

a annoncé que les États-Unis paieraient la quasi-totalité de cette somme.

Lorsque les conflits sont arrêtés, les pays rencontrent le difficile et coûteux problème de la démobilisation des troupes. Selon Francisco José Aguilar Urbina, de la fondation costaricienne Arias, dans de nombreux états, «des décennies de guerre ont produit une ou deux générations d'illettrés, des personnes qui savent se servir d'un fusil automatique ou placer des mines, mais qui sont incapables de travailler la terre ou de lire les instructions pour utiliser un puits qui fournirait de l'eau à toute une communauté». L'expérience acquise en Angola, au Mozambique, au Nicaragua ou au Zimbabwe, si elle ne fournit pas une méthode à suivre partout, est utile pour l'évaluation des coûts de démobilisation d'un grand nombre de soldats. La réintégration des militaires dans la société civile est souvent difficile, et les programmes de réinsertion sont coûteux : pour l'ensemble des quatre pays cités précédemment, la démobilisation de 270 000 soldats a coûté 2,5 milliards de francs. Malgré ces efforts, la guerre civile a repris avec violence en Angola, les forces de l'ONU doivent assurer la paix au Mozambique et le programme de réinsertion des militaires a échoué au Nicaragua. Les États-Unis eux-mêmes, où les moyens et les programmes étaient certainement plus importants, ont eu de grandes difficultés pour la réinsertion des anciens combattants du Viêt Nam.

Coûteux traités

Même les mesures qui visent à réduire les risques de guerre coûtent cher. La crise économique mondiale et la dissolution rapide de l'Union soviétique ont abouti à des accords pour le démantèlement d'une partie des arsenaux. Accepterons-nous d'en payer le prix ?

La Convention d'interdiction des armes chimiques, qui entrera en vigueur six mois après sa ratification par 65 pays, stipule que les armes et les usines de fabrication existantes seront détruites. Une Organisation pour l'interdiction des armes chimiques a été créée : elle vérifiera la destruction de tous les arsenaux chimiques. Toutefois, les pays occidentaux souhaitent en réduire le personnel de 1 000 à 365 personnes et limiter son budget à 375 millions de



2. EN SIGNANT LA CONVENTION d'interdiction des armes chimiques, les États s'engagent à détruire celles qu'ils possèdent.

francs par an au lieu de 750 à 900 millions de francs.

L'élimination des armes chimiques coûtera dix fois plus que leur fabrication. En 1993, Boris Eltsine a déclaré que le programme de destruction de l'arsenal chimique russe coûterait plus cher que tous les autres plans de désarmement rassemblés. C'est aussi pour cette raison que l'arsenal de l'ex-URSS est resté intact. Ce programme, qui coûtera entre 10 et 15 milliards de francs, devrait commencer en 1997, avec une contribution étrangère de 30 à 40 pour cent. L'élimination des armes chimiques américaines coûtera presque 50 milliards de francs, auxquels il faudra en ajouter 90 pour se débarrasser des produits chimiques. Heureusement les fonds mis à disposition de l'organisme chargé de la destruction de l'arsenal chimique sont passés de un milliard de francs à la fin des années 1980 à 2,5 milliards de francs en 1994.

Le traité sur les Forces conventionnelles en Europe a entraîné la réduction des grands systèmes d'armement, tels les chars d'assaut et les avions de combat. En Europe de l'Ouest, l'Allemagne a dû réaliser les réductions les plus radicales, surtout en raison du lourd équipement militaire hérité de la République démocratique allemande. Le gouvernement allemand a déjà dépensé plus de cinq milliards de francs entre 1991 et 1994 pour se soumettre à ses obligations. Les autres pays touchés par le démantèlement de l'armement conventionnel sont en Europe de l'Est, tels la Biélorussie, l'Ukraine et la Russie. Toutefois, une bonne partie des armes n'ont pas été détruites, mais revendues.

La Russie et les États-Unis semblent envisager la réduction de leur potentiel nucléaire, mais une telle décision ne semble pas partagée par la Chine, le Royaume-Uni, Israël (qui n'a pas signé le Traité de non-prolifération nucléaire) et la France, qui a même procédé à plusieurs essais nucléaires en 1995 et 1996. Un traité est en cours de négociation pour l'interdiction totale des essais nucléaires : empêchera-t-il la mise au point de nouvelles armes ?

La résolution des conflits et la réduction des armements sont menées sans cohérence. On peut évaluer le montant des dépenses militaires d'un pays à partir des budgets du Ministère de la Défense, mais personne ne connaît le montant des dépenses de désarmement. Aucune organisation internationale ne se consacre entièrement à la construction de la paix. L'Agence internationale de l'énergie atomique aurait pu se charger de faire respecter les traités START, mais son budget a été fortement réduit et elle n'a pas identifié à temps les problèmes nucléaires irakiens.

Combien coûterait une agence internationale de contrôle des traités de désarmement ? Tout dépendrait de ses fonctions et de ses objectifs. De 15 milliards de francs en 1989 (la fin de la course aux armements), les dépenses globales pour la paix et la démilitarisation sont passées à 80 milliards de francs en 1994, ce qui ne représente toujours que 1,5 pour cent des dépenses militaires. La mise en place d'une organisation permanente pour le maintien ou, plutôt, pour l'obtention de la paix nécessiterait la création d'un fond international qui se chargerait de l'assistance pour la reconstruction des pays meurtris par les guerres, des efforts de démantèlement et de reconversion des structures militaires, et de la construction d'un système de paix mondial.

Marco CATTANEO est journaliste à la revue *Le Scienze*.

