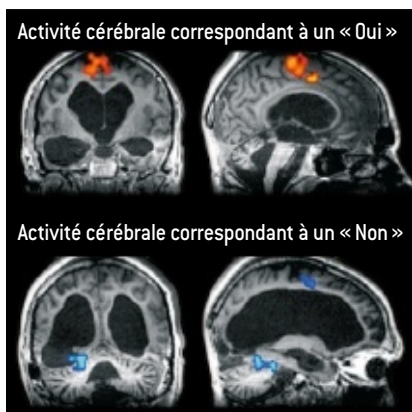




Coma Science Group

4. POUR COMMUNIQUER avec un patient en état de conscience minimale, on commence par lui demander d'imaginer qu'il joue au tennis (*en haut, l'aire motrice supplémentaire s'active*) ou qu'il se promène chez lui (*en bas, l'hippocampe s'active*) et l'on enregistre l'activité cérébrale correspondante. Ensuite, on lui dit que, pour répondre « Oui » à une question, il doit s'imaginer jouer au tennis ; et pour répondre « Non », il doit imaginer qu'il se déplace chez lui. En suivant son activité cérébrale par IRM, on peut savoir quelles sont ses réponses aux questions qu'on lui pose.

chez la majorité des patients en état d'éveil non répondant ne semble pas suffisante pour déclencher une conscience des stimulus externes. Comment mettre en évidence une telle perception des stimulus extérieurs chez les sujets en état de conscience minimale ? Pour ce faire, nous avons utilisé l'IRM fonctionnelle et des tâches simples d'imagerie mentale.

En collaboration avec l'équipe de Adrian Owen de l'Université de Cambridge, nous avons demandé à 54 patients en état de conscience altérée, d'une part, de s'imaginer en train de jouer au tennis et, d'autre part, de s'imaginer parcourir les pièces de leur maison alors que leur activité cérébrale était enregistrée par IRM. Cinq d'entre eux ont montré une activité cérébrale cohérente avec les tâches demandées (activation du cortex prémoteur lors de l'imagerie motrice et du cortex parahippocampique lors des déplacements mentaux dans l'espace). Pourtant deux de ces cinq personnes n'avaient jamais montré aucun signe comportemental de conscience.

Répondre sans geste ni parole

Ce modèle a ensuite été adapté : après avoir enregistré l'activité cérébrale correspondant à ces deux tâches mentales (*voir la figure 4*), on demandait au sujet de s'imaginer jouer au tennis pour répondre « Oui » à une question et de s'imaginer parcourir sa maison pour répondre « Non ». Le patient étudié qui était en état de conscience minimale a ainsi pu répondre correctement à des questions en modulant son activité cérébrale.

Une autre récente étude utilisant l'électroencéphalographie a également permis de montrer que trois patients diagnostiqués en état d'éveil non répondant présentaient une activité cérébrale particulière quand on leur demandait de s'imaginer en train de serrer le poing ou de bouger les orteils. Ainsi, on a détecté une activité cérébrale spécifique en réponse à une commande particulière. Le niveau de conscience de ces patients diagnostiqués en état d'éveil non répondant a été revu. Comme les dispositifs permettant ces examens par électroencéphalographie sont transportables, on peut imaginer les utiliser pour déterminer l'état de conscience d'un patient accidenté.

Ces données permettront de prendre des décisions plus pertinentes en

matière d'évaluation de l'état du sujet, de traitement, voire d'arrêt des soins. Les résultats obtenus en neuro-imagerie suscitent quelques considérations concernant la pratique clinique. D'une part, nous devons être prudents lorsque nous nous adressons aux patients ou à l'entourage, puisqu'ils sont potentiellement conscients. D'autre part, nous devons envisager d'administrer un traitement analgésique à ces patients, s'ils présentent un comportement traduisant un inconfort. Nous avons récemment proposé une échelle de nociception (*Nociception Coma Scale Revised*) pour évaluer les signes de douleur chez ces sujets incapables de communiquer après un coma.

De plus, les nouvelles technologies nous conduisent à remettre en question le diagnostic reposant uniquement sur des comportements observés, car certains patients sont capables de montrer qu'ils sont conscients et même de communiquer par l'intermédiaire des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. C'est pourquoi, notre groupe propose des bilans diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques d'une semaine au Centre hospitalo-universitaire de Liège, en Belgique, pour les patients en état de conscience altérée. Nous essayons d'identifier le niveau de conscience de ces patients, et, s'ils présentent des signes de conscience, nous cherchons un moyen de communication fiable avec eux pour qu'ils puissent exprimer leurs émotions et leurs souhaits, mais aussi pour déterminer leur qualité de vie. L'étape suivante consistera à définir leurs compétences en termes de décisions concernant leur avenir.

Par ailleurs, l'étude de ces patients présente également un intérêt scientifique dans l'élucidation des corrélats neuronaux de la conscience humaine. La conscience ne semble pas être binaire, c'est-à-dire un phénomène de tout ou rien, mais présenterait plutôt une continuité non linéaire avec des transitions, comme observé chez les patients en état de conscience altérée. Qui plus est, aujourd'hui, grâce à la neuro-imagerie, on perçoit des signes d'une conscience que les évaluations précédentes ne mettaient pas au jour. Ces évolutions nous obligeront sans doute à redéfinir les états de conscience. Comme à cela s'ajoute la possibilité de stimuler le thalamus pour réveiller la conscience, le champ de la conscience présente des frontières sans cesse repoussées. ■

■ SUR LE WEB

www.comascience.org
www.cyclotron.ulg.ac.be

■ BIBLIOGRAPHIE

M. Rosanova *et al.*, Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients, *Brain*, vol. 135 [Pt 4], pp. 1308-1320, 2012.

