



JEAN-MARC LEMAITRE

GUÉRIR LA VIEILLESSE

« Le livre que vous avez entre les mains est exceptionnel :
il annonce une révolution, celle de la longévité,
qui va bouleverser nos vies. »

LUC FERRY

humerSciences

GUÉRIR LA VIEILLESSE

JEAN-MARC LEMAITRE

**GUÉRIR
LA VIEILLESSE**

PRÉFACE DE LUC FERRY

humen**Sciences**



**Prolongez l'expérience avec la newsletter de Cogito
sur www.humensciences.com**

« Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes des paragraphes 2 et 3 de l'article L122-5, d'une part, que les "copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective" et, d'autre part, sous réserve du nom de l'auteur et de la source, que "les analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information", toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite (art. L122-4). Toute représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, notamment par téléchargement ou sortie imprimante, constituera donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. »

ISBN : 9782379315718

Dépôt légal : mars 2022

© Éditions humenSciences / Humensis, 2022
170 bis, boulevard du Montparnasse, 75014 Paris
Tél. : 01 55 42 84 00
www.humensciences.com

SOMMAIRE

PRÉFACE DE LUC FERRY : LA RÉVOLUTION DE LA LONGÉVITÉ	11
LIMINAIRE : L'AUBE D'UNE RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE.....	17
INTRODUCTION : COMMENT JE SUIS DEVENU CHERCHEUR « EN RAJEUNISSEMENT CELLULAIRE »	21
Chercheur-né.....	25
De l'étude du développement embryonnaire à la recherche sur le vieillissement.....	29
Clonage et reprogrammation cellulaire.....	33
Le cocktail gagnant	35
Rajeunir les cellules... et après ?	42
Vieillissement cellulaire et sénescence cellulaire : les deux clefs du vieillissement.....	45
PARTIE 1 : POURQUOI VIEILLISSONS-NOUS?.....	51
1. BRÈVE HISTOIRE DES THÉORIES DU VIEILLISSEMENT	53
Le tournant darwinien.....	56
La théorie du « coût de la vie ».....	59
Une théorie universelle du vieillissement ?	61
2. DE LA NATURE DU VIEILLISSEMENT GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE.....	63
Notre génome et le vieillissement	64
Les « gérontogènes ».....	67

Mutations favorables ou défavorables à la longévité chez l'Homme.....	69
Enquête sur le génotype des centenaires	72
L'implication de l'épigénome.....	78
La preuve par les abeilles	80
3. LES MARQUEURS DU VIEILLISSEMENT.....	85
Les dommages subis par le génome.....	88
Le contrôle qualité de nos protéines	90
La disponibilité des nutriments et la restriction calorique.....	92
L'altération de la communication entre cellules.....	95
Quand les centrales énergétiques de nos cellules dysfonctionnent	98
L'épuisement du stock de cellules souches.....	100
Épigénome et mémoire du vieillissement	103
La sénescence cellulaire : mécanisme central du vieillissement	106
4. L'IMMORTALITÉ DANS LA NATURE.....	111
L'immortalité par la régénération	113
La planaire et ses caractéristiques embryonnaires.....	114
L'hydre et son renouvellement permanent	115
De méduse en polype : rajeunir et renaître pour ne pas mourir	118
La régénération chez les vertébrés : la salamandre.....	120
Programmé pour vieillir en bonne santé : le rat-taupe nu	127
Le tardigrade : l'invulnérabilité par la résurrection	129
PARTIE 2 : QUE NOUS EST-IL PERMIS D'ESPÉRER?	133
5. LA RÉVOLUTION DES CELLULES SOUCHES	135
Nos cellules sont plus jeunes que nous.....	136
... Mais on a tout de même l'âge de ses cellules	141
Les super-pouvoirs des cellules souches	143
Le tarissement progressif du pouvoir générateur des cellules souches.....	144
Le débat éthique sur l'usage des cellules souches pluripotentes	146

Les cellules reprogrammées à la pluripotence induites (iPSC)	151
La perspective d'une médecine régénérative.....	153
Création d'organoïdes et fabrication d'organes: vers une médecine personnalisée.....	157
6. LES STRATÉGIES CONTRE LE VIEILLISSEMENT	163
Un enjeu primordial : calculer l'âge biologique	164
Une action indirecte : l'activité physique	168
L'énigme de la restriction calorique.....	171
Mimer les effets de la restriction calorique, une piste prometteuse	180
L'influence cachée du microbiote et la promesse des probiotiques.....	185
La Silicon Valley à l'assaut du vieillissement (1) : la parabiose	187
La Silicon Valley à l'assaut du vieillissement (2) : la télomérase	192
La stratégie gagnante : « sénotherapies » et reprogrammation épigénétique	197
7. LES NOUVELLES FRONTIÈRES DE LA LONGÉVITÉ.....	207
Une illustration : Covid et vieillissement.....	208
Les grandes étapes des progrès de l'espérance de vie.....	210
La double révolution de l'égalité et de la longévité	213
Les promesses des nouveaux outils de manipulation du génome	218
Le traitement du vieillissement : des espoirs et obstacles	222
NOTES BIBLIOGRAPHIQUES.....	229
GLOSSAIRE	279
REMERCIEMENTS	317

