

# *Biologie et sociologie de la prolongation de la vie*

---

*Roy L. Walford*

*Je veux prouver , dit Gilgamesh sur des tablettes de terre cuite d'il y a 5 000 ans, que les limites imposées par les dieux ne sont pas infranchissables.*

La plus ancienne épopée humaine connue dans l'Orient méditerranéen raconte les aventures de Gilgamesh, roi d'Uruk, en quête du secret de l'immortalité. Gravée sur 12 fragments de tablettes sauvées de la poussière de la capitale de l'ancienne Sumer, l'épopée se déroule comme une révolte contre la mort, et donc contre l'autorité, et l'autorité des dieux eux-mêmes. Le mythe laisse présager des raisons qui font, qu'aujourd'hui encore, la gérontologie est chargée d'émotion. Le côté philosophique de l'épopée reflète au moins deux des principaux courants d'opposition en vigueur encore maintenant, ou plus exactement, deux attitudes face au vieillissement et à la mort : 1) la mort est un inévitable, nous devrions simplement nous en accommoder et nous contenter d'une vie bien remplie ; 2) la mort, ou au moins la durée de

de vie actuellement courante, est un crime contre la conscience.

La légende de Gilgamesh ressemble à l'histoire plus récente des ancêtres judéo-chrétiens, Adam et Eve. Gilgamesh trouve bravement puis perd par sottise l'un des fruits de l'arbre de vie. Adam et Eve ont été expulsés du Paradis pour empêcher qu'ils mangent à l'arbre de vie "et sont devenus chacun de nous". Dans les deux histoires, un message est clair : les dieux ont donné la mort à l'homme et ont gardé la vie pour eux-mêmes. (D'ailleurs, l'on retrouve le même message dans la tradition africaine, indienne, en Amérique du Sud, etc., à savoir dans toutes les religions faisant état d'un mythe selon lequel, à un moment donné, les Dieux seraient venus sur Terre.)

La gérontologie est donc premièrement une caractéristique importante du plus vieux mythe enregistré. Mais elle l'est également de la science la plus anciennement reconnaissable : les essais de prolongement de durée de vie remontent à bien avant les alchimistes arabes et latins, à la Chine ancienne et le système du Tao. Tao veut dire "le chemin" et, atteindre une grande longévité, était le chemin à suivre. Développée dans le but d'étendre la longueur de vie, la pharmacologie taoïste était en fait la première science expérimentale. Nous pouvons dire que la gérontologie était la première science expérimentale.

Parmi les mythes romantiques de la gérontologie, le plus captivant peut-être est la légende de la Fontaine de Jouvence. Il était une fois une rivière hébraïque d'immortalité qui coulait du Paradis. Et au plus profond de la forêt, Jupiter a transformé la nymphe Juventa en fontaine de jeunesse qui redonnait jeunesse et santé à tous ceux qui s'y baignaient. Pour les alchimistes médiévaux, par contre, la fontaine n'a pas besoin d'être un bain

externe. Elle pouvait être consommée comme un élixir, "l'élixir de vie". Une plaisante fontaine de jeunesse a été illustrée par le peintre du 16ème siècle, Lucas Cranach, dans son fameux tableau portant ce même nom. Dans la peinture de Cranach, nous voyons des vieilles femmes ridées qui boitent ou sont transportées dans le bassin d'un jardin. Elles entrent dans le bassin. Elles sont transformées. Elles émergent de l'autre côté où de robustes jeunes hommes les attendent pour s'ébattre parmi les buissons. Ces jeunes hommes vigoureux ont été identifiés aux gérontologues.

