

séance du lundi 1^{er} février 1999

LA LONGEVITE INDIVIDUELLE ET SON AVENIR

Lucien ISRAËL

J'ai restreint mon propos aux aspects individuels de la longévité et de son évolution à la fois pour ne pas empiéter maladroitement sur le savoir démographique de Jacques Dupâquier, et pour aborder essentiellement les aspects biologiques et médicaux de ce phénomène inédit dans l'espèce humaine, l'accroissement prodigieux et accéléré de la longévité individuelle moyenne depuis un demi-siècle, qui se constate en Europe de l'Ouest, aux Etats-Unis et au Japon. Il est clair qu'il y a là une véritable bombe à retardement qui dans moins de deux générations va exploser à la face des politiciens à courte vue et par contrecoup à celle de tous les citoyens des pays concernés, d'autant que s'y associe dans les mêmes pays une baisse de la natalité. Mais j'entends encore une fois rester dans les limites de ma compétence et explorer ici comment les temps qui viennent répondent à cette volonté de persister dans l'être qui se manifeste chez *l'Homo sapiens* depuis les origines.

Pourquoi d'abord Europe de l'Ouest, États-Unis, Japon. Ce sont les lieux où la science, l'organisation économique et la démocratie, l'accès généralisé aux soins ont depuis un demi-siècle réduit et maîtrisé les famines, les grandes épidémies ainsi que les conflits majeurs. Vous aurez remarqué que la Russie et les pays de l'Europe de l'Est n'ont pas été mentionnés. Une diminution de la longévité moyenne s'y observe depuis des décennies et s'y est prolongée au moins jusqu'au milieu des années 90. Elle affecte, fait singulier, essentiellement les hommes par suite de l'alcoolisme, du tabagisme, de la violence mais aussi de la pauvreté et de la désorganisation des rapports humains et sociaux, phénomènes vis-à-vis desquels les femmes sont génétiquement mieux armées et en outre capables de déployer des stratégies individuelles de survie plus efficaces.

Mais donc aujourd'hui, dans ce que j'appellerai pour faire court l'Occident, la longévité moyenne qui tient compte des hasards, des accidents, des différences génétiques augmente au rythme d'un trimestre par an, de cinq ans par génération. Les enfants qui naissent aujourd'hui vivront en moyenne dix ans de plus que leurs grands-parents, si l'on tient compte de l'espérance de vie calculée à la naissance. Nous verrons que s'ils atteignent l'âge de la retraite, leur espérance de vie supplémentaire fera un véritable bond par rapport à celle de leurs aïeux.

Avant d'aborder l'examen de quelques chiffres, âge par âge, je souhaiterais donner une idée de ce qui se passe chez l'ensemble des vertébrés, du moins dans les espaces protégés que sont les jardins zoologiques et les animaleries des laboratoires de biologie, c'est-à-dire en des lieux où la longévité n'a de limites que celles liées au vieillissement et aux maladies qu'il entraîne. Dans ces conditions apparaît, fait singulier, une relation fixe quelle que soit l'espèce entre longévité moyenne et âge de la reproduction. L'usure des mécanismes qui entretiennent la vie, réparent les lésions des tissus et compensent les mutations délétères des cellules, cette usure qui est la cause même du vieillissement ne se manifestera que lorsque la progéniture devient elle-même capable de se donner une descendance. La nature assure ainsi la maintenance des organismes au profit de la survie de l'espèce. Au-delà, elle n'investit pas dans une dépense d'énergie excessive. Dans un espace protégé des aléas mais d'où la médecine de soins est absente, le vertébré supérieur en bonne santé atteint en moyenne l'âge auquel paraissent les petits enfants, puis va s'éteindre peu à peu, frappé soit d'une maladie de dégénérescence soit d'un cancer, deux aspects comme je l'ai montré ailleurs d'un même

accouchait d'un enfant tous les 12 à 24 mois. Elle bénéficiait aussi d'une arme stratégique supplémentaire par rapport aux autres primates, l'intelligence mise au service de l'individu et du groupe, et plus tard sous la forme de la science au service de la société et de l'espèce.

