hormétique aux leviers fondamentaux du quotidien. Le quatrième sort de la logique levier par levier pour traiter le système comme un orchestre (chronobiologie, interactions, cycles superposés). Le cinquième cristallise l'ensemble en six profils opérationnels, ouvre la frontière émergente des thérapies avancées, et clôt sur la discipline de l'inaction calibrée.

Vous croiserez tout au long des chapitres une trame de concepts pivots formalisés à leur première occurrence puis réutilisés sans redéfinition : *calibration, hormèse, courbe en U inversé, N=1, phase circadienne, frontière émergente, latence biologique,*

etc. Cette stratégie de définition permet de traiter chaque concept en profondeur une fois et de l'articuler aux autres dans la suite. Le glossaire en fin d'ouvrage en regroupe la liste avec les chapitres associés.

Méthode éditoriale

Nous revendiquons une densité de références inhabituelle pour le format. Les chapitres mobilisent sur l'ensemble près de cinq cents références primaires PubMed ou DOI. Cette densité répond à la nature même du sujet. La longévité est un champ où la spéculation circule librement, où les citations d'études sont fréquemment imprécises, où les hallucinations bibliographiques se diffusent sans contrôle. Chaque affirmation chiffrée du livre renvoie à une source primaire vérifiable, dont l'identifiant PubMed permet la consultation directe en quelques clics.

Le style place le fait d'abord, l'étude en bas de page. La cohorte de 800 individus équipés de moniteurs glycémiques en continu n'apparaît pas comme « selon une étude récente » : elle apparaît comme la donnée elle-même, citée par son nombre, sa méthode, son année, et la référence primaire qui la sous-tend. Quelques études signature reviennent par leur nom parce qu'elles structurent des inflexions paradigmatiques de la littérature : l'essai télomérique VITAL 2025, la cohorte KIHD finlandaise sur le sauna, l'essai SELECT sur la vitamine E, l'analyse du sommeil régulier de la UK Biobank par Windred 2024, l'étude de Lehallier sur les vagues protéomiques. Le reste demeure en arrière-plan, cité avec rigueur mais sans amplification narrative.

Vous ne trouverez aucune mention de marque dans le corps des vingt chapitres. Nous tenons cette règle strictement, par cohérence avec le format choisi. L'ouvrage n'est pas un manifeste produit, ni un parcours commercial déguisé en livre d'autorité. Singular est nommé dans cette préface, pour des raisons éditoriales évidentes, et en postface pour les lecteurs qui souhaiteraient prolonger la lecture. La méthode appartient à la conversation scientifique commune.

Nous citons et discutons par leur nom plusieurs anti-modèles méthodologiques contemporains, lorsque leur exemple éclaire le contraste avec une calibration sérieuse. Bryan Johnson et son protocole Blueprint, Liz Parrish et le programme de thérapie génique de BioViva, la société Ambrosia et son commerce de plasma jeune sont nommés au chapitre 19, dans le cadre de la frontière émergente. Cette transparence nous paraît nécessaire. Le tourisme biomédical, l'auto-expérimentation à très haut risque non documentée, la confusion entre essai clinique régulé et offre commerciale, sont des dérives que le lecteur doit pouvoir identifier sans détour.

À qui s'adresse ce livre

Ce livre s'adresse aux adultes en bonne santé apparente qui souhaitent comprendre la logique de la longévité de précision avant de la pratiquer. Il suppose une curiosité scientifique de base, sans exiger de formation médicale ou biologique préalable. Les concepts techniques y sont définis à leur première occurrence, et les références permettent au lecteur exigeant de remonter aux sources primaires.

Il n'est pas non plus un substitut à la médecine clinique. Il ne s'adresse pas au lecteur qui cherche un protocole universel clé en main, applicable sans mesure individuelle ni cycle de validation, ni à celui qui voudrait court-circuiter le suivi médical d'une condition active, d'une grossesse, ou d'un traitement médicamenteux en cours. Pour ces situations, la calibration de précision décrite ici n'est pas suffisante : elle suppose un cadre de soins cohérent, qu'elle complète mais ne remplace pas. Le chapitre 7 ouvre la Partie III avec un avertissement renforcé qui rappelle ce principe ; il s'applique à l'ensemble des chapitres pratiques qui suivent.

Si vous êtes professionnel de santé (médecin fonctionnel, naturopathe, pharmacien, diététicien, préparateur physique), ce livre est aussi pour vous. Il rassemble en un cadre opérationnel des éléments dispersés dans la littérature spécialisée, et il propose une méthode d'ajustement que vous pourrez transposer à votre pratique propre. Plusieurs sections de la Partie II et de la Partie IV ont été écrites avec cette double audience à l'esprit.

