

## **SECRETS DE LONGEVITE**

**Conducteur time-codé Def (commentaire et intervenants VO)**

Via Découvertes

Sylvie Gilman & Thierry de Lestrade

**00:07:04**

**Vivre vieux et en bonne santé, n'est-ce pas notre espoir à tous ?**

**Le propriétaire de ce champ d'oliviers a 107 ans.**

**Il a échappé au cancer et à Alzheimer, à tous ces fléaux qui nous font peur.**

**Depuis des dizaines d'années, des chercheurs tentent de décrypter les mécanismes du vieillissement et de repousser ces maladies qui surviennent avec l'âge.**

**Et quelquefois, les voies de la recherche prennent des chemins de traverse.**

**Il existe une vallée, en Équateur, sillonnée par des routes à peine dessinées sur les cartes. Là, dans des villages excentrés, certaines personnes paraissent protégées du diabète, du cancer... Et peut-être même d'Alzheimer...**

**Mais ces hommes et ces femmes apparemment bénis des dieux, se sont longtemps considérés comme abandonnés de Dieu ; car ils ont une particularité : ils sont de très petite taille.**

**Ils ont vécu isolés, à l'abri des regards, loin d'imaginer détenir dans leur sang un secret dont pourrait peut être bénéficier un jour l'humanité toute entière.**

**01:26:19 JAIME GUEVARA**

Quand les Espagnols sont arrivés ici, ils pensaient trouver de l'or, l'Eldorado. Moi j'ai eu la chance de trouver mieux que l'or.

J'ai eu la chance de trouver ce que j'appellerais l'Eldorado de la génétique et de l'endocrinologie : ces patients sont si extraordinaires qu'ils ont plus de valeur que n'importe quel métal.

**01:53:12**

**Petite taille, grand mystère : par quels mécanismes seraient-ils protégés ?**

**La compréhension de ces mécanismes pourra-t-elle un jour protéger le reste du monde ?**

**02:07:10** LONGO

Nous voulons peut-être simplement vivre longtemps, en très bonne santé : et c'est ce qui est extraordinaire avec ces gens. On dirait qu'ils n'attrapent aucune maladie ! C'est incroyable ! Ils vivent juste une longue vie, puis meurent d'un coup.

**02:45:00**

**C'est une simple échelle de mesure, posée contre un mur.  
Depuis 25 ans, le Dr Guevara mesure, c'est le premier acte de son travail.**

**Aujourd'hui, c'est Édith Rojas, et sa sœur qui se glissent sous la toise.  
1m 28 pour Alexandra, 1m 09 pour Edith.**

**Toutes ces mesures ont commencé un peu par hasard, en 1988, lorsqu'une première patiente a franchi le seuil de la clinique, suivie d'une autre, puis encore une autre... Au total, elles sont 7 : 7 petites femmes qui vont entraîner Jaime Guevara dans une grande aventure.**

**Les 7 premières patientes ont un point commun : elles viennent toutes de la même région, une vallée perdue dans le sud de l'Equateur.**

**Aujourd'hui, cette vallée est devenue la seconde patrie de Guevara.  
Une à deux fois par an, il y retrouve Lucho, guide indispensable pour faire la tournée des patients.**

**Pendant des années, Guevara a sillonné tous les chemins de la région, toutes les pistes, à la recherche de ces hommes et de ces femmes de petite taille.**

**Combien sont-ils? Au tout début, nul ne le sait.**

**Dans certaines familles, un enfant est touché, dans d'autres, deux, parfois c'est une tante, ou un neveu... La fatalité semble frapper au hasard.**

05:07:09 JAIME (off)

Je les recherchais un par un, demandant dans chaque maison : avez vous vu telle personne de petite taille?

Et les gens me guidaient : allez dans telle maison, ou marchez 2 heures dans cette direction, ou dans celle là: vous trouverez une petite maison, et là , on vous guidera. Et j'en trouvais de plus en plus !

05:31:23

**En quelques mois, le médecin identifie plus d'une cinquantaine de patients.**

05:39:01 JAIME

En trouvant ici en 2 mois plus de patients que partout ailleurs dans le monde, j'ai compris que ça allait changer ma vie; parce que je découvrais quelque chose de nouveau.

05:54:00

**Pourquoi en effet une telle concentration de petites personnes dans la même région ? À l'époque, personne n'a la réponse, même pas les premiers intéressés.**

06:12:14 MECHE

Avant de rencontrer le docteur, on ne se connaissait pas, et si par hasard on se voyait dans la rue un peu de loin, chacun allait de son côté, comme si on avait un peu honte, il n'y avait pas de contact.

Mais quand le docteur Guevara a démarré ses études, on a commencé à se rencontrer, à former un groupe, jusqu'à même penser créer une association !

06:42:09 LUIS

Il n'y avait pas d'explication pour notre taille, aucun médecin ne savait d'où ça venait.

On disait que c'était un châtement de Dieu parce que mon père ou ma mère avaient dû faire quelque chose de mal, et c'est pour ça que j'étais petit.