« *À l'impossible je suis tenu...* »

JEAN COCTEAU

PRÉFACE DE LUC FERRY: LA RÉVOLUTION DE LA LONGÉVITÉ

Le livre que vous avez entre les mains est exceptionnel et je pèse ici mes mots : il annonce une révolution, celle de la longévité, qui va bouleverser nos vies comme aucune autre ne le fit sans doute depuis l'apparition de l'espèce humaine. Pour aller à l'essentiel, voici ce dont il s'agit : depuis le début du xx^e siècle, l'espérance de vie n'a fait que progresser. Alors qu'elle ne dépassait guère 45 ans en 1900, elle est aujourd'hui en France de 79 ans pour les hommes et de 85 ans pour les femmes. Or de nombreux scientifiques affirment, faits et arguments à l'appui, que cette courbe, pandémie ou pas, ne va ni se stabiliser, ni s'inverser dans les décennies qui viennent. D'énormes progrès sont en effet en cours, touchant l'allongement non de la vieillesse, mais de la jeunesse et de la vie en bonne santé. L'un des plus remarquables fut d'abord accompli en 2007 par l'équipe du professeur Yamanaka qui parvint à démontrer que, contre toute attente, on pouvait reprogrammer en cellules souches pluripotentes, des cellules d'adultes déjà différenciées qui avaient donc perdu les qualités

GUÉRIR LA VIEILLESSE

réparatrices des cellules embryonnaires, une découverte qui valut à Yamanaka le prix Nobel en 2012. Sans entrer ici dans les détails, cette opération suggérait quelque chose d'encore inimaginable à l'époque, à savoir qu'il était (semblait) possible, non seulement de (pouvoir) retarder le vieillissement cellulaire, mais bel et bien de l'inverser, de rajeunir les cellules. C'est l'équipe de Jean-Marc Lemaitre, le chercheur français le plus en pointe dans ce domaine, qui va apporter cette nouveauté plus fascinante encore par rapport aux recherches de Yamanaka, à savoir que cette inversion des processus du vieillissement cellulaire est possible, et pas seulement avec les cellules différenciées adultes, mais aussi, ce que Yamanaka pensait impossible, avec des cellules sénescents de centenaires.

C'est cette découverte que raconte ce livre. On peut désormais non seulement supprimer les cellules sénescents, grâce à des molécules dites « sénolytiques », mais on peut aussi reprogrammer des cellules sénescents et vieillissantes en cellules souches induites et en recourant à des vecteurs qui disparaissent dans les cellules reprogrammées, évitant ainsi les effets pervers éventuels d'une reprogrammation. Comme on le verra dans ce livre fondamental, l'idée lui en est notamment venue en travaillant sur les animaux qui se régénèrent d'eux-mêmes comme la salamandre, l'hydre ou la planaire, mais plus étonnante encore, une petite méduse qui conserve en elle toute sa vie ses cellules souches originaires capables de refaire les tissus abîmés, ce qui lui permet de se réparer quasiment en permanence. Mais c'est aussi par amour, parce qu'il a eu la tristesse de perdre son père dans son jeune âge, qu'il s'est intéressé à la question de la lutte contre le vieillissement, donc en quelque façon contre la mort, même si, bien évidemment,

l'immortalité restera pour nous à jamais un fantôme. Comme le dit Lemaitre, « nous sommes ici à un tournant de notre histoire et la courbe de l'espérance de vie, qui s'est allongée considérablement au fil des siècles, notamment au ^{xx}^e, ne s'infléchira pas à l'avenir ». Il est grand temps de s'intéresser chez nous aussi à ces recherches qu'il est aberrant d'abandonner à l'étranger, de réfléchir sérieusement aux questions politiques, mais aussi spirituelles, que les biotechnologies vont poser à l'humanité au cours des toutes prochaines années.

