

La vie, la mort, ... nous touchons là aux problèmes fondamentaux de la biologie. Chaque espèce porte en elle l'information de sa propre mort... Mais quelle est la nature du message? C'est à cette question que tentent de répondre les deux hypothèses, bien plus complémentaires que contradictoires, que nous présentons ici. Pour le professeur Jean Hamburger, des gènes spécialisés pourraient coder pour des médiateurs chimiques du vieillissement. Le docteur Axel Kahn souligne, quant à lui, les liens entre l'aptitude d'une cellule à se différencier... et sa capacité à mourir, faisant du vieillissement la forme terminale de la différenciation. Les deux auteurs débouchent sur la notion « d'horloge biologique », maîtresse de notre longévité, horloge sur la nature de laquelle rien de décisif n'est connu. De futures hypothèses et débats en perspective...

Existe-t-il un système tueur endogène assurant la mort dite naturelle?

La longévité des espèces vivantes est à la fois constante dans une espèce donnée et très différente d'une espèce à l'autre (ou même d'une lignée génétique à l'autre au sein d'une même espèce). La durée normale de vie, sauf accident, est de 24 à 48 heures chez l'éphémère, 3 semaines chez l'abeille ouvrière, 4 ans chez le rat, 13 ans chez le lapin, 30 ans chez la vache, 50 ans chez l'orang-outang, 90 ou 100 ans chez l'homme, plusieurs siècles chez certaines tortues. Et l'écart-type de la longévité est relativement faible dans une espèce donnée, selon la plupart des statistiques [1, 2]. La longévité est donc génétiquement programmée. Cette donnée est encore confirmée par de multiples corrélations entre divers marqueurs génétiques et la durée de vie, par exemple chez la souris [3]. Il n'existe aucune preuve démontrant que la durée de vie *in vitro* de cultures cellulaires soit notablement différente d'une espèce à l'autre. Or cette propension à la mort cellulaire devrait varier dans la proportion de 1 à 50 000 pour expliquer les différences extrêmes de longévité dans l'ensemble des espèces. Il est, par conséquent, difficile d'admettre que le vieillissement et la mort soient entièrement expliqués par la ten-

dance spontanée des tissus de chaque espèce à l'« usure ».

Et pourtant l'orientation principale des recherches actuelles sur le vieillissement et la mort naturelle porte sur les altérations cellulaires et organiques progressives en fonction de l'âge. La moisson de ces recherches est certes considérable. Comparant diverses espèces, on a pu établir une corrélation entre la longévité et diverses constantes chimiques, telles que le taux tissulaire d'agents protecteurs anti-oxydants comme la superoxyde-dismutase [4] ou les caroténoïdes [5]. D'importantes anomalies de l'ADN et de l'ARN cellulaires [6], ainsi que des modifications chromosomiques [7] ont été constatées au cours du vieillissement. De même, de nombreux « marqueurs » du vieillissement ont été décrits, définis par des altérations du collagène, de l'immunité, des glandes endocrines, des adipocytes, du muscle cardiaque, du métabolisme du glucose, etc. Mais on peut se demander si l'on tient dans ces constatations le secret de la cause première du vieillissement et de la mort. Ne traduisent-elles pas plutôt de simples chaînons d'un processus dont la cause première, qui assure un décès naturel à un moment caractéristique de l'espèce, nous échappe encore?