M. Boly *et al.*, Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state, *Science*, vol. 332 [6031], pp. 858-862, 2011.

S. Laureys *et al.*, Unresponsive wakefulness syndrome : a new name for the vegetative state or apallic syndrome, *BMC Medicine*, vol. 8, p. 68, 2010.

M. Monti *et al.*, Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness, *New England Journal of Medicine*, vol. 362 [7], pp. 579-89, 2010.

ACTUELLEMENT EN KIOSQUE

et sur www.pourlascience.fr/editionsnumeriques



Dossier Pour la Science n° 77

Kant déplorait l'absence d'un « Newton du brin d'herbe », mais ce serait supposer que des lois simples suffiraient à rendre compte de la fantaisie du monde végétal ! Imaginez des plantes qui ont besoin du feu pour fleurir, des plantes presque carnivores, des plantes à « sang chaud »... Le monde végétal fait preuve d'une inventivité sans limite que ce dossier vous invite à découvrir.

Parution de octobre / décembre 2012 – Prix : 6,95 €

Cerveau & Psycho n° 54

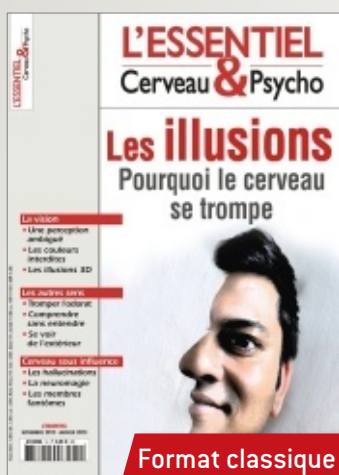
Le développement du langage chez l'enfant est un perpétuel sujet d'étonnement. Chez beaucoup, c'est une progression « normale ». Chez d'autres, un des maillons de cette chaîne complexe se grippe. Alors, l'orthophoniste intervient, mettant en œuvre un apprentissage adapté en fonction de l'âge et du handicap du patient.

À lire également dans ce numéro, le décryptage psychologique de *The Dark Knight Rises* ; L'âge de raison existe-t-il ? ; Les gorilles parlent « bébé », etc.

Parution de novembre / décembre 2012 – Prix : 6,95 €



Format classique
ou pocket



Format classique
ou pocket

L'Essentiel Cerveau & Psycho n° 12

Vision, audition, odorat, toucher... Tous nos sens sont les jouets d'illusions ! Découvrez notamment dans ce numéro les mécanismes des trompe-l'œil ; les couleurs interdites ; pourquoi le temps s'étire ou file selon notre humeur ; comment la magie trompe le cerveau, etc. Si ces anomalies de perception font notre plaisir, elles inspirent également les neuroscientifiques qui étudient le fonctionnement du cerveau lésé.

Parution de novembre 2012 / janvier 2013 – Prix : 6,95 €

■ POUR LA
SCIENCE

Toujours jeunes ?

Miroslav Radman

L'oxydation des protéines, qui assurent de multiples fonctions vitales, causerait le vieillissement, puis la mort. Protéger ces molécules permettrait peut-être de vieillir moins vite et de rester plus longtemps en bonne santé.

Au cours des 150 dernières années, l'espérance de vie à la naissance a doublé en Europe, passant de 40 à 80 ans environ pour les femmes. Doublerait-elle à nouveau ? En d'autres termes, vivre deux fois plus longtemps qu'aujourd'hui, et surtout vivre en bonne santé, est-ce un projet scientifique réaliste ? Ce serait un changement important pour l'humanité. Comme souvent, l'idée d'un tel changement suscite la méfiance, voire la peur, et beaucoup l'estiment impossible.

Le vieillissement est une dégradation accélérée des fonctions cellulaires, qui conduit à diverses maladies et se termine par la mort. Il touche presque toutes les espèces : des bactéries à l'homme, le risque de mourir (le taux de mortalité) augmente exponentiellement avec l'âge. Seules quelques rares espèces ne montrent aucun signe de vieillissement : pour des raisons encore mal connues, leur taux de mortalité reste constant avec l'âge (cas de l'hydre *Hydra vulgaris* et de la méduse *Turritopsis nutricula*), voire diminue (cas de la tortue *Gopherus agassizii*) !

Certains prétendent que le vieillissement est complexe, une façon de dire qu'il leur manque les principes de son fonctionnement, le concept clef pour le comprendre. Un tel concept permettrait d'interpréter les données existantes et d'effectuer des prévisions. Il doit être simple et clair – donc facile à invalider s'il est faux.

C'est un tel concept que nous proposons ici. Il concerne les bases moléculaires du vieillissement et des maladies liées à l'âge, qui résulteraient de la détérioration progressive des protéines. En théorie, on peut empêcher cette détérioration, et c'est une piste pour lutter contre le vieillissement et les maladies. Une telle « médecine biologique » aurait un effet préventif sur les maladies chroniques comparable à celui de la vaccination sur les maladies infectieuses, et peut-être plus généralement à celui de l'immunothérapie (une stratégie consistant à stimuler le système immunitaire ou à lui apprendre à reconnaître ce qu'il doit combattre). Nous examinerons l'intérêt de cette voie de recherche et ce que l'on



peut en espérer, avant de nous demander si nous devons avoir peur de la longévité.

