

De la mouche à l'homme

Les expériences de Michael Rose sur les drosophiles sont fascinantes. Après avoir sélectionné sur plusieurs générations des mouches conçues tardivement, il obtient des insectes dont la longévité est accrue. Les durées de vie des drosophiles sélectionnées atteignent 120 jours (même si certaines meurent bien avant, voire à la naissance), tandis que chez les mouches non sélectionnées, la durée de vie ne dépasse pas 60 jours. Plus de la moitié des insectes mâles sélectionnés ont des durées de vie supérieures à la durée de vie maximale des mâles non sélectionnés. Ainsi, la sélection des mouches conçues tardivement a changé l'espérance de vie du groupe, mais aussi l'intervalle des valeurs prises par les durées de vie des individus.

Comment distingue-t-on cet intervalle et l'espérance de vie du groupe ? L'intervalle des valeurs prises par les durées de vie des individus, concept de biologiste, correspond à l'ensemble des durées de vie possibles pour une espèce : pour les drosophiles normales, par exemple, quelques unes meurent à la naissance, quelques-unes à un jour, etc. ; la plupart meurt vers 40 jours et les plus âgées (peu nombreuses) atteignent 60 jours. Au contraire, l'espérance de vie, concept de démographe, est un chiffre prévisionnel, une estimation de la durée de vie moyenne à la naissance, ou du nombre d'années qui restent à vivre à un âge donné. La distinction entre ces deux concepts est essentielle si l'on veut appliquer à l'homme les conclusions d'expériences faites sur les animaux.

Si, pour les animaux, on peut assimiler la longévité à l'un et l'autre de ces concepts, il n'en va pas de même pour l'espèce humaine, car, en améliorant sans cesse son environnement, l'homme a augmenté la durée de vie effective moyenne de son espèce. A-t-il pour autant augmenté le potentiel biologique de survie de chacun ? La question reste ouverte. Chez l'homme, l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance comme celle de l'espérance de vie des personnes âgées a été considérable au cours du XX^e siècle : depuis 1900, l'espérance de vie à 65 ans a augmenté relativement plus que l'espérance de vie à la naissance, dans les pays industrialisés. Cependant, on ignore de combien l'intervalle des valeurs prises par les durées de vie des individus a augmenté.

Selon Buffon, en tout temps et en tout lieu, l'homme en bonne santé a vécu 90, voire 100 ans. Pourtant deux faits remettent en cause cette assertion : l'âge réel des prétendus centenaires vivant avant 1800 a été mis en doute et, au contraire, on constate, aujourd'hui, une augmentation avérée de leur nombre. Toutefois, cette augmentation ne prouve pas que l'homme a modifié son potentiel biologique de longévité.

En fait, deux questions fondamentales restent ouvertes : existe-t-il une limite intrinsèque à la durée de la vie de l'homme ? Cette limite évolue-t-elle au cours du temps ? Notre potentiel de longévité est peut-être bien supérieur à celui qu'a imaginé Buffon, ce qui signifie que notre espérance de vie atteindra des valeurs inattendues,

sans que nous soyons biologiquement différents. Aujourd'hui, le gain d'espérance de vie se fait surtout en fin de vie.