Michael RENNER, *Budgeting for disarmament*, Worldwatch paper, novembre 1994
Antonella PANNOCCIA, *Le armi chimiche*, Cooperativa Centro di Documentazione, Pistoia, 1985.

The military balance 1993-1994, The International Institute for Strategic Studies, London, 1994.

Notizie NATO, n° 2, avril 1994.

Il libro dei fatti 1995, ADN-KRONOS, 1995.

Régime et vieillissement

RICHARD WEINDRUCH

Un régime alimentaire allégé, mais apportant suffisamment de protéines, de lipides, de vitamines et de sels minéraux améliore la santé et la longévité des rongeurs. En serait-il de même pour l'homme ?

Il y a 60 ans, Clive McCay et ses collègues de l'Université Cornell découvrirent que des rats soumis à un régime hypocalorique vivaient quatre ans au lieu de trois, atteignaient le stade adulte plus tardivement et souffraient moins souvent de maladies liées au vieillissement que les autres rats captifs mangeant sans restriction. Depuis cette étude, le régime hypocalorique est le seul moyen que l'on connaisse pour ralentir efficacement le vieillissement des rongeurs (qui, comme nous-mêmes, sont des mammifères) et de diverses autres créatures, des protozoaires unicellulaires aux vers, aux mouches et aux poissons.

Vieillirions-nous moins vite si nous mangions moins ? La question reste ouverte, mais l'étude d'animaux variés fait penser que la réponse est affirmative. Diverses observations faites chez le singe et chez l'homme étayaient cette hypothèse.

Pourtant, même si la restriction calorique était une fontaine de jouvence, il n'est pas certain que nous boirions de son eau : qui voudrait vivre, longtemps de surcroît, en ayant faim ? Pour que le résultat soit utilisable, il faudrait que des médicaments limitent notre appétit ou reproduisent les effets d'un apport calorique limité. Afin d'obtenir les bienfaits d'un régime hypocalorique en conservant une alimentation quasi normale, plusieurs équipes tentent de comprendre par quels mécanismes cellulaires et moléculaires les régimes hypocaloriques retardent le vieillissement chez les animaux.

1. LA DURÉE DE VIE de divers animaux est prolongée, souvent notablement, par un régime hypocalorique qui ne carence pas en éléments nutritifs essentiels. On n'a pas encore démontré qu'une restriction calorique augmente aussi la longévité de l'homme.



HOMME

Régime normal

Longévité moyenne : **75 ans**

Longévité maximale : **110 ans**
(avec quelques rares valeurs supérieures)

Régime hypocalorique

Longévité moyenne : ???

Longévité maximale : ???



RAT

Régime normal

Longévité moyenne : **23 mois**

Longévité maximale : **33 mois**

Régime hypocalorique

Longévité moyenne : **33 mois**

Longévité maximale : **47 mois**



Maigres, mais vieux et en bonne santé

À condition que les besoins en éléments nutritifs soient couverts, un apport calorique limité a plusieurs effets bénéfiques. Dans la plupart des études, les animaux sont des souris ou des rats qui reçoivent seulement 50 à 70 pour cent des calories données aux animaux témoins et ont un poids inférieur de 30 à 50 pour cent ; la quantité de protéines, de lipides, de vitamines et de sels minéraux est suffisante pour assurer un bon fonctionnement de leurs tissus. Autrement dit, ces animaux sont soumis à un régime strict, mais mangent assez pour éviter la malnutrition.

Quand les besoins en substances nutritives des animaux sont ainsi assurés, le régime hypocalorique augmente notablement la durée de vie moyenne et augmente aussi la longévité maximale, c'est-à-dire la durée de vie des individus qui vivent le plus longtemps. Ainsi les régimes hypocaloriques inhibent-ils des mécanismes essentiels du vieillissement.

Des mesures qui éviteraient les décès prématurés, causés par exemple par les accidents ou par les maladies, augmenteraient l'espérance de vie moyenne, mais quand les individus les plus résistants dépassent la longévité maximale, c'est que le vieillissement a effectivement été ralenti.

De surcroît, on a observé que les régimes hypocaloriques retardent également, chez les rongeurs, la plupart des maladies de la vieillesse, notamment les cancers du sein, de la prostate et du tube digestif. En outre, sur les quelque 300 paramètres du vieillissement étudiés, près de 90 pour cent correspondent, chez les rongeurs soumis au régime hypocalorique, à des valeurs enregistrées normalement chez les rongeurs jeunes. Par exemple, certaines réactions immunitaires diminuent chez les souris normales à partir de l'âge de un an (la durée de vie moyenne est de deux ans) ; chez des souris génétiquement identiques, mais plus minces, elles ne diminuent que vers l'âge de