Plusieurs dizaines de « théories » du vieillissement ont été proposées. L'une d'elles le lie aux télomères (du grec *telos*, fin, et *meros*, partie), des séquences d'ADN non codantes situées aux extrémités des chromosomes. Les télomères protègent les chromosomes, mais ils se raccourcissent à chaque division cellulaire, car l'enzyme télomérase, chargée de restaurer leur longueur, n'est pas assez efficace (elle est synthétisée en quantité insuffisante). Ils constitueraient ainsi une horloge biologique. Lorsqu'ils sont trop courts, la cellule cesse de se diviser et dégénère

peu à peu. Les études sur les télomères et la télomérase ont valu le prix Nobel de médecine et de physiologie aux biologistes Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak en 2009.

D'autres théories associent le vieillissement à l'expression de certains gènes : en les faisant muter chez des vers, des mouches et des souris, on a augmenté la durée de vie de ces animaux, parfois d'un facteur deux. L'alimentation aurait également une influence : la restriction calorique semble ralentir le vieillissement.

Cependant, ces théories décrivent chacune un aspect particulier ou une conséquence du vieillissement plutôt que sa cause. Nous verrons que le concept que nous proposons (la détérioration des protéines) pourrait jouer un rôle explicatif et unificateur. L'idée que les altérations des molécules biologiques sont en cause a été énoncée par le biologiste américain Denham Harman en 1956, mais les chercheurs se sont longtemps focalisés sur l'ADN ; ce n'est que dans les années 1980 que l'Américain Earl Stadtman (1919-2008) commence à incriminer les protéines.

Le vieillissement est accompagné de multiples maladies dégénératives : cancers, ainsi que maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives et immunitaires (telles les maladies auto-immunes, où le patient est attaqué par son propre système immunitaire). Leur fréquence augmente avec l'âge de façon exponentielle, quasiment à la même vitesse pour toutes les maladies, comme si elles avaient une cause commune. L'accumulation de certains éléments, tel

le goudron des cigarettes dans le cas des cancers du poumon, ne suffit pas à les expliquer toutes (bien qu'elle soit bien sûr un facteur aggravant) : si les non-fumeurs sont globalement moins victimes de ces cancers que les fumeurs, ils sont touchés par la même augmentation de leur fréquence à mesure qu'ils vieillissent.

Mieux vaut prévenir que guérir

Aujourd'hui, si la recherche biomédicale garde l'espoir de mettre au point des médicaments contre ces maladies liées à l'âge, l'enjeu est plus de trouver des molécules qui ralentiront les dégradations que de guérir les malades. La recherche de stratégies de prévention n'est pas assez encouragée et on se contente souvent de méthodes passives : on déconseille de consommer tel ou tel produit (cigarette, aliments riches en cholestérol, etc.). De surcroît, les biologistes tentent de comprendre les mécanismes moléculaires responsables des dysfonctionnements. Mais c'est une stratégie qui n'est pas applicable à un stade tardif, le nombre d'altérations moléculaires devenant trop important et leurs interactions trop complexes.

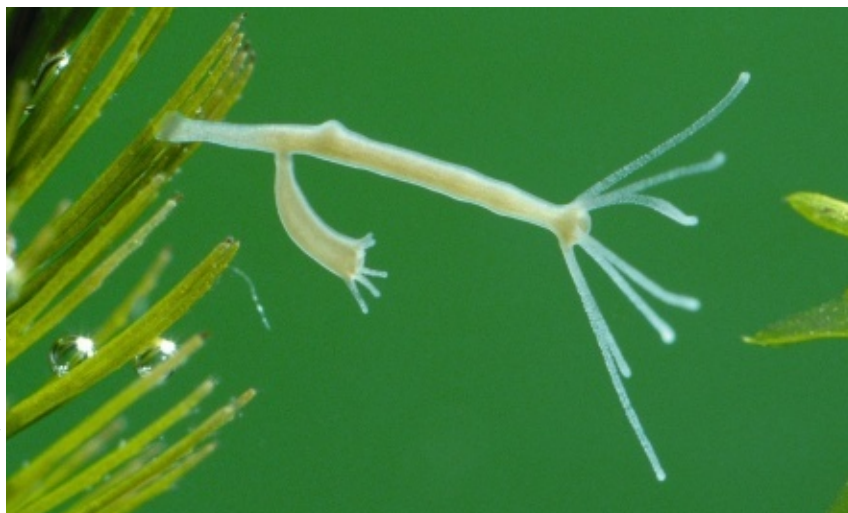
Ma démarche se situe en amont et consiste à explorer la ou les causes du vieillissement, qui, selon moi, sont simples, similaires d'une espèce à l'autre et susceptibles d'être modulées. Toute vie étant cellulaire, nous devons analyser les mécanismes à l'œuvre à l'échelle de la cellule. Chacune est une usine biochimique autonome, qui produit son énergie et synthétise les molécules nécessaires à différentes fonctions. On sait aujourd'hui que les maladies dégénératives commencent au niveau cellulaire, parfois plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des symptômes provoqués par le dysfonctionnement d'un organe. Pour la maladie d'Alzheimer, par exemple, les symptômes surviennent le plus souvent vers 80 ans (50 ans chez les personnes présentant une prédisposition). Or la dégénérescence cellulaire commence bien plus tôt : on a observé ses prémices lors d'autopsies de personnes jeunes (décédées accidentellement et présentant une prédisposition à cette maladie en raison d'antécédents familiaux).

On nomme vieillissement intrinsèque les dégâts cellulaires liés à l'âge, par opposition au vieillissement extrinsèque, causé par des facteurs externes (telle l'exposition

L'ESSENTIEL

- De multiples théories du vieillissement existent, mais elles en décrivent plus les effets que les causes.
- La principale cause serait l'oxydation des protéines, qui entraînerait leur dysfonctionnement, puis la mort des cellules, des organes et de l'organisme.
- On pourrait lutter contre le vieillissement et les maladies liées à l'âge en protégeant les protéines contre l'oxydation.
- Pour ce faire, on cherche à produire de nouveaux antioxydants, inspirés de ceux d'organismes très résistants.