Mais au fur et à mesure que je réfléchissais, je me disais : si Dieu a voulu que ce soit ainsi, et bien, personne n'y peut rien changer.

**07:09:15**

**Guevara ne croit pas à une malédiction divine : pourquoi ces hommes et ces femmes n'ont-ils pas grandi normalement ?**

**Profondément touché par le drame intime que vivent ses patients, Jaime Guevara veut nommer leur maladie ; l'identifier pour peut être la combattre, et offrir aux générations futures une taille normale.**

**Il réalise des prélèvements sanguins et mesure donc leur taux d'hormones de croissance dans son laboratoire, à Quito.**

**En son for intérieur, Guevara est sûr de la réponse : ses patients n'ont pas grandi car ils manquent d'hormones de croissance.**

**Mais les résultats ne confirment pas l'hypothèse : au contraire, leur taux est très élevé !**

**08:23:21 JAIME**

Et c'était choquant pour moi, parce qu'un taux élevé d'hormones de croissance associé à une telle apparence physique ne pouvait correspondre qu'au syndrome de laron !

Et à l'époque, il n'y avait que quelques patients identifiés par un scientifique israélien, Zvi Laron. J'ai pensé : pourquoi en Equateur y aurait-il une telle maladie? Ça me paraissait impossible.

**08:55:21**

**L'homme qui a écrit les premiers chapitres de cette histoire, et donné son nom à la maladie dont souffrent les petits Equatoriens, le voici : Zvi Laron, médecin et chercheur en Israël.**

**Toujours en activité à 84 ans, il a consacré une grande partie de sa vie à l'étude clinique d'enfants nains ; une recherche cruciale pour comprendre les mécanismes de la croissance, une recherche encore balbutiante dans les années 50, quand le monde étrange des hormones ressemblait à une page emplies de points d'interrogations.**

**La rencontre d'un enfant particulière allait tout changer.**

**C'était en 1958 : Ricky avait 5 ans à peine.**

**A l'époque, les parents de Ricky s'inquiétaient car l'enfant ne grandissait pas ; mais Zvi Laron croyait détenir la solution car son laboratoire produisait de l'hormone de croissance de synthèse.**

**10:21:14** ZVI LARON (off)

Lorsque nous l'avons rencontrée, elle était très jeune, très petite, alors nous lui avons donné des hormones de croissance pendant plusieurs mois; mais nous avons constaté qu'elle ne répondait pas aux hormones de croissance ; donc c'était un vrai problème médical : qu'est ce qui n'allait pas ?

**10:41:16**

**Pourquoi en effet, malgré l'administration d'hormones de croissance, Ricky ne grandit-elle pas ?**

**Pour le comprendre, il faudrait pouvoir mesurer son taux d'hormones de croissance... Impossible à l'époque.**

**Il faudra attendre 1963 pour qu'une technologie nouvelle lève un premier voile sur cette énigme.**

**11:08:07** ZVI

- Et c'est là qu'est arrivée une immense surprise : au lieu de découvrir qu'ils manquaient d'hormones de croissance, on a constaté qu'ils avaient dans leur sang de très forts taux d'hormones de croissance.

- (JOURNALISTE)

C'était une grande surprise ?

- Bien sûr ! Être nain et avoir plein d'hormones de croissance, ça ne collait pas !

**11:32:24**

**Avec ce résultat troublant, c'est toute la vision des mécanismes de croissance qui semble remise en cause.**

**Les hormones de croissance sont produites par l'hypophyse, une glande située à la base du cerveau.**

**Elles circulent dans tout le corps, un grand nombre vient se fixer sur les**

**cellules du foie, grâce à des récepteurs. Ces cellules se mettent alors à fabriquer des facteurs de croissance, appelés IGF-1 : en circulant dans le sang, ce sont eux qui stimulent le développement du corps : croissance des os et des muscles, diminution de la masse graisseuse.**

**La plupart des cas de troubles de croissance s'expliquent par un déficit en hormones de croissance.**

**Pas cette fois apparemment : alors pourquoi ?**

**12:34:02**

**Au fil des années, Zvi Laron recense une trentaine de patients, et constitue pour chacun une vaste documentation clinique.**

**Parce que la majorité d'entre eux sont issus de familles consanguines, le médecin soupçonne un problème d'origine génétique.**

**Mais comment le prouver ?**

**Cette fois encore, il faudra attendre que la technologie progresse pour que les pièces du puzzle s'assemblent.**

**13:04:18 ZVI**

**Entre le premier patient, rencontré en 1958, et la biopsie, réalisée en 1983, il s'est écoulé 20 ans. 20 ans ont été nécessaires pour identifier la pathologie.**

**13:22:20**

**La solution viendra de cet enfant : ses parents ont accepté que le médecin fasse une biopsie de son foie ; aujourd'hui adulte, Eliav Mermer porte encore la cicatrice de l'opération qui a permis de comprendre sa maladie.**