ARAIGNÉE

Régime normal

Longévité moyenne : 50 jours

Longévité maximale : 100 jours

Régime hypocalorique

Longévité moyenne : 90 jours

Longévité maximale : 139 jours



GUPPY

Régime normal

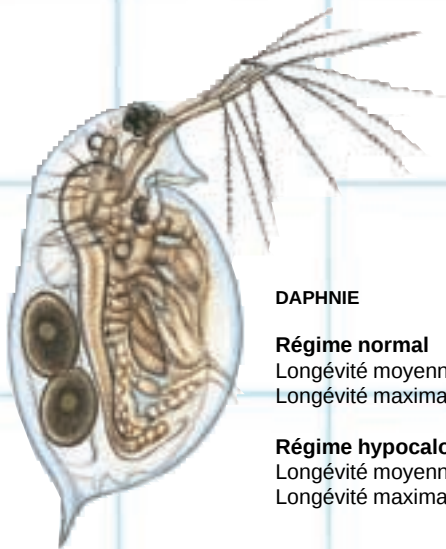
Longévité moyenne : 33 mois

Longévité maximale : 54 mois

Régime hypocalorique

Longévité moyenne : 46 mois

Longévité maximale : 59 mois



DAPHNIE

Régime normal

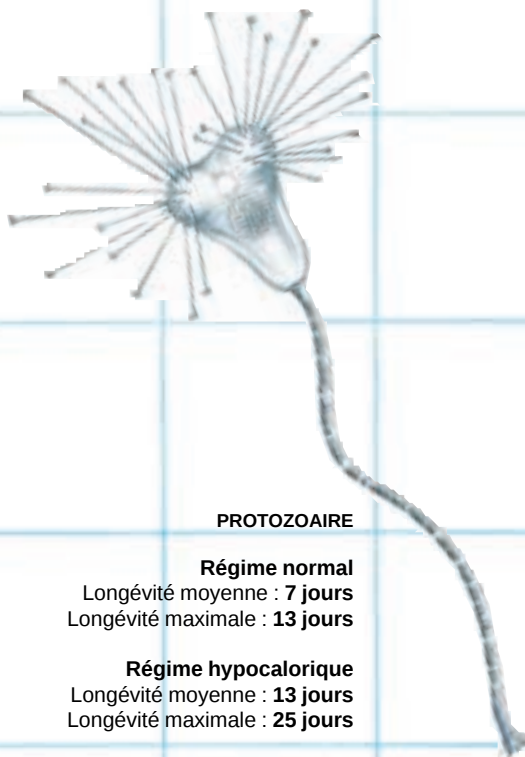
Longévité moyenne : 30 jours

Longévité maximale : 42 jours

Régime hypocalorique

Longévité moyenne : 51 jours

Longévité maximale : 60 jours



PROTOZOAIRE

Régime normal

Longévité moyenne : 7 jours

Longévité maximale : 13 jours

Régime hypocalorique

Longévité moyenne : 13 jours

Longévité maximale : 25 jours

deux ans. De même, les rongeurs vieillissants ont une régulation amoindrie du métabolisme du glucose, et ils finissent par souffrir de diabète ; simultanément la synthèse des protéines indispensables ralentit, la réticulation progressive des protéines stables augmente la rigidité des tissus, la masse musculaire diminue et les fonctions d'apprentissage ralentissent. Chez les animaux soumis à un régime hypocalorique, toutes ces modifications sont retardées.

La réduction de l'apport calorique, c'est-à-dire de l'énergie, est-elle directement responsable des avantages liés aux régimes hypocaloriques ? Ou bien

n'en est-elle qu'une cause indirecte, s'accompagnant d'une limitation des apports en lipides ou en d'autres substances néfastes ? La première hypothèse est la bonne : les régimes appauvris en lipides, en protéines ou en sucres, mais riches en calories, n'augmentent pas la longévité maximale des rongeurs.

Les régimes hypocaloriques sont bénéfiques, même quand ils ne commencent qu'au milieu de la vie. Nous avons été heureusement surpris de découvrir qu'un régime hypocalorique instauré au milieu de la vie prolonge la longévité maximale de 10 à 20 pour cent et prévient l'apparition du cancer. En outre, même si l'efficacité maximale

est obtenue par une réduction de moitié de l'apport calorique (par rapport à des animaux qui se nourriraient à volonté), une restriction moins drastique, quel que soit l'âge où elle commence, est également bénéfique.

De tels régimes retarderaient-ils également le vieillissement humain ? On étudie cette question en reprenant les études chez le singe (plus proche de l'être humain), voire chez l'homme lui-même. Les résultats ne seront convaincants que si les personnes testées sont suivies pendant de nombreuses années, ce qui nécessite une bonne organisation. Aujourd'hui, deux équipes étudient le singe.

Les bienfaits de la restriction calorique

Depuis 1900, les progrès de la médecine ont considérablement augmenté la durée de vie moyenne de personnes vivant dans les pays industrialisés (courbes a), parce qu'ils ont prévenu et traité les maladies responsables de décès prématurés. Toutefois la longévité maximale (à l'extrême droite, en a) a peu varié ; elle semble dépendre des mécanismes intrinsèques du vieillissement (les courbes et les données présentées sont des extrapolations : on a indiqué l'année de naissance et l'on a supposé que les conditions qui déterminent la durée de la vie ne changent pas). Des régimes hypocaloriques augmentent la longévité moyenne et la longévité maximale (b) ; on ne connaît pas d'autre méthode pour ralentir le vieillissement des mammifères. Peut-être utilisera-t-on un jour de tels régimes chez l'homme.

Bien qu'un régime sévère prolonge davantage la vie qu'un régime moins sévère, une étude a montré qu'un régime hypocalorique léger, mais administré à des souris dès leur plus jeune âge (à trois semaines), présente quelques avantages (c). Cette observation pourrait avoir des conséquences médicales importantes. En outre, la restriction calorique chez les rongeurs prolonge à la fois la durée de la vie et la jeunesse des animaux. La souris photographiée, soumise à une restriction calorique, a vécu jusqu'à un âge inhabituel ; la plupart des souris alimentées normalement meurent à 40 mois, tandis qu'elle était âgée de 53 mois au moment de la photographie ; elle mourut environ un mois plus tard d'une cause inconnue.

