

Les pilules de la mémoire sont pour bientôt

Étienne-Émile Baulieu

Président de l'Institut de la longévité et du vieillissement

Après les riches exposés des orateurs précédents, je me contenterai de développer quelques points particuliers.

TROUVER DE NOUVELLES FORMES D'ACTIVITÉ

Sur le premier point, je n'ai pas de compétence professionnelle particulière, mais je me sens impliqué personnellement, au même titre que chacun d'entre vous, et me crois autorisé à prendre la parole. Il s'agit de l'âge auquel on s'arrête de travailler, ou d'avoir une vie active. En vérité, il faut certainement différencier ces deux points. Naturellement, avec la progression de la durée de la vie, il ne paraît pas souhaitable que la retraite soit trop précoce par rapport à la santé mentale et physique des individus. Ce n'est souhaitable ni sur le plan économique, ni même sur le plan personnel et familial. Sur cette question très importante, je crois cependant qu'il ne faut pas être trop schématique et affirmer qu'il suffit de repousser l'âge de la retraite. Pour parler de façon simple, comme on le fait dans la population en général, je crois qu'il faut regarder de façon un peu plus fine la question et tenir compte d'une autre révolution, moins silencieuse que celle de la longévité : la révolution technologique, en particulier celle des technologies de l'information. Il faut certainement prôner la poursuite du travail aussi longtemps que les gens le veulent et offrir la possibilité de continuer une activité et une carrière aussi longtemps que la collectivité, grande ou petite, le permet, selon les possibilités de chacun. Mais, ce n'est pas tout, la société doit comprendre aussi que le droit à l'entrée dans le monde de l'activité et du travail pour les jeunes est tout à fait fondamental et qu'il ne s'agit pas de bloquer la société en coagulant, en quelque sorte, aux âges les plus avancés les seules possibilités d'activité rémunérée et travaillée. Où est la solution ? Je crois qu'il serait probablement important d'orienter la discussion vers une importante continuité de l'éducation et du progrès de l'éducation tout au long de la vie. Il faut tout particulièrement organiser l'apprentissage, au fur et à mesure de leur développement, des techniques de l'information. On pourrait dès lors imaginer qu'après avoir exercé un premier métier jusqu'à un certain âge, on ait, par la suite, une activité qui serait physiquement moins pénible, peut-être, avec des responsabilités certainement différentes. Ce

serait au fond un second métier, une seconde activité permise, que l'on exercerait volontiers à l'écart des centres physiquement unifiés où on se rassemblait pour travailler dans la société d'hier, où on se rassemble encore aujourd'hui, mais qui peut-être seront demain beaucoup plus dispersés. Les nouvelles technologies devraient permettre de conserver une activité à l'écart de ces centres-là, chez soi, à la campagne, comme on dit, et peut-être sous ce soleil qui fait tant défaut à Paris. Grâce aux moyens de communication moderne, grâce à Internet, grâce à tous les outils nouveaux qui sont en train de se développer, il sera possible aux plus âgés de continuer à faire profiter la société, des individus qui habitent loin d'eux, voire à l'autre bout de la planète, de leurs conseils, de leur expérience, de leur participation à la marche du monde. Je crois que les progrès techniques peuvent permettre d'ouvrir une autre partie de la vie qui serait rémunérée, non seulement en termes économiques mais en termes humains, sous l'aspect d'une prise en charge personnelle de l'ego de chacun. Autrement dit, il nous faut sans doute réfléchir davantage à la manière dont nous pourrions mettre en place, de façon concrète, des moyens modernes d'interaction entre les hommes. Il faut profiter de la chance offerte par la planétarisation des moyens de communication qui est, avec l'accroissement de la longévité, l'événement majeur de nos sociétés développées. Tel est le premier point que je souhaitais livrer à votre discussion.

LE VIEILLISSEMENT N'EST PAS UN PROCESSUS DARWINIEN

Le second point est un peu plus compatible avec mes compétences personnelles, puisqu'il s'agit de biologie et plus spécialement d'évolution des espèces. Comme l'a justement rappelé le professeur Jean-Pierre Michel, la définition de l'expression « prendre de l'âge », du verbe « vieillir » est loin d'être simple. Elle est même tellement compliquée qu'un homme comme Darwin, qui n'était pas vraiment le dernier des idiots, a hésité à l'aborder. Si vous regardez la collection de ses œuvres, des livres qu'il a écrits ou fait écrire, vous n'y trouverez pratiquement pas un mot sur le problème du vieillissement. Il est quand même assez significatif que cet homme qui avait les vues les plus hautes sur les grandes lois de l'évolution, comme chacun sait, ait reculé devant la discussion du problème du vieillissement. Un remarquable gérontologue anglais, Thomas B. Kirkwood, a beaucoup raisonné sur le problème du vieillissement face à la théorie de l'évolution. Il a écrit de nombreux ouvrages. Selon cet auteur, les principes de la sélection naturelle ne s'appliquent pas au vieillissement de l'espèce humaine. Je ne pourrais sans sortir du cadre du présent exposé et sans outrepasser ma compétence discuter devant vous tous les aspects théoriques, philosophiques, aussi bien que biologiques qui permettent de consolider cette opinion, à savoir qu'il n'y a pas de principe de sélection qui s'applique au vieillissement humain. C'est pourtant une notion fondamentale et très importante,

