

LES MÉCANISMES DE LA SÉNESCENCE *)

I. — DÉFINITION DE LA SÉNESCENCE.

« Si nous gardions, notre vie durant, la résistance aux traumatismes et aux infections que nous avons à l'âge de 10 ans, la moitié d'entre nous pourrait espérer vivre 700 ans », voilà comment Comfort (1964) illustre d'une image saisissante l'observation banale que l'espérance de survie d'un homme dépend de son âge : il y a peu d'hommes qui meurent entre 15 et 25 ans, mais il y en a beaucoup qui meurent entre 65 et 75 ans.

C'est précisément cette diminution de l'espérance de survie en fonction de l'âge qui est la meilleure définition de la sénescence. Il faut observer tout de suite pourtant que cette définition est essentiellement de nature statistique. C'est dire qu'elle s'applique à l'échelle des populations, mais non à l'échelle des individus. Il est impossible d'évaluer la puissance de survie d'un individu sans le tuer. Mais il est possible d'observer une population d'individus de même âge, et de compter le pourcentage d'individus qui meurent durant un intervalle de temps déterminé. On mesure ainsi le taux de mortalité. Le taux de mortalité augmente avec l'âge, habituellement d'une façon exponentielle ; cette augmentation est l'expression actuarielle du vieillissement de cette population.

Il faut ici ouvrir une parenthèse, pour dissiper une confusion très fréquente. Il existe des populations d'animaux, — les hydres d'eau douce en sont l'exemple classique, — qui ne vieillissent pas. Mais cela ne signifie absolument pas que ces animaux soient « potentiellement » immortels, comme on l'a souvent conclu abusivement. Ces animaux ont une probabilité de survie qui reste indépendante de leur âge. Durant un intervalle de temps déterminé, le pourcentage de ces animaux qui

*) Leçon donnée le 25 juin 1964 en vue d'obtenir l'Agrégation de l'Enseignement Supérieur.

meurent reste fixe, c'est le seul avantage que possèdent les populations qui ne vieillissent pas sur les populations qui vieillissent. Mais il est inévitable que tous les animaux d'une population qui ne vieillit pas, finissent par mourir. Aucun animal n'est immortel, même « potentiellement ».

Cette définition statistique de la sénescence implique que les facteurs qui causent la mort agissent fortuitement durant toute la vie, sans être spécialement lié à l'âge. Ainsi la mortalité accrue des hommes jeunes durant une guerre n'est pas un indice de sénescence. Les nourrissons souffrent d'une mortalité beaucoup plus élevée que celle qui sévit chez les enfants plus âgés : il ne peut pas être question de parler de sénescence dans ce cas. En toute rigueur logique, il faudrait corriger les courbes de mortalité en éliminant les effets des causes de mortalité distribuées selon l'âge. Mais par ailleurs certaines causes de mortalité, comme le cancer, ont une fréquence d'incidence qui est parallèle à celle de la mortalité générale, et on ne peut corriger les courbes de survie de la population pour en tenir compte. Il est donc difficile d'appliquer la méthode d'une façon entièrement logique. On voit que l'interprétation d'une table de survie d'une population peut être délicate, et nécessite la connaissance des facteurs de mortalité et de leur distribution avec l'âge.

II. — LES MANIFESTATIONS DE LA SÉNESCENCE.

Les changements qu'apporte la sénescence sont nombreux et variés. Si nous nous limitons à ceux qui apparaissent chez l'homme, on peut les classer en trois grands groupes : involution morphologique, décrépitude physiologique et dérèglement homéostatique.

L'*involution morphologique* est sans doute le changement le plus apparent et peut se résumer en trois points : le nombre des cellules diminue, ce qui provoque une atrophie de presque tous les organes : cerveau, reins, foie, glandes endocrines et muscles. Le cœur cependant s'élargit, surtout à cause d'une infiltration graisseuse. En second lieu, le tissu conjonctif prolifère, et les fibres de collagène inertes remplacent les cellules vivantes. Enfin, des pigments s'accumulent dans le cœur, les

cellules nerveuses et les reins, tandis que les parois artérielles se chargent de calcium.