On se demandera bien sûr à quoi pourrait bien nous servir de vivre plus longtemps. À quoi bon vivre cent cinquante ans, voire plus, fût-ce en bonne santé ? Du point de vue des sagesse anciennes, en particulier du stoïcisme et du bouddhisme, et plus généralement des visions du monde qui prenaient l'ordre naturel du cosmos pour modèle, le projet d'allonger le temps de la jeunesse et, par là même, la vie humaine n'a tout simplement aucun sens. L'idée que la vieillesse pourrait être regardée comme une espèce de maladie, un état pathologique dont on pourrait guérir un jour, aurait semblé tout simplement ridicule. De nos jours encore, une telle vision des choses a pour beaucoup quelque chose de choquant, presque d'obscène, tant des millénaires de résignation face à l'ordre naturel des choses nous ont habitués à penser que la sagesse consistait à accepter notre sort, quelles qu'en soient les vicissitudes. Voyez par exemple le *De Senectute* (*De la vieillesse*) de Cicéron, un petit dialogue inspiré de ces sagesse cosmiques qui formaient l'horizon spirituel de son temps. L'avocat romain, fidèle à l'enseignement des grands penseurs stoïciens, ne cesse d'y insister sur le fait que les âges de la vie sont des nécessités naturelles que nous devons respecter, en quoi il se montre

GUÉRIR LA VIEILLESSE

comme par avance radicalement hostile à tout ce qui pourrait ressembler au projet d'augmenter la longévité humaine en retardant l'entrée dans la vieillesse : « Pourquoi diable, demande-t-il, la vieillesse serait-elle moins pénible à celui qui vit huit cents ans qu'à celui qui se contente de quatre-vingts ? » La vie bonne étant d'abord et avant tout une vie en harmonie avec l'ordre naturel du cosmos, Cicéron répond aussitôt par la négative : « Nous sommes sages tant que nous suivons la nature comme un dieu. C'est le meilleur des guides. Il serait d'ailleurs peu vraisemblable qu'ayant admirablement agencé les autres périodes de la vie, elle ait bâclé le dernier acte comme le ferait un dramaturge sans talent ! Il fallait seulement qu'il y eût une fin, qu'à l'instar des baies et des fruits, la vie devînt d'elle-même et à son heure blette avant de tomber à terre. Tout cela, le sage doit l'accepter avec sérénité. » Pour Cicéron, comme pour ceux qui, aujourd'hui encore, préfèrent les enseignements de la nature aux artifices de la science moderne, le but n'est pas de vivre le plus longtemps possible, mais de vivre bien, et vivre bien, comme il le dit de manière explicite dans le passage qu'on vient de lire, c'est d'abord et avant tout vivre en accord avec l'ordre naturel des choses. S'imaginer que la vieillesse pourrait être reculée, voire évitée comme on guérit une maladie serait donc pure folie : « Contentons-nous, conclut Cicéron, du temps qui nous est donné à vivre, quel qu'il soit ! Une existence, même courte, est toujours assez longue pour qu'on puisse y vivre dans la sagesse et l'honneur. Et s'il advient qu'elle se prolonge, n'allons pas nous plaindre plus que ne le font les paysans de ce qu'après la clémence du printemps viennent l'été et l'automne... Car tout ce qui est conforme à la nature doit être tenu pour bon ! »

À cette vision naturaliste du monde et de l'existence humaine, on peut opposer que si la quête libre de l'innovation et de l'amélioration continue du monde sont le propre de l'Homme à la différence des animaux, si l'éducation tout au long de la vie n'a aucune raison autre que factuelle de s'arrêter, la vieillesse fait problème. Qu'on le veuille ou non, elle apparaît comme une espèce de mur sur le chemin d'un progrès et d'une perfectibilité pourquoi pas infinis, comme un obstacle insurmontable dans un combat perdu d'avance, car nous le savons bien, la nature reprend peu à peu tout ce que la vie nous a donné en passant de l'enfance à l'âge adulte : la force, la mobilité et même, soyons francs, cette intelligence qu'on dit « pure », celle des scientifiques dans la force de l'âge – l'observation de l'extrémité des neurones et du vieillissement cérébral est là pour l'expliquer.

Dès lors, comment vieillir, demandait déjà Rousseau dans son fameux *Discours sur l'origine de l'inégalité parmi les hommes*, sans perdre une part de sa liberté, c'est-à-dire de son humanité, sans laisser la nature reprendre peu à peu ses droits comme le ferait une mauvaise herbe envahissante, sans tomber dans ce que Sartre appellera la « réification », dans la même perspective que Rousseau qui posait déjà cette question, en effet cruciale : « Pourquoi l'homme seul est-il sujet à devenir imbécile ? N'est-ce point qu'il retourne ainsi dans son état primitif et que tandis que la bête qui n'a rien acquis et qui n'a rien non plus à perdre, reste toujours avec son instinct, l'homme, repardant par la vieillesse ou d'autres accidents tout ce que sa perfectibilité lui avait fait acquérir, retombe ainsi plus bas que la bête même. » Désagréable à lire et à entendre, mais comment nier que Rousseau soit ici dans le vrai ?