qu'il faut garder à l'esprit car il en découle que la biologie du vieillissement est différente du reste de la biologie, que l'on a tendance dans une vision anthropocentrique à rapporter peut-être trop exclusivement aux problèmes de l'humanité.

LES GÉRONTOGÈNES EXISTENT-ILS ?

Le troisième aspect est celui de la génétique. On entend souvent le mot « génétique » aujourd'hui et je crois qu'il faut, dans la période de transition où nous sommes entre le début de la génétique et ses applications de plus en plus concrètes à toute une série de problèmes, être très nuancé. Il y a – si je peux ainsi m'exprimer – trop de « tout génétique ». On a même vu apparaître et fleurir avec l'aide des médias, qui vont un peu vite quelquefois, des expressions que je trouve tout à fait nuisibles, toxiques, de mon point de vue et aussi du point de vue de beaucoup d'autres biologistes. Je veux parler des gérontogènes. Ces gènes seraient comparables à ce petit réveil qui mesure le temps de mon intervention. Indifférents au froid et au chaud, indifférents à l'environnement, aux événements extérieurs, ces gènes, de façon indépendante, marqueraient le temps et détermineraient automatiquement, chez les uns et chez les autres, la durée de vie : par exemple 83 ans 6 mois 2 jours et 4 heures. Bien sûr, ils le feraient de façon différentielle, car nous sommes tous différents génétiquement dans le détail, mais les jeux seraient faits une fois pour toutes. À mon sens, l'affirmation d'un tel processus est la source d'un fantasme extrêmement négatif, sur le plan intellectuel et sur le plan scientifique, qui consiste à rêver de solutions génétiques au problème du vieillissement qui seraient apportées par une chirurgie, une chimie génétique, comme s'il s'agissait de corriger tel ou tel gène d'une maladie monogénique. Rien dans la littérature scientifique, aucun argument avancé par des gens compétents, même par ceux qui ont fait des expériences remarquables montrant qu'il existe des gènes importants pour le vieillissement et pour la longévité dans certaines espèces, n'apporte de preuves de l'existence de gérontogènes humains. Ceci ne veut pas dire, bien entendu, mais c'est bien différent, que la compétence des gènes, le système des gènes, le squelette des gènes n'influencent pas de façon importante la durée de la vie et les conditions de la vie en bonne ou mauvaise santé à un niveau ou un autre. Des résultats expérimentaux très importants ont été obtenus chez un animal dont le professeur Pierre Godeau a parlé dans son introduction, un petit ver de 1 mm qui vit quelques jours dans son état adulte normal, ce petit ver *C. elegans* qui permet des expériences extrêmement intéressantes. On a montré que l'on pouvait modifier sa durée de vie en modifiant l'un de ses gènes. Ces expériences ont été étendues à la mouche drosophile, objet familier des généticiens. Le phénomène a été un peu étudié chez la souris, objet familier des biologistes ordinaires, et bien entendu on a rêvé de découvrir la même chose pour l'espèce humaine, d'y découvrir des gènes qui permettent de définir une durée de