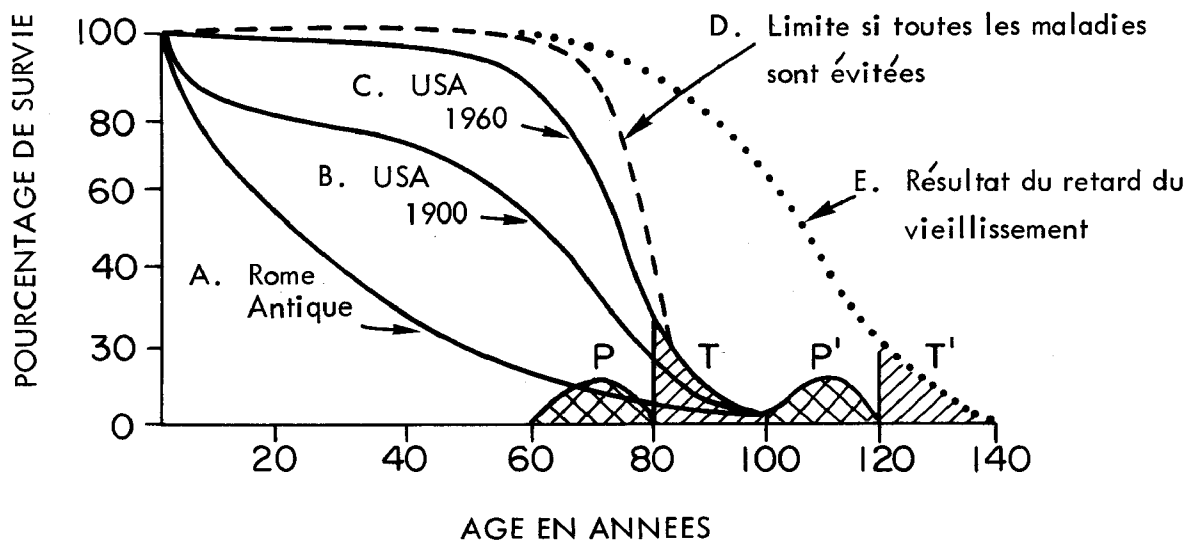
Au 19ème siècle, la gérontologie était devenue plus pratique. Elle s'occupait de collecter simplement des données, des tables de mortalité et des descriptions du changement des organes, tissus et cellules vieillissants. La préoccupation des maladies de la vieillesse a amené le médecin français Jean-Martin Charcot et l'Américain I.G. Nascher à développer ce que nous qualifions maintenant de médecine gériatrique : le diagnostic, la prévention et le traitement des "maladies du vieillissement".

L'ère moderne de la gérontologie, du moins aux Etats-Unis, a commencé en 1950 avec la fondation du "American Geriatric Society" et "The Gerontological Society of America". En 1949, fut fondée "The International Institute on Aging", une branche du "U.S. National Institute of Health". La gérontologie a enfin abandonné ses mythes et sa magie et est reconnue maintenant comme l'une des principales branches de la biologie.

*La gérontologie moderne*

Pour comprendre cette gérontologie moderne, nous devons d'abord comprendre certains aspects des courbes de survie. Quelques-unes de ces courbes sont montrées dans la Figure 1.

FIGURE I



A, B, C, : Courbes de survie des populations humaines; Rome Antique, USA 1900, USA 1960. La courbe D est obtenue si toutes les maladies sont évitées, mais si le processus de base du vieillissement demeure. P et P' : fréquences d'âge spécifique des "maladies" du vieillissement. T et T' : fraction de la population qui est atteinte de maladies terminales.

Il est important de faire la distinction entre la durée "moyenne" et "maximum" de vie, et entre des techniques qui améliorent la santé globale sans toutefois prolonger la vie, et celles qui prolongent la durée de la vie.

Dans toutes les courbes de la Figure 1, l'axe

vertical représente le pourcentage de survie des populations en commençant à la naissance, l'axe horizontal représente l'âge en années des éléments qui ont survécu dans la population. La "moyenne" de durée de vie est le point des 50 % de survie, ou l'âge auquel la moitié de la population initiale est morte. La durée de vie "maximum" est l'âge atteint par le dernier ou les quelques derniers survivants d'une large population. Les courbes A, B, C, et D de la Fig. 1 montrent que, dans les pays industrialisés, la durée moyenne de vie a augmenté depuis la Rome antique. Cette augmentation reflète les progrès dans les domaines de santé publique, hygiène personnelle, meilleure nutrition et autres progrès sociaux. Elle reflète aussi le fait que la fréquence d'un certain nombre de maladies a changé. Par exemple, en 1860, les trois causes principales de décès étaient, dans l'ordre, la tuberculose, la diarrhée et le choléra. En 1970, d'autre part, les premières causes de décès étaient les maladies cardiaques, le cancer et les hémorragies cérébrales.

Les courbes A, B, C indiquent également que, bien que la durée de vie ait augmenté, la durée maximum est restée la même depuis la Rome ancienne. A Rome, très peu de gens vivaient jusqu'à peut-être 110 ans, peu y parviennent de nos jours. Personne alors ni maintenant n'est parvenu à vivre beaucoup plus longtemps. Le point de durée maximum de vie sur la courbe indique que la durée de vie est déterminée génétiquement pour notre espèce. Tant que nous ne retardons pas le processus du vieillissement, ce point de durée de survie maximum est fixé et, ce que nous pouvons faire de mieux en guérissant les maladies, est de faire pivoter la courbe de survie autour de ce point. On peut démontrer que si toutes les maladies étaient guéries, le vieillissement lui-même ne serait pas retardé, on arriverait à la courbe D. Nous y sommes presque. En conséquence, dans de nombreux pays, nous avons

presque atteint la fin de ce que les progrès de la médecine peuvent faire pour nous, sous l'angle de la population entière (pas, bien sûr, sous l'angle individuel) à moins que nous n'apprenions à retarder le processus du vieillissement.