**L'intuition de Zvi Laron était juste : il s'agit bien d'une maladie génétique.**

**Le problème vient du récepteur de l'hormone de croissance : celui-ci a un défaut, défaut provoqué par une mutation génétique.**

**Les hormones de croissance ne peuvent s'y fixer. Les cellules du foie ne reçoivent donc pas le signal de fabrication des IGF 1, la croissance ne démarre pas.**

**Mais comment cette maladie génétique découverte au bord de la Méditerranée chez une cinquantaine de patients est-elle parvenue en Equateur ?**

**Guevara avance une hypothèse : cette vallée reculée aurait servi de refuge à une**

**communauté de conversos, ces juifs espagnols convertis de force au christianisme sous la pression de l’Inquisition. Arrivés ici au 16<sup>ème</sup> siècle, il aura peut être suffi d’un seul porteur de la mutation pour que, par le jeu des nombreux mariages consanguins, les cas se multiplient.**

**Sur les 300 à 350 patients recensés dans le monde, Guevara en a finalement dénombré une centaine dans son pays, soit un tiers de la population mondiale des Larons.**

**Cette exceptionnelle concentration, dans un même environnement, crée des conditions de recherche idéales.**

**Guevara veut comprendre le fonctionnement du métabolisme lorsque les facteurs de croissance sont très bas.**

**15:25:13**

**Il se concentre donc sur la répartition des graisses dans le corps et remarque que ses patients ont tendance à prendre du poids, à flirter même avec l’obésité. Plus que les centimètres, ce sont donc les kilos qu’il surveille.**

**16:00:23**

**C’est là qu’il fait une première découverte incroyable.**

**16:06:20 JAIME (off)**

**En médecine, il y a un dogme : obésité égal risque de diabète, mais dans le cas de ces patients, c’est différent.**

**16:20:05 JAIME**

**- Toute ma vie, j’ai pensé rencontrer au moins un cas : beaucoup sont obèses, je n’arrête pas de leur dire qu’ils sont à risque, je leur conseille de faire de l’exercice, de suivre un régime... on dirait qu’ils s’en moquent !**

**- (JOURNALISTE)**

**Ils n’ont pas de diabète ?**

**- Non, ils n’ont pas de diabète ! Pourquoi? Je ne sais pas !**

16:46:22

**Aucun Laron en Équateur ne développe de diabète.**

**De quoi interpeller quand on sait qu'aujourd'hui, dans le monde, une personne meurt de cette maladie toutes les 8 secondes. Mais les découvertes cliniques vont encore plus loin.**

17:08 :15 JAIME

Avec des patients obèses, vous vous interrogez forcément sur les risques associés à l'obésité : on a parlé du diabète, de l'hypertension, tout ça... et puis vous réalisez que l'obésité est aussi associée à un risque accru de cancer.

Alors vous devez vérifier chez ces patients obèses, et c'est ce que j'ai fait...

Et a ma grande surprise, j'ai réalisé que ces patients ne développaient pas de cancer !

17:42:11

**Pas un seul cas de cancer... Serait-il possible qu'une population soit protégée contre le cancer ?**

**L'hypothèse est révolutionnaire et se heurte à de nombreuses résistances. On reproche à Guevara le nombre réduit de sa population, le flou de ses observations.**

18:08:20 JAIME (off)

Je l'ai dit à tout le monde, mais on m'a toujours regardé avec scepticisme.

On me disait : oui, ça pourrait être vrai... mais ça n'intéressait personne.

On me disait aussi : vous ne serez jamais capable de le prouver.

18:29:19

**Guevara manque de réseau, d'appuis dans les grandes universités. Dans ce grand business qu'est la science, il ne fait pas encore partie du sérail.**

18:44:10

**Juguler le cancer, combattre les maladies du vieil âge, toute une génération de chercheurs s'est lancée dans l'aventure.**

**Valter Longo est professeur de gérontobiologie à l'université de Los Angeles. Il est persuadé qu'on peut ralentir les mécanismes du vieillissement. Il croit savoir où chercher : dans les gènes.**

**À priori, rien de commun avec le médecin équatorien... Leurs routes finiront pourtant par se croiser.**

**19:20:00** LONGO

Les scientifiques s'intéressent à la longévité depuis près d'un siècle : mais dans les années 90, on était encore dans une boîte noire, on faisait de la biologie comparative : on prenait une vieille souris et une jeune souris, et on observait les différences.

Mais notre question c'était : qu'est-ce que le vieillissement, et quels sont les gènes qui régulent le vieillissement ?

A l'époque, il y avait 2 grandes stratégies pour identifier ces gènes : l'une d'elles consistait à ... supposons qu'une voiture est un système complexe similaire au corps humain, et bien en retirant un petit composant de la voiture – en l'occurrence chez nous, un gène, est ce que je peux faire vivre un organisme plus longtemps ?