Une dernière remarque avant de céder la parole au chapitre 1. La méthode décrite ici est exigeante : elle se construit par ajustements répétés et observation patiente, sans raccourci ni promesse de résultats spectaculaires en quelques semaines, et

n'efface pas les inégalités d'accès aux mesures biologiques. Nous l'assumons, et tenons à décrire honnêtement les conditions de son exercice.

Avertissement médical

Cet ouvrage présente un cadre scientifique et méthodologique relatif à la longévité. Il ne constitue ni un avis médical, ni un diagnostic, ni une prescription, ni un traitement, et ne se substitue pas à la consultation d'un professionnel de santé qualifié.

Les biomarqueurs, dosages, protocoles et molécules mentionnés dans ces pages relèvent du bien-être nutritionnel et comportemental. Les compléments alimentaires évoqués sont des denrées destinées à compléter un régime normal; ils ne sont pas destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une maladie. Toute application individuelle nécessite une évaluation médicale préalable, particulièrement en cas de pathologie active, de grossesse ou d'allaitement, de prise de médicaments concomitants, d'antécédents personnels ou familiaux significatifs, ou de toute condition de santé installée.

En cas de doute, de symptôme nouveau ou persistant, de modification d'un traitement existant ou de toute question relative à votre santé, consultez votre médecin.

Pour la rédaction collective Singular,

Kilian Füg — fondateur

Juin 2026

Partie I. Le paradigme

Trois chapitres posent le cadre intellectuel du livre. Le chapitre 1 enterre la promesse universelle et formule la longévité de précision. Le chapitre 2 introduit la lecture du terrain biologique individuel comme prérequis méthodologique. Le chapitre 3 cartographie l'hormèse, la grammaire dose-réponse qui gouverne les chapitres opérationnels qui suivront.

Chapitre 1. La fin du protocole universel

Le protocole universel de longévité est une fiction statistique : aucune dose, aucune fréquence, aucun bioactif n'agit identiquement sur deux individus. Pourtant, l'industrie de la santé continue à vendre ce que la biologie réfute à chaque mesure. Les multivitamines représentent un marché mondial supérieur à cinquante milliards de dollars annuels, construit autour de l'hypothèse implicite que les besoins nutritionnels d'une population de huit milliards d'êtres humains peuvent être résumés en un comprimé identique pour tous. La littérature scientifique des vingt dernières années rend cette hypothèse intenable.

Les besoins en vitamine D, les réponses glycémiques à un même aliment, la fraction absorbée d'une dose de fer : trois variables qui comptent pour la santé, et trois ordres de grandeur de variabilité d'un individu à l'autre. La démonstration chiffrée de chacune occupera une section dédiée plus loin. La conclusion, elle, est déjà mécanique : la prescription standardisée est, par construction, sous-optimale.

Ce livre commence par enterrer la promesse universelle. Il propose une autre logique : la *calibration* individuelle. Nous appellerons *calibration* l'action de doser un levier (nutriment, sommeil, exercice, exposition thermique, etc.) à la spécificité d'un terrain biologique mesuré, plutôt qu'à une moyenne statistique.

Une stratégie de longévité vise à ajouter des années de vie pleine plutôt que des années brutes, et cette distinction est lourde de conséquences. Vivre dix ans de plus dans un état de déclin progressif n'est pas un succès biologique. Le succès biologique consiste à maintenir une performance physique et cognitive élevée le plus longtemps possible, suivie d'un décrochage bref et tardif. C'est ce que les épidémiologistes appellent la rectangularisation de la courbe. C'est l'ambition légitime du XXI^e siècle.

Le chapitre s'organise en cinq temps. La question préalable, pourquoi nous vieillissons et pourquoi ce processus relève d'une rationalité biologique plutôt que d'un acte de foi, fonde l'investissement de précision. L'insuffisance de la médecine du seuil face aux enjeux de longévité chronique conduit au cadre scientifique des mécanismes du vieillissement cellulaire, les quatorze marques formalisées par López-Otín et Kroemer. Ce cadre rend intelligibles les quatre échecs mesurables du protocole universel : variabilité, biodisponibilité, dose-réponse, biologie individuelle. Apparaît alors la nécessité d'une troisième voie, que nous appellerons *longévité de précision*.

Pourquoi nous vieillissons, et pourquoi ce n'est pas une fatalité

Le vieillissement résulte de processus biologiques identifiés dont 75 à 80 % de l'amplitude échappe au déterminisme génétique, et dont une fraction substantielle relève de variables modifiables, ce qui ancre la longévité dans une discipline d'ingénierie plutôt que dans une fatalité programmée.