© George Shelley/Corbis



L'HYDRE *HYDRA VULGARIS* ne montre aucun signe de vieillissement : pour des raisons mal connues, son taux de mortalité ne varie pas avec l'âge [il n'est pas nul en raison de prédateurs, de maladies... sauf en laboratoire, si ces facteurs sont éliminés].

au Soleil pour la peau). Ses conséquences délétères augmentent exponentiellement avec l'âge au sein des cellules, dont un nombre croissant subit des dysfonctionnements ; l'organe contenant ces cellules, puis l'organisme entier finissent par être perturbés. La complexité de cette avalanche de défauts fonctionnels croît avec l'âge. À l'apparition des symptômes, elle est telle qu'elle interdit d'identifier les mécanismes à l'œuvre et de ralentir (ou encore moins de guérir) les maladies dégénératives. Notons que plus l'organisme est complexe, plus les conséquences du vieillissement le sont aussi, d'où l'intérêt de commencer par des études sur des organismes simples, telles les bactéries.

Les protéines, essentielles à la vie

Si nous ignorons encore de nombreux détails, nous pensons que les molécules en cause dans le vieillissement appartiennent à la grande famille des protéines. La biologie moléculaire est certes dominée par la notion d'information, codée par les séquences de nucléotides dans l'ADN et l'ARN, mais cette information n'est essentielle à la vie que dans la mesure où elle est traduite en protéines (constituées d'acides aminés, dont les séquences correspondent aux séquences de nucléotides). Celles-ci assurent, directement ou indirectement, toutes les fonctions vitales : catalyse des réactions métaboliques (enzymes), défense de l'organisme (anticorps), transport de

substances spécifiques (telle l'hémoglobine, qui véhicule l'oxygène)... L'intégrité du génome reste nécessaire, car la vie requiert le renouvellement des protéines et l'adaptation à un contexte changeant : pour répondre à une situation particulière (digestion, stress...), les gènes codant les protéines adaptées s'expriment. Mais cette intégrité dépend elle aussi de protéines, qui réparent en permanence le génome et corrigent ses mutations. De façon générale, tout le fonctionnement de la cellule, y compris l'expression des gènes, est assuré par des protéines.

Or la cellule est le siège d'une chimie corrosive omniprésente, nécessaire à son métabolisme, mais qui « attaque » les protéines, perturbe leurs interactions et réduit leurs activités catalytiques (*voir l'encadré page ci-contre*). Les protéines finissent par se dégrader et assurer de moins en moins efficacement leurs fonctions, ce qui entraîne le vieillissement des cellules et, finalement, leur mort. Les gènes seraient aussi souvent touchés, car la machinerie enzymatique qui les réplique et les répare (notamment en corrigeant les mutations) se dégrade, mais l'effet ne serait pas notable : pour que cela influe sur le fonctionnement d'un organe, il faudrait que les deux copies d'un gène portent des altérations délétères, et ce dans la majorité des cellules de cet organe ; on n'a jamais observé une telle quantité de mutations dans le cadre du vieillissement.

Ces dégâts oxydatifs irréversibles sur les protéines seraient la cause chimique fondamentale du vieillissement et de la

mort cellulaire. En effet, d'une part, en 1985, E. Stadtman a mis en évidence une corrélation entre l'oxydation des protéines et l'âge. D'autre part, lors des deux dernières années, avec Anita Krisko, de l'INSERM, nous avons montré sur des bactéries et des invertébrés que les dégâts oxydatifs finissent par entraîner la mort cellulaire.

En particulier, la carbonylation des protéines serait une raison majeure du vieillissement : cette forme particulière d'oxydation transforme les groupes C-H de certains acides aminés en groupes C=O. Les acides aminés hydrophiles deviennent alors hydrophobes (sans affinité pour l'eau), ce qui entraîne un mauvais fonctionnement des protéines.

Les dégâts oxydatifs s'accumulent exponentiellement avec l'âge, et ce pour différentes espèces, quelle que soit leur espérance de vie (*voir l'encadré page ci-contre*). Pourtant, la cellule remplace constamment ses protéines, qui ont pour la plupart une durée de vie très courte (une journée en moyenne, certaines ne durent que quelques minutes) par rapport à celle des cellules (de deux à trois semaines en moyenne), et, *a fortiori*, de l'organisme entier ; la variabilité est grande, certaines protéines et cellules durent aussi longtemps que l'organisme.

Des dégâts qui empirent

La cellule décompose les protéines usées et « brûlées » par l'oxydation et en synthétise de nouvelles à partir de l'information contenue dans son ADN. Ces tâches sont elles-mêmes assurées par des protéines vulnérables à l'oxydation. Quand ces dernières sont endommagées ou débordées par des stress oxydatifs successifs ou chroniques, les protéines oxydées s'agrègent et s'accumulent dans les cellules, formant des « décharges biochimiques » visibles au microscope. C'est ce qu'on observe notamment dans les neurones des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson. Dès lors, le vieillissement s'accélère.

Plus généralement, de nombreuses maladies dégénératives sont associées à une carbonylation élevée des protéines : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (aussi nommée maladie de Charcot, elle entraîne une dégénérescence progressive des neurones moteurs et, finalement, la paralysie), le psoriasis (une maladie auto-immune de la peau), le diabète... Ainsi, les

maladies dégénératives auraient pour origine un dysfonctionnement des protéines dû aux dégâts oxydatifs accumulés au fil des ans. Certaines protéines peuvent aussi être dysfonctionnelles en raison de mutations génétiques héritées et, dans ce cas, la maladie survient dès la naissance.