Quoi qu'il en soit, on peut, dès ce point de l'exposé, proposer l'idée que la différence dans le rapport longévité moyenne sur longévité maximale entre l'animal protégé des jardins zoologiques et l'homme occidental de la fin du XX^e siècle est liée à l'influence de la médecine. Plutôt d'ailleurs de la médecine curative. Des informations issues des connaissances en matière de prévention ne sont en effet utilisées, on le sait, malheureusement, que par une minorité d'anxieux et d'obsessionnels. Nous verrons pourtant qu'elles pourraient infléchir très positivement encore les courbes de longévité moyenne et de longévité sans dépendance.

MAIS QU'EN EST-IL DES CHIFFRES ACTUELS ET DE LEUR ÉVOLUTION ?

En 1975, l'espérance de vie moyenne à la naissance était passée en Europe de 35 à 70 ans en deux siècles et cela était lié essentiellement aux progrès de la pédiatrie, puisque l'espérance de vie à 65 ans ne s'était accrue en ces mêmes deux siècles que de près de quatre ans. En 1995, l'espérance de vie à la naissance était de 75 ans. A 65 ans elle atteignait seize ans pour les hommes et vingt ans pour les femmes. A 75 ans, plus de neuf ans et demi pour les hommes et de douze ans et demi pour les femmes. A 85 ans, cinq ans pour les hommes et six pour les femmes. A 90 ans, près de quatre ans pour les hommes et un peu plus pour les femmes. Depuis ces statistiques de l'INSEE, la longévité moyenne a augmenté d'un an en quatre ans et continue de le faire.

Par ailleurs, des projections concordantes faites aux États-Unis et au Japon indiquent que dans un demi-siècle l'espérance de vie moyenne à la naissance aura passé de 75 à 85 ans, et cela en dépit de l'augmentation prévue des accidents de la route, de la violence, des affections vasculaires et des cancers. Et n'oublions pas ici qu'un gain en espérance de vie à la naissance de dix ans signifie également un gain important en espérance de vie pour ceux qui atteignent 80 et 90 ans, cela sans préjuger des révolutions médicales ultérieures. Or, nous savons déjà qu'il s'en produira, j'y reviendrai. Mais je souhaiterais d'abord exposer quelques données relatives à la biologie du vieillissement et à la longévité maximale.

POURQUOI LES ORGANISMES VIEILLISSENT-ILS ?

Le principal responsable de l'usure des tissus est parfaitement identifié. Il s'agit de ce que l'on nomme aujourd'hui le stress oxydatif, la génération, au sein des tissus et des cellules, de composés aptes à dégrader par un mécanisme d'oxydation les protéines, le tissu conjonctif, mais aussi le matériel génétique de nos cellules. Ces composés dits aussi espèces réactives de l'oxygène usent peu à peu nos tissus, détruisent nos mécanismes de défense tels certains enzymes antioxydants, provoquent la sénescence et la mort des cellules de divers organes, notamment du cerveau et des parois artérielles. Les cellules qui ne meurent pas voient leur matériel génétique se modifier et peuvent devenir cancéreuses. Les tissus de soutien perdent de leur élasticité et de leur souplesse. Les fonctions du poumon, du cœur, du foie, du rein s'altèrent peu à peu à la suite de ces dommages répétés. Tel est le schéma de l'inéluctable vieillissement.

Y A-T-IL UNE RÉSISTANCE AU VIEILLISSEMENT ?

Oui et elle est essentiellement génétique, c'est-à-dire héritable, à la suite de la recombinaison aléatoire, lors de la fécondation, du patrimoine génétique des deux parents. Il est d'exceptionnelles anomalies génétiques entraînant un vieillissement très précoce. On a par

Dans l'immense majorité des tissus, les cellules se renouvellent. Lorsqu'une cellule disparaît une autre se divise, l'une des descendantes remplace la disparue et l'autre s'assoupit jusqu'à division ultérieure. Mais à chaque division les chromosomes s'usent, perdent un peu d'une substance qui les empêche de s'effiloche, de sorte qu'un jour toute division est impossible. C'est la fin de la lignée cellulaire en question qui a donc, et par voie de conséquence l'organisme aussi, une longévité maximale dans l'état actuel de nos connaissances, laquelle dans l'espèce humaine se situe vers 120 ans chez des sujets que leurs gènes protègent de l'usure.