La courbe E (Fig. 1) montre ce qui arriverait si le vieillissement était retardé et la durée maximum par conséquent étendue, par exemple, à 140 ans. Nous voyons comme effet secondaire que la durée moyenne de vie est aussi beaucoup augmentée. On voit également que les soi-disant "maladies du vieillissement" (cancer, maladie cardiaque, hémorragies cérébrales, maladie rénale, diabète) seraient repoussées à plus tard, comme on le voit par le changement de P à P'. Enfin, si les parties en grisaille T et T' représentent la dernière portion survivante, sénile ou malade, des populations normales ou par âge, nous voyons que T' représente un plus petit pourcentage de l'espace total sous la courbe E que sous la courbe normale C. D'où les effets secondaires bénéfiques du ralentissement du vieillissement que sont le recul de toutes les maladies du vieillissement et la diminution réelle du pourcentage de personnes malades dans la population.

### *Améliorer la santé ou prolonger la vie*

Il est important de réaliser qu'améliorer la santé sans prolonger la vie et étendre la durée de la vie ont des effets sociaux et économiques très différents sur la société. Quelques-uns sont montrés ci-dessous. Les effets dus à l'amélioration de la santé ont reçu beaucoup d'attention de la part des sociologues. Une étude par

EFFETS DE DIFFERENTES TECHNIQUES DE MODIFICATION DE  
LONGUEUR DE VIE SUR LA SOCIETE VERS 1995

COURBE EN ANGLE DROIT (Longueur de vie moyenne seulement)	EXTENSION DE LA DUREE (Maximum longueur de vie)
5% ↓ PNB	12% ↑ en intensité de capital
32% ↓ Logements en construction	↑ du ratio de personnes productives à non productives
126% ↑ Chômage	↑ consommation moyenne au cours d'une vie entiere
157% ↑ Bénéfices de chômage et assurance	



par les économistes GORI et RICHTER (1978) a conclu que la guérison ou la prévention complète des cinq principales maladies du vieillissement - en bref allonger la vie, ce dont nous profitons déjà dans les pays industrialisés - pourrait avoir un impact économique négatif sur la société. Ils prédisent que vers 1995, un succès médical, limité à l'amélioration de la santé, provoquerait une chute de 5 % du PNB, de 32 % dans les constructions immobilières privées, une augmentation du chômage de 126 % et une augmentation de 157 % des bénéfices d'assurance chômage. Ces sombres prédictions reflètent le fait qu'améliorer la vie sans la prolonger crée une population plus âgée chronologiquement et dans son fonctionnement, et une population plus âgée est moins active économiquement.

L'effet d'une technologie qui augmente la durée

de vie est tout à fait différente, comme l'a prédit l'économiste Lawrence Kotlikoff (1982), dont l'analyse est illustrée sur le côté droit de la Table 1. Ces effets sont très positifs, y compris une augmentation du ratio de personnes productives à non productives, à une augmentation du revenu par tête et une augmentation de production par habitant sans savoir si la période de travail augmente d'année en année avec un accroissement de la durée de vie maximum, ou proportionnellement. Ces effets positifs reflètent le fait qu'une technologie qui étend la durée de vie crée une société qui est peut-être chronologiquement plus âgée mais est, dans son fonctionnement, plus jeune que notre société actuelle. Dans une technologie d'expansion de la durée de la vie, on n'ajoute pas des vieilles années à d'autres mais on augmente le temps de jeunesse ou d'âge intermédiaire, comme le montre la Fig. 2.