Est-il possible que les dégâts oxydatifs soient la conséquence des maladies, et non leur cause ? Pour conforter notre hypothèse, nous devons identifier les protéines associées aux différentes maladies et décrire la façon dont leur oxydation expliquerait les symptômes. Une maladie cardio-vasculaire, par exemple, résulte d'une obstruction des artères, causée par une mauvaise évacuation des lipides. C'est un problème métabolique, et comme le métabolisme est orchestré par les protéines, il n'est pas surprenant qu'il soit perturbé par leur dysfonctionnement, mais les mécanismes précis restent mal connus.

Des prédispositions variées

Comment expliquer les différences individuelles de prédisposition aux maladies liées à l'âge ? Le protéome – l'ensemble des protéines d'une cellule – est dit polymorphe, c'est-à-dire qu'il est soumis à de petites variations entre les individus. Or les protéines des uns et des autres ont de grandes différences de sensibilité à l'oxydation. Avec A. Krisko, nous pensons que ces différences résultent du polymorphisme du protéome, lui-même issu des variations du code génétique, et qu'elles expliquent les différences de prédisposition.

En résumé, le vieillissement et les maladies survenant à un âge avancé refléteraient les dégâts oxydatifs subis par le protéome. Les phénotypes deviennent plus complexes et plus délétères avec l'accumulation des dégâts au cours de la vie. Ce concept pourrait expliquer toutes les manifestations du vieillissement, unifiant en quelque sorte les théories proposées. Par exemple, la baisse d'activité des enzymes télomérases (qui explique le raccourcissement des télomères à mesure des divisions cellulaires) serait due à l'oxydation de ces protéines ou de celles nécessaires à leur synthèse. En outre, les oxydants sont produits en grande quantité par diverses activités métaboliques (digestion, respiration...). La restriction calorique et les gènes qu'on fait muter pour allonger la vie de divers

animaux influent sur ce métabolisme, et pourraient freiner l'oxydation. Même si les mécanismes n'en sont pas toujours bien compris, plusieurs pistes existent : synthèse d'enzymes fabriquant des composés anti-oxydants, ralentissement du métabolisme et donc de la production de composés oxydants qu'il entraîne...

La lutte contre le vieillissement et les maladies liées à l'âge passera par plusieurs

LA LUTTE CONTRE L'OXYDATION des protéines nécessitera plusieurs étapes.

étapes : développer des mesures quantitatives pour diagnostiquer le dégât oxydatif des protéines de chaque individu ; identifier des protéines particulièrement sensibles à l'oxydation (autrement dit, développer des techniques de « profilage » biomédical pour déterminer la prédisposition de chacun aux maladies, en analysant la sensibilité à l'oxydation de ses protéines) ; isoler des molécules protectrices contre les dégâts oxydatifs chez les organismes qui résistent

le mieux ; évaluer par des essais cliniques l'effet de ces molécules sur la régénération moléculaire des cellules, des organes et de l'organisme humain. Examinons ces deux derniers points plus en détail.

Dans un organisme malade, les « réparations » peuvent être effectuées à trois niveaux : l'organe, la cellule ou les protéines. Parfois, on transplante à un malade un organe sain issu d'un donneur. L'organe du malade était défectueux à cause de la présence de cellules dysfonctionnelles. Une alternative à la transplantation consiste à introduire des cellules saines dans cet organe ; on parle de thérapie cellulaire. Dans certains cas, les tissus se régénèrent seuls : les épithéliums (des tissus tels que la peau) contiennent des cellules souches qui se divisent et se différencient ; mais avec l'âge, ces cellules souches meurent ou ne se divisent plus.

Au lieu de greffer des cellules saines, il serait encore plus intéressant de laisser les cellules en place et d'agir au niveau moléculaire, le plus fondamental. Ainsi, on

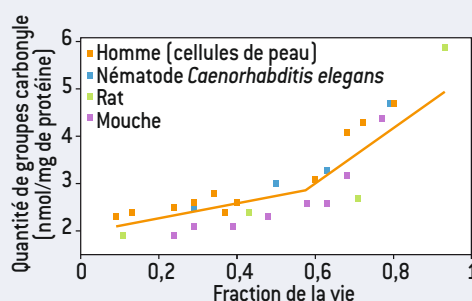
L'oxydation des protéines : cause du vieillissement ?

L'organisme humain contient plus de 10 000 milliards de milliards (10^{22}) de protéines, distribuées dans 10^{14} cellules. Les protéines assurent de multiples fonctions vitales : lecture de l'ADN, catalyse des réactions métaboliques, transport de l'oxygène... Elles sont victimes de nombreuses agressions chimiques, notamment par des composés oxydants nommés radicaux libres. Ces derniers portent un ou plusieurs électrons célibataires, ce qui les rend très réactifs. Ils peuvent être produits par interaction avec le milieu extérieur (les rayonnements ultraviolets et les polluants, par exemple, trans-

forment certaines molécules en radicaux libres) ou intérieur : les réactions métaboliques créent de nombreux radicaux libres, notamment lors de la synthèse des molécules d'ATP, qui véhiculent l'énergie cellulaire. Dans la cellule, les principaux radicaux libres sont les espèces réactives de l'oxygène, tel l'hydroxyle $\text{OH}^\bullet$ (le point en exposant désigne l'électron célibataire).