LONGÉVITÉ INDIVIDUELLE ET DÉPENDANCE

Un colloque présidé par Jacques Dupâquier s'est récemment tenu à Paris, qui a porté entre autres sur la comparaison entre longévité moyenne et longévité moyenne sans dépendance. Je ne l'analyserai pas ici, mais il a souligné ce phénomène majeur qu'est la dépendance, qui évidemment tend à s'accroître au fur et à mesure que la longévité s'accroît, et qui a pour conséquence que toutes les années gagnées ne sont pas nécessairement des années heureuses ni des années libres, ni même des années marquées par la conscience d'être. Au poids social et financier de la dépendance s'ajoute le poids humain, pour le sujet et pour son entourage familial, de la perte plus ou moins importante de l'autonomie, de l'atteinte de diverses fonctions et de la souffrance morale qui s'y attache.

Cette dépendance plus ou moins marquée qui peut atteindre les fonctions supérieures du système nerveux, mais aussi la capacité cardio-respiratoire ou confiner au lit par dommage à la motricité, n'est pas obligatoire. Beaucoup heureusement sont épargnés, beaucoup n'en souffriront qu'une courte période avant leur disparition. Mais beaucoup restent dépendants plusieurs années. La courbe de survie sans dépendance reproduit, en la précédant de quelques années, la courbe de survie totale, et c'est là, pour l'image que nous entretenons de nous-mêmes, pour la société et pour la médecine un problème majeur, et donc un défi majeur.

PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT ET DE LA DÉPENDANCE

Est-il donc possible aujourd'hui de freiner le vieillissement? Des mesures préventives sont-elles connues qui pourraient non seulement accroître la longévité individuelle, mais retarder la dépendance et faire de la vie gagnée une vraie vie ? Il se trouve que oui. Il existe des mesures simples mises en évidence par des enquêtes épidémiologiques et par des expérimentations animales qui ouvrent dans ces domaines des perspectives pleines d'espoirs et qu'il est urgent de populariser.

Dans le domaine de la prévention passive, l'abstention du tabagisme et de l'alcoolisme sont des mesures décisives dont l'importance n'est plus à démontrer ni les mécanismes à élucider. S'y ajoute la prévention des pollutions collectives, domaine où le consensus est loin d'être atteint entre les experts, entre les experts et les politiques, entre les politiques et les acteurs économiques.

Dans le domaine de la prévention active non médicamenteuse, trois mesures sont efficaces et devraient être mises en application le plus tôt possible au cours de l'existence puis maintenues tout au long de celle-ci.

La première consiste en une restriction calorique permanente. Dans toutes les espèces animales où on l'a expérimentée, une restriction calorique de 50 % par rapport à une prise alimentaire *ad libitum* du lot témoin multiplie la longévité moyenne par 1,5. Cela est dû essentiellement au fait que le processus même de la digestion des aliments engendre des radicaux libres, un stress oxydatif en permanence. L'homme occidental mange trop. Sa

solaires, que parce qu'elles ont accumulé dans leur cuticule externe des substances antioxydantes, et cela dans un équilibre qui se montre beaucoup plus efficace que celui que l'on réalise dans des pilules.

A côté de cette prescription nutritionnelle décisive, il en est d'autres. Riches en antioxydants sont: le vin rouge, le thé vert, le chocolat. Très utiles sont d'autres éléments du «*french paradoxe* » : l'huile d'olive vierge, salade provençale, volailles nourries en liberté et, parmi les ingrédients du régime crétois en outre, les poissons de mer et les escargots qui se nourrissent d'herbes sauvages.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude précise longitudinale ayant évalué la portée d'une association des trois mesures ci-dessus, sur la longévité et la longévité sans dépendance, mais ces mesures sont peu coûteuses, non dangereuses et en conformité avec tous les savoirs acquis.

Quant à la prévention médicamenteuse du vieillissement et de ses conséquences, elle a aussi une existence : l'aspirine à faible dose quotidienne prévient les accidents thrombo-emboliques tant cérébraux que cardiaques et prévient aussi la cancérisation de l'intestin. En outre, par ses effets anti-inflammatoires, elle pourrait aussi contrecarrer l'effet nocif, sur des neurones en difficulté, des macrophages qui les éliminent, comme c'est leur fonction vis-à-vis des cellules endommagées.

