

héréditaires persistent et se répandent dans une population (ils sont «sélectionnés») quand ils permettent aux individus qui les possèdent d'atteindre l'âge de la reproduction et d'avoir une descendance. Les caractères les plus avantageux permettent aux individus qui les portent d'avoir plus de descendants que les autres, de sorte que les gènes qui confèrent ce caractère se répandent dans la population au fil des générations. Inversement, les gènes qui provoquent une forte mortalité infantile se raréfient, car ceux qui les portent meurent avant de procréer. Contrairement aux gènes délétères qui agissent précocement, ceux qui sont responsables des maladies du grand âge s'accumulent dans la population,

car les porteurs de ces gènes les transmettent à leurs enfants avant que leurs effets délétères ne les empêchent de se reproduire (plus le handicap conféré par un gène est tardif, plus ce gène se répand, car les porteurs peuvent se reproduire plus longtemps). Ainsi, le vieillissement est une conséquence de la sélection naturelle.

Ce phénomène explique la répartition de deux maladies génétiques graves : la progeria et la maladie de Huntington. La progeria, due à une mutation aléatoire sur une des deux copies d'un gène de l'embryon, est une maladie grave de l'enfant. Nanisme, maigreur et dégénérescence de plusieurs organes confèrent aux enfants atteints une apparence de vieillard. Ils meurent généralement de maladie car-

diovasculaire quand ils sont âgés d'une quinzaine d'années. La maladie de Huntington, également due à une anomalie génétique, se manifeste à l'âge adulte : le système nerveux dégénère, entraînant la mort.

Pourquoi la progeria est-elle rare, tandis que la maladie de Huntington est assez fréquente? Parce que les personnes atteintes de progeria meurent avant d'avoir des enfants : la sélection naturelle élimine du patrimoine génétique la mutation responsable de la progeria, dès qu'elle survient. Au contraire, la mutation de la maladie de Huntington ne perturbe pas la reproduction, car elle ne se manifeste généralement pas avant que les personnes porteuses de l'anomalie génétique aient eu leurs enfants.



Elle se manifeste à un moment de la vie où la pression de la sélection naturelle est faible.

Dans les années 1940 et 1950, à l'Université de Londres, John Haldane et Peter Medawar (prix Nobel de médecine en 1960) furent les premiers à proposer cette explication du vieillissement. Puis, dans les années 1960 et 1970, les biologistes anglais W. Hamilton et B. Charlesworth formalisèrent l'idée.

W. Hamilton et B. Charlesworth ont notamment démontré que, chez les organismes qui ne se reproduisent pas par simple division, l'impact de la sélection naturelle sur la survie diminue à l'âge adulte et disparaît complètement en fin de vie. Comme la sélection naturelle est à l'origine de toutes les adaptations et, par conséquent, de la santé, la vigueur des organismes âgés diminue à mesure que la sélection naturelle s'affaiblit. En l'absence de sélection naturelle durant la vieillesse, la survie est à ce point menacée qu'aucun traitement ne sera peut-être capable de maintenir en vie les personnes âgées.

Depuis les années 1970, plusieurs tests expérimentaux ont confirmé les premiers modèles mathématiques : on a prolongé la période de sélection naturelle intense et observé l'état de santé des animaux. En pratique, les biologistes ont retardé l'âge du début de la reproduction en éliminant tous les œufs fécondés produits par les animaux jeunes et en ne conservant que les œufs fécondés à un âge plus avancé. Ainsi, seuls les individus assez robustes pour se reproduire tard transmettent leurs gènes à la génération suivante.

Si le vieillissement est réellement dû à une diminution de la pression de sélection naturelle après le début de la reproduction, on devrait le différer en maintenant la pression de sélection sur plusieurs générations dans une même population expérimentale. Effectivement, on l'a vérifié chez des drosophiles, où l'on a retardé le vieillissement sur plus de dix générations. Les souches de drosophiles obtenues au terme de ces expériences vivent deux à trois fois plus longtemps que la normale

et restent plus longtemps en bonne santé.