Cette affirmation ne va pas de soi. Le sens commun, et plusieurs siècles de littérature médicale, ont longtemps traité le vieillissement comme une dérive inéluctable, un fond contre lequel les pathologies se déposent sans qu'il soit lui-même un objet d'intervention. La biologie moderne a déplacé cette frontière, sans clore pour autant le débat sur la nature exacte du phénomène. Trois lectures coexistent dans la littérature contemporaine; ce sur quoi elles convergent compte plus que ce qui les sépare.

La première lecture est évolutive. Elle pose que le vieillissement constitue un sous-produit de la sélection naturelle, laquelle optimise la capacité à transmettre ses gènes tôt dans la vie, sans exercer de pression compensatoire au-delà de la fenêtre de fécondité. La théorie de la *pléiotropie antagoniste* l'a formalisé dans la littérature classique : un gène favorisant la reproduction jeune peut dégrader le fonctionnement tissulaire tardif sans que la sélection ne le contre. La théorie du *soma jetable* a complété l'argument : l'organisme alloue ses ressources à la reproduction plutôt qu'à la maintenance somatique, parce que la maintenance illimitée n'a pas de rendement évolutif. Cette lecture explique pourquoi le vieillissement *existe* dans les espèces sexuées multicellulaires, sans en décrire les mécanismes cellulaires.

La deuxième lecture, mécanistique, porte sur la manière dont le vieillissement opère, en deçà de la question de son existence. Elle regroupe en quatorze marques cellulaires et systémiques l'ensemble des processus identifiés à l'échelle moléculaire. Cette taxonomie, formalisée par López-Otín et ses collègues puis étendue en 2025 par López-Otín et Kroemer, fait l'objet d'un consensus large parce qu'elle organise sans trancher : elle décrit les quatorze leviers sur lesquels le vieillissement s'exécute, en laissant ouverte la question de son caractère programmé ou subi¹.

Une troisième lecture, plus récente et plus contestée, propose que la cause unifiante du vieillissement soit une perte progressive d'information épigénétique : la cellule âgée connaît encore ses fonctions, mais la régulation de l'expression génique se brouille avec l'accumulation de stress et de réparations. Cette hypothèse, défendue notamment par David Sinclair, n'a pas encore été démontrée chez l'humain à partir des résultats obtenus sur l'animal. Sa portée structurelle reste néanmoins réelle : si l'information jeune est conservée dans la cellule âgée, alors elle peut, en principe, être réexprimée. Les travaux préliminaires sur la reprogrammation cellulaire partielle, que nous reprendrons au chapitre 19, donnent à cette piste une assise expérimentale animale².

Ce livre est ambitieux sur ce qu'il est possible de faire, modeste sur les grandes questions de fond. Les trois lectures convergent sur un point décisif : aucune ne soutient le modèle d'une fatalité biologique close. La lecture évolutive donne une raison historique au vieillissement sans en faire un programme intangible. La lecture mécanistique cartographie des leviers identifiables. Quant à la troisième, elle suggère qu'une partie au moins de la dérive est réversible.

L'argument empirique de modifiabilité est plus dur. Il ne dépend d'aucune théorie particulière. La part héritable de la longévité humaine se situe autour de 20 à 25 %, établie par l'analyse de 2 872 paires de jumeaux danois nés entre 1870 et 1900 et confirmée depuis sur d'autres populations³. Les 75 à 80 % restants ne sont pas tous pilotés par l'individu : ils combinent comportements modifiables (nutrition, sommeil, exercice, exposition chimique, stress psycho-social) et une part stochastique, liée au hasard et non contrôlable individuellement. La fraction réellement actionnable au sein de cette enveloppe non héritable suffit à fonder une discipline de précision. Un essai pilote randomisé conduit en 2021 chez 43 hommes de 50 à 72 ans sous protocole multimodal de 8 semaines a documenté une réduction de 3,23 ans de l'âge épigénétique, estimé à partir des marques de méthylation de l'ADN, par rapport au groupe contrôle⁴. Trois ans en huit semaines, sur une cohorte certes restreinte qui appelle réplication, mais sur un marqueur que la biologie a longtemps tenu pour unidirectionnel.

Si le vieillissement répond aux interventions sur ses leviers identifiés, alors il relève d'un processus pilotable et non d'un destin reçu. Si la calibration de ces leviers déplace les marqueurs d'âge biologique sur des fenêtres mesurables, alors l'investissement individuel de précision a un rendement biologique attendu plutôt que spéculatif. Ce renversement de regard ne promet pas l'immortalité, ni même la maîtrise complète du vieillissement. Il pose qu'à apport de discipline équivalent, deux trajectoires divergent, et que cette divergence se mesure.

Reste à préciser dans quelle direction cette discipline doit s'exercer. La fenêtre temporelle d'action compte, et l'objectif porte autant sur la fonction maintenue que sur les années ajoutées. La distinction entre *lifespan* et *healthspan*, précisée ci-dessous, permet de quantifier ce déplacement.