Quant aux hormones, on connaît les effets heureux sur les neurones et sur les os, sur le cœur et les vaisseaux, sur la peau, des œstrogènes donnés aux femmes après la ménopause, à la condition qu'elles n'aient pas un risque particulier de cancer du sein. Il resterait à évaluer un traitement substitutif symétrique par hormone mâle chez l'homme, et l'on attend aussi des précisions convaincantes d'éventuels effets anti-âge de la mélatonine et de la déhydroépiandrostérone récemment et largement publicisées. Il va de soi que de telles mesures médicamenteuses devront être prescrites et évaluées par des médecins.

On voit, par tout ce qui précède, que l'on n'est pas en cette fin du xxe siècle désarmé dans le domaine désormais crucial du ralentissement du vieillissement et de la prévention des dépendances qui s'y rattachent.

LE TRAITEMENT DES DÉPENDANCES AUJOURD'HUI

La médecine curative n'a encore que peu d'applications dans le traitement des dépendances. Il est possible de remplacer une hanche ou un genou défaillant, d'installer un pacemaker pour corriger des troubles dangereux du rythme cardiaque. Il est possible d'améliorer les insuffisances cardiaques et respiratoires autrement invalidantes, de faire régresser ou de contrôler complètement certaines maladies des muscles et des tissus, certains états dépressifs liés à l'âge, de corriger une surdité, voire d'améliorer les symptômes de certains cas de maladie d'Alzheimer. Mais on reste désarmé devant les séquelles des maladies cérébrovasculaires et devant beaucoup d'insuffisances cardio-respiratoires, de même que devant la plupart des dégénérescences neuronales et rétinienne, qui créent des handicaps sévères, nécessitant une assistance permanente ou quasi permanente. Le plus sûr moyen aujourd'hui de lutter contre ces phénomènes reste de recourir aux méthodes préventives qui les retardent faute de savoir leur opposer un traitement efficace. Il est possible qu'il n'en soit pas toujours ainsi.

LE TRAITEMENT DES DÉPENDANCES DEMAIN

La médecine sera-t-elle capable dans un avenir prévisible de faire mieux ? On peut le croire, ne serait-ce que dans le domaine des remplacements des organes défaillants

s'intégrer dans les structures cérébrales si on les y injecte. Certains avancent déjà les possibilités d'utiliser des cellules d'embryons humains, ce qui soulève des problèmes éthiques de la plus haute gravité. Mais pourquoi, ici encore, ne pas recourir à des cellules animales embryonnaires humanisées et stimuler leur prolifération par des facteurs neurotrophiques que l'on commence à connaître ? Et pourquoi ce qui serait possible dans le cerveau ne le serait-il pas aussi dans une moelle épinière interrompue par une blessure ou appauvrie par une sclérose ?

En outre on sait depuis peu que des cellules prélevées sur des muscles périphériques peuvent être injectées dans la paroi cardiaque lésée par un infarctus, et y être fonctionnelles.

Il n'y a pas de terme prévisible au développement du savoir biologique et de l'art médical dans ces domaines. Ni la mort ni le vieillissement ne seront vaincus. Mais ils pourront sans aucun doute être très largement retardés et les effets du vieillissement compensés, par l'art et l'artifice, par l'intervention humaine en des domaines qu'on pouvait jusqu'à il y a peu lui croire interdits. Tout cela évidemment ne sera pas sans poser quelques problèmes.

PERSPECTIVES ET PROBLÈMES

On peut donc de tout ce qui précède déduire que des perspectives fascinantes sont ouvertes à court terme, à ceux qui voudront persister dans l'être. Un nombre important de personnes aujourd'hui vivantes deviendront centenaires et le deviendront en bonne santé, cela même en l'absence de progrès médicaux majeurs, et la longévité moyenne est appelée en deux générations à dépasser 90 ans. Mais la médecine ne s'arrêtera pas sur ce chemin. Non contente de faire peu à peu coïncider longévité moyenne et longévité moyenne sans dépendance, non contente même de faire peu à peu coïncider longévité moyenne et longévité maximale, elle pourrait un jour aussi s'attaquer à la génétique de la longévité et permettre, que cette limite soit dépassée. Il est possible que chaque individu un jour connaisse ses arrière petits-enfants et au-delà. Ce ne sont pas les médecins ni les biologistes qui se dresseront contre cet objectif. Ils feront tout pour l'atteindre, les biologistes parce qu'ils n'ont, comme tout scientifique, de cesse de dépasser leurs savoirs et leurs pouvoirs, les médecins parce qu'ils sont là pour permettre à tous ceux qui le veulent d'aller jusqu'au bout.