QUELQUES EFFETS DE LA RESTRICTION CALORIQUE CHEZ LES RONGEURS

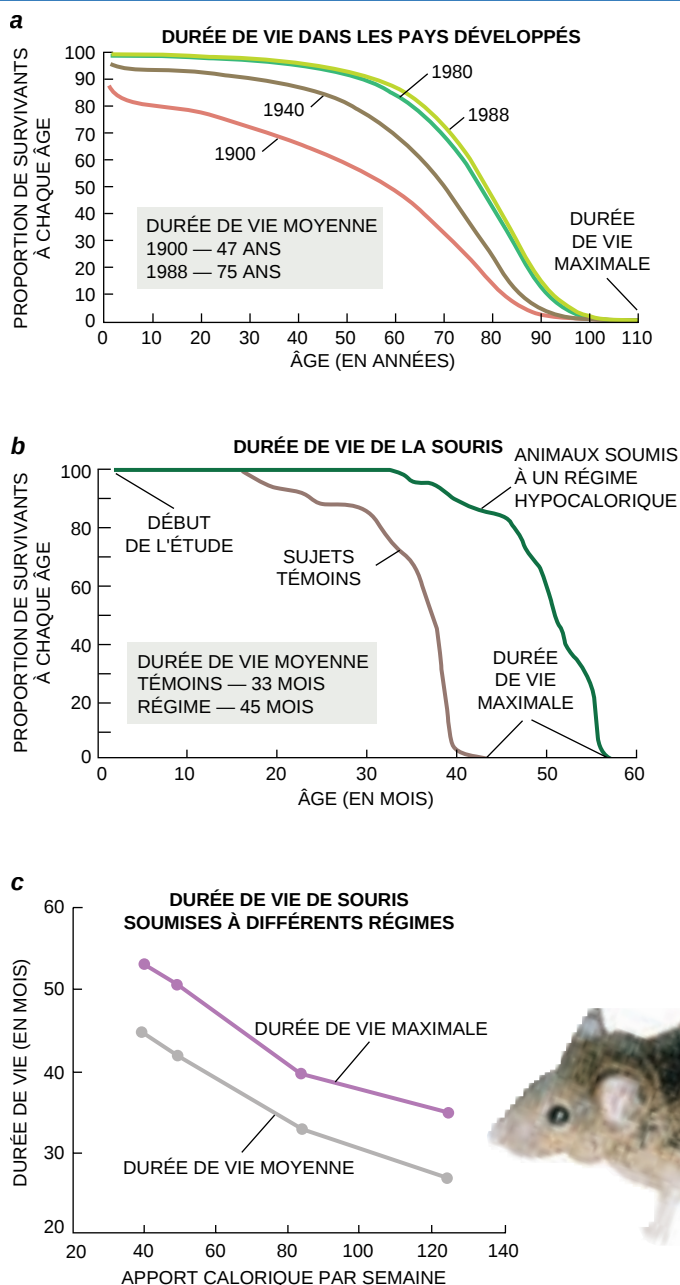
Retarde les diminutions :

de l'ajustement de la glycémie ; de la capacité de reproduction chez les femelles ; de la réparation de l'ADN ; de l'efficacité du système immunitaire ; de la capacité d'apprentissage ; de la masse musculaire ; de la synthèse des protéines.

Ralentit les augmentations :

de la réticulation des protéines stables ; de la production de radicaux libres par les mitochondries ; des lésions oxydatives non réparées dans les tissus.

Retarde l'apparition de maladies tardives, notamment : des maladies auto-immunes ; des cancers ; de la cataracte ; du diabète ; de l'hypertension ; de l'insuffisance rénale.



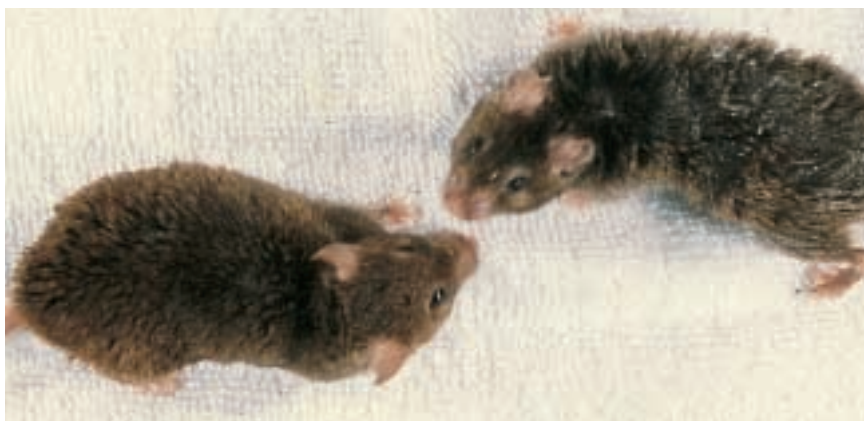
Il est trop tôt pour savoir si les régimes prolongent la vie ou la jeunesse des singes, mais on a mesuré les effets de la restriction calorique sur des biomarqueurs du vieillissement, c'est-à-dire sur des caractéristiques biologiques qui évoluent avec l'âge et qui reflètent la durée de vie en bonne santé. Par exemple, lorsque les primates vieillissent, leur tension artérielle augmente, tout comme leurs concentrations sanguines en insuline et en glucose ; simultanément, la sensibilité à l'insuline (la capacité des cellules d'absorber du glucose en réaction aux signaux transmis par l'insuline) diminue. Un régime hypocalorique qui retarde ces modifications ralentit sans doute le vieillissement.