Pendant la jeunesse, les radicaux libres en excès sont neutralisés par des composés antioxydants, avec lesquels ils réagissent : enzymes, métabolites (des produits intermédiaires du métabolisme), vitamines... Ain-

si, les protéines sont protégées et restent fonctionnelles. Malgré tout, les dégâts oxydatifs s'accumulent peu à peu. Le système de renouvellement des protéines en synthétise de nouvelles à partir des informations contenues dans l'ADN et détruit les molécules abîmées. Mais il est lui-même constitué de protéines et subit des dysfonctionnements, de sorte que l'accumulation devient exponentielle. Les cellules, qui contiennent de plus en plus de protéines oxydées, vieillissent, finissent par arrêter de se diviser et meurent. Des organes entiers sont touchés. Et, à la fin, l'organisme meurt...



La carbonylation (une forme d'oxydation des protéines) augmente exponentiellement avec l'âge, et ce chez des espèces variées. La mortalité augmentant de la même façon, l'oxydation des protéines serait en cause dans le vieillissement. Lorsqu'elles sont trop carbonylées, les protéines n'assurent plus leur fonction.

D'après Oliver et al., 1987/Adachi et al., 1989/Sohal et al., 1993

Une fontaine de jouvence dans les organismes robustes ?

La bactérie *Deinococcus radiodurans* résiste à des rayonnements plusieurs milliers de fois plus intenses que la dose mortelle pour les humains. Des tardigrades (de petits animaux aquatiques) ont survécu deux semaines dans l'espace, où ils étaient exposés au vide, aux rayonnements (cosmiques, ultraviolets) et à des températures extrême-

ment basses. Les rotifères bdelloïdes, d'autres animaux aquatiques microscopiques, sont aussi très robustes.

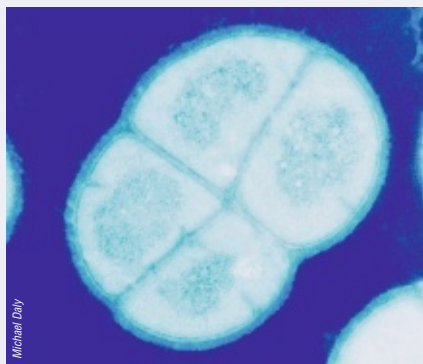
Ces organismes ont attiré l'attention des biologistes qui étudient le vieillissement. En effet, les agressions auxquelles ils résistent se traduisent par des attaques sur leurs protéines, notamment via la production de compo-

sés oxydants. Or c'est également l'oxydation des protéines qui causerait le vieillissement. On cherche alors à identifier les composés chimiques à l'origine de la résistance de ces organismes, afin d'élaborer des cocktails antioxydants qui protégeraient les protéines.

On commence seulement à comprendre les mécanismes à l'œuvre et

les composés impliqués. En outre, ils semblent varier entre les organismes. Ainsi, les ions manganèse joueraient un rôle dans la résistance de *Deinococcus radiodurans*, en empêchant la formation de certains radicaux libres. Mais les tardigrades et les cellules souches embryonnaires, notamment humaines (où l'oxydation des protéines est si faible qu'elle est quasi indétectable), ne contiennent presque pas de manganèse. Leur résistance à l'oxydation a donc une autre origine.

Ainsi, il nous faudra encore beaucoup de temps pour disposer de cocktails antioxydants efficaces dans l'environnement chimique des cellules humaines. En outre, il faudra prouver que la protection des protéines contre l'oxydation est efficace pour lutter contre le vieillissement, d'abord sur des cultures de cellules, puis sur des modèles animaux, et peut-être un jour par des études cliniques sur l'homme.



La bactérie *Deinococcus radiodurans* (à gauche) a été surnommée Conan la bactérie, en référence au film *Conan le barbare*, tant elle est résistante. Elle mesure un à deux micromètres. Les tardigrades (à droite), des animaux aquatiques d'environ un demi-millimètre, sont aussi particulièrement robustes.

cherche à renouveler les protéines usées, ou plus exactement à stimuler leur renouvellement naturel par les cellules. Pour y parvenir, il faudrait protéger contre les dégâts chimiques le système qui assure ce renouvellement (l'ensemble des protéines qui dégradent les protéines usées et qui « lisent » le génome pour en synthétiser de nouvelles). Ainsi, les cellules fonctionneraient mieux et plus longtemps.

Empêcher l'oxydation

La protection du protéome contre les dégâts oxydatifs pourrait s'effectuer par la consommation d'antioxydants (des composés chimiques qui empêchent la formation des espèces réactives de l'oxygène ou les neutralisent). Il ne faudra pas supprimer totalement les composés oxydants, dont l'activité est parfois nécessaire au métabolisme, mais maintenir le degré d'oxydation des protéines au même niveau que pendant la jeunesse.

Une nouvelle génération d'antioxydants pourrait être inspirée de ceux des organismes robustes, tels la bactérie *Deinococcus radiodurans* et de minuscules animaux nommés tardigrades (voir l'encadré ci-dessus). Ces organismes résistent à des conditions

extrêmes (froid, rayonnements...). Ils ne remplacent pas leurs cellules, comme les épithéliums évoqués, mais ils les régénèrent en réparant leurs protéines et leur ADN. Leur robustesse biologique est notamment assurée par un cocktail de métabolites – de petites molécules antioxydantes produites par le métabolisme et qui protègent les protéines contre la corrosion moléculaire. Les cellules robustes ont des molécules protectrices plus nombreuses et plus variées que les cellules humaines. Leur stratégie est donc assez commune dans le monde vivant, mais elle est poussée à l'extrême, ce qui entraîne un coût énergétique élevé. En conséquence, les organismes robustes sont de petite taille (un à deux micromètres pour *Deinococcus radiodurans*, un demi-millimètre pour les tardigrades).