Mais on peut dès à présent songer à quelques problèmes que soulèveront ces pouvoirs nouveaux. Certains seront d'ordre socio-psychologiques. Quel type de famille demain sera capable d'accueillir les grands vieillards, de bénéficier de leur indulgence et de leur sagesse, mais aussi de les faire bénéficier de la chaleur dont ils auront besoin pour continuer d'être ?

Quel type de société saura leur faire une vraie place plutôt que de les reléguer dans la solitude, saura leur donner un projet et leur demander de mettre à son service leurs souvenirs, leurs expériences, leur désir d'être utile à la collectivité, cela afin que ce gain en années soit autre chose qu'un poids supplémentaire ?

Et d'abord quelle organisation socio-économique saura se donner les moyens de faire de ces hommes et de ces femmes autre chose que des assistés. Qui du reste les assistera dans le grand âge ? Et qui mettra à leur disposition les moyens forcément coûteux de traiter leurs dépendances quand elles se produiront, grâce aux procédures les plus avancées, plutôt que de les pousser vers le désespoir ?

On peut prévoir que bien des voix s'élèveront pour restreindre l'accès aux soins des plus âgés - discrimination déjà en cours dans certains pays du nord de l'Europe - et que d'autres aussi demanderont que soit administrée une mort douce aux malades et aux gens âgés. Le combat pour le respect de la vie, de son sens, de son mystère, n'est pas prêt de se

de la vie est de trois fois inférieur chez les sujets après 90 ans à ce qu'il est pour ceux de 65 ans car les causes de dépendance sont différentes. Ce résultat paradoxal a été confirmé et semble dû à ce qu'atteindre le grand âge est lié génétiquement au fait d'avoir évité des risques successifs de désordres chroniques majeurs. Mais aussi deux autres arguments sont ajoutés. L'un avance que vivre plus vieux aujourd'hui, c'est à la fois produire et consommer plus longtemps, l'autre invoque le fait que les biotechnologies sont créatrices d'emplois et que leur développement prévisible pourrait être comparable à celui qu'a connu le monde informatique durant les vingt dernières années.

Ainsi, rien n'est joué. Nous n'avons pas de données définitives sur l'impact économique de l'accroissement de la longévité. Nous ne pouvons encore mesurer le retentissement de cet accroissement sur l'âge moyen du premier enfant, ni donc sur la conduite de la vie et la conduite des carrières. Ainsi que depuis toujours, l'espèce humaine s'enfonce vers son avenir en situation d'incertitude. Elle modifie ses rapports à l'Histoire, à elle-même, à ses espoirs, sans en maîtriser ni même en prévoir les conséquences. Tel est son destin terrestre, dont la gestion de la longévité individuelle n'est que l'un des multiples aspects. On se prend à souhaiter, en explorant ces incertitudes, que des institutions comme la nôtre au sein de laquelle divers savoirs se rencontrent et coopèrent, se donnent pour tâche d'explorer les scénarios possibles, afin d'éclairer, s'il se peut, cette fuite en avant qui s'accélère.

Orientations bibliographiques

Ouvrages de référence :

K. G. Cutler, C. Pacher, J. Bertramont, A. Noir, *Oxydative stress and aging*, Berlin, Birkhauser Verlag, 1995.

R. Holliday, *Understanding aging*, Cambridge, Cambridge University Press, 1995.

L. Israël, *Destin du cancer*, Paris, Fayard, 1997.

Colloques :

Aspects du vieillissement, Fondation Singer-Polignac, Paris, 1996.

Towards prolongation of the healthy life span, New York, Annals of the New York Academy of Sciences, 1997.

Articles :

E. L. Schneider, « Aging in the third millennium », *Science*, 1999, vol. 23, p. 796-797.

« The future of the Old », *Scientific American*, mai 1998, p. 17.

J. R. Wilmoth, « The future of human longevity. A demographic perspective », *Science*, 1998, vol. 280, p. 395-397.

A. D. Lopez, C. J. L. Murray, « The global burden of disease 1990-2020 », *Nature medicine*, 1998, vol. 4, n° 11, p. 1241 - 1243.