Depuis 1987, à l'Institut américain de recherches sur le vieillissement, George Roth et ses collègues étudient des singes rhésus (qui vivent une trentaine d'années) et des saïmiris (qui vivent rarement plus d'une vingtaine d'années). Certains animaux ont été mis au régime dès l'âge de un ou deux ans, d'autres seulement après la puberté. La seconde étude, portant seulement sur des singes rhésus, a commencé en 1989 : à l'Université de Madison, nous mettons les singes au régime dès qu'ils sont adultes, à des âges compris entre 8 et 14 ans. Dans ces deux études, l'apport calorique est environ 30 pour cent inférieur à celui dont bénéficient les témoins alimentés normalement.

Prime jeunesse chez les primates

Les animaux mis au régime semblent en bonne santé et heureux, malgré la faim qu'ils manifestent au moment des repas. Leur organisme semble réagir au régime comme celui des rongeurs : la tension artérielle et la glycémie sont inférieures à celles des animaux témoins, et la sensibilité à l'insuline est supérieure. Les concentrations sanguines en insuline sont inférieures.

Personne n'a encore étudié rigoureusement les conséquences à long terme des régimes hypocaloriques chez des êtres humains de poids moyen. Les études des populations que la pauvreté affame ne sont guère concluantes, car ces personnes n'absorbent pas les substances nutritives indispensables. Toutefois, certaines observations indiquent, de façon indirecte, que les régimes hypocaloriques semblent être bénéfiques :



2. DEUX SOURIS DU MÊME ÂGE (40 mois) : celle qui a été soumise à un régime hypocalorique dès l'âge de 12 mois (à gauche) a l'air plus jeune et en meilleure santé que celle qui a été nourrie normalement (à droite).

ainsi, la plupart des habitants de l'île d'Okinawa, au Japon, ont un régime pauvre en calories, mais qui couvre les besoins vitaux ; on y compte 40 fois plus de centenaires que dans les autres îles japonaises. De plus, les enquêtes épidémiologiques montrent que certains cancers, notamment le cancer du sein, du côlon et de l'estomac sont moins fréquents chez des personnes qui consomment peu de calories.

Enfin, l'expérience Biosphère 2, près de Tucson, a donné d'étonnants résultats. Cette expérience devait montrer que l'on pouvait survivre en autarcie, dans un environnement totalement fermé. Les rendements agricoles ayant été médiocres, les huit personnes qui se sont enfermées pendant deux ans ont dû diminuer notablement leur ration alimentaire. Bien des aspects de l'expérience ont été critiqués, mais les nutritionnistes ont bénéficié de la participation au projet de Roy Walford : spécialiste de la restriction calorique et du vieillissement, il aida ses collègues à éviter la malnutrition et suivit divers aspects de leur physiologie. Il constata que, comme chez les rongeurs et chez les singes, la restriction calorique réduit la tension artérielle et les concentrations en glucose et en cholestérol total.

Si les résultats obtenus sur le singe et sur l'homme sont seulement préliminaires, ceux qui ont été obtenus chez les rongeurs prouvent que la restriction calorique a plusieurs effets bénéfiques. Quelle modification contribue le plus à la longévité et à la jeunesse ? Plusieurs des hypothèses sont déjà repoussées. Si un apport calorique restreint retarde la croissance et limite l'accumulation de graisses dans l'organisme, par exemple, ce n'est pas par ces deux effets qu'il augmente la longévité.

D'autres hypothèses sont étayées par des résultats expérimentaux. L'une d'entre elles stipule que la restriction calorique ralentirait la division cellulaire dans de nombreux tissus. La prolifération incontrôlée des cellules étant liée au cancer, ce ralentissement expliquerait pourquoi les animaux soumis à un régime hypocalorique ont moins de cancers vers la fin de leur vie. Selon une autre hypothèse, la restriction calorique abaisserait la glycémie ; de la sorte, les protéines stables se lieraient moins au glucose et conserveraient plus longtemps leurs fonctions normales.

L'hypothèse la mieux étayée envisage les radicaux libres, des molécules très réactives qui dérivent généralement de l'oxygène et qui portent un électron non apparié. La restriction calorique serait bénéfique, parce qu'elle préserverait les mitochondries contre ces radicaux libres (les mitochondries sont de minuscules structures intracellulaires qui fournissent leur énergie aux cellules). On sait que les radicaux libres participent aux mécanismes du vieillissement, parce qu'ils captent des électrons et qu'ils activent chimiquement les molécules qu'ils rencontrent. Dès les années 1950, à la Faculté de médecine du Nebraska, Denham Harman avait conjecturé que leur apparition au cours du métabolisme normal dégrade progressivement les cellules. Dans les années 1980, les biologistes ont montré que les mitochondries étaient les principales cibles de ces radicaux.

Les radicaux libres pourraient accélérer le vieillissement en interférant avec la synthèse de l'ATP dans les mitochondries. L'ATP, ou adénosine triphosphate, est la molécule qui fournit l'énergie nécessaire aux mécanismes

cellulaires, par exemple au transport des ions à travers les membranes cellulaires, à la contraction des fibres musculaires ou encore à l'élaboration de protéines. La molécule est synthétisée à l'issue d'une série complexe de réactions, auxquelles participent divers complexes moléculaires localisés dans la membrane interne des mitochondries. Ces complexes utilisent l'oxygène pour tirer de l'énergie des éléments nutritifs et synthétiser l'ATP.

Malheureusement, la machinerie mitochondriale qui tire de l'énergie des éléments nutritifs fabrique aussi des radicaux libres ; on pense même que les mitochondries produisent la plupart des radicaux libres présents dans les cellules. L'un d'eux est le radical superoxyde O_2^- (le point représente un électron non apparié), destructeur par lui-même et susceptible d'être transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui forme facilement le radical libre hydroxyle (OH^-), extrêmement agressif.