Healthspan, lifespan et la décennie marginale

En Occident, l'espérance de vie a quasiment doublé depuis 1900, mais l'espérance de vie en bonne santé n'a pas suivi le même rythme. Une personne née en 1900 pouvait espérer vivre environ 45 ans. Une personne née aujourd'hui dépasse 82 ans. Cette progression spectaculaire est l'une des plus grandes victoires sanitaires de l'histoire. Elle masque cependant un problème devenu central dans la littérature épidémiologique.

Le *Global Burden of Disease Study 2021*, qui a analysé 371 pathologies dans 204 pays sur trois décennies, documente cet écart avec précision. La progression de l'espérance de vie totale n'a pas été accompagnée d'une progression équivalente de l'espérance de vie en bonne santé fonctionnelle (HALE, pour *Healthy Life Expectancy*)⁵. L'écart se creuse depuis vingt ans. Une portion croissante des années gagnées est vécue avec une limitation fonctionnelle : perte de mobilité, déclin cognitif, multimorbidité, soit la coexistence de plusieurs pathologies chroniques chez un même individu.

Posons les définitions canoniques avant d'aller plus loin. Le *Healthspan* désigne la durée de vie en bonne santé fonctionnelle,

c'est-à-dire la période pendant laquelle un individu conserve ses capacités physiques et cognitives à un niveau qui définit une vie active autonome. Le *Lifespan* désigne la durée de vie totale, du jour de naissance au jour du décès. La rectangularisation de la courbe vise à rapprocher ces deux durées : à l'extrême, faire en sorte que le déclin terminal soit comprimé dans une fenêtre la plus courte possible en fin de vie, plutôt qu'étalé sur quinze ou vingt ans.

Cette ambition n'est pas nouvelle. Elle a été formalisée scientifiquement en 1980 par James Fries dans le *New England Journal of Medicine*, sous le concept de *compression of morbidity* : raccourcir la phase de déclin terminal au lieu de l'étaler sur des années⁶. Fries proposait que la courbe de la fonction biologique humaine puisse être délibérément modifiée par les interventions sur le mode de vie, le suivi médical et l'environnement, de sorte qu'un plateau élevé se maintienne jusqu'à un décrochage tardif au lieu de s'incliner en déclin progressif. La proposition était à l'époque considérée comme spéculative. Elle a depuis été largement confortée, même si le débat entre compression, expansion et équilibre dynamique de la morbidité reste ouvert.

Nous appellerons *Marginal Decade*, ou décennie marginale, la période finale de vie au cours de laquelle s'accumulent les limitations, la perte d'autonomie et la dégradation accélérée de la qualité de vie. Statistiquement, cette décennie est presque toujours présente sous une forme ou une autre. La compression de la morbidité consiste à la repousser ou à la raccourcir. Toute stratégie sérieuse de longévité s'évalue sur cette métrique : combien d'années repoussées sur la marginale, combien d'années supplémentaires de fonction maintenue.

La marge d'action sur cette décennie marginale est réelle. La majorité de ce qui sépare deux trajectoires de fin de vie se construit dans les comportements répétés, et ce qui se construit peut, par méthode, se calibrer. Une part substantielle de votre trajectoire biologique se joue ainsi dans vos décisions répétées sur des leviers identifiables, pas seulement dans vos gènes ou votre destin familial.

La médecine dominante du XXe siècle n'est pas équipée pour exploiter cette marge. Son architecture diagnostique repose sur des seuils. Votre LDL-cholestérol, la fraction lipidique associée au risque cardiovasculaire, est à 1,89 g/L : vous êtes catégorisé comme normal. Il passe à 1,92 g/L : vous changez de catégorie, une prise en charge est initiée. Cette logique du seuil est efficace pour les pathologies aiguës. Elle reste aveugle aux trajectoires lentes qui mènent au seuil. La question pertinente devient : dans quelle direction évolue votre biologie, et peut-on modifier cette trajectoire aujourd'hui ?

Cette réorientation est le pivot du livre. Elle suppose un autre objet d'analyse : non plus l'état pathologique déclaré, mais le mécanisme biologique sous-jacent qui produit cet état des années avant qu'il ne se manifeste. Ce mécanisme, la science contemporaine en a identifié quatorze visages.

Les quatorze marques du vieillissement

Longtemps, « vieillir » fut un mot plus qu'un objet scientifique. Trois décennies de gérontologie cellulaire l'ont décomposé en quatorze mécanismes biologiques distincts, identifiables, mesurables, et (point capital) modifiables.