Les mouches au vieillissement retardé sont étonnamment vives. Non seulement leurs fonctions biologiques restent normales pendant plus longtemps, mais elles présentent aussi de meilleures capacités à l'âge adulte. Les jeunes et les adultes résistent mieux à des stress normalement mortels, tels que la déshydratation ou le jeûne. Elles sont plus fortes que les drosophiles non sélectionnées du même âge : elles marchent ou volent plus longtemps.

De telles expériences sont impossibles avec notre espèce : non seulement elles seraient barbares, mais, de surcroît, on n'obtiendrait de résultats que plusieurs dizaines de générations plus tard. Pour retarder le vieillissement humain, les biologistes doivent trouver d'autres méthodes, qui reproduisent les modifications physiologiques provoquées par des générations de naissances tardives.

Des indices biochimiques

La théorie de l'évolution et quelques expériences préliminaires ont montré que des centaines de voies biochimiques (des cascades d'interactions moléculaires), déterminées génétiquement, imposent la longévité. Tou-

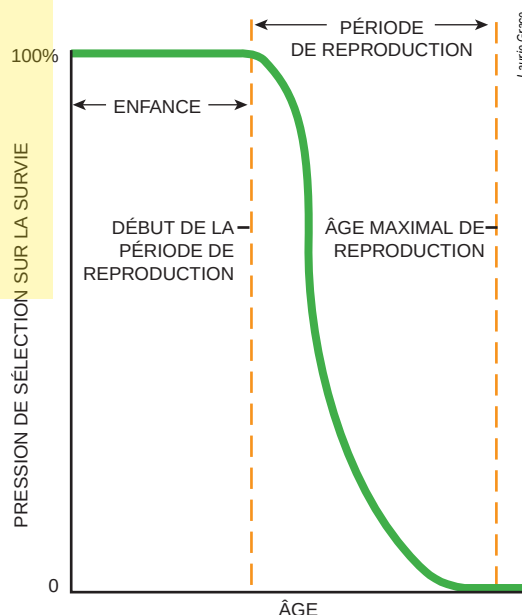
tefois, on n'a découvert que quelques gènes du vieillissement, principalement chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans* et chez la mouche *Drosophila melanogaster*. Les biologistes ignorent encore s'ils pourront appliquer à l'homme les résultats obtenus sur ces deux espèces.

Quelques études ont également été réalisées chez l'homme. En France, la Fondation IPSEN a mené la première étude épidémiologique rigoureuse consacrée aux centenaires. Elle a été réalisée en 1990 et a porté sur 800 centenaires dont l'âge a été validé. Cette enquête a identifié deux gènes qui interviendraient dans la longévité. L'un de ces gènes code une des trois formes de l'apolipoprotéine E, une protéine qui intervient dans le transport du cholestérol ; l'autre code l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui intervient dans la régulation de la pression artérielle. Des allèles particuliers de ces gènes, encore nommés variants, sont plus fréquents chez les centenaires que dans la moyenne de la population adulte.

Toutefois, ces découvertes ne conduisent à aucun traitement anti-vieillesse. On ignore comment les allèles plus fréquents chez les centenaires luttent contre le vieillissement. De surcroît, même si ces allèles, ou ceux que l'on a découverts chez

le ver et la drosophile, étaient bien liés à une meilleure santé chez l'homme âgé, cette découverte ne serait qu'une toute première étape vers le report de la sénescence. Le vieillissement repose sur de multiples facteurs, de sorte que, pour le retarder, on devra certainement agir sur de nombreuses voies biochimiques.

Pour découvrir les allèles qui participent au vieillissement chez l'homme, on pourrait comparer le patrimoine génétique d'animaux dont la durée de vie est dans la norme et celui d'animaux qui vivent très longtemps. L'approche expérimentale qui nous a permis de tester l'influence de la pression de sélection sur le vieillissement est applicable à la recherche des gènes qui déterminent la durée de vie. Ainsi, les drosophiles dont la longévité est prolongée grâce à une reproduction retardée possèdent un mélange



2. L'ÉVOLUTION explique le vieillissement. Les calculs montrent que l'impact de la pression de sélection naturelle sur la survie des organismes à reproduction sexuée diminue notablement après l'âge de reproduction. Le vieillissement se manifeste, car les gènes qui ont des effets délétères au cours de la vieillesse sont peu (ou pas) soumis à la sélection naturelle, de sorte qu'ils persistent dans le patrimoine génétique.