Même après avoir été soumises à d'intenses rayonnements, les protéines de ces organismes restent actives : ces rayonnements transforment certaines molécules en espèces réactives de l'oxygène, mais les protéines des organismes résistants sont protégées. Elles réparent alors l'ADN et recyclent toutes les autres molécules endommagées. Les molécules vitales sont ainsi renouvelées, de sorte que la cellule se régénère, parfois même ressuscite d'un état de « mort clinique »

où son métabolisme s'est totalement arrêté pendant un certain temps.

Diverses expériences ont montré que ces métabolites antioxydants pouvaient être utilisés pour protéger les protéines d'autres espèces, y compris l'espèce humaine : de l'extrait de *Deinococcus radiodurans*, ajouté dans le milieu de culture de bactéries *Escherichia coli* ou de cellules humaines, a diminué leur taux de mortalité après irradiation. D'où notre intérêt particulier pour ces molécules !

Un seul type de molécule protectrice ne suffirait pas. Le métabolisme produisant une grande variété d'agents oxydants nocifs, il existe une panoplie de molécules protectrices pour les neutraliser, particulièrement chez les organismes robustes. On cherche à les isoler, afin de fabriquer des cocktails antioxydants, qui pourraient être administrés comme un complément alimentaire. Ingérés assez tôt, ils pourraient prévenir les maladies et prolonger la jeunesse. Pris plus tard dans la vie, ils enclencheraient même peut-être un certain rajeunissement de l'organisme, par la régénération moléculaire des cellules. Si l'on diminue la mortalité des cellules due au vieillissement, il faudra toutefois contrôler leur prolifération, afin qu'elles ne deviennent pas cancéreuses. Cela passera par une régulation des mécanismes

d'apoptose (une autodestruction cellulaire), qui reste un défi.

Nos études récentes sur les bactéries *Deinococcus radiodurans* et *Escherichia coli* montrent que tant que la membrane cellulaire reste intacte, la cellule est récupérable, même si l'ADN est brisé en une centaine de morceaux – sa réparation peut durer plusieurs jours. Ainsi, quelle que soit la gravité des dégâts moléculaires associés à une maladie dégénérative, on pourra peut-être les réparer et ainsi arrêter (ou au moins ralentir) sa progression à n'importe quelle étape.

Quand les molécules protectrices des organismes robustes seront isolées, nous devrons encore évaluer par des essais cliniques leurs effets sur la régénération moléculaire des cellules et des organes chez l'homme. Des antioxydants sont déjà consommés comme compléments alimentaires, mais les diverses études effectuées pour évaluer leur impact, notamment sur la prévention des maladies dégénératives, ont eu des résultats contradictoires. Toutefois, leurs effets sur le vieillissement n'ont pas été analysés. En outre, aucune n'a suivi en détail les effets sur les oxydants cellulaires et sur le degré d'oxydation des protéines. Enfin, les composés antioxydants des organismes robustes sont beaucoup plus efficaces.

Les conséquences d'une vie plus longue

Nous espérons donc que ces composés permettront de ralentir le vieillissement et auront un effet préventif sur les maladies liées à l'âge, à l'instar de l'effet des vaccins contre les infections. Si nous y parvenons, l'humanité atteindra santé et longévité par un renouvellement moléculaire naturel : le vieillissement, la maladie et la mort ne seraient plus inéluctables ! En théorie, nous pourrions accéder à une forme d'immortalité, comme la méduse *Turritopsis nutricula*. Bien sûr, le système ne sera sans doute pas parfaitement efficace, de sorte que si nous n'atteignons pas l'immortalité, du moins l'espérance de vie serait notablement augmentée.

Un tel projet suscite inquiétudes et objections. La récupération des innovations du monde vivant que nous espérons effectuer est-elle un égoïsme biologique de notre espèce ? Oui, mais pas plus que la vaccination et les médicaments d'origine végétale, fongique ou bactérienne, tels les antibiotiques.

Plus généralement, comme à chaque innovation, on anticipe les questions qu'elle soulèvera. Tout le monde pourra-t-il accéder aux traitements contre le vieillissement, ou seront-ils réservés aux plus riches ? Les plus jeunes pourront-ils trouver un emploi, si leurs aînés n'en libèrent plus en partant à la retraite ? L'augmentation de la durée de vie entraînera-t-elle une surpopulation qui épuisera les ressources de la Terre ? Impossible de répondre aujourd'hui à ces questions. En matière d'emploi, rappelons seulement que jusqu'à présent, chaque innovation scientifique ou technique marquante (automobile, Internet...) a créé plus d'emplois qu'elle n'a détruit de métiers obsolètes.

Personnellement, je laisserai les générations qui profiteront d'une longue vie en bonne santé s'y adapter elles-mêmes. Peu de gens se plaignent de l'augmentation de la durée de vie survenue au cours des 150 dernières années. Nous avons fait chuter la mortalité due aux maladies infectieuses, essentiellement par la prévention. Nous utilisons sans états d'âme les prothèses mécaniques, électroniques et chimiques (les médicaments) pour pallier nos déficiences biologiques. Pourquoi aurions-nous peur de les résoudre par des méthodes biologiques ?