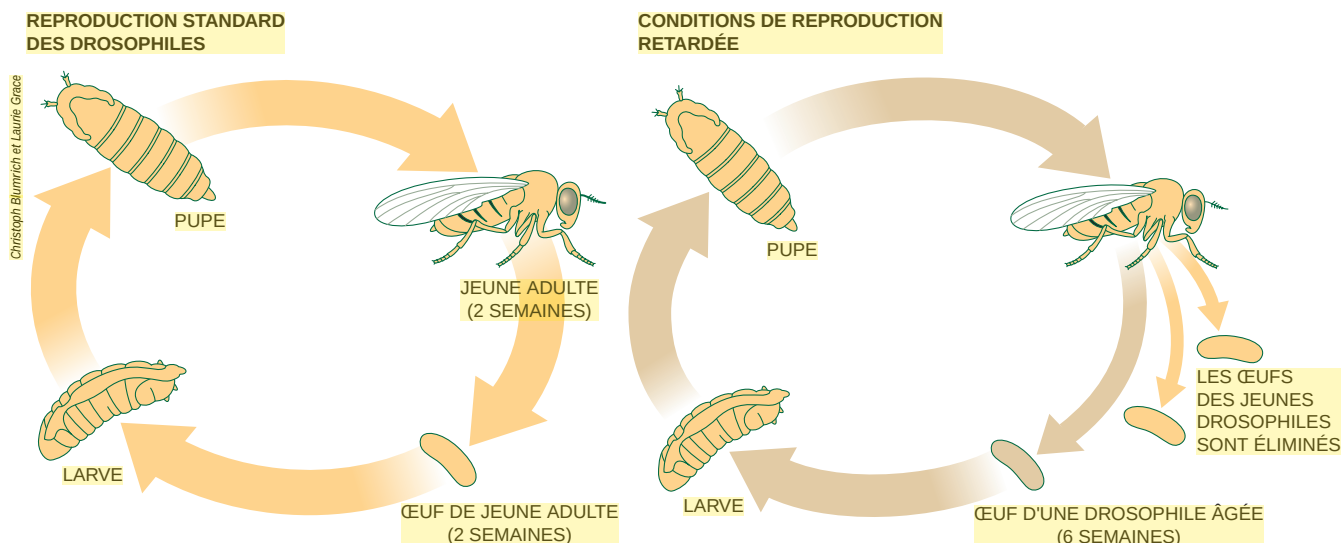
Le taux de vieillissement est une autre façon d'estimer l'évolution de la longévité ; il est souvent défini par les biologistes, d'après la loi de Gompertz, comme le temps qu'il faut à un taux de mortalité pour doubler avec l'augmentation de l'âge après la maturité (après 30 ans chez l'homme). Ce taux de vieillissement varie selon les espèces. Cette conception relative de la vitesse de vieillissement, néglige les valeurs absolues du taux de mortalité qui intéressent davantage les démographes. Ainsi, avec un doublement tous les huit ans chez l'homme, la situation sera très différente si, à l'âge de 30 ans, le taux de mortalité est égal à 2,5 pour cent par an (comme c'était le cas avant la transition démographique, au milieu du XVIII^e siècle) ou à 0,5 pour cent par an (comme c'est le cas aujourd'hui) : dans le premier cas, le taux est de 2,5 pour cent à 30 ans, de 5 pour cent à 38 ans, de 10 pour cent à 46 ans, etc. À 62 ans, après quatre doublements, la mortalité sera de 40 pour cent dans le premier cas et de 8 pour cent seulement, dans le deuxième (cas actuel).

Dans le premier cas, celui des situations démographiques anciennes, quelle que soit la taille de la population, quasiment tous les individus mouraient avant 80 ans. Dans le deuxième cas, les personnes qui vivent plus de 80 ans sont nombreuses et une partie d'entre elles devient centenaire. Et pourtant le taux de vieillissement, exprimé par le temps de doublement de la mortalité, est resté le même !

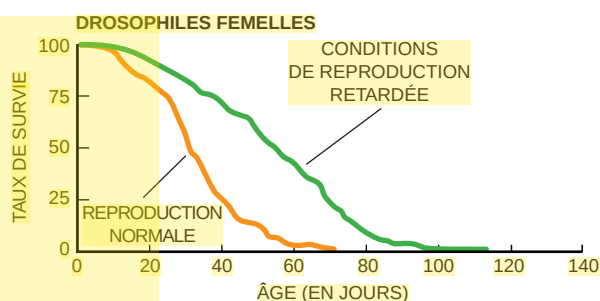
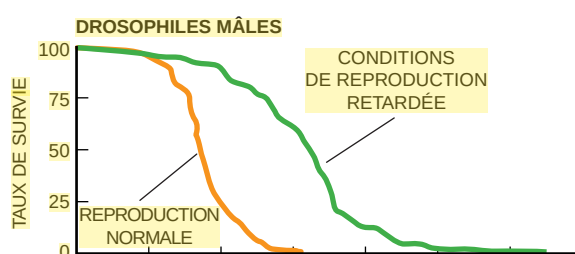
Aujourd'hui, un réseau international de recherche, dénommé ARLES, en l'honneur de Jeanne Calment, décédée à 122 ans, en 1997, regroupe démographes, biologistes et gérontologues, qui étudient la longévité humaine en combinant les approches des trois disciplines. La Fondation IPSEN et l'Université de Montpellier font partie de ce réseau.