La *décrépitude physiologique* se marque par une baisse de toutes les fonctions physiologiques qui suit inévitablement l'atrophie des organes. Les fonctions reproductrices disparaissent totalement chez la femme ménopausée, mais peuvent persister longtemps chez l'homme. Chez beaucoup d'animaux la diminution de l'activité sexuelle précède ou accompagne régulièrement la sénescence, d'une manière si fidèle que le déclin des fonctions reproductrices est un signe de vieillissement d'une valeur aussi sûre que l'estimation offerte par les tables de survie. La capacité d'air des poumons, la vitesse de la ventilation pulmonaire, le débit cardiaque, les fonctions d'épuration rénale, le taux de plusieurs hormones dans le sang et les urines, la quantité de suc digestif sécrété par l'estomac et l'intestin, la force musculaire, l'acuité de l'ouïe et de la vue, l'accommodation de l'œil, toutes ces fonctions physiologiques et d'autres encore diminuent à peu près proportionnellement avec l'âge. Il semble bien que cette *décrépitude physiologique* soit en bonne partie expliquée par la réduction du nombre des cellules, laquelle explique aussi la diminution du métabolisme de base et la chute de la concentration tissulaire en potassium.

En troisième lieu, la sénilité affecte les *mécanismes d'adaptation* de l'organisme. La composition du sang et des humeurs reste remarquablement constante, mais le maintien de cette constance est d'autant plus difficile que l'individu est plus âgé. Le sucre sanguin en excès est éliminé très lentement, l'absorption de bicarbonate provoque une perturbation de l'acidité sanguine beaucoup plus grave chez le vieillard que chez l'homme jeune. Le maintien de la température corporelle se fait mal, et la température du vieillard exposé au froid diminue. L'injection d'ACTH provoque une sécrétion de corticostéroïdes plus faible chez l'homme de 70 ans que chez l'homme plus jeune. L'adaptation à l'effort devient déficiente avec l'âge, les modifications cardiaques et respiratoires à un exercice modéré sont exagérées chez les vieillards. En outre, la répartition des enzymes dans les cellules peut changer de manière très variable avec l'âge : certains enzymes aug-

mentent, d'autres diminuent. La concentration intracellulaire des coenzymes peut aussi changer. Il semble que les mécanismes cellulaires qui contrôlent la répartition des enzymes soient affectés par l'âge. C'est là un trouble qui ne peut être expliqué par une simple diminution du nombre des cellules ou de l'intensité de leur métabolisme. Bref, les mécanismes d'homéostasie se dérèglent avec l'âge et réagissent moins vite en général à des perturbations, ce qui explique sans doute pourquoi l'organisme sénile ne parvient plus à contrôler les infections, les agressions et les intoxications aussi efficacement que ne le fait un adulte jeune (Bourlière, 1963).

III. — LES MÉCANISMES DE LA SÉNESCENCE.

Devant ce tableau de la déchéance sénile, on se pose cette question : Comment est-elle survenue ?

On a proposé un très grand nombre de mécanismes possibles de la sénescence et nous ne pourrions les discuter tous. La difficulté devant laquelle on se trouve est de distinguer ce qui est un effet de la sénescence et ce qui en est la cause. Presque toutes les modifications séniles que nous venons de décrire brièvement ont été invoquées pour expliquer la sénescence.

