

IMMORTELS ?

« L’immortalité : utopie ou réalité scientifique? » – tel était le titre d’un débat organisé lors de la conférence annuelle *Biomedex* qui se tenait à Montréal en mars dernier. D’un côté, Aubrey de Grey, prophète annonciateur de temps nouveaux où l’humain vivrait très vieux; de l’autre, Jay S. Olshansky, le sceptique. L’enjeu : la science nous permettra-t-elle de prolonger la vie jusqu’à 200 voire, qui sait, jusqu’à 1 000 ans? Si l’idée semble farfelue pour le moment, les scientifiques travaillent aujourd’hui sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement, et non plus seulement sur les maladies qui y sont associées. Et même si ces recherches n’en sont qu’à leurs balbutiements, nous aurions déjà dépassé, selon la revue *Science*, la « fin du commencement »...

Lendemain qui chantent pour le commun des mortels?

Le Dr. Aubrey de Grey, assistant informatique dans un laboratoire de génétique à l’Université Cambridge et biologiste autodidacte, n’y va pas de main morte : « la personne qui vivra 1 000 ans est peut-être déjà en vie aujourd’hui » a-t-il affirmé lors du débat. D’ici dix ans, il prétend qu’on pourra faire *rajeunir* des souris adultes et que, quinze ans plus tard, peut-être un peu plus, on pourra transposer ces résultats aux humains. Malgré la témérité de ses thèses, Aubrey de Grey attire l’attention : il a récemment fait l’objet d’articles dans des publications telles que *Fortune*, *Slate*, *Popular Science* et *Le Devoir*. Sa présence au congrès *Biomedex* montre aussi l’intérêt qu’il suscite désormais jusque dans les cercles scientifiques et commerciaux.

Audacieuses d’un point de vue scientifique, ses thèses sont aussi critiquées pour d’autres raisons. Au cours du débat, le Dr. Olshansky, professeur en épidémiologie et biostatistiques à l’Université de l’Illinois, a remis en question son objectif. Pour lui, « le but devrait être

d'améliorer la qualité de vie des personnes âgées, pas de prolonger la longévité. Nous devons aussi nous attaquer sans attendre à une crise bien plus grave, soit la pandémie d'obésité qui va nous frapper comme un ouragan et qui risque de faire *baisser* l'espérance de vie dans les pays industrialisés ». La science peut-elle nous permettre de repousser les limites de la vie? La science *doit-elle* tenter de repousser les limites de la vie? Grandes questions!

L'insaisissable complexité de l'être

D'abord, avant de maîtriser les mécanismes du vieillissement, il faudrait commencer par les comprendre. Or ce n'est pas chose facile. Professeur de biologie à l'Université McGill, le Dr. Siegfried Hekimi explique : « Comment définir le vieillissement? Est-ce une maladie, ou est-ce plutôt un processus *sous-jacent* aux maladies qu'on associe à l'âge? Je penche plutôt pour la première explication, mais ce n'est pas du tout évident ». Le Dr. Tamás Fülöp, qui enseigne le vieillissement aux étudiants de première année de médecine à l'Université de Sherbrooke, affirme qu'il n'y a pas de consensus sur la question : « il n'existe pas de théorie générale qui rassemble toutes les théories existantes sur le vieillissement ». Et elles sont nombreuses : certains scientifiques interviewés ont évoqué le nombre de 200, voire de 300 théories du vieillissement!

Le seul point sur lequel tous les chercheurs semblent d'accord est que le vieillissement vient du fait que l'évolution n'a pas jugé bon de consacrer des énergies à nous faire durer plus longtemps une fois que nous avons transmis nos gènes à la génération suivante. En d'autres mots, nos gènes sont « immortels » puisqu'ils se transmettent de génération en génération; la survie de l'espèce ne requière pas celle des individus. Mais là s'arrête le consensus. Ensuite, les théories abondent. Ajoutant à la confusion, les vendeurs d'élixirs et de traitements miracles se mêlent de la partie.

Par exemple, les ventes d'hormones ou de substance similaires sont énormes aux États-Unis. Or s'il existe bien une corrélation entre le vieillissement et la diminution de la présence de certaines hormones ou substances apparentées dans l'organisme (comme l'hormone de croissance, la mélatonine, ou la DHEA), rien ne prouve que ces traitements puissent permettre d'augmenter la longévité. Pis : plusieurs pourraient avoir des effets secondaires très dangereux, notamment le développement de cancers. En cette matière, la prudence est donc de mise. Voyons ce que les scientifiques d'ici ont à nous dire sur le sujet.

Chronique d'une mort annoncée?

Serions-nous programmés pour mourir? Existerait-il des mécanismes profonds qui nous imposeraient une date de péremption? Certains mécanismes structurels semblent en effet à l'œuvre dans le vieillissement. Voici quelques pistes qui nous poussent dans cette direction.