RÉFÉRENCES

1. Flower SS. Contribution to our knowledge of the duration of life in vertebrate animals. *Proc Zool Soc London* 1925; 247-89. 9 11-79. 1365-422. 1931; 145-234.
2. Bowden DM. *Aging in human primates*. New York: Van Nostrand-Reinhold, 1979: 1-13.
3. Ingran DK, Reynolds MA. The relationship of genotype, sex, body weight, and growth parameters to lifespan in inbred and hybrid mice. *Mech Ageing Dev* 1982; 20: 253-66.
4. Tolmasof JM, Ona T, Cutler RG. Superoxide dismutase: correlation with life-span and specific metabolic rate in primate species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2777-81.
5. Cutler RG. Carotenoids and retinol: their possible role in determining longevity of primate species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7627-31.
6. Treton JA, Courtois Y. Correlation between DNA excision repair and mammalian lifespan in lens epithelial cells. *Cell Biol Int Rep* 1982; 6: 253-60.
7. Schneider EL. *Cytogenetics of aging*. New York: Plenum, 1978: 27-52.
8. Gould AB, Clark AM. Behavior of life-shortening genes in genetic mosaics of *Drosophila melanogaster*. *Mech Ageing Dev* 1983; 23: 1-10.
9. Albright JF, Makinodan T, Deitchman JW. Presence of life-shortening factors in spleen of aged mice of long lifespan and extension of life expectancy by splenectomy. *Exp Gerontol* 1969; 4: 267-76.
10. Denckla WD. Role of the pituitary and thyroid glands in the decline of minimal O₂ consumption with age. *J Clin Invest* 1974; 53: 572-81.
11. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965; 37: 614-36.
12. Kahn A, Meienhofer MC, Guillozo, A., et al. Modifications of phosphoproteins and protein kinases occurring with in vitro aging of human cultured cells. *Gerontology* 1982; 28: 360-70.

L'hypothèse que je vais formuler est basée sur un raisonnement par analogie, ce qui est toujours aventureux. Elle est fondée sur le fait que tous les événements qui surviennent au cours de l'existence, développement prénatal, naissance, croissance, puberté, apparition des règles chez la femme, vie génitale, réactions immunologiques et bien d'autres, apparaissent de plus en plus clairement aujourd'hui comme régis par des facteurs chimiques endogènes, *activement* responsables. Rien n'est laissé au hasard. Chaque année on découvre, isole et définit chimiquement pareilles substances, hormones, lymphokines, monokines et autres médiateurs, que forment des groupes cellulaires eux aussi spécialisés et qui commandent spécifiquement à chacune des étapes de la vie.

La mort est à l'évidence une de ces étapes, plus obligatoire qu'aucune autre pour un système biologique qui exige le renouvellement constant des individus dans une espèce donnée. Tout le système risquerait de s'effondrer si la survenue de la mort individuelle était laissée au hasard de modifications cellulaires progressives exprimant une « usure » passive et variable des tissus. Pourquoi ne pas imaginer qu'à l'instar de tous les autres événements de notre vie, existent en nous des facteurs chargés *activement* de déclencher ce que nous nommons la mort naturelle et ses préliminaires, c'est-à-dire le vieillissement?

Quelques très rares données expérimentales pourraient être retenues à l'appui de cette hypothèse. Gould et Clark pensent avoir démontré, chez la drosophile, l'existence de « gènes létaux », responsables d'une diminution de la durée de vie [8]. Des facteurs raccourcissant la durée de vie ont été décrits dans la rate de la souris, chez qui la splénectomie retarderait la date moyenne de la mort [9]. On a également évoqué le rôle létaux possible d'un facteur d'origine hypophysaire dans le vieillissement et la mort [10], mais l'existence de cette « hormone » du vieillissement n'a pas encore été confirmée. L'hypothèse que nous présentons n'a donc encore aucun commencement de preuve.

Mais si cette hypothèse a une

chance, fut-elle très faible, d'être confirmée, si sont découverts un jour des médiateurs de notre mort dite naturelle, il n'est pas difficile d'apercevoir les conséquences bouleversantes qui en découleraient. Dès qu'un nouveau médiateur de la vie associative de nos cellules est découvert, la possibilité est ouverte de trouver des antagonistes capables d'en annuler l'effet. La science-fiction n'a pas encore osé imaginer une situation aussi scabreuse que celle que rencontreraient les hommes s'ils pouvaient inhiber des hormones tueuses, chargées d'assurer à une date biologiquement convenable notre vieillissement et notre mort.

Jean Hamburger

Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.