Le cadre scientifique de référence a été formalisé par Carlos López-Otín et ses collègues dans une série d'articles publiés dans la revue *Cell* : neuf marques en 2013, douze dans une révision élargie en 2023⁷, puis quatorze en 2025 avec l'ajout de la matrice extracellulaire et de l'isolement psychosocial, sous la bannière de la géromédecine de précision⁸. Cette taxonomie regroupe les processus biologiques du vieillissement en quatorze marques (les *hallmarks*), réparties en trois familles fonctionnelles : les marques primaires, causes du dommage cellulaire ; les marques antagonistes, réponses au stress qui deviennent délétères avec le temps ; les marques intégratives, conséquences systémiques à l'échelle de l'organisme.

Définissons les *Hallmarks du vieillissement* comme les quatorze marques cellulaires et systémiques qui constituent le cadre opérationnel des leviers d'intervention en longévité. Ce sont elles qui structurent l'architecture entière de ce livre. Sommeil, nutrition, sport, compléments, thermique, chronobiologie : chaque pilier traité dans les parties suivantes agit sur une ou plusieurs de ces marques, ce qui transforme un catalogue de leviers en un système ordonné : aucun n'agit sur le « vieillissement en général », concept trop vague pour être actionnable, mais chacun sur des mécanismes précis et mesurables.

Les cinq marques primaires décrivent les dommages cellulaires accumulés au cours du temps. L'instabilité génomique : les cassures et altérations de l'ADN qui s'accumulent à mesure que les cellules se divisent et que les mécanismes de réparation se

dégradent. L'érosion des télomères : les extrémités protectrices des chromosomes se raccourcissent à chaque division, jusqu'à compromettre la stabilité chromosomique. Les altérations épigénétiques : les marques chimiques qui régulent l'expression des gènes se modifient avec l'âge et reprogramment progressivement le fonctionnement cellulaire. Deux mécanismes les portent : la méthylation de l'ADN, qui éteint ou active un gène sans en modifier la séquence, et la modification des histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule, qui change son accessibilité aux machineries de lecture. La perte de protéostase : l'équilibre entre synthèse, repliement et dégradation des protéines se dégrade, conduisant à l'accumulation d'agrégats protéiques toxiques. L'autophagie défaillante : le système cellulaire de recyclage des composants endommagés (l'autophagie, littéralement « se manger soi-même ») perd en efficacité, laissant s'accumuler les déchets intracellulaires.

Les trois marques antagonistes décrivent des réponses biologiques qui sont initialement protectrices, mais qui deviennent contre-productives à long terme. La dérégulation des senseurs de nutriments : les voies de signalisation qui détectent les apports caloriques deviennent moins précises et perturbent la balance entre croissance cellulaire et entretien. Trois acteurs principaux portent ce signal. mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) commande la croissance cellulaire en présence de nutriments. AMPK (*AMP-activated protein kinase*) lui répond en pénurie d'énergie pour activer le mode économie. La voie de l'insuline traduit l'apport en glucides en signal de stockage. La dysfonction mitochondriale : les centrales énergétiques cellulaires (les mitochondries) produisent moins d'ATP, leur carburant, et davantage d'espèces réactives de l'oxygène (les ROS), molécules oxydantes qui endommagent les structures internes en s'accumulant, ce qui alimente un cercle vicieux d'usure cellulaire. La sénescence cellulaire : certaines cellules cessent de se diviser tout en restant vivantes, et sécrètent un cocktail inflammatoire qui dégrade les tissus environnants.

Les six marques intégratives, enfin, décrivent les conséquences systémiques qui se manifestent à l'échelle de l'organisme entier. L'épuisement des cellules souches : la capacité de régénération tissulaire s'amenuise. La communication intercellulaire altérée : les signaux hormonaux et neuronaux qui orchestrent l'équilibre physiologique deviennent moins précis. L'inflammation chronique de bas grade (*inflammaging*) : un état inflammatoire de fond qui persiste sans cause infectieuse identifiable et qui dégrade silencieusement les tissus. La dysbiose : le déséquilibre du microbiote intestinal et cutané qui perturbe la digestion, l'immunité et la communication avec le système nerveux central. L'altération de la matrice extracellulaire : la trame de collagène et de fibres élastiques qui soutient les tissus se rigidifie et se dégrade avec l'âge. L'isolement psychosocial : le déficit de lien social et la charge psychique chronique s'inscrivent dans la biologie du vieillissement et pèsent, indépendamment des autres facteurs, sur la trajectoire de mortalité.

Ce cadre n'est pas une curiosité académique. Il est le langage opérationnel de la longévité moderne. Le sommeil profond active l'autophagie cérébrale et régule l'inflammation. Le jeûne intermittent module la voie mTOR et stimule la mitophagie (le recyclage spécifique des mitochondries défaillantes). L'entraînement en Zone 2, une intensité aérobie modérée où la conversation reste possible, améliore la fonction mitochondriale et la communication intercellulaire. Les bioactifs antioxydants soutiennent la stabilité génomique et la fonction mitochondriale. La régularité circadienne, la stabilité des rythmes biologiques sur le cycle de 24 heures, synchronise les horloges périphériques et limite la dérégulation des senseurs de nutriments.