On sait depuis 1961 que les cellules humaines ne se reproduisent qu'un nombre fini de fois *in vitro*. Dans les années 80, on a découvert le mécanisme derrière ce phénomène : les chromosomes, qui contiennent et protègent notre ADN, sont coiffés de structures appelées télomères. Or les télomères raccourcissent au fil des reproductions cellulaires et une fois qu'ils sont trop courts, la cellule cesse de se reproduire et meurt. Le Dr. Chantal Autexier, qui étudie ces structures à l'Institut de recherche Lady Davis (Hôpital Général juif), explique ce qui suit : « La longueur des télomères joue sûrement un rôle important dans le vieillissement. Mais leur intégrité est aussi importante : des télomères longs mais dégradés vont aussi conduire à un vieillissement cellulaire accéléré ». De son côté, le Dr. Raymund Wellinger, professeur à l'Université de Sherbrooke, donne l'exemple suivant à propos des conséquences de ce processus

sur l'ensemble de l'organisme : « une fois que les cellules de notre système immunitaire ont cessé de se reproduire, notre organisme est à risque. Il parvient difficilement à se débarrasser des virus ou d'autres infections qui finiront par nous tuer ». Ce phénomène pourrait donc être un mécanisme essentiel du vieillissement, même s'il ne l'explique pas entièrement.

Pour ceux que l'allongement de la longévité intéresse, la question qui vient spontanément à l'esprit est la suivante : pourrait-on stopper ce processus? Pourrait-on faire en sorte que nos cellules continuent de se reproduire pour permettre à l'organisme de vivre indéfiniment? Oui... et non. Notre corps produit naturellement un enzyme appelé télomérase qui permet aux cellules de se reproduire indéfiniment en compensant la réduction de la longueur des télomères. Cet enzyme est présent dans les cellules germinales (spermatozoïdes et ovules), dans les cellules souches et... dans les cellules cancéreuses. Et c'est là tout le problème : « la machinerie génétique existe pour rendre nos cellules immortelles, mais l'organisme l'empêche de fonctionner pour nous protéger contre le cancer » explique le Dr. Wellinger. Permettre à l'organisme de produire de la télomérase pourrait provoquer le développement de cancers. C'est pourquoi le Dr. Autexier croit qu'une meilleure connaissance de la télomérase servira surtout à développer des thérapies contre le cancer, mais pas à prolonger la vie.

Pour le Dr. Gerardo Ferbeyre, professeur de biochimie à l'Université de Montréal, c'est aussi un mécanisme de défense contre le cancer qui nous empêche de vivre très vieux. Il existe un gène, le p53, qui déclenche la mort des cellules ou « apoptose ». Ce gène provoque un suicide cellulaire dont la fonction est, encore une fois, d'éviter la survie des cellules cancéreuses. Ce mécanisme ne prend de l'ampleur que tard dans la vie pour les raisons évolutionnistes évoquées

plus haut : « Après l'âge de la reproduction, plusieurs déséquilibres apparaissent, comme l'activation du gène p53 » dit le Dr. Ferbeyre. Nos défenses naturelles finissent ainsi par se retourner contre nous...

Voilà donc une première avenue. Mais elle n'expliquerait pas tout. Notamment, certaines cellules, comme celles du coeur ou du cerveau, ne se reproduisent peu ou pas. Comment le vieillissement s'explique-t-il dans ces organes cruciaux si leurs cellules ne se reproduisent pas? C'est une question difficile et, encore une fois, plusieurs questions demeurent sans réponse. Cela nous amène à nous pencher sur un autre mécanisme du vieillissement que certains chercheurs considèrent encore plus fondamental : la dégradation due aux radicaux libres.

Vieillir comme un vieux « char »!

Eh oui, comme les vieilles voitures, nous rouillons. L'organisme est victime d'un processus d'oxydation identique à celui qui s'attaque à la ferraille et qui est inséparable du métabolisme normal de l'humain. L'oxygène et les aliments que nous absorbons sont métabolisés par notre organisme pour produire de l'énergie. Les mitochondries, de petites structures qui se trouvent à l'intérieur de nos cellules, sont responsables de la métabolisation de l'oxygène. Or ce processus de transformation est imparfait : il laisse échapper une partie de l'oxygène absorbé. Ces sous-produits sont appelés « radicaux libres ». Ce sont des atomes ou des molécules d'oxygène qui possèdent un électron libre. Ces électrons, en cherchant à s'amalgamer à d'autres molécules, provoquent de nombreux dommages. Au nombre des victimes, on compte les protéines, les membranes cellulaires et l'ADN, ce qui peut provoquer des mutations génétiques. Avec le temps,

ces dégradations s'accumulent et joueraient un rôle majeur dans l'apparition de nombreuses maladies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires ou la maladie d'Alzheimer.

