

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-

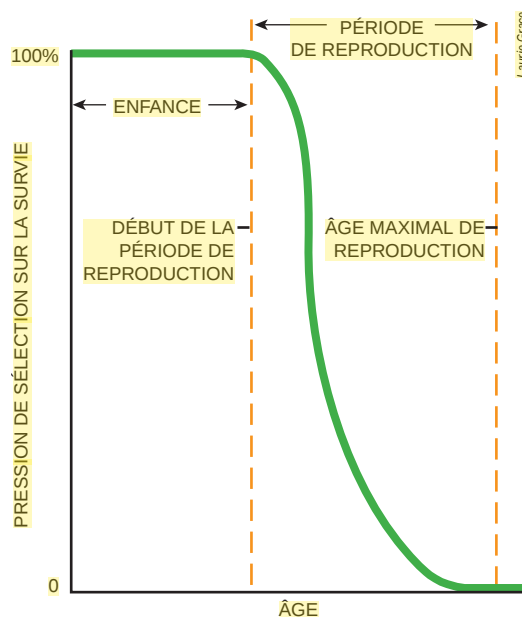
tefois, on n'a découvert que quelques gènes du vieillissement, principalement chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans* et chez la mouche *Drosophila melanogaster*. Les biologistes ignorent encore s'ils pourront appliquer à l'homme les résultats obtenus sur ces deux espèces.

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.



3. LA RÉPARTITION DIFFÉRENTE de deux maladies génétiques s'explique par la sélection naturelle. La personne de gauche est atteinte de progeria, une maladie qui provoque une dégénérescence corporelle pendant l'enfance : elle paraît très âgée, mais ce n'est qu'un enfant. À droite, cet homme est atteint de la maladie de Huntington, une maladie neurodégénérative qui survient généralement vers la cinquantaine. La progeria est rare, car la sélection

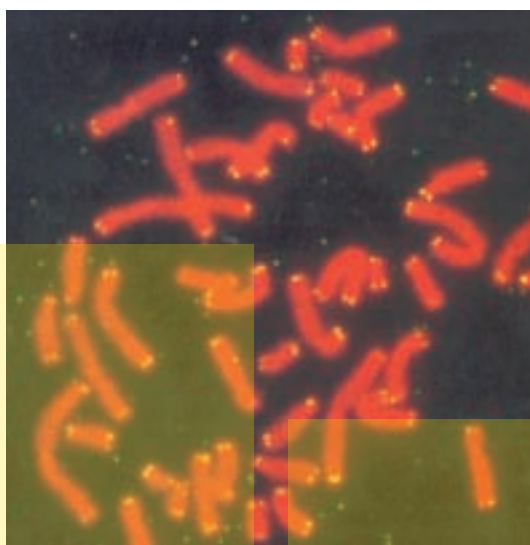
naturelle, forte pendant l'enfance, élimine les gènes responsables de la maladie : les enfants atteints de progeria ne se reproduisent pas et ne transmettent donc pas le gène aux générations ultérieures. La maladie de Huntington est plus fréquente, car la sélection naturelle a peu d'effet sur elle. Lorsque les premiers symptômes surviennent, les malades ont déjà transmis leurs gènes délétères à la moitié de leurs enfants.

Pas de solution simple

Homo sapiens vit déjà plus longtemps que bien des espèces (les arbres exceptés). Pourtant, nombre d'entre nous souhaiteraient vivre encore plus longtemps, surtout si nous étions assurés d'être en bonne santé. Ce désir, qui aveugle parfois, fait l'affaire des charlatans.

Plusieurs traitements possibles ont été récemment évoqués : l'activité physique, les régimes alimentaires, l'administration de substances telles que l'hormone de croissance, la télomérase (une enzyme) ou les anti-oxydants. L'activité physique améliore le fonctionnement de l'organisme, à condition qu'elle soit pratiquée régulièrement, mais personne n'a démontré qu'elle augmente la longévité. De surcroît, ses effets bénéfiques ne persistent pas après l'arrêt de cette activité. La restriction alimentaire est efficace chez les rongeurs, mais son effet chez l'homme n'est pas connu, et elle ne serait guère applicable. Par ailleurs, toute modification arbitraire des concentrations hormonales serait délétère.

Les médias ont récemment prétendu que la télomérase pourrait retarder la sénescence des cellules humaines *in vitro*. Cette enzyme agit sur les télomères, les extrémités des chromosomes. Les télomères raccourcissent un peu à chaque division cellulaire, et, quand ils sont devenus trop courts, les cellules cessent de se



Les télomères, présents à chaque extrémité des chromosomes, ont été marqués par une substance fluorescente (en jaune).

diviser. Selon certains biologistes, des substances qui préservent les télomères devraient permettre aux cellules de continuer à se reproduire et de rester éternellement saines ; une telle action cellulaire aurait des répercussions sur l'organisme entier et en retarderait le vieillissement. Toutefois, personne n'a encore réussi à prolonger la vie d'un organisme en agissant sur les télomères de ses cellules. De plus, tout ce qui contribue à immortaliser les cellules augmente les risques de cancer.

D'après les recherches faites sur les drosophiles ou sur d'autres organismes, les radicaux libres (des molécules très réactives) semblent intervenir dans les mécanismes du vieillissement. Ainsi, les drosophiles dotées d'un variant génétique qui produit une forme particulièrement active de l'enzyme

superoxyde dismutase – une enzyme qui élimine les radicaux libres destructeurs – vivent plus longtemps que la moyenne. Si les réactions d'oxydation participent au vieillissement humain, on pourrait retarder la sénescence en bloquant la production de radicaux libres ou en les éliminant. Malgré ce que l'on entend parfois, personne ne sait encore retarder le vieillissement en toute sécurité chez l'homme, et aucune étude n'a même évalué les bénéfices que l'on pourrait attendre de telles tentatives.