COMPARAISON ENTRE LES DURÉES DE VIE MAINTENANT ET DANS LE FUTUR

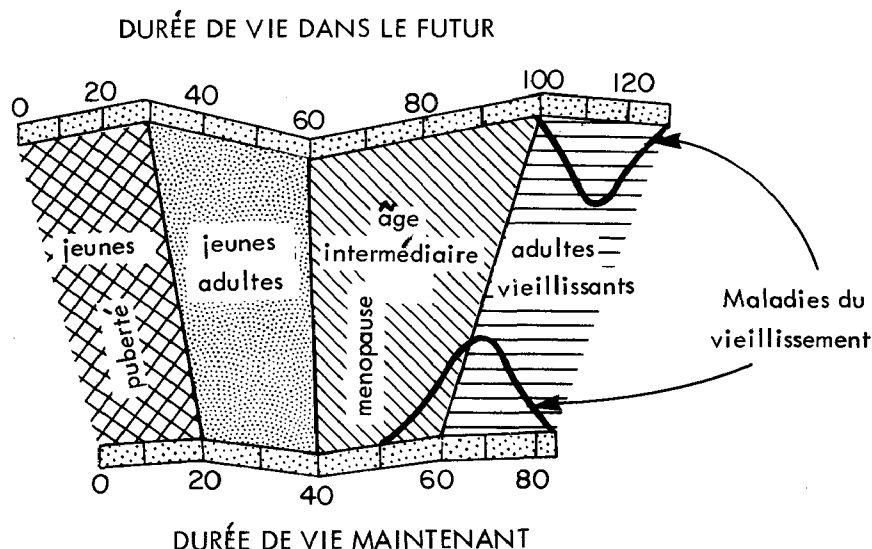


FIGURE 2



Comme il en était question dans mon récent livre Maximum Life Span ( "La durée maximum de vie " \*), une augmentation importante de la durée de vie maximum de l'humanité aurait des conséquences sociales, économiques et politiques de grande envergure. On peut s'attendre à une augmentation de la valeur-orientation de la société, à d'importants changements dans les systèmes d'éducation et de carrière pour ne citer que quelques cas. L'effet général sera une augmentation frappante dans la diversité de la société.

En considérant les conséquences d'une technologie d'augmentation de la durée de vie, beaucoup de gens s'inquiètent de ses effets possibles sur la population. Comme il est montré sur la Fig. 3 (page suivante), le monde est déjà au point des quatre milliards et augmente rapidement. Les actuaires prédisent une population de 6,5 milliards vers l'An 2000. Retarder la vieillesse ne vait-il pas aggraver les choses ? On peut démontrer que l'augmentation de la population consécutive au fait de retarder la vieillesse est un problème bien moindre que celui créé par l'augmentation de la naissance. Le problème des surplus de naissances nous place sur une courbe qui monte exponentiellement, comme le montre la Figure 3. Cela doit se résoudre dans tous les cas. Une fois ce problème résolu, l'augmentation due au retard du vieillissement sera insignifiante. Considérons, par exemple, la population du monde, si, avec un million de personnes il y a 8000 ans, personne n'était jamais mort mais chacun pouvait avoir un seul enfant dans sa vie ou chaque couple, deux enfants; considérons que tous ces enfants aient vécu et aient eu leurs propres enfants, sans que personne n'ait eu plus d'un seul enfant. Dans cette situation hypothétique, nous n'avons pas de problème d'excès de naissances mais nous avons

\* Paru en novembre 1984 en traduction française aux Editions R. LAFFONT.

énormément accentué le problème de longévité . Quelle serait alors la population du monde aujourd'hui ? Elle serait de 400 millions, et non pas de 4 milliards.