vie, des gérontogènes. Effectivement, quand on « cultive », si l'on peut dire, ces petits vers *Caenorhabditis elegans* dans des conditions parfaitement définies, en leur apportant une alimentation standardisée, on a la possibilité de manipuler le système en modifiant un seul élément. Ce sont des expériences passionnantes mais totalement artificielles et leur signification n'est pas certaine. Il faut bien faire la différence entre ce qui est certain, ce que l'on a observé, et l'interprétation qu'on en donne. En l'occurrence, au cours d'expériences au fond très simples, on a découvert qu'il y avait des animaux qui vivaient plus que d'autres. On les a isolés, on les a agrandis, si je peux dire, on en a fait des populations, on a regardé quels étaient leurs gènes et on a vu que la mutation d'un seul gène par rapport aux gènes normaux pouvait doubler l'espérance de vie. On appelle cela un gérontogène. Est-ce que c'est généralisable ? Même si on arrive à refaire des expériences du même genre chez des animaux un peu plus compliqués et surtout plus gros que *C. elegans*, cela ne signifie pas que l'on aura mis la main sur un gérontogène. Ce gène peut être, pour faire court mais simple, un gène à la fois banal et fondamental. Fondamental, parce qu'il peut s'agir d'un gène ressemblant à s'y méprendre au gène du récepteur de l'insuline. Or, du ver jusqu'à nous, tout le monde a besoin d'insuline, ne serait-ce que pour l'alimentation et la métabolisation. On s'aperçoit que posséder un gène du récepteur de l'insuline normal est déterminant pour la durée de vie du ver dans des conditions expérimentales données. Mais si on change les conditions expérimentales, le résultat n'est plus le même. Au fond, c'est banal, mais c'est quand même très important, naturellement. On peut bien sûr, en fonction de tel ou tel gène, avoir une vie moins longue ou plus longue. Tout ceci n'est que de la pathologie ordinaire. Mais il ne faut pas confondre la notion de gène déterminant la longueur de la vie avec celle de gènes déterminant les processus métaboliques nécessaires à toutes les activités des êtres vivants. Ces gènes s'expriment de façon différente selon les changements de l'environnement, le froid ou le chaud, l'alimentation, les problèmes psychologiques ou sociaux etc. Voilà mon point de vue.

RÉTABLIR LES FONCTIONS DE L'HIPPOCAMPE

L'important, c'est ce qui se passe après le gène. Qu'est-ce qui fait le lien entre l'environnement et le fonctionnement de l'organisme, quelle est la liaison entre le monde extérieur et les gènes ? La vraie question est là. La réponse, tout le monde la connaît, on l'apprend tous à l'école. C'est le système nerveux, ce sont les hormones, souvent d'ailleurs les hormones sous la dépendance du système nerveux. À cet égard, je crois que l'on est loin encore, en matière de vieillissement, d'avoir exploité toutes les pistes. Je vais vous donner un seul exemple, que j'aurai la faiblesse de prendre dans des études que l'on a faites dans mon laboratoire. Il s'agit de produits du type qu'on appelle stéroïdes, comme les hormones dont il a été question tout à

l'heure, les estrogènes et d'autres. Nous avons découvert que des produits de cette famille sont fabriqués dans le cerveau et dans certaines parties du cerveau. Cette fabrication diminue avec l'âge et se situe à des niveaux très particuliers, comme le célèbre hippocampe, ainsi nommé à cause de la forme analogue à celle de l'animal marin. C'est dans l'hippocampe que se centralise toute une série de fonctions impliquées dans la mémorisation. Pour reprendre ce que Bruno Vellas discutait tout à l'heure, l'hippocampe est impliqué dans le *mild cognitive impairment*, le MCI. C'est certainement un appareil essentiel pour le bon fonctionnement cérébral, et qui fabrique bien d'autres substances que des stéroïdes. Il y a parmi ces substances des éléments de médiation chimique très importants dont la création, la synthèse et le mécanisme d'action varient avec l'âge. Chez l'animal, je parle de rats et de souris, cette diminution est absolument corrélée à la diminution de la mémoire, et en particulier la plus fondamentale des mémoires, qui est commune aux animaux et aux hommes. Je ne parle pas de cette mémoire qui fait que l'on se souvient du nom de famille de son voisin, mais de la mémoire spatiale. Nous savons à peu près où nous sommes localisés, à droite du miroir, derrière une fenêtre, etc. Il est fondamental, pour savoir où l'on va, de savoir où l'on est. La mémoire spatiale est une fonction mnésique de base. En l'occurrence, nous savons que l'hippocampe joue un rôle central dans la mémoire spatiale. Au sujet de l'hippocampe, je voudrais revenir sur deux séries de découvertes qui ont été faites dans les dernières années. Tout d'abord, la diminution avec l'âge du nombre des neurones de l'hippocampe est bien moins importante que ce que l'on croyait. Pour des raisons de technique microscopique dans lesquelles je n'entrerai pas, on avait surestimé l'importance la diminution cérébrale en termes de nombre de cellules actives. Nous avons fait des expériences avec le stéroïde dont je vous ai parlé – ce n'est pas à proprement parler une hormone – à propos du vieillissement de l'hippocampe. Ce stéroïde est particulièrement abondant dans l'hippocampe et sa concentration diminue avec l'âge de façon corrélée à la baisse de la mémoire. De plus, si l'on réintroduit in situ le stéroïde, localement, on répare la mémoire. Pour un rat ou une souris, l'âge de 2 ans équivaut à 70 ans pour un être humain. Chez les animaux vieillissants, qui atteignent l'âge de 2 ans, on observe à peu près 40 % de troubles assimilables à des MCI. On n'est pas très loin des chiffres que vous a donnés Bruno Vellas pour l'homme. Chez l'animal vieillissant, il est possible de corriger ces MCI par l'apport de stéroïde dans l'hippocampe. Il est permis de penser que l'on peut obtenir le même résultat chez l'homme. En d'autres termes, on peut restaurer la fonction. Que ce soit avec des cellules, comme Jean-Pierre Michel y a fait allusion, avec des substances pharmacologiques, avec des dérivés hormonaux, il est possible de rétablir et de réparer ce qui est après tout le plus important, à savoir un fonctionnement mental, intellectuel, psychologique aussi beau que possible. On doit pouvoir faire beaucoup de progrès dans les années à venir. Cela ira très vite, cela va déjà très vite. On n'est pas loin, à mon avis,