Tous les leviers que ce livre va calibrer chapitre après chapitre s'inscrivent dans cette taxonomie. C'est ce qui rend la calibration possible.

Une difficulté pratique persiste néanmoins : une fois les leviers identifiés, encore faut-il déterminer lequel calibrer, à quelle dose, à quel moment, pour quel individu. La réponse standard, un comprimé pour tous, est précisément ce que la biologie réfute.

L'échec mesurable du protocole universel

Un comprimé identique pour des milliards d'organismes : posée nûment, l'hypothèse du multivitamines s'effondre d'elle-même. Cette aberration biologique tient à quatre échecs structurels chiffrables, chacun reproduit dans des essais randomisés de grande ampleur.

Le premier porte sur la variabilité interindividuelle ignorée. Lorsqu'un fabricant formule un multivitamines, il s'appuie sur les Apports Journaliers Recommandés (AJR), aussi nommés Valeurs Nutritionnelles de Référence. Ces valeurs sont

des repères forfaitaires uniques, fixés pour une population générale supposée homogène et non pour un individu. Elles ignorent l'âge précis, le sexe, l'activité physique, la composition corporelle, l'alimentation réelle, l'exposition solaire, les polymorphismes génétiques (variations naturelles de la séquence d'ADN entre individus). Elles ignorent surtout la dispersion individuelle. Or cette dispersion peut être considérable. Le statut en vitamine D illustre ce point avec une clarté brutale : à apport identique, les concentrations circulantes de 25-hydroxyvitamine D varient d'un facteur 1 à 10 entre deux individus⁹. Pigmentation cutanée, latitude de résidence, indice de masse corporelle, polymorphisme du récepteur VDR (*Vitamin D Receptor*, récepteur de la vitamine D) : chacun de ces paramètres modifie l'équation de plusieurs ordres de grandeur. La VNR de la vitamine D, fixée à 5 µg par jour, est donc soit insuffisante, soit excessive pour la quasi-totalité des individus ; l'apport de référence couvrant 97,5 % de la population, lui, est estimé autour de 15 µg, soit le triple. Elle n'est optimale pour personne en particulier.

Cette variabilité d'absorption ne se joue pas seulement entre les corps. Elle se joue aussi en amont, dans la forme moléculaire ingérée (c'est le second échec, celui de la biodisponibilité ignorée). Le dosage affiché sur une étiquette de complément reflète la quantité ingérée, jamais la quantité absorbée. Entre l'ingestion et l'absorption, il y a la dissolution gastrique, le transport à travers la barrière intestinale et le passage hépatique. La forme moléculaire d'un bioactif détermine l'efficacité de chacune de ces étapes. Les écarts ne sont pas marginaux : ils atteignent un ordre de grandeur. Un essai clinique sur des nourrissons présentant un besoin en fer élevé a comparé deux formes de ce minéral. La biodisponibilité du bisglycinate de fer s'est élevée à 90,9 %. Celle du sulfate ferreux, présent dans la majorité des formules bas de gamme, s'est élevée à 26,7 %¹⁰. Le même chiffre annoncé sur l'étiquette, 14 mg de fer élémentaire, délivre donc, dans un cas, l'équivalent de 12,7 mg absorbés, et dans l'autre, l'équivalent de 3,7 mg absorbés. Le rapport est de plus de trois pour un. Le même écart de forme se retrouve pour le magnésium, la vitamine B12 et la vitamine B9 (oxyde, cyanocobalamine et acide folique contre leurs formes mieux assimilées). Afficher un dosage sans préciser la forme moléculaire produit un chiffre conforme à la réglementation mais dépourvu de signification biologique vérifiable.

Le troisième échec inverse l'intuition de la précédente section. Une fois la dose absorbée, le présupposé implicite des multivitamines reste qu'un apport supplémentaire est, par défaut, bénéfique ou neutre. Ce présupposé est faux pour les vitamines liposolubles. Contrairement à la plupart des vitamines hydrosolubles (groupe B, vitamine C), majoritairement éliminées par voie urinaire en cas d'excès, les liposolubles (A, D, E, K) s'accumulent dans le foie et les tissus adipeux. La pyridoxine (vitamine B6) fait exception côté hydrosoluble : à haute dose chronique, elle peut causer une neuropathie sensitive (atteinte des nerfs périphériques de la sensibilité), ce qui lui vaut une limite supérieure de sécurité explicite. Pour les liposolubles, l'excès chronique n'est pas inerte : il est délétère. L'essai SELECT, mené sur 35 533 hommes en bonne santé, a comparé une supplémentation en vitamine E (400 UI par jour) à un placebo. Le suivi à long terme a documenté une augmentation significative du risque de cancer de la prostate dans le groupe supplémenté¹¹. Une dose présentée comme préventive s'est avérée néfaste à l'échelle d'une cohorte de plusieurs dizaines de milliers d'hommes. La leçon est nette. Plus n'est pas mieux. Pour les nutriments liposolubles, la relation dose-réponse suit une courbe en U, où un apport trop faible comme un excès dégradent tous deux le bénéfice attendu. La fenêtre optimale se mesure individuellement, au cas par cas. Nous reviendrons sur ce principe central de l'hormèse au chapitre 3.