Les radicaux libres endommagent les protéines, les lipides (les graisses) et l'ADN. Les constituants des mitochondries elles-mêmes, notamment la

machinerie de synthèse de l'ATP et l'ADN mitochondrial, qui code une partie des protéines nécessaires à cette machinerie, semblent les plus vulnérables. Ils sont particulièrement exposés parce qu'ils sont tout près du site de production des radicaux libres et qu'ils sont bombardés en permanence par des agents oxydants. En outre, l'ADN mitochondrial est dépourvu des protéines qui protègent l'ADN nucléaire contre les agents destructeurs. Les radicaux libres semblent endommager l'ADN mitochondrial plus que l'ADN nucléaire extrait du même tissu.

Ainsi les radicaux libres endommageraient les mitochondries, perturberaient la synthèse de l'ATP et favoriseraient la production de nouveaux radicaux libres ; à leur tour, ces derniers accéléreraient l'oxydation des constituants des mitochondries, inhibant encore davantage la synthèse d'ATP. Simultanément, les radicaux libres attaquaient les composants cellulaires situés à l'extérieur des mitochondries, perturbant également le fonctionnement des cellules. Les tissus et les organes perdraient leur efficacité, et l'équilibre physiologique serait menacé. L'organisme

tente de compenser les effets délétères des agents oxydants à l'aide d'enzymes antioxydantes, qui réparent les dommages causés par l'oxydation, mais ces systèmes n'ont pas une efficacité absolue, et les dommages s'accumulent au fil du temps.

Alimentation et radicaux libres

Plusieurs équipes ont étudié les relations entre le vieillissement et l'action des radicaux libres sur les mitochondries et sur divers composants cellulaires. Notamment Rajindar Sohal, William Orr et leurs collègues de l'Université méthodiste de Dallas ont observé que, chez des rongeurs, des mouches, des porcs ou des vaches, le vieillissement s'accompagne d'une production accrue de radicaux libres par les mitochondries ; simultanément la membrane mitochondriale interne (siège de la synthèse de l'ATP), ainsi que les protéines et l'ADN mitochondriaux subissent des attaques oxydatives. Chez plusieurs de ces espèces, plus la production de radicaux libres est rapide, plus la durée de vie moyenne et la durée de vie maximale diminuent.

De surcroît, la synthèse d'ATP dans le cerveau, dans le cœur et dans les muscles squelettiques, diminue avec l'âge : c'est compréhensible si l'on admet que les protéines et l'ADN mitochondriaux de ces tissus sont irrémédiablement endommagés par les radicaux libres. Chez l'homme, ces phénomènes seraient responsables des maladies dégénératives du système nerveux et du cœur, qui sont fréquentes chez les personnes âgées ; ils expliqueraient également pourquoi la masse musculaire et la force diminuent.

Les travaux de R. Sohal et de ses collègues indiquent que la restriction calorique retarderait le vieillissement en ralentissant les mécanismes oxydatifs dans les mitochondries : les concentrations en radical superoxyde et en peroxyde d'hydrogène, dans des mitochondries extraites du cerveau, du cœur et du rein de souris soumises au régime hypocalorique, sont inférieures à celles des souris alimentées normalement. De plus, la production de radicaux libres augmente moins avec l'âge dans le groupe soumis au régime que dans le groupe témoin ; les protéines et l'ADN mitochondriaux sont également moins endommagés.

RÉGIME NORMAL

- **Apport alimentaire** : 688 calories par jour
- **Poids** : 15,5 kilogrammes
- **Proportion de graisses par rapport au poids** : 25 pour cent

MARQUEURS BIOLOGIQUES

- **Tension artérielle** : 129/60 (systolique/diastolique)
- **Glycémie** : 71 (en milligrammes par décilitre de sang)
- **Insulinémie** : 93 (en micro-unités par millilitre de sang)
- **Triglycérides** : 169 (en milligrammes par décilitre de sang)

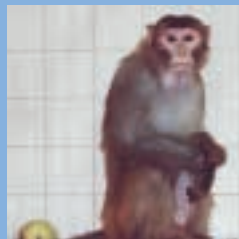


RÉGIME HYPOCALORIQUE

- **Apport alimentaire** : 477 calories par jour
- **Poids** : 10,5 kilogrammes
- **Proportion de graisses par rapport au poids** : 10 pour cent

MARQUEURS BIOLOGIQUES

- **Tension artérielle** : 121/51 (systolique/diastolique)
- **Glycémie** : 56 (en milligrammes par décilitre de sang)
- **Insulinémie** : 29 (en micro-unités par millilitre de sang)
- **Triglycérides** : 67 (en milligrammes par décilitre de sang)