de faire des pilules pour la mémoire perdue des gens vieillissants. Mon message est donc optimiste et je reprendrai à mon compte la première phrase de l'exposé de Françoise Forette : prendre des années est un privilège, si l'on sait s'en servir.

UN INSTITUT DE LA LONGÉVITÉ ET DU VIEILLISSEMENT

Un dernier point sur le futur, puisque c'est le titre de la session et que j'ai l'honneur de la clore. En France, nous essayons de promouvoir depuis quelques années plus de recherches dans le domaine du vieillissement, plus de recherches centrées surtout, compte tenu des compétences de nos scientifiques et de nos médecins, compte tenu aussi des besoins les plus urgents et des goûts des uns et des autres, sur les problèmes humains. C'est à ce titre que l'on a créé, essentiellement avec le concours du ministère de la Recherche, associé maintenant au secrétariat d'État aux personnes âgées et – la signature du décret est imminente – au ministère de la Santé, un institut de la longévité et du vieillissement. Cet institut aura toute une série de recherches à mettre en place. Il recevra un peu d'argent, pas assez, pas beaucoup, il faut bien le dire. Pour l'instant, il n'a toujours rien reçu, même beaucoup de papiers ont été remplis et signés... Nous avons néanmoins préparé des programmes et lancé des appels d'offres. Je peux dire que nous avons reçu des dizaines de projets français formidables que l'on pourrait mettre en place. Pour l'instant, on attend toujours de pouvoir les commencer. Les domaines de recherche sont multiples. Bien sûr, il y a les sujets que j'allais qualifier d'ordinaires, mais qui sont les plus importants. Je veux parler des démences, du cancer, etc. Nous devons aussi travailler sur un sujet dont on a moins parlé mais qui a été cité tout à l'heure, celui des infirmités qui sont souvent associées à l'âge. L'une de ces infirmités est la DMLA, la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Avec la DMLA, c'est une véritable épidémie de cécité qui se prépare pour les gens de plus de 85 ans. C'est un sujet très important. Nous avons de grands savants en France sur la question. Autre infirmité, la presbycusie, la diminution de l'acuité auditive liée à l'âge. Chacun sait que la surdité est une infirmité extrêmement difficile à vivre et qu'il serait très utile d'y remédier. Nous avons, grâce à des études de génétique, grâce à la participation de mes collègues au Collège de France, de Mme Petit, des possibilités de travail formidables. Autre infirmité : les troubles de l'équilibre, les chutes ; les gens tombent quand ils vieillissent, pas seulement parce qu'ils ont moins de muscles, pas seulement parce qu'ils ont des problèmes vestibulaires, mais aussi du fait de problèmes nerveux qu'un autre de mes collègues, M. Bertos, étudie. Sans prétendre à l'exhaustivité, je citerai encore des travaux sur les médicaments, en particulier sous la direction de Françoise Forette. Nous étudions comment le sort des médicaments est affecté chez les personnes âgées. Vous savez que beaucoup de médicaments font leur chiffre d'affaires, pour parler vulgairement, avec la vente aux personnes âgées. Pourtant, on s'aperçoit que dans bien des

cas, le médicament n'a jamais été souvent étudié chez les personnes âgées. On applique donc à des personnes de 75 ans et plus des molécules mises au point chez des sujets de 35 ans, ce qui est un scandale sur le plan scientifique. Il est évident que la biologie n'est pas la même à 75 ans qu'à 35 ans. Je citerai encore pour terminer des recherches menées sous la direction du professeur J. Demongeot de Grenoble, qui est un grand expert de ces questions, sur l'intégration des méthodes modernes de communication ou de domotique dans l'univers des personnes âgées. Par exemple, on peut essayer de rendre les logements « intelligents », les équiper de façon à assumer de façon automatisée certaines tâches de surveillance médicale, dans le respect de l'éthique. On réfléchit aussi à des vêtements intelligents et à toute une série de possibilités de communication qui sont très importantes pour décroiser les personnes vieillissantes. Le travail ne manque pas, comme vous le voyez.