GUÉRIR LA VIEILLESSE

Voilà pourquoi la question de la longévité en bonne santé, c'est-à-dire, soyons clairs, la question du prolongement, non de la vieillesse, mais bel et bien de la jeunesse, ne peut pas ne pas intéresser les modernes que nous sommes, ou du moins les penseurs de la liberté qui tiennent, à l'encontre de Cicéron et des anciens, que la nature ne saurait en aucun cas être un modèle de vie, ni un guide moral, ni une boussole spirituelle. Or c'est précisément en ce point précis que les travaux de Jean-Marc Lemaitre ouvrent la voie à une nouvelle compréhension des âges de la vie dont nous devons impérativement prendre en compte toutes les conséquences, non seulement philosophiques, morales et spirituelles, mais aussi politiques, démographiques, économiques et environnementales. C'est dire si la compréhension des avancées qu'expose pour la première fois ce livre est essentielle à l'avenir de l'humanité.

LIMINAIRE : L'AUBE D'UNE RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE

Tout a commencé il y a une quinzaine d'années. En 2007, le chercheur japonais Shinya Yamanaka et son équipe créaient l'événement en parvenant pour la première fois à reprogrammer une cellule d'un individu adulte en cellule souche équivalente à une cellule souche embryonnaire¹. Partant d'une cellule différenciée, d'une cellule de la peau d'un individu adulte, ils ont fabriqué une cellule pluripotente.

Pour mesurer le retentissement de cette expérience, qui valut à Yamanaka le prix Nobel de physiologie et médecine en 2012, il faut avoir en tête ce qu'est une cellule souche embryonnaire. Après la fécondation, l'embryon se produit pour ainsi dire lui-même grâce aux cellules souches, des cellules qui sont encore indifférenciées et que l'on dit « totipotentes » (au début du processus), puis « pluripotentes », parce qu'elles ont le pouvoir de générer, en se différenciant, les 220 types cellulaires de notre organisme. Le professeur Yamanaka a réussi l'authentique exploit de « reprogrammer » une cellule adulte différenciée pour en faire une cellule indifférenciée,

GUÉRIR LA VIEILLESSE

c'est-à-dire capable de se différencier dans tous les types de cellules qui composent un organisme adulte, exactement comme peut le faire une cellule embryonnaire. Ces cellules furent nommées les iPSC, de l'anglais « *induced Pluripotent Stem Cell* », pour cellule souche à la pluripotence induite. Pour la première fois, un homme était en mesure de contrôler et de réorienter le destin et l'identité d'une cellule dans une simple boîte de culture !

Les travaux de Shinya Yamanaka s'inscrivent dans la révolution de la thérapie cellulaire en cours depuis une vingtaine d'années et dont l'objectif est de restaurer la fonctionnalité d'un tissu endommagé par l'accident, la maladie ou éventuellement le vieillissement. Le procédé imaginé consiste à injecter des cellules fonctionnelles susceptibles de réparer les tissus ou de pallier la fonction défaillante au moyen d'un complément. Cette découverte est venue renforcer et mettre en lumière une médecine naissante, la médecine régénératrice, un vaste domaine que l'on ne peut d'ailleurs pas réduire à la seule thérapie cellulaire et qui ouvre un horizon de possibles auquel on ne peut par principe assigner de limites. Rendre la vue, le pouvoir de marcher et même faire repousser des membres : ces objectifs, à long terme, ne semblent plus désormais inatteignables.

Régénérer des tissus vieillissants ne faisait pas partie des priorités initiales du professeur Yamanaka. En 2007, la compréhension des mécanismes du vieillissement au niveau moléculaire et cellulaire n'en était qu'à ses balbutiements. Ce chercheur japonais, dont le domaine de recherche n'était pas le vieillissement, avait alors pour unique préoccupation d'utiliser sa découverte pour en faire un outil de thérapie

À mon épouse Fabienne, mes enfants Maureen,
Alexandre, Mathieu, mes petits-fils Ethan et
Matteo, qui sont mes amours et mon bonheur de
tous les jours, ainsi qu'à mes parents, grands-parents
et beaux-parents... qui savent mieux que personne
combien la phrase qui suit me caractérise.

*« Il faut toujours viser la lune, car même en cas d'échec
on atterrit dans les étoiles. »*

OSCAR WILDE

Cet ouvrage a été mis en pages par IGS-CP (16)
Achevé d'imprimer en France
par Xcxcxcx à Xcxcxcx (Xcxcx) en xxxx 2021.

N° d'impression :