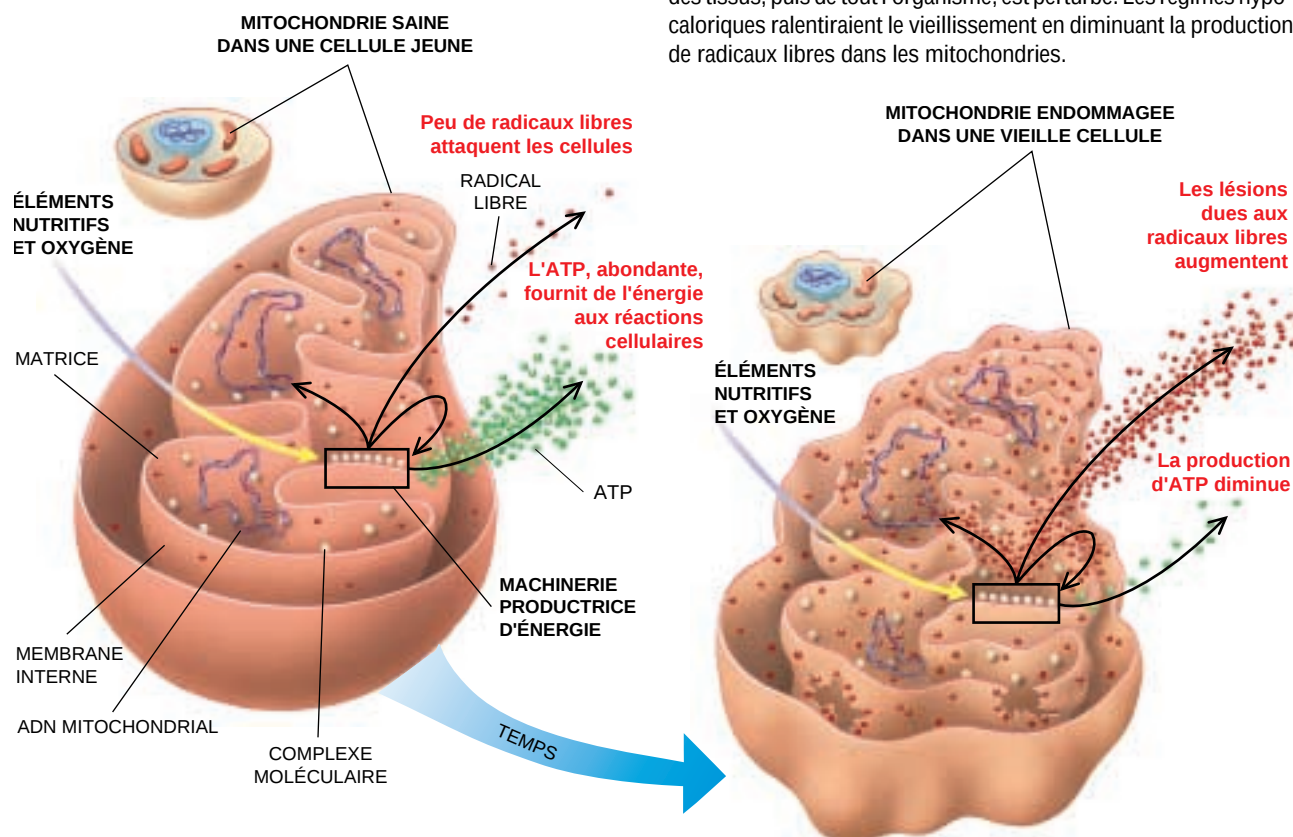
3. LES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES d'études en cours sur la restriction calorique chez le singe rhésus n'ont pas encore révélé si un régime hypocalorique prolonge la durée de la vie. Toutefois, en comparant un groupe témoin (à gauche) avec des animaux soumis depuis cinq ans à un régime drastique (à droite), on constate que certaines constantes biologiques qui augmentent habituellement avec l'âge évoluent moins vite chez les animaux mis au régime. La tension artérielle est ici légèrement inférieure chez les animaux soumis à la restriction calorique, mais la baisse a été plus marquée pendant une grande partie de la durée de l'étude.

Une théorie du vieillissement

Pourquoi vieillissons-nous? Certains physiologistes incriminent les radicaux libres (*en rouge*) produits dans les mitochondries, les centrales qui fournissent leur énergie aux cellules. Des radicaux libres se forment (*à gauche*) lorsque la machinerie produisant l'énergie dans les mitochondries (*petit cartouche noir*) utilise de l'oxygène et des substances nutritives pour synthétiser de l'ATP (l'adénosine triphosphate), la molécule (*en vert*) qui fournit l'énergie nécessaire à la plupart des activités cellulaires. Ces radicaux endommagent irré-

versiblement la machinerie elle-même et l'ADN mitochondrial, qui code une partie des éléments constitutifs. Ils peuvent également attaquer d'autres composants mitochondriaux et cellulaires.

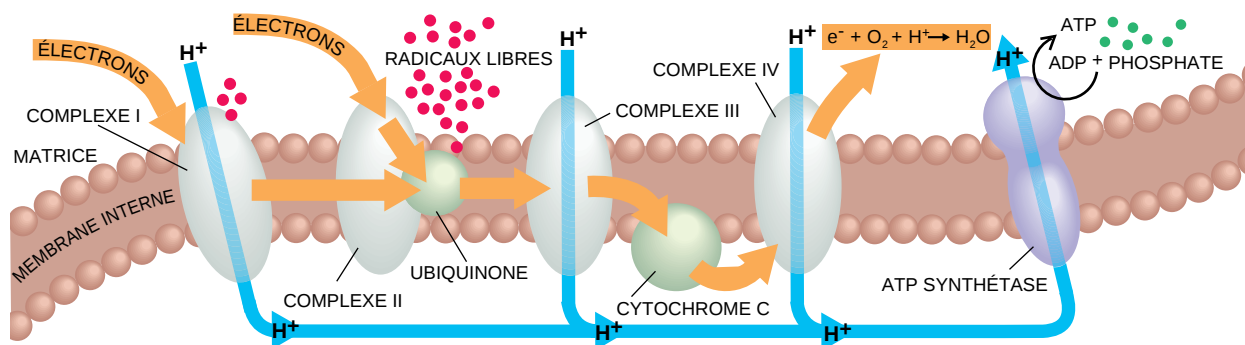
Progressivement (*à droite*), les lésions accumulées dans les mitochondries réduisent la production d'ATP et accélèrent la formation de radicaux libres et, par conséquent, la destruction des composants cellulaires. Lorsque les cellules sont endommagées et qu'elles manquent d'énergie, leur efficacité diminue. Le fonctionnement des tissus, puis de tout l'organisme, est perturbé. Les régimes hypocaloriques ralentiraient le vieillissement en diminuant la production de radicaux libres dans les mitochondries.



