

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

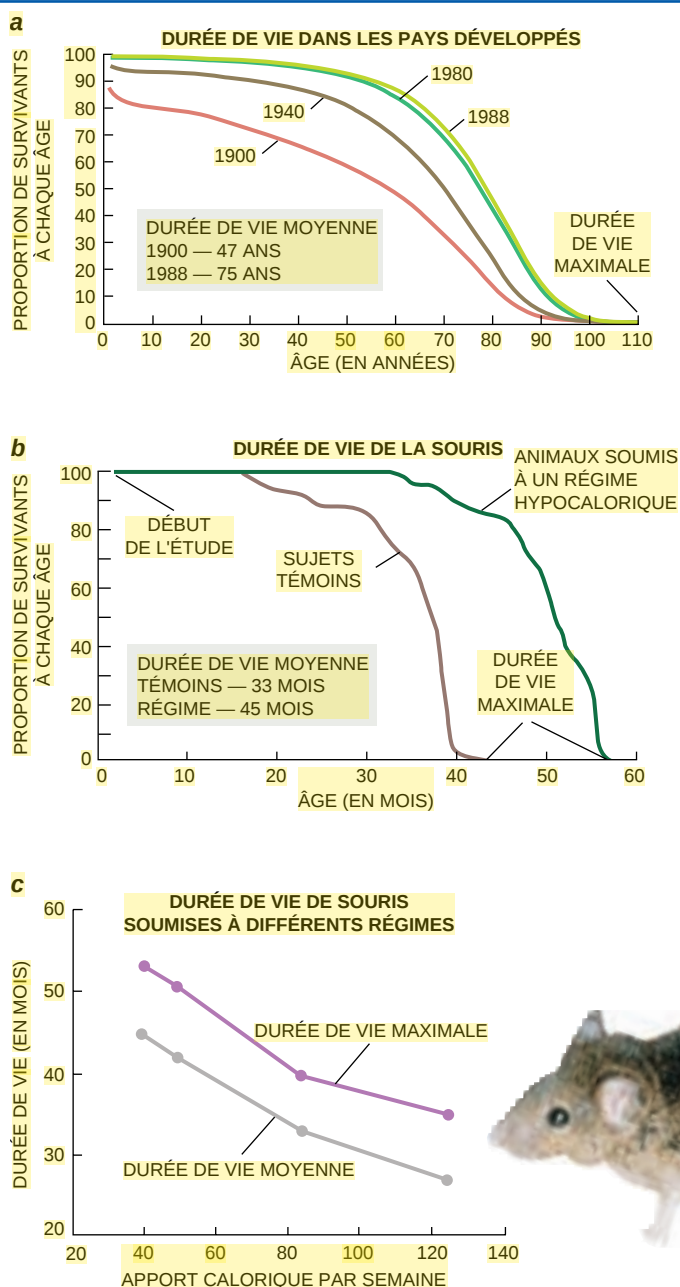
Retarde les diminutions :

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.



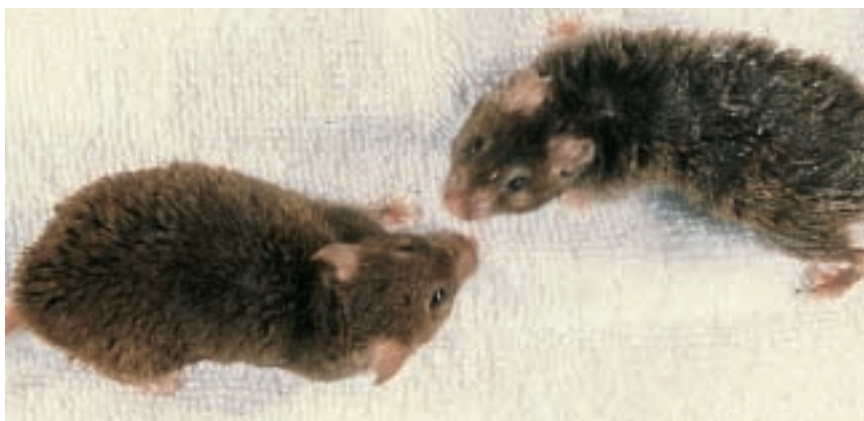
Il est trop tôt pour savoir si les régimes prolongent la vie ou la jeunesse des singes, mais on a mesuré les effets de la restriction calorique sur des biomarqueurs du vieillissement, c'est-à-dire sur des caractéristiques biologiques qui évoluent avec l'âge et qui reflètent la durée de vie en bonne santé. 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 centaines 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