Un peu comme si je retirais une pièce de la voiture, et demandais : est ce que cette voiture va rouler plus longtemps, et continuer à fonctionner aussi bien ?

**20:30:23**

**Imaginer qu'une voiture puisse fonctionner aussi bien avec une pièce en moins, que le corps humain puisse vivre plus longtemps avec quelques gènes en moins, à priori, l'idée peut paraître saugrenue; et pourtant... Nous sommes programmés pour quitter définitivement la route une fois la reproduction assurée, pas pour vivre très vieux : certains gènes accélèrent donc notre fin.**

**Inactiver certains de ces gènes permettrait-il de contrôler le vieillissement ?**

**C'est le pari de quelques chercheurs.**

**Longo choisit de faire des expériences sur des organismes minuscules, les levures.**

**21:16:15** LONGO

L'idée un peu folle était de parier que des systèmes très simples pourraient nous apprendre comment vieillissent les mammifères.

C'est ainsi que j'ai étudié les levures, d'autres les vers, et on s'est demandé ce qui les faisait vieillir.

Peut-on doubler leur durée de vie ? La tripler ? La quintupler ? Juste en changeant un gène ?

**21:46:19**

**Agir sur la longévité en manipulant certains gènes... Mais comment les choisir ?**

**Valter Longo est spécialiste de la nutrition, il sait que le régime alimentaire est un facteur essentiel dans les mécanismes du vieillissement.**

**Il va donc inactiver deux gènes de la levure, deux gènes impliqués dans le circuit de la nutrition : le RAS 2 et le SCH 9.**

**Il obtient alors – surprise !- des levures naines qui se mettent à vivre dix semaines au lieu des 6 jours habituels.**

**Rapportée à l'homme, cela donnerait une durée de vie de 800 ans.**

**Un même résultat extraordinaire sur la longévité est obtenu dans un autre laboratoire, avec des vers : cette similitude conduit Longo à élaborer une hypothèse encore plus audacieuse...**

**22:43:21** LONGO

Les vers et les levures sont très différents : l'évolution les a séparés pendant des centaines de millions d'années; alors si dans 2 systèmes différents ce sont les mêmes gènes qui contrôlent la résistance et la longévité, peut être que c'est la même chose pour tous les organismes.

**23:05:18**

**Les mêmes gènes pourraient donc contrôler le vieillissement chez tous les êtres vivants ?**

**Y compris chez les mammifères, des organismes beaucoup plus complexes que les vers ou les levures ?**

**De nombreux laboratoires cherchent la réponse...**

**Avec l'accordéon et le golf, la croissance des mammifères est précisément l'une des passions de John Kopchick. Rien à voir à priori avec leur vieillissement, ce serait oublier qu'en science comme au golf, s'il faut répéter sans cesse, la chance et les surprises font aussi partie du jeu.**

**Par le plus grand des hasards, John Kopchick va ainsi apporter une réponse à la question posée par Valter Longo sur le vieillissement des mammifères.**

**Au départ, Kopchick cherche à créer une super hormone de croissance pour pouvoir proposer aux enfants très petits une meilleure solution thérapeutique. Il manipule donc l'adn des souris dans le but de créer des animaux plus grands et plus gros, jusqu'au jour où, c'est une souris naine qui apparaît.**

**24:34:05 KOPCHICK**

C'était complètement inattendu : est ce que c'était par hasard?

Non : nous cherchions à promouvoir la croissance, à fabriquer de plus grandes souris.

Nous avons fait de nombreuses modifications de l'hormone de croissance, et on avait toujours obtenu des grandes souris.

Mais cette modification là a donné une petite souris.

Au début, je n'y ai pas cru, parce que personne n'avait obtenu cela auparavant.

Mais l'un de mes étudiants a continué à fabriquer de plus en plus de ces petites souris, et j'ai bien été forcé d'y croire.

**25:14:23**

**Le mystère s'éclaircit rapidement : la manipulation génétique a bloqué le récepteur de l'hormone de croissance de la souris.**

**Voilà qui nous ramène au syndrome de Laron.**

**Donc peu de facteurs de croissance, et donc, des souris de petite taille.**

**Paradoxe de la recherche : John Kopchick voulait créer une super hormone de croissance, et voilà qu'il trouve un moyen de bloquer son action...**

**25:54:22 KOPCHICK**

Les souris laron produisent beaucoup d'hormones de croissance : mais leurs cellules ne les entendent pas; c'est comme si je jouais normalement... mais les souris laron ne l'entendent pas : elles sont sourdes aux hormones de croissance.

Il leur manque le récepteur qui permet d'entendre.

**26:15:14**

**En inactivant le gène du récepteur de l'hormone de croissance, John Kopchick a créé la première souris-laron au monde.**

**Mais il n'est pas au bout de ses surprises, parce qu'il travaille aussi sur le diabète, il décide de lancer une étude avec ces souris larons. L'étude prend du retard, jusqu'au jour où...**

**26:39:12 KOPCHICK**

- Le technicien m'appelle un jour et me dit : "John, qu'allons nous faire des vieilles souris qu'on devait envoyer à nos collaborateurs ?" J'ai répondu "Oh, c'est vrai, je les avais oubliées !" Il me dit : "Certaines sont très vieilles, elles ont 3 ans, 3ans et demi !" J'ai répondu "Oh mon dieu !" Une souris normale ne vit que 2 ans, 2ans et demi maximum, et là nous avons des souris de 3ans et demi !