Production d'énergie... et de radicaux libres

La machinerie qui produit de l'énergie dans les mitochondries est une chaîne de transport d'électrons, constituée de quatre gros complexes moléculaires (*en gris*) et de deux complexes plus petits (*en vert clair*). Les complexes I et II (*à gauche*) extraient des électrons des aliments (*flèches orange*) et les transfèrent à l'ubiquinone, le principal site de production de radicaux libres. L'ubiquinone envoie des électrons vers le complexe IV, où ils interagissent

avec des atomes d'oxygène et d'hydrogène pour former de l'eau. Des protons (H^+) migrent vers un autre complexe (*flèches bleues*), celui de l'ATP synthétase (*en violet*), qui utilise l'énergie fournie par les protons pour synthétiser de l'ATP (*en vert foncé*). Des radicaux libres se forment lorsque des électrons s'échappent de la chaîne de transport et se combinent avec des atomes d'oxygène du voisinage.



Par quels mécanismes un régime hypocalorique diminue-t-il la production de radicaux libres? On l'ignore, mais on suppose que, lorsque l'apport calorique est limité, les mitochondries de toutes les cellules ou d'une partie d'entre elles consomment moins d'oxygène ou l'utilisent de façon plus efficace, limitant la production de radicaux libres par unité d'oxygène consommée.

Et l'homme?

Les médecins ne préconiseront pas de régime hypocalorique draconien tant qu'ils ne seront pas convaincus par des expériences rigoureuses menées sur des primates. Néanmoins, ils donnent déjà quelques conseils : toute restriction alimentaire serait préjudiciable aux enfants, puisqu'elle retarde la croissance chez les rongeurs. De plus, les enfants supportent moins bien le jeûne que les adultes, et ils seraient plus sensibles aux effets négatifs potentiels d'un régime hypocalorique (même si la restriction calorique n'est pas équivalente au jeûne). En revanche, un régime hypocalorique commencé vers l'âge de 20 ans devrait allonger la durée maximale de vie.

De combien devrait-on réduire l'apport calorique? Lors des premières expériences, les rats qui commençaient leur régime à l'âge adulte ne vivaient pas plus longtemps que les autres, sans doute parce qu'ils étaient mis trop rapidement au régime ou parce que ce régime était trop strict. Nous avons montré qu'une diminution progressive de l'apport calorique jusqu'à 65 pour cent de sa valeur usuelle augmentait la survie de souris âgées de un an.

Comment déterminer l'apport calorique optimal pour notre espèce? Une extrapolation des résultats obtenus sur des rongeurs est difficile, mais diverses observations indiquent que de nombreuses personnes se porteraient bien en réduisant leur poids de 10 à 15 pour cent par rapport à leur «valeur d'équilibre». La détermination du poids de référence de chaque individu est difficile et, plutôt que d'essayer de l'estimer, les personnes qui se soumettraient à un régime hypocalorique devraient (avec l'aide de leur médecin) trouver par approximations successives l'apport calorique qui abaisse leur glycémie ou leur concentration en cholestérol, ou qui modifie d'autres paramètres liés à l'état de santé.

Les recherches faites sur les animaux montrent qu'un régime hypocalorique raisonnable pour l'homme correspondrait à un apport quotidien de un gramme de protéines et d'un demi-gramme environ de lipides par kilogramme de poids corporel. On ajusterait la quantité de glucides complexes (les longues molécules formées par enchaînement de sucres simples), afin d'obtenir la quantité de calories voulue. Pour obtenir les doses nécessaires en éléments nutritifs indispensables, on devrait choisir avec soin les aliments à consommer et ajouter notamment des vitamines.

Les personnes qui suivraient des régimes hypocaloriques devraient être suivies par un médecin, car ces régimes ont des inconvénients pires que la seule sensation de faim : la perte de poids qui résulterait du régime très strict provoquerait des stérilités, en bloquant l'ovulation ; de surcroît, un état anovulatoire prolongé, accompagné d'une diminution de la production d'œstrogènes, risque d'augmenter les risques d'ostéoporose (la raréfaction du tissu osseux) et de fonte de la masse musculaire au cours de la vieillesse. Enfin, les régimes trop stricts risquent de diminuer la résistance à divers stress, par exemple aux infections. La résistance aux stress n'ayant guère été étudiée chez les rongeurs soumis à un régime hypocalorique, on en ignore les conséquences.

Il faudra peut-être encore 10 ou 20 ans pour que les biologistes sachent si la restriction calorique est aussi bénéfique pour l'homme qu'elle l'est pour le rat, pour la souris et pour divers autres animaux. D'ici là, on comprendra mieux les mécanismes du vieillissement et l'on aura peut-être trouvé des moyens de le retarder, par des régimes, par des médicaments ou par tout autre méthode qui reste à découvrir.

Richard WEINDRUCH, professeur de médecine, dirige l'Institut de recherches sur le vieillissement de Madison.

Richard WEINDRUCH et Roy L. WALFORD, *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*, Charles C. Thomas, 1988.

Free Radicals in Aging, sous la direction de Byung P. Yu, CRC Press, 1993.

Modulation of Aging Processes by Dietary Restriction, sous la direction de Byung P. Yu, CRC Press, 1994.