CROISSANCE DE LA POPULATION MONDIALE

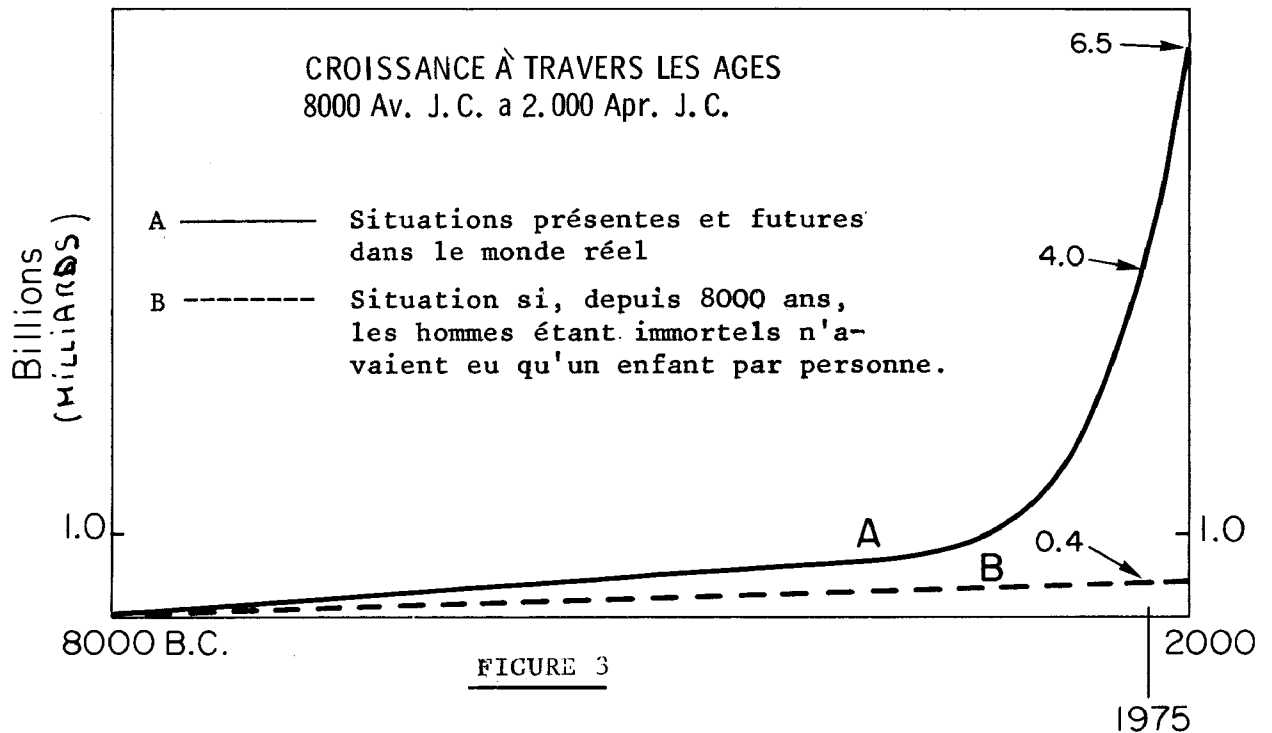


FIGURE 3

*Jusqu'où peut-on prolonger la vie ?*

Demandons-nous maintenant quelles sont les possibilités d'extension de la durée de vie maximum ? Parlons-nous d'un futur proche ou éloigné ? La question est difficile à poser car la société nous a imprégnés d'attitudes négatives face aux possibilités d'extension de la durée de vie maximum.

Notre attitude fataliste sur la mort va jusqu'à adopter les impossibilités de prolonger la vie. Une philosophie "apologue" existe depuis les temps anciens : elle tente de fournir des raisons acceptables de l'inévitable de la mort physique. Selon ses arguments, l'immortalité, ou une vie de durée très augmentée, n'est ni possible, ni désirable. En fait, elle n'est même pas nécessaire puis-

qu'après tout la mort n'est pas la fin des choses. L'immortalité ou une vie beaucoup plus longue est contre l'ordre divin, l'ordre naturel. La "destinée" des animaux, y compris celle des humains, est la mort. La science ne doit pas s'en occuper parce que la vie, et donc la mort, a des aspects mystiques qui ne peuvent se définir en purs termes physiques et chimiques. Augmenter la durée de la vie pourrait toucher à l'évolution. La société sera stagnante avec une durée de vie augmentée. Voilà quelques-unes des attitudes négatives de "l'apologisme".

Mais les possibilités d'augmenter la durée maximum de vie sont néanmoins bonnes. N'oublions pas que, des trois rêves classiques de l'homme ; la transmutation des métaux, tel que le plomb en or, aller sur la lune ou les planètes, et augmenter la durée de la vie, les deux premiers rêves ont déjà été réalisés de nos jours. Avec les techniques avancées de physique, nous pouvons transformer un élément en un autre. Nous allons réellement sur les planètes. Donc, faire reculer la mort et conserver toute sa vitalité jusqu'à un âge avancé peut fort bien être une réalité que beaucoup d'entre nous vivront.

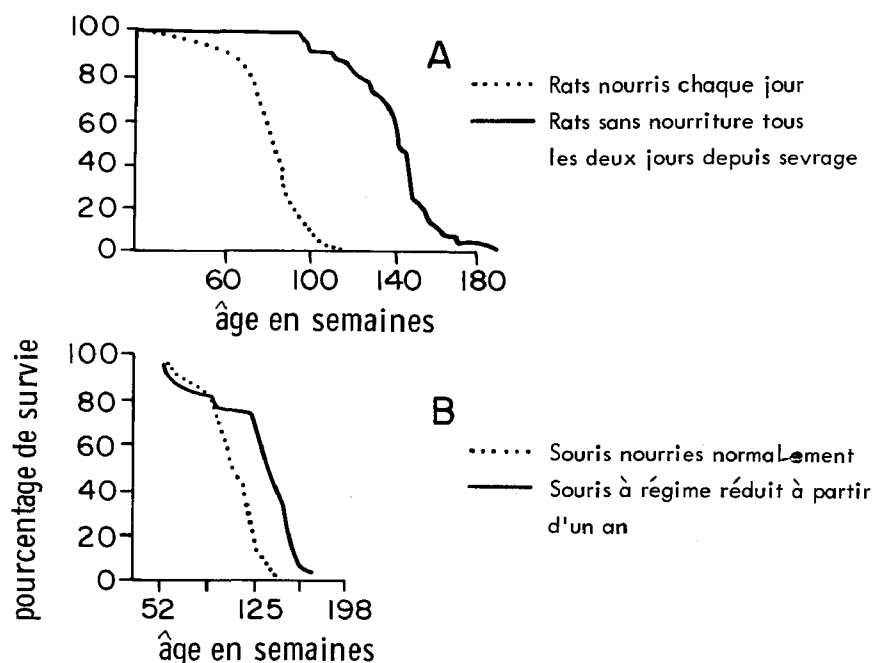
Une attitude négative envers la simple possibilité d'augmenter la durée de vie maximum est particulièrement injustifiée du fait qu'il est déjà possible de le faire, bien que ce soit avec quelques difficultés. La durée maximum de vie chez les mammifères peut être beaucoup prolongée, de 20 à 60 ou 70 %, par un régime alimentaire qui pourrait s'appeler "sous-alimentation sans malnutrition" (WEINDRUCH et WALFORD, 1984).