Un premier groupe d'hypothèses invoque l'intervention prépondérante d'un système particulier, vasculaire, nerveux ou hormonal. Le type le plus populaire de ces mécanismes est celui qui attribue la sénescence à une détérioration de l'homéostasie endocrine. Il existe certainement des troubles hormonaux durant la sénescence. Le plus patent de ces troubles est le déclin du système génital avec l'âge. Mais toute hypothèse génitale de la sénescence se heurte au fait connu depuis la plus haute antiquité que la longévité des eunuques, castrés même à un jeune âge, ne diffère guère de celle des hommes normaux ; et d'ailleurs l'augmentation impressionnante des gonadotrophines que l'on observe chez la femme après la ménopause ainsi que chez l'homme âgé se retrouve aussi chez les castrés ; il est donc évident que la perturbation hypophysaire provoquée par l'arrêt des fonctions sexuelles n'influence guère la sénescence. L'arrêt des sécrétions sexuelles peut sans

doute contribuer pour une part à une sénescence localisée, p. ex. au niveau du vagin. L'injection d'hormones sexuelles au vieillard ne provoque qu'un renversement très limité des changements séniles. Quant aux autres glandes endocrines, il suffira de souligner le fait qu'il n'est pas possible d'induire la sénescence par l'exérèse d'aucune glande. Il existe sans doute un dérèglement sénile des mécanismes homéostatiques glandulaires, mais il est difficile de dire dans quelle mesure ces perturbations de l'équilibre glandulaire sont la cause ou l'effet de la sénescence.

L'hormone de croissance hypophysaire pose un problème particulier. Il est possible de freiner considérablement la sécrétion de cette hormone chez les animaux par inanition (Mason et Wolfe, 1931). Si l'on soumet des jeunes rats à un régime pauvre en calories mais équilibré en vitamines et en minéraux, il est possible de retarder la croissance et de retarder l'apparition de la sénescence, de telle sorte que la vie est appréciablement allongée (Mc Cay et Crowell, 1934). Cet accroissement de la longévité, obtenu en freinant la croissance, s'obtient même chez des animaux où le mécanisme de cet effet ne peut être hypophysaire, comme chez le protozoaire *Tocophrya* (Rudzinska, 1951), chez la *Planaire*, un ver plat, (Child, 1911) et chez un crustacé, la *Daphnie* (Ingle, 1937). Ces faits suggèrent que la sénescence ne s'installe que lorsque la croissance est terminée. Malheureusement une telle loi ne peut être générale, car les poissons *Lebistes* présentent une sénescence de type actuariel tout à fait typique, qui survient alors que l'animal est encore capable de croître activement (Comfort, 1964).

Un autre groupe de théorie considère que la sénescence est le résultat des innombrables agressions de toute sorte que subit l'organisme durant la vie. Ce type de sénescence se marque particulièrement bien au niveau de la peau exposée aux intempéries. Mais il n'est probablement pas aussi général que l'on a voulu le croire. L'hypothèse de Metchnikoff, qui attribuait la sénescence à l'intoxication causée par les toxines élaborées par les microbes qui pullulent dans le côlon, n'a plus guère qu'un intérêt historique. Curtis (1963) a tenté d'accélérer la sénescence chez les rats en les soumettant à des

agressions très violentes, telle que l'intoxication à la toxine thyphoïdique ou au gaz moutarde, mais sans résultat.

Un dernier groupe d'hypothèses attribue la sénescence à l'usure. C'est là un type d'hypothèse qui se présente très naturellement à l'esprit, car c'est la forme habituelle du vieillissement des objets inanimés qui nous entourent. On peut distinguer deux types d'usure commune : l'une mécanique, celle qui affecte une vieille charrette par exemple, l'autre chimique, qui transforme un tuyau de caoutchouc souple et flexible en un tube rigide et cassant. Il est immédiatement apparent qu'un vieux cheval n'a pas subi une usure semblable à celle d'une vieille charrette. Il est moins évident que l'usure du cheval ne ressemble pas à l'usure chimique du caoutchouc.

On a, en fait, depuis longtemps déjà avancé l'hypothèse que les colloïdes de l'organisme subiraient un vieillissement semblable à celui du caoutchouc. Il semble que les matériaux corporels extracellulaires, tel que le tissu conjonctif de soutien, ne sont guère renouvelés durant la vie. Ces matériaux pourraient donc bien vieillir sur place, à la façon du caoutchouc, en réagissant les uns sur les autres et en devenant progressivement de plus en plus rigides.