Alors il m'a montré les données, qui étaient excellentes : et oui, les souris larons, mâles et femelles, vivaient 50% plus longtemps que les souris normales. C'était complètement inattendu!

- (JOURNALISTE)  
C'était une grande surprise?

- Une très grande surprise ! Et en plus, ces souris étaient obèses : en général, quand vous pensez obésité, vous pensez que c'est mauvais, que c'est précurseur de diabète et de mortalité précoce. Et bien, ces souris étaient obèses, elles n'avaient pas de diabète, et elles vivaient beaucoup plus longtemps ! Alors oui, c'était une très grande surprise.

**27:45:16**

**C'est parce qu'elles se révèlent résistantes à de nombreuses maladies, et notamment au cancer, que les souris-laron vivent plus longtemps. L'une d'entre elles va même battre un record de longévité. Dans le laboratoire d'Andrew Bartke, une souris-laron atteint les 1819 jours, soit l'âge canonique de 5 ans.**

**Vers, levures, mouches, rongeurs, c'est la même famille de gènes qui semble agir sur la durée de vie, comme s'il existait un programme basique de vieillissement commun à toutes les espèces.**

**18:21:14** LONGO

Et la question devint alors : comment ça se passe pour les humains ?

**28:36:20**

**Un collègue spécialiste du vieillissement lui parle alors d'une étude faite en Equateur, avec des sujets de petite taille.**

**Longo s'étonne, demande des précisions, il comprend intuitivement l'importance de cette population.**

**Il connaît les arcanes de la recherche, trouve des financements, et lance sans tarder une collaboration avec Jaime Guevara.**

**29:14:08** LONGO

Et là, soudain, on se retrouvait face à une population qui avait exactement la même mutation que celle qui fait vivre les souris plus longtemps, et puis vous regardez les données qui montrent qu'ils n'ont pas de cancers.

Vous pouvez imaginer que c'était une très bonne nouvelle pour nous....

Et en même temps, on savait que c'était le début d'une très longue étude pour tester l'hypothèse.

**30:03:02**

**L'étude doit répondre à trois questions principales : les Larons sont-ils réellement protégés contre le cancer et le diabète ? Si c'est le cas, par quel extraordinaire mécanisme ? Enfin, vivent-ils plus longtemps ?**

**Première visite chez Judith Ramirez.**

**Judith a 76 ans, l'esprit vif et toujours juvénile.**

**30:49:19**

**Judith et Jaime se connaissent depuis plus de 20 ans : c'est l'une des 1ères patientes identifiées par Guevara.**

**31:31:22** JAIME

Pour moi c'est très important de venir ici avec Valter Longo parce que je veux que les scientifiques américains se rendent compte, quand ils sont dans leurs labos, je veux qu'ils se souviennent qu'à l'intérieur de ce tube il y a le sang d'une vraie personne, avec un père et une mère, des enfants... Et s'il peut y avoir de grandes espérances, c'est non seulement pour l'humanité, pour la science, mais aussi pour cette personne.

**32:05:18**

**Judith vit avec sa famille. Comme de nombreux patients, elle ne s'est pas mariée, et n'a jamais trouvé d'emploi.**

**32:38:02**

**À 76 ans, Judith est l'une des patientes les plus âgées : c'est la surprise qui attendait Valter Longo. Les Larons d'Équateur ne semblent pas vivre beaucoup plus longtemps que l'ensemble de la population.**

**Il faut croire que la vie n'est pas une cage de laboratoire, que les gènes ne font pas tout.**

**Les Larons vivent dans des conditions difficiles. Accidents plus fréquents et mauvaise nutrition pourraient expliquer une durée de vie moins longue qu'attendue.**

**33:33:09** NORMAN

Essayez de vous mettre à notre place, juste un instant : dix minutes avec ma taille, à résoudre les problèmes quotidiens ; vous allez vous confronter à un monde très dur. Le monde ne s'écroule pas parce qu'on est petit, mais vous devez toujours vous battre pour qu'on vous considère comme quelqu'un de normal.

**34:04:07**

**Reste la protection contre le cancer. Les chercheurs repartent pour une nouvelle collecte de données sur les patients, mais aussi cette fois, sur leurs familles.**

**Quelles maladies ont ils contractées ? Quelles sont les causes des décès ?**

**34:30:19** LONGO

C'était important de comparer avec les membres de leurs familles parce qu'on voulait éviter un phénomène dû à la nutrition ou à l'environnement; donc on voulait vraiment comparer les larons avec leurs propres familles pour vérifier qu'ils contractent réellement moins de maladies.

