

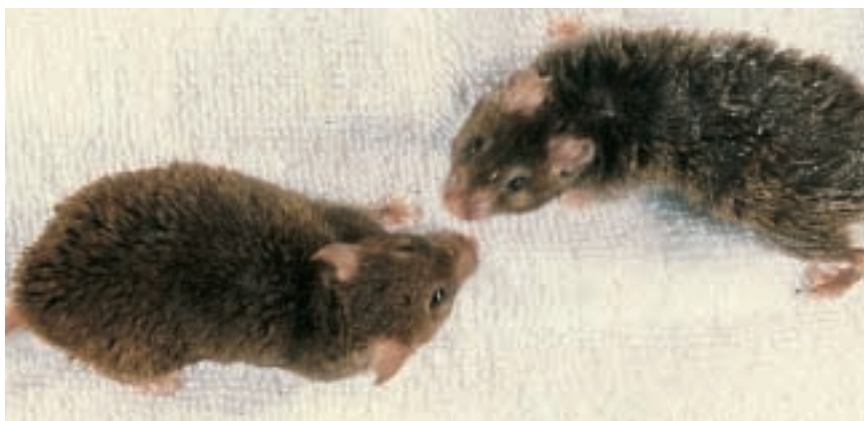
Il est trop tôt pour savoir si les régimes prolongent la vie ou la jeunesse des singes, mais on a mesuré les effets de la restriction calorique sur des biomarqueurs du vieillissement, c'est-à-dire sur des caractéristiques biologiques qui évoluent avec l'âge et qui reflètent la durée de vie en bonne santé.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

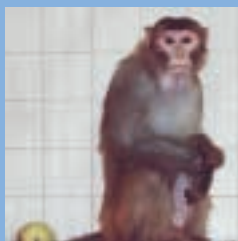


RÉGIME HYPOCALORIQUE

- **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.