On sait depuis plusieurs années que si l'apport calorique est réduit d'un tiers et le régime est augmenté de vitamines, minéraux et autres matériaux essentiels (pour éviter la malnutrition), la durée de vie peut être

grandement étendue. La Fig. 4 montre un certain nombre de courbes de survie d'animaux nourris normalement (trait pointillé) et d'animaux nourris à diverses restrictions alimentaires (trait plein). En même temps que cette augmentation de survie, les chercheurs trouvent une diminution de fréquence absolue de cancer et un déplacement des incidences maximum de cancer à un âge chronologique plus avancé. De nombreux autres paramètres : les indices du vieillissement de l'organisme, sont déplacés chez les animaux soumis à un régime réduit, et toutes les études concordent sur le fait que le processus de vieillissement de base est retardé par un tel régime. On peut dire avec assez d'assurance que ces méthodes, qui sont uniformément valables pour les animaux supérieurs, seraient aussi valables pour les humains. Donc, bien qu'un tel régime serait ennuyeux à suivre pendant toute une vie, ou même en commençant au milieu de l'âge adulte, on peut cependant dire

FIGURE 4

COURBES DE SURVIE POUR DES ANIMAUX SOUMIS À UNE  
"SOUS ALIMENTATION SANS MALNUTRITION"



qu'il est maintenant possible, et pas seulement en rêve d'étendre la durée de vie humaine jusqu'à 130 ou 150 ans.

Est-il possible de prolonger la durée maximum de vie par des méthodes plus simples ? Je pense personnellement qu'avant 1990, on trouvera des méthodes plus faciles que les restrictions alimentaires, en tous cas, avant la fin du siècle. De telles découvertes demanderont des progrès constants dans nos connaissances de la biologie fondamentale du vieillissement. Heureusement, ce domaine progresse rapidement.

### *Les manières d'étudier le vieillissement*

Le vieillissement peut s'étudier de différentes manières : quelles sont les raisons des différences frappantes de durée de vie entre les espèces ? Comment se fait-il, par exemple, que parmi les mammifères, l'âge varie de 2 ans chez la musaraigne à 110 ans chez l'homme ? Nous pouvons aussi étudier les différentes souches d'animaux ou de races. Nous pouvons également étudier les changements de vieillissement normal dans diverses espèces. Nous pouvons encore étudier les maladies qui accélèrent le vieillissement. Finalement, nous pouvons étudier les conditions qui provoquent un retard du vieillissement, comme les restrictions alimentaires que je viens de mentionner.

Considérons quelques expériences classiques de quelques-unes de ces méthodes. Les études de BART et SETLOW (1974 - Figure 5) illustrent que les différences de durée de vie maximum des espèces de mammifères, de la souris à l'homme, concordent très bien avec la capacité de chaque espèce de réparer sa propre ADN, la matière génétique héréditaire. L'ADN n'est pas un produit chimique statique mais change métaboliquement sans arrêt et, pendant le changement, certains défauts caractéristi-

RÉPARATION DE L'ADN COMME FONCTION DE DURÉE DE VIE  
(ADAPTÉ DE HART ET SETLOW (1974))