**34:50:24** MARIA JOSE

Ça a été un travail énorme mais aussi formidable, passionnant parce qu'on a trouvé des choses incroyables.

**34:59:21**

**Le frère de Guevara entreprend un fastidieux travail de reconstitution de tous les arbres généalogiques, il suit la mutation de génération en génération, observe qu'elle se déplace par petits sauts, au sein de la même famille, ou d'une famille à l'autre, ou d'un village à l'autre.**

**Avant d'être envoyés à Los Angeles pour analyse, les questionnaires montrent dorénavant et déjà des résultats très clairs.**

**35:29:15** MARCO GUEVARA

Il y a une différence très nette entre la santé des patients Larons concernant le cancer, et la santé de leurs parents.

**35:42:15**

**Les statistiques confirment les premières observations de Guevara : alors que les familles des patients ont le même taux de diabète et de mortalité par cancer que la population générale, aucun cas de diabète, aucun décès dû au cancer n'a pu être relevé chez les larons.**

**En Méditerranée, Zvi Laron, le médecin israélien, ne relève lui non plus, aucun cas de cancer parmi ses patients.**

**Mais que déduire d'échantillons de population aussi faibles quand les études épidémiologiques sont en général réalisées sur des milliers de personnes ?**

**Pour faire taire les détracteurs, Longo doit identifier les mécanismes biologiques qui protègent les larons.**

**C'est aussi la condition pour que cette découverte soit profitable à tous.**

**36:41:11** LONGO

Nous avons besoin de comprendre cette différence majeure: 22 à 25% des membres de leurs familles sont morts par cancer. Chez les Larons, zéro. Pourquoi ? Qu'est ce qu'il y a de si puissant dans le sang des Larons qui leur permet d'échapper au cancer ?

**37:03:09**

**Le secret est-il dans le sang ? Dans l'absence de facteurs de croissance ?**

**L'équipe de Longo fait une première expérience avec du serum, c'est-à-dire le sang purifié de ses protéines de coagulation.**

**D'un côté le sérum des Larons, de l'autre le sérum des membres de leur famille.**

**Ils ajoutent à ces deux sérums des cellules mammaires humaines.**

**Puis exposent ces cellules à du peroxyde d'hydrogène, un produit qui altère l'ADN, et donc potentiellement cancérigène.**

**Comment les cellules vont elles réagir ?**

**Y aura t'il une différence entre les cellules placées dans le sérum des Larons et celles placées dans le sérum des familles ?**

**Les résultats sont remarquables : le sang des Larons présente un double effet protecteur.**

**Dans un 1<sup>er</sup> temps, il protège l'ADN des cellules normales contre le stress oxydant : agressées, les cellules résistent à l'envahisseur.**

**Mais parfois le stress devient trop fort, et les cellules finissent par être endommagées ; un mécanisme déclenche alors leur suicide, évitant ainsi la prolifération des cellules cancéreuses.**

**38:29:00** LONGO

On a observé 2 mécanismes très puissants: le premier, la protection, le second : "si tu es endommagé, je te tue."

**38:38:14**

**L'étude de Longo et de Guevara est publiée dans une revue de référence. 15 ans après avoir tenté d'alerter la communauté internationale, Jaime Guevara**

**voit ses observations enfin validées ; la presse internationale découvre qu'il y a du grand dans le petit.**

**39:00:21** KOPCHICK

- Quand j'ai vu cette publication, ça m'a enthousiasmé : parce que ce qu'on avait observé sur les souris larons, d'autres l'avaient trouvé chez les humains. C'était extraordinaire.

- (JOURNALISTE)

Pourquoi?

- Pourquoi ? Parce que ça pourrait avoir un impact sur la santé humaine ! On peut continuer à agir sur la durée de vie des souris, mais qu'est ce que ça a à voir avec les humains ? Il fallait bien que quelqu'un montre les mêmes résultats chez les humains, et c'est ce qu'ils ont fait. Vous ne pensez pas que c'est extraordinaire ? Vous vous rendez compte ! Les Larons ont moins de risque d'avoir un cancer. Combien de gens meurent aujourd'hui du cancer ? Et maintenant, nous avons peut être un moyen d'action sur ce qui stimule le cancer, l'axe hormones de croissance, facteurs de croissance: c'est une nouvelle fabuleuse !

**39:52:24** LONGO (off)

Ce que les patients larons ont montré c'est que si vous avez un faible taux de facteurs de croissance, vous échappez au cancer et au diabète.

**40:04:04**

**Les facteurs de croissance, les IGF1, deviennent dès lors une cible privilégiée.**

**40:12:02** LONGO

Les IGF1 pourraient très bien être un facteur de risques pour le cancer.

Est-ce que c'est prouvé ? Non. Suis-je confiant, est-ce que je pense que ça le sera un jour ? Oui.