Les calculs d'espérance de vie en bonne santé fonctionnelle, c'est-à-dire sans incapacité, régulièrement effectués dans les pays à faible mortalité, montrent que l'espérance de vie sans incapacité grave augmente autant – si ce n'est plus – que l'espérance de vie totale. Là encore, le rôle de l'environnement est important : l'hygiène, la sécurité alimentaire, la qualité de l'eau de boisson, la diminution des travaux pénibles, ainsi que les progrès de la médecine – notamment dans l'anesthésie-réanimation des personnes âgées – et de la médecine préventive ont amélioré la qualité de vie des personnes âgées. L'étude des centenaires français a montré qu'une bonne partie d'entre eux ont encore des capacités fonctionnelles correctes : chez l'homme, âge et handicap sont de moins en moins liés.

Jean-Marie ROBINE, Équipe Démographie et santé, INSERM UNV40520, Montpellier – Michel ALLARD Fondation IPSEN, Paris



4. DES EXPÉRIENCES SUR LA DROSOPHILE confirment que le vieillissement est dû à l'affaiblissement de la pression de la sélection naturelle, à l'âge adulte. Le groupe témoin (à gauche) s'est reproduit dès la maturité sexuelle, de sorte que la période de sélection naturelle intense a été courte. Simultanément, la reproduction a été retardée au sein d'un autre groupe (à droite), ce qui a prolongé la période de la sélection naturelle. Après plusieurs générations, cette manipulation a retardé le vieillissement chez les individus du second groupe et prolongé leur durée de la vie (voir les graphes).



d'allèles différent de celui des drosophiles ordinaires. Ces allèles n'ont pas été sélectionnés à l'avance, ni transmis aux mouches qui vivent longtemps ; mais, en réaction à une reproduction tardive, des organismes dont la longévité est supérieure à la normale ont été sélectionnés.

L'identification des allèles propres aux animaux qui vivent très longtemps sera la base de nouvelles expériences : on cherchera des traitements qui imiteront ou renforceront les effets des allèles avantageux, et inhiberont les effets des allèles délétères. De tels traitements seront bien sûr testés sur l'animal avant de l'être sur l'homme.

Technique et rythme des progrès

Les études de la sénescence, même avec des animaux, seront difficiles. On devra d'abord identifier les centaines, voire les milliers d'allèles les plus fréquents chez les individus qui vivent longtemps, puis on devra chercher les fonctions biologiques des protéines codées par ces allèles. Les techniques nécessaires à la réalisation de ces études sont du domaine de la «génomique fonctionnelle», qui se développe aujourd'hui. Si les progrès sont suffisamment rapides, la médecine retardera le vieillissement, à partir de

2050 environ. Que se passera-t-il lorsque la biologie et la médecine auront réussi à retarder le vieillissement humain ? Nous aspirerons à le retarder encore. Cet objectif est tout en nuances, et l'on ne saura pas à quel moment il est atteint. La durée de la vie augmentera, et les capacités des personnes âgées s'amélioreront progressivement. À mon avis, la vieillesse sera repoussée sans limites si l'on réussit à activer les gènes anti-âge chez les jeunes ou à préparer des cocktails de médicaments agissant comme une thérapie génique.

L'entreprise où nous sommes engagés pose des questions politiques et éthiques. Comment fonctionnera la Sécurité sociale ? À quel âge devra-t-on fixer l'âge de la retraite ? Comment devra-t-on modifier les systèmes d'héritage ? La Terre sera-t-elle menacée de surpopulation ? Est-il moral que les personnes âgées se cramponnent à la vie ? Aujourd'hui, retarder le vieillissement humain ne représente en aucune façon une menace. Toutefois, d'ici 2050, les enjeux politiques et sociaux devront être précisés.

Michael ROSE est professeur de biologie de l'évolution à l'Université d'Irvine.

Michael R. ROSE, *Evolutionary Biology of Aging*, Oxford University Press, 1991. 100 tableaux pour 100 ans, Fondation IPSEN, Paris, 1991.

M. R. ROSE et Theodore J. NUSBAUM, *Prospects for Postponing Human Aging*, in *FASEB Journal*, vol. 8, n° 12, pp. 925-928, septembre 1994.

Michael R. ROSE et Laurence D. MUELLER, *Evolution of Human Lifespan : Past, Future and Present*, in *American Journal of Human Biology*, vol. 10, n° 4, pp. 409-420, 1998.

J.M. ROBINE et M. ALLARD, *The Oldest Human*, in *Science* n° 279, pp. 1834-1835, 1998.

J.M. ROBINE, I. ROMIEU et E. CAMBOIS, *Health Expectancy Indicators*, in *Bulletin of the World Health Organization* 77(2), pp. 181-185, 1999.