À ces trois sources d'erreur s'ajoute la biologie individuelle elle-même, ignorée par toute prescription standardisée. Une cohorte de 800 individus équipés de moniteurs de glucose en continu pendant une semaine, sur 46 898 repas standardisés, a établi qu'à aliment identique, les réponses glycémiques varient radicalement d'un individu à l'autre¹². La même tranche de pain peut élever la glycémie de manière modeste chez un sujet et de manière brutale chez un autre. Les facteurs explicatifs sont nombreux : composition du microbiote intestinal, sensibilité à l'insuline, profil métabolique, antécédents alimentaires. Aucun de ces facteurs n'est capté par les recommandations alimentaires généralistes.

Ces quatre échecs ne sont pas indépendants. Ils s'additionnent. Un complément standardisé qui ignore la variabilité inter-individuelle, qui choisit des formes peu biodisponibles, qui applique un dosage uniforme et qui présuppose une réponse biologique homogène, accumule mécaniquement les sources d'erreur. Le produit final est, dans la majorité des cas, biologiquement inerte, délétère pour une minorité défavorable, sous-optimal pour les autres. La probabilité qu'il soit réellement adapté à un individu particulier, par hasard statistique, est faible.

L'industrie de la supplémentation a construit son modèle économique sur l'agrégation de cette inefficacité. Elle vend des

comprimés à des dizaines de millions de personnes en pariant sur l'absence de mesure individuelle qui révélerait l'écart entre la promesse et l'effet réel. Cette absence de mesure est le talon d'Achille du modèle. Dès lors qu'un individu mesure son propre statut biologique (concentrations sanguines, biomarqueurs lipidiques, marqueurs inflammatoires), l'écart devient visible. Et l'écart est, dans la majorité des cas, considérable.

Le multivitamines n'est pas le seul accusé. Toute prescription nutritionnelle ou comportementale qui ignore le terrain individuel partage ces quatre pannes. Il en est ainsi des recommandations universelles de huit heures de sommeil, des cinq portions de fruits et légumes, des dix mille pas par jour, des sept à neuf heures couché. Ces chiffres restent exacts mais incomplets : ils décrivent une moyenne qui ne correspond à aucun individu réel. La question pertinente précise le « combien d'heures dormir » en « combien d'heures dormir pour vous, à votre âge, avec votre chronotype, dans votre contexte de stress, à cette saison ». La même question s'applique à chaque levier. Et la réponse exige un substrat de mesure.

Vers la longévité de précision

Trois principes méthodologiques suffisent à porter toute la longévité de précision. Les voici dans leur version condensée, avant que le reste du livre ne les déplie.

Le principe le plus fondamental est qu'aucune dose optimale n'est ni zéro ni l'infini : l'effet bénéfique se loge dans une fenêtre étroite et individuelle, qui se mesure plutôt qu'elle ne se devine. C'est l'hormèse, dont la courbe en U sera définie formellement au chapitre 3. Opérationnellement, ce principe gouverne toutes les calibrations de la Partie III, du sommeil aux compléments en passant par le sport.

À ce principe de dose s'ajoute un second qui concerne le sujet plutôt que la substance : la biologie ne se moyenne pas. Ce que la statistique appelle « la moyenne » n'a pas de réalité biologique individuelle. La cohorte sur les réponses glycémiques individuelles l'a démontré pour la nutrition¹³. Les études sur le sommeil le confirment pour la chronobiologie. Les méta-analyses sur la supplémentation le confirment pour les bioactifs. La conséquence méthodologique est que la calibration personnelle exige un protocole rigoureux d'auto-observation : mesurer un état initial, intervenir sur un seul levier à la fois, mesurer à nouveau, ajuster. Ce protocole, que les épidémiologistes nomment l'expérience N=1, sera développé au chapitre 6. Il est l'outil pratique de la longévité de précision.