**40:25:12**

**Pour les chercheurs, tout paraît désormais possible : l'idée de mieux protéger l'ensemble de la population contre le cancer, ce fléau qui touche aujourd'hui 1**

**homme sur 2 et 2 femmes sur 5 dans le monde occidental, n'est peut-être plus utopique...**

**Des études ont en effet montré une corrélation entre un taux élevé d'IGF1 et un risque accru de cancers, notamment de cancers du sein et de cancers de la prostate.**

**De là à imaginer qu'il faudrait réduire les taux de facteurs de croissance quand ils sont trop élevés, il n'y a qu'un pas, que de nombreux chercheurs rêvent de franchir.**

**Mais comment faire?**

**41:15:18**

**C'est dans le labo de Kopchick qu'une première piste va naître. Avec les souris-laron, il a compris qu'il détenait une perspective thérapeutique nouvelle : celle de bloquer la production de facteurs de croissance. Une solution précieuse pour les personnes qui en fabriquent trop.**

**C'est le cas des patients atteints d'acromégalie, une maladie qui touche 40 000 personnes dans le monde, et qui les fait grandir démesurément...**

**41:55:13 KOPCHICK**

Les patients souffrant d'acromégalie ont trop d'hormones de croissance, alors celles-ci interagissent en permanence avec le récepteur pour promouvoir la croissance. Et ce que fait l'antagoniste - je le prends - il se lie au récepteur : ainsi, l'hormone de croissance ne peut pas s'y lier. C'est bloqué.

**42:18:23**

**La découverte de Kopchick a permis la mise au point d'un médicament ; grâce à des injections quotidiennes, le récepteur de l'hormone de croissance est bloqué : les acromégales cessent de grandir. Cette coûteuse molécule n'est pour l'instant autorisée que dans le traitement de cette maladie orpheline.**

**42:42:10 LONGO**

A présent, la question c'est : peut-on prescrire ce médicament à des gens pas aussi malades? Et, jusqu'à un certain point, la réponse est probablement oui. Surtout si ça devient un médicament oral, il sera alors possible de le donner - pas seulement aux acromégales - mais aussi à des personnes qui ont des taux élevés d'IGF1, et un

taux de cancer très élevé dans leur famille. On pourrait imaginer prescrire ce médicament pour réduire les taux de facteurs de croissance, et prévenir ainsi le cancer.

**43:14:24**

**Prévenir le cancer avec un médicament comme on tente de prévenir les risques cardiovasculaires ou les accidents cérébraux avec des comprimés.**

**Rêve de scientifique ? Idée folle ?**

**Il faudrait déjà lancer un essai thérapeutique avec les personnes les plus à risques. Des labos ont été approchés, mais les tractations restent secrètes pour l'instant.**

**En attendant cette hypothétique possibilité, Longo et Guevara se sont donc lancés dans une nouvelle collaboration.**

**Une nouvelle hypothèse doit être vérifiée : elle repose sur l'observation des animaux. En effet les souris naines conservent leurs fonctions cognitives malgré le vieillissement, contrairement aux souris de taille normale.**

**Se pourrait-il qu'il en soit de même pour les humains?**

**44:47:02** LONGO

Gardez à l'esprit qu'à 95 ans, une personne sur 2 aura Alzheimer !

**44:57:07**

**Alzheimer, la nouvelle terreur des sociétés occidentales.**

**Les patients atteints du syndrome de Laron sont-ils aussi protégés de ce fléau ?**

**Comment leur cerveau vieillit-il ?**

**45:13:01** LONGO

Le vieillissement agit sur tout l'organisme. Notre hypothèse est que le fait d'avoir la mutation protège le cerveau contre le vieillissement, et donc conserve leur capacité à réussir ces tests.

**45:31:24**

**Des tests psychologiques évaluant la mémoire et le raisonnement ont été mis au point par une équipe de psychologues américains.**

**45:45:12**

**Objectif ? Comparer les capacités cognitives, à un âge donné, entre les Larons et une population de contrôle.**

**En vieillissant les patients réussiront-ils mieux les tests que les membres de leur famille ?**

**C'est à Los Angeles, à l'université de l'USC, que les tests passés à Quito sont dépouillés, et analysés.**

**Premiers résultats dans quelques mois.**

**46:35:02 LIZ**

Ce serait vraiment extraordinaire si nous découvriions qu'avoir moins d'hormones de croissance est important pour conserver les capacités cognitives.

Ça pourrait suggérer qu'il serait judicieux de créer artificiellement un défaut d'hormones de croissance chez les personnes qui souffrent de troubles cognitifs.

**47:02:12**

**Diabète, cancer, alzheimer... Une simple échelle de mesure, dessinée sur un mur, a permis d'explorer un champ de recherches extraordinaire.**

**Mais cette échelle signe aussi le drame des Larons d'Équateur.**

**Car les recherches ont également permis de mettre au point un traitement pour faire grandir les enfants atteints du syndrome de Laron.**

**Ce médicament, fabriqué par un laboratoire pharmaceutique français, IPSEN, est disponible partout, sauf dans le pays le plus touché par la maladie, l'Équateur.**

**47:45:17 LUIS**

J'ai donné 22 ans de ma vie à la science, j'ai donné mon sang, ma peau, mes os...