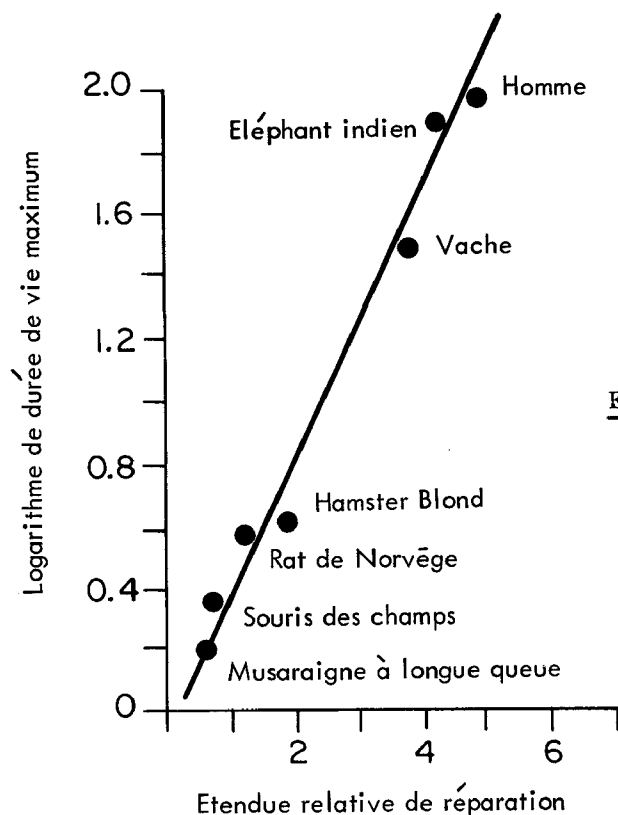


FIGURE 5

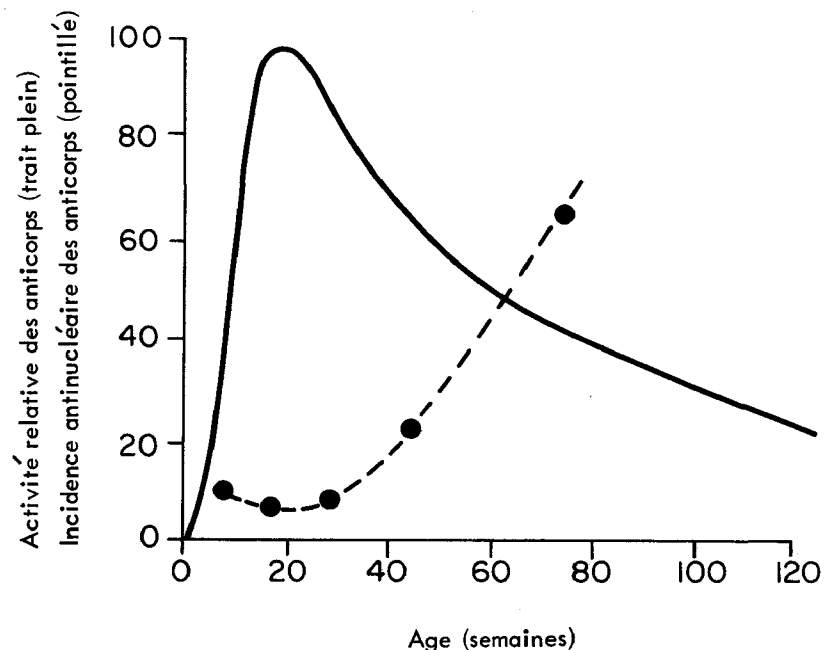
ques se développent. Le corps possède la machinerie pour réparer ces défauts. Or, ce niveau de réparation a un rapport très proche avec la durée de vie maximum de ces espèces. Nous avons confirmé ces découvertes dans mon laboratoire, chez les différentes espèces de primates.

Une étude de durée de vie des espèces conduit également à l'hypothèse qu'un nombre limité de gènes règle le vieillissement (GOTTESMANN et AL., 1983). Les différences en durée de vie et les taux de vieillissement entre les différentes souches d'animaux de la même espèce peuvent nous donner de même des renseignements gérontologiques utiles. SMITH et moi-même (1977) avons étudié les différences de longueur de vie maximum entre les différentes souches de souris dites congéniques : souches de souris reproduites de telle manière que tous les membres de chaque souche sont identiques génétiquement et que les diverses

souches sont différentes l'une de l'autre dans une seule région génétique. Nous avons pu constater que, si cette région génétique est dite le système majeur d'histocompatibilité, on obtient des différences substantielles de durée de vie maximum.

Ainsi, le vieillissement est régulé par un petit nombre de systèmes géniques plutôt que par des changements qui affectent l'énorme molécule ADN, et le système majeur d'histocompatibilité est l'un de ces systèmes. Nos résultats indiquent que c'est le système génique majeur qui influence le vieillissement.

Le vieillissement dit "normal" est accompagné de changement dans presque tous les systèmes du corps : le système immunitaire, le système endocrinien, le système cardiovasculaire, etc... Mes propres recherches sont particulièrement axées sur les altérations du système immunitaire. Il subit de profonds changements avec le vieillissement, comme le décrit schématiquement la Figure 6.