L'organisme ne reste pas les bras croisés devant ces ennemis : il les combat grâce à des antioxydants qui proviennent soit de l'organisme (c'est le cas de certains enzymes que nous fabriquons), soit de l'alimentation (c'est le cas des vitamines C et E, du bêta-carotène et du sélénium). S'agirait-il alors de se mettre à consommer des antioxydants en grande quantité pour vivre plus vieux? Si c'était si simple, quelqu'un y aurait déjà pensé! Malheureusement pour ceux qui voudraient dépasser Mathusalem, notre organisme gère efficacement, « trop » efficacement pourrait-on dire, les antioxydants provenant de l'alimentation : prenez-en en quantité suffisante, vous serez en santé; prenez-en trop, l'organisme les rejettera tout simplement; prenez-en des quantités astronomiques, et vous risquez de provoquer des réactions toxiques, dont... la production de radicaux libres!

Ainsi, augmenter sa consommation d'antioxydants ne vous fera pas vivre jusqu'à 150 ans. Mais une consommation suffisante aurait bel et bien des effets bénéfiques sur la santé selon le Dr. Pierrette Gaudreau, du Laboratoire de neuroendocrinologie sur le vieillissement (centre de recherche du CHUM). Convaincue du rôle des radicaux libres dans le vieillissement, elle co-dirige avec quatre autres chercheurs une vaste étude qui scrutera à la loupe 1 800 personnes âgées de 68 à 82 ans pendant cinq ans. Leur recherche permettra notamment d'évaluer les conséquences sur la santé de la consommation d'aliments fonctionnels considérés comme de bons antioxydants (comme les bleuets, le brocoli, le vin rouge, le chocolat – « pas que des mauvaises choses! » lance le Dr. Gaudreau). Elle aimerait que ses recherches conduisent à ce

qu'elle appelle un « vieillissement réussi », c'est-à-dire un vieillissement qui n'est pas synonyme de perte d'autonomie et d'hôpitaux de soins de longue durée : « L'idéal serait qu'en vieillissant, nous soyons en santé et autonomes jusqu'au jour où tous nos organes lâchent d'un coup ». Malheureusement, c'est rarement ce qui se produit.

Le Dr. Siegfried Hekimi est lui aussi convaincu de l'importance cruciale du « stress oxydatif » – celui causé par les radicaux libres – dans le vieillissement. Il est arrivé à cette conclusion par ses recherches qui ont prolongé de façon importante la longévité de vers de l'espèce *C. elegans*. En cours de route, il a identifié certains gènes qui déclenchent le vieillissement (dont certains qu'il a nommés *clk* pour « clock »). Il a constaté que la désactivation d'un gène en particulier prolongeait la vie de ses sujets. Il a ensuite constaté que la désactivation de ce gène provoquait un arrêt de la production de radicaux libres, ce qui l'a amené à la conclusion que leur action délétère était un des mécanismes fondamentaux du vieillissement.

S'agirait-il alors de désactiver l'« interrupteur » (le gène) équivalent chez l'être humain afin de mettre fin à la production de radicaux libres, et ainsi allonger nos vies? Voilà une idée qui est séduisante, mais qui est aussi difficile à appliquer. Les radicaux libres, malgré leurs effets nuisibles, sont aussi des molécules essentielles pour notre organisme : « Les faire disparaître complètement serait létal pour les humains, affirme le Dr. Hekimi. Sans eux, notamment, plusieurs protéines ne seraient pas produites, ou pas au même rythme ». Le Dr. Fülöp abonde dans le même sens : entre autres choses, les radicaux libres interviennent dans des mécanismes de défense essentiels, comme la phagocytose, qui permet à l'organisme d'éliminer les bactéries.

« Sans les radicaux libres, la vie ne serait pas possible » dit-il. Encore une arme à deux tranchants! Décidément, on ne s'en sort pas : ce qui nous protège finit par nous tuer!

Les recherches sur les radicaux libres continuent néanmoins de susciter un vif intérêt. Une des raisons est que la réduction du stress oxydatif semble jouer un rôle majeur dans une méthode éprouvée pour augmenter la longévité maximale de plusieurs espèces animales : la restriction calorique. Réduire de 30 à 50% le nombre de calories consommées a permis d'augmenter la longévité de sujets expérimentaux de plusieurs espèces de 30 à 40%. En situation de restriction calorique, l'organisme absorbe moins d'oxygène, ce qui a pour effet direct de réduire la quantité de radicaux libres produite. Mais la restriction calorique n'a jamais été testée chez les humains pour des raisons éthiques évidentes : il faut commencer ce régime sévère dès la naissance; or il est difficile d'obtenir le consentement éclairé d'un nourrisson... En tous les cas, ce paradigme attire l'attention, car non seulement les sujet animaux soumis à un tel régime vivent plus longtemps, mais ils vivent aussi plus en santé et ont moins de risques de développer des cancers. Si on pouvait « faire croire » à l'organisme qu'il est en état de restriction calorique sans que ça ne soit le cas en vérité, on pourrait peut-être contourner le problème. C'est une stratégie sur laquelle certains chercheurs travaillent. À suivre...