Et qu'est-ce que la science a fait pour nous ? Jusqu'à présent, rien.

Il faudrait maintenant que la science nous le rende, avec le médicament pour les enfants.

48:03:18

**Yannick mesure 87 cm, il a 14 ans.**

**14 ans qu'il attend le traitement, un traitement qu'il doit absolument prendre avant qu'il ne soit trop tard, c'est à dire avant la fin de la puberté.**

**Si Yannick a compris qu'il ne réalisera jamais son rêve de devenir footballeur professionnel, il aimerait gagner ces quelques centimètres qui augmenteraient ses chances de trouver un emploi. Pour lui, le meilleur élève de sa classe...**

48:38:08 MARIA JOSE

Je veux que celui qui fabrique les IGF1 de synthèse, pense un peu qu'il y a des enfants qui ont besoin de cette hormone : s'ils ont besoin d'informations que nous détenons pour trouver le remède contre le cancer et le diabète, je les leur donne, mais en échange, qu'on nous offre au moins 2 ou 3 ans de traitement pour que les enfants puissent grandir. Et qu'ils se dépêchent car pour les enfants, le temps est compté.

49:07:10

**33 enfants équatoriens attendent aujourd'hui ce traitement**

49:16:13 JAIME

Je suis en colère parce que ces gens sont en train d'améliorer la vie des autres. Ils nous donnent des clés pour comprendre des maladies très graves.

Et qu'est-ce qu'ils ont en retour ?

49 :34 :15

**Le gouvernement équatorien n'a toujours pas donné l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Coût trop élevé ? Nombre trop réduit de patients ?**

**Nul ne le sait.**

**Malgré les actions en Justice des parents, le gouvernement ne daigne pas répondre et reste sourd aux multiples relances.**

50:10:08

**Comment contrôler les facteurs de croissance ?**

**Aujourd'hui, la découverte de la fontaine de Jouvence passe peut-être par cette question.**

**Voici Valter Longo dans le village natal de ses parents, dans le sud de l'Italie.**

**Son oncle lui a signalé qu'il y a de plus en plus de centenaires, et un nombre de nonagénaires en bonne santé tout à fait étonnant.**

**L'occasion pour Valter de lancer une étude qui lui paraît essentielle : sur le régime alimentaire.**

**La nutrition, en effet, agit directement sur les facteurs de croissance.**

**51:00:04** LONGO

Le régime alimentaire ici interagit très bien avec nos recherches. Après ce que nous avons fait en Équateur et en laboratoire, c'est donc devenu le lieu idéal pour faire ces recherches sur la nutrition.

Nous voulons vérifier si les centenaires ici ont suivi le régime alimentaire que nous pensons être si important pour la longévité.

**51:43:17**

**L'étude se fait en collaboration avec l'université de Palerme et va se poursuivre pendant un an.**

**Elle s'étend sur toute la région de Calabre.**

**51:54:11**

**Valter veut tester à Molocchio le bien fondé de ses intuitions.**

**Des recherches récentes ont montré qu'un régime pauvre en protéines animales favorise un faible taux d'IGF1.**

**52:12:10**

**Est-ce bien le régime qu'ont suivi les vieux de Molocchio ?**

**52:28:03** LONGO (off)

La grande majorité des gens ici consomment très peu de protéines animales, et ce régime les rapproche un peu des larons: il réduit les taux de facteurs de croissance à un niveau qui les protège.

De nombreuses études associent consommation de viande et maladies: je pense que nous avons besoin de revenir à des régimes de base plus sains.

**52 :58 :18**

**Salvatore Caruso, à 107 ans, est le doyen de Molocchio.**

**Aujourd'hui son genou coince un peu, mais du côté de la tête, tout fonctionne.**

**Mémoire intacte, vivacité exceptionnelle : il peut réciter par cœur des vers de la Divine Comédie de Dante, appris lorsqu'il était enfant, il y a près de 100 ans...**

**53:59:08** LONGO

Mais on ne pourra atteindre ce grand âge, et éviter ce système absurde avec tant de médicaments, seulement si les médecins commencent à s'intéresser à ce genre de recherches, dans des petits villages comme ici.

Qui sont des exemples d'une réelle capacité à vivre en bonne santé jusqu'à 100 ans, en mangeant des choses que l'on aime énormément...

**54 :29 :07**

**« Heureux qui comme Ulysse a fait un beau voyage... » écrit le poète.**

**Parti à 16 ans de son Italie natale, c'est ici, auprès de ceux qui ont vu naître ses parents, que Valter Longo peut rêver écrire les nouveaux chapitres de cette histoire.**

**Si le lien facteurs de croissance, régime alimentaire et longévité est établi, ce sera la première leçon, belle car applicable à tous, que nous offrent les petits hommes du bout du monde.**