Maturité et déclin relatifs à l'âge de capacité de réponse immunitaire normale et incidence de manifestation auto-immunitaire chez la souris.

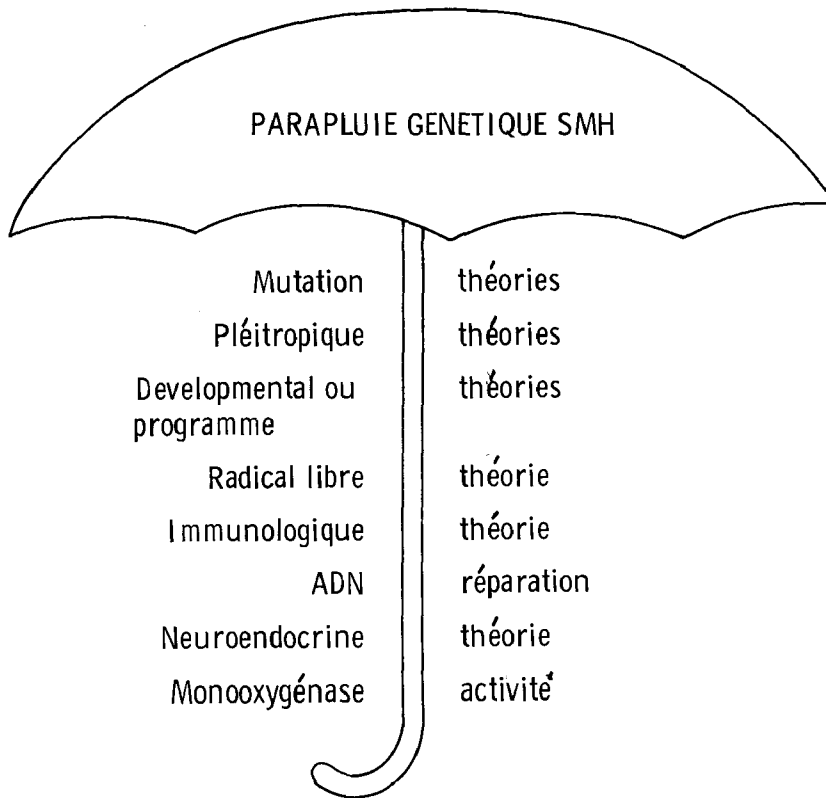
Il peut être, en fait, considéré comme l'un des principaux "pacemakers" du vieillissement. Il fonctionne pour reconnaître et éliminer les invasions du corps par des organismes ou des matières étrangères. De plus, si quelqu'un reçoit une greffe, comme un rein, d'une autre personne, le système immunitaire le reconnaît comme étant étranger ou "non-self" et le rejette. De même, le système immunitaire ne doit pas rejeter nos propres reins, notre propre cerveau. Il doit donc distinguer très clairement entre "le soi" et le "non-soi". Il sert à rejeter les tissus cancéreux comme "non-self".

Comme le montre la Figure 6, la réponse immunitaire normale atteint sa valeur maximale au moment de la puberté puis décline avec l'âge. Cette chute de la fonction immunitaire est accompagnée par une susceptibilité accrue à un certain nombre de maladies dont nous sommes protégés en temps normal par le système immunitaire. Pendant que les fonctions protectrices diminuent, le système immunitaire commence à négliger de distinguer "le soi" et "le non-soi". Avec l'âge, il réagit contre le "self". Donc, une caractéristique générale du vieillissement est une réaction de destruction par une fonction immunitaire qui ne marche plus. Des auto-anticorps contre les nombreux tissus - y compris le cerveau - se développent avec l'âge.

Toutes ces approches différentes du vieillissement y compris, bien sûr, l'approche immunologique originale, peuvent être regroupées sous un seul "parapluie génétique" (Figure 7). Si nous avons, en vérité, identifié la région génétique majeure qui règle le vieillissement, nous avons peut-être ouvert la voie à des techniques avancées de biologie moléculaire pour modifier ou influencer le fonctionnement de ce système génique et retarder le vieillissement par des moyens plus simples et plus directs que le procédé laborieux des restrictions alimentaires.



FIGURE 7



Le rêve antique de retarder le vieillissement et d'étendre la durée maximum de la vie de l'homme ne peut plus être considéré comme une vision lointaine et peut-être impossible, mais il est très réalisable. Les analyses projetées sur les effets sociologiques de l'extension de la durée de vie suggèrent que cette extension sera bénéfique pour la société. Autrement dit, ce n'est plus un rêve et cela ne deviendra pas un cauchemar.

*Roy L. WALFORD*