Le troisième principe est plus économique : un nombre limité de marqueurs structurants couvre la majorité des décisions. La méthode déployée dans ce livre identifie quelques biomarqueurs essentiels : vitamine D, ferritine, magnésium, vitamine B12, hs-CRP (protéine C-réactive ultrasensible). À eux seuls, ces marqueurs couvrent une part déterminante des décisions de calibration nutritionnelle. La séquence opérationnelle ne change pas : mesurer, interpréter, calibrer, retester sur trois à six mois. La rigueur réside dans la séquence et dans la qualité des marqueurs choisis, au-delà de leur seul nombre. Le chapitre 4 reviendra sur ces marqueurs un par un.

Ces trois principes sont solidaires. Sans la courbe en U inversé, la calibration n'a pas de fenêtre. Sans le N=1, elle n'a pas de validation. Et sans les biomarqueurs, elle n'a aucun substrat sur lequel s'exercer. Ensemble, ils définissent une discipline opérationnelle. Cette discipline ne se présente pas comme une nouveauté absolue. Elle s'inscrit dans une lignée intellectuelle bien identifiée.

Le pivot historique est connu. Le concept de médecine *P4* (*Predictive, Preventive, Personalized, Participatory*) a été formalisé en 2012 dans un article de référence du *New Biotechnology* par Leroy Hood et Mauricio Flores¹⁴. Cette formalisation n'était pas spéculative : elle s'appuyait sur trois décennies de progrès convergents en biologie des systèmes, en génomique, en analyse longitudinale des biomarqueurs. Peter Attia, dans *Outlive*, a popularisé la notion de Médecine 3.0 qui en dérive directement : une médecine proactive, longitudinale et personnalisée, qui agit sur les trajectoires bien avant que les biomarqueurs ne franchissent les seuils diagnostiques de la médecine classique. L'application opérationnelle au champ nutritionnel a été synthétisée dans un article de référence du *BMJ* en 2018, qui pose les fondations méthodologiques de la nutrition personnalisée fondée sur la biologie individuelle plutôt que sur les moyennes de population¹⁵.

La longévité de précision est la convergence de ces deux courants. Elle hérite du cadre médical (Hood, Attia) la logique du suivi longitudinal et de l'intervention précoce. Elle hérite du cadre nutritionnel la logique de la calibration individuelle

fondée sur les biomarqueurs. Elle ajoute la rigueur de la dose-réponse hormétique, qui transforme chaque levier en une variable à fenêtre étroite calibrée individuellement.

C'est le cadre dans lequel s'inscrit la longévité de précision. La lecture des données disponibles suggère que la majorité des inefficacités de la supplémentation et des recommandations généralistes provient d'une seule cause structurelle : l'absence de calibration. Lorsque la calibration est rigoureuse (biomarqueurs mesurés, formes biodisponibles sélectionnées, doses ajustées au terrain individuel, retests planifiés), les résultats deviennent traçables et reproductibles.

Ce livre est un manuel de calibration plutôt qu'un catalogue de doses : il enseigne à mesurer, à interpréter et à ajuster. Il offre un cadre méthodologique pour transformer chaque lecteur en analyste de son propre terrain biologique. Ce déplacement, du prescriptif vers l'analytique, conditionne tout ce qui suit : il appelle un objet concret, le terrain à lire, que le chapitre suivant va définir.

Conclusion : lire son terrain

Si l'universel échoue, le sur-mesure exige un substrat. La calibration ne peut pas être devinée par introspection ni déduite de la moyenne d'une population. Elle exige une mesure objective, répétée, comparable, ancrée dans des marqueurs biologiques précis. Ce substrat est votre terrain biologique individuel. Il est l'objet du prochain chapitre.

Lire son terrain biologique est l'acte fondateur de la longévité de précision, le préalable de toutes les autres. Tant que le terrain n'est pas lu, toute intervention est une supposition. Une fois le terrain lu, chaque intervention devient un test mesurable, ajustable, falsifiable. La supplémentation relève alors d'une pratique d'ingénierie, gouvernée par la mesure et non par la croyance. Le sommeil bascule du statut de recommandation moyenne à celui de variable individuelle calibrée sur votre chronotype, votre charge mentale, votre saison. L'exercice se déplace du compteur de pas vers un protocole gradué, adapté à votre VO_2 max, votre consommation maximale d'oxygène à l'effort, et à votre capacité mitochondriale à produire de l'énergie en aérobie de manière soutenue.

La séquence du livre suit cette logique. Le chapitre 2 présente votre terrain biologique et les trois familles de données qui le décrivent; le chapitre 4 développera ensuite les biomarqueurs essentiels marqueur par marqueur. Le chapitre 3 introduit l'hormèse comme cadre dose-réponse universel applicable à tous les leviers. Les chapitres suivants déclinent ce cadre pilier par pilier.

La fin du protocole universel est une libération : elle fait de vous l'acteur de votre propre biologie. Pour exercer ce pouvoir d'agir, il faut commencer par regarder. C'est le sujet du chapitre suivant.