Vivre longtemps et en bonne santé profiterait non seulement à l'individu, mais aussi à la société : la sécurité sociale comblerait ses déficits, la vie active durerait plus longtemps, etc. Il s'agirait d'une révolution sanitaire et culturelle, portée par de « jeunes vieillards » ayant derrière eux de nombreuses décennies d'apprentissage et d'expérience de la vie. Aujourd'hui, c'est la dégradation biologique qui empêche les vieillards de rester physiologiquement jeunes et productifs. Il nous semble donc souhaitable de chercher à freiner cette dégradation. Mais n'oublions pas qu'il reste de multiples difficultés scientifiques et éthiques, et que sur les milliers de molécules à visée thérapeutique élaborées chaque année, seule une infime proportion deviennent des médicaments homologués. Les antioxydants sur lesquels nous travaillons seront-ils un jour disponibles en pharmacie ? Nous en sommes convaincus, mais, si ce n'était pas le cas, nos travaux auraient au moins eu un intérêt scientifique notable : proposer les fondements d'une théorie biologique du vieillissement. ■

TANT QUE LA MEMBRANE CELLULAIRE reste intacte, la cellule est récupérable, même si l'ADN est brisé en une centaine de morceaux.

■ L'AUTEUR



Miroslav RADMAN dirige l'équipe Biologie de la robustesse, à l'Université Paris Descartes, et est membre de l'Académie des sciences.

■ BIBLIOGRAPHIE

C. Oliver et al., Age-related changes in oxidized proteins, *Journal of biological chemistry*, vol. 262, pp. 5488-5491, 1987.

E. Sahin et al., Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise, *Nature*, vol. 470, pp. 359-365, 2011.

M. Radman, Au-delà de nos limites biologiques, Plon, 2011.

J. Plotkin, The lives of proteins, *Science*, vol. 31, pp. 683-684, 2011.

A. Krisko et al., Protein damage and death by radiation in *Escherichia coli* and *Deinococcus radiodurans*, *PNAS*, vol. 107, n° 32, pp. 14373-14377, 2010.

T. Kirkwood, Understanding the odd science of aging, *Cell*, vol. 120, pp. 437-447, 2005.

H. Aguilaniu et al., Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis, *Science*, vol. 299, pp. 1751-1753, 2003.

La sélection de livres

■ POUR LA

SCIENCE

Faites (ou faites-vous !) plaisir avec « la sélection spécial Noël » présentée par *Pour la Science*. Des beaux livres pour explorer les ponts et les routes, admirer les minéraux, ou encore jouer avec la logique et la physique.

En partenariat
avec les éditeurs

Belin:
ÉDITEUR INDÉPENDANT
DEPUIS 1777



Tous ces livres sont
également disponibles
en librairie.

Minéraux remarquables de la collection de la Sorbonne à Jussieu

Jean-Claude Boulliard
et Orso Martinelli

La collection reproduite ici avait été créée à l'instigation de Napoléon à la Sorbonne. Aujourd'hui, c'est devenu l'une des plus belles au monde. Recueil de photographies exceptionnelles, légendées de façon scientifique, ou anecdotique, cet ouvrage retrace aussi l'histoire des collections de minéraux. Il se termine par une analyse de l'art de les collectionner.



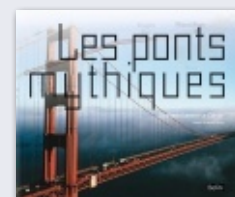
Réf. 090451*

Éditions Le Pommier 2009
254 pages – 69 euros – ISBN 978-2-7465-0451-6

Les ponts mythiques

Elisabeth Dumont-Le Cornec

Chaque pont est présenté par une fiche d'identité, des photographies, quelques faits marquants, une anecdote, une donnée statistique, ainsi qu'une carte qui illustre le propos. Cet ouvrage documentaire tout public, qui allie l'histoire, la géographie, la nature et le tourisme, permet au lecteur de partir à la découverte des ponts mythiques du monde entier !



Réf. 005988

Éditions Belin 2011
120 pages – 26,50 euros – ISBN 978-2-7011-5988-1

Maux d'artistes

Sebastian Dieguez

Existe-t-il des liens cachés entre une œuvre d'art – une peinture, une sculpture, une composition musicale ou une œuvre littéraire – et une maladie de l'esprit que présentait son auteur ? Examinant divers chefs-d'œuvre avec un regard de neuropsychologue, Sebastian Dieguez analyse plus d'une vingtaine d'œuvres de Dostoïevski, Monet, De Chirico, Proust, Van Gogh, etc.



Réf. 075101

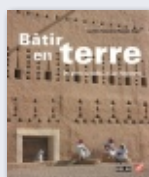
Éditions Belin/Pour la Science 2010
176 pages – 25,40 euros – ISBN 978-2-8424-5101-1

Bâtir en terre

Laetitia Fontaine et Romain Anger

Entre science et architecture, ce livre part à la découverte de l'exceptionnel patrimoine en terre, de la mythique Shibam au Yémen, la « Manhattan » du désert, jusqu'aux étranges habitations collectives des Hakkas en Chine. Les auteurs analysent également les propriétés physico-chimiques de la terre, un « béton naturel », grâce à des expériences simples et ludiques.

Éditions Belin 2009
224 pages – 30,45 euros – ISBN 978-2-7011-5204-2



Réf. 005204

Les routes mythiques

Elisabeth Dumont-Le Cornec

De la route de la soie à la route 66 aux États-Unis en passant par la nationale 7 en France, ce beau livre documentaire propose 50 routes mythiques tracées au fil de l'histoire. Conquêtes militaires, conflit religieux, commerce, transport, autant de motifs de créer de nouvelles voies de communication. Une invitation au voyage sur les routes de légende !

Éditions Belin 2009
120 pages – 24,50 euros – ISBN 978-2-7011-5357-5



Réf. 005357