Vieillir en santé ou ne pas vieillir?

Sur un sujet aussi complexe, il n'est pas étonnant que les théories abondent et que peu de chercheurs expriment des opinions tranchées sur le vieillissement et sur la possibilité de le ralentir. Mais est-ce l'objectif? Pas pour les scientifiques interviewés. Le Dr. Gaudreau rappelle qu'améliorer la qualité de vie des personnes âgées reste le but recherché : pour elle, il s'agit

« d'ajouter de la vie aux années, pas des années à la vie », pour reprendre une expression souvent rencontrée.

En dépit de cet objectif déclaré, qui peut prédire si ces recherches ne mèneront pas aussi éventuellement à l'augmentation de la longévité? Le Dr. Hekimi pense que ce n'est pas pour demain : « On va certainement augmenter la longévité, mais une ou deux années à la fois. Peut-être vivra-t-on un jour très vieux, mais ce ne sera peut-être que dans 1 000 ans! ». Pierrette Gaudreau croit aussi que nous pourrions augmenter la longévité, mais seulement progressivement. Elle affirme que « la machine humaine est probablement capable de tenir 120 ans dans des conditions optimales. Après, il faudra remplacer des pièces! ». Ce qui, il faut le dire, n'est pas aussi farfelu qu'il n'y paraît. Il existe un champ de recherche très prometteur sur l'utilisation des cellules souches pour la production de tissus de remplacement. Ajoutons à ça le potentiel des nanotechnologies qui pourraient permettre, si on se fie aux optimistes, de fabriquer des robots si petits qu'ils pourraient nous « nettoyer » de l'intérieur... Le Dr. Ferbeyre affirme que « la première personne qui vivra 125 ou 150 ans est déjà née. On ne deviendra jamais immortels, il y aura toujours quelque chose qui nous fera mourir; mais je ne pense pas qu'il y ait en soi de limite à la longévité humaine ». La question se pose alors : faut-il absolument chercher à repousser l'échéance?

Vivre à tout prix?

Pour le Dr. Bernard Arcand, professeur d'anthropologie à l'Université Laval, le problème principal du débat actuel est qu'on n'aborde que les aspects biologiques ou techniques. Mais a-t-on pensé à quoi ressemblerait une société où les individus vivent très vieux? « A-t-on pensé aux

problèmes qu'on aurait si l'espérance de vie passait de 85 à 150 ans? Si la population doublait, où trouverait-on les ressources, l'eau, l'espace nécessaires pour tous ces gens? » Et si on allongait encore plus la durée de vie, alors « ça serait la révolution la plus extraordinaire de l'histoire de l'humanité. Ça ferait complètement éclater toutes les structures sociales existantes, la famille, l'école – il faudrait *tout* réinventer. Pensez au couple : pourrions-nous être monogame pendant 700 ans? Pensez au travail : est-ce que je pourrais donner la même conférence pendant 700 ans? Ce serait complètement absurde! »

Il tempère ensuite un peu : « Présentement, une nouvelle catégorie d'âge est en train de se développer : celle de gens qui ont entre 60 et 70 ans, qui sont en santé, qui voyagent, qui font ce qu'ils aiment. Si on pouvait allonger cette période jusqu'à, disons, 80 ou 90 ans, ce serait fantastique. Je ne sais pas, c'est peut-être une excellente idée d'allonger la vie, je serais peut-être même volontaire! Mais on ne peut pas garder la discussion à un niveau technique, parce que ne pas nous poser de questions sur l'impact social pourrait nous mener à la catastrophe ».

En effet, le vieillissement des baby-boomers promet déjà des bouleversements socio-économiques majeurs. Si la science arrive à les faire vivre jusqu'à 120 ans, l'impact sera encore plus important. Et si on peut aller encore plus loin... alors on entre vraiment dans un territoire inconnu. On ne peut donc pas faire l'économie d'une réflexion sérieuse sur le sujet. Mais quelle que soit l'ampleur des problèmes sociaux qui pourraient nous accabler si nous repoussions la mort jusque dans ses derniers retranchements, les êtres humains sauraient-ils résister au désir fou, irrépressible, vertigineux, de se rendre *immortels*?