Ce vieillissement colloïdal ne peut pas s'appliquer aux cellules, car la matière cellulaire est en perpétuel renouvellement. Les matériaux cellulaires qui sont continuellement formés ne sont pas les mêmes chez un vieil animal que chez un jeune. On en vient ainsi à l'idée que l'usure cellulaire consisterait en un changement des substances que synthétise la cellule.

Suivant les fonctions que les cellules assument, l'expression de leur sénescence peut être très variée. En ce sens sans doute existe-t-il une sénescence du système nerveux, une sénescence du système vasculaire, une sénescence du système hormonal, et ainsi de suite ; chacune de ces fonctions connaîtra un mécanisme particulier de sénescence. *La sénescence de l'organisme en son entier sera la résultante du vieillissement de chacun de ses organes ou de ses systèmes, sans que l'on puisse dire que le vieillissement d'un système entraîne le vieillissement des autres systèmes. Il doit sans doute exister un mécanisme plus profond du vieillissement, tel qu'il puisse affecter chaque cellule de chaque organe, mais tel aussi que*

l'expression de la sénescence varie suivant l'organe atteint. Le mécanisme doit être à la fois suffisamment général pour que la majorité des cellules en soit atteinte, mais suffisamment souple pour pouvoir s'adapter à chaque condition particulière. Il semble qu'un mécanisme d'usure chimique pourrait rencontrer ces exigences. *Parmi les mécanismes de ce type qui ont été proposés, le plus adéquat paraît actuellement celui qui postule une perte de la mémoire chimique des cellules.* Dès lors, les cellules perdraient la capacité de synthétiser certaines substances qui leur sont indispensables, soit pour fonctionner correctement, soit même pour survivre. *Cette perte serait le fait de mutations qui surviendraient au niveau des chromosomes du noyau cellulaire.*

En conclusion, il semble qu'il soit possible de réduire les mécanismes fondamentaux de la sénescence à deux types élémentaires, le *vieillissement colloïdal*, qui affecte les matériaux extracellulaires, et le *vieillissement des cellules par mutations somatiques*. Ces deux hypothèses, qui sont d'ailleurs complémentaires, sont étayées par une large base expérimentale que nous allons maintenant exposer.

IV. — LE VIEILLISSEMENT COLLOÏDAL.

Le vieillissement colloïdal a surtout été étudié sur le collagène qui est sans doute le plus important des matériaux extracellulaires. Important sans doute par sa quantité, puisque 40 % des protéines corporelles en sont constitués, mais aussi par ses fonctions. La matrice des os sur laquelle se dépose des sels calciques est en bonne partie formée de collagène. Le collagène forme le cartilage et les tendons, il remplit les espaces entre les cellules musculaires et entre les cellules de nombreux organes. La peau lui doit sa solidité et sa souplesse, et c'est lui que les tanneurs transforment en cuir.

On sait depuis longtemps que les tendons qui attachent les muscles aux os se rétractent lorsque la viande est bouillie. Ce phénomène banal, reproduit chaque jour par les ménagères, devait attirer en 1954 l'attention de Verzàr, qui se posa la question toute simple : Est-ce que cette rétraction dépend de l'âge de l'animal ? Un sujet de choix pour cette étude est

offert par les tendons de la queue du rat, longs de 10 cm, épais de 0,15 mm et extrêmement solides. Verzar fixe la longueur des tendons, et mesure la tension qu'ils développent lorsqu'on les chauffe au bain-marie. A 58°C, la tension des tendons commence à augmenter, et elle croît avec l'élévation de température. La tension développée à une température déterminée (65°C) croît en fonction de l'âge, à peu près exponentiellement chez le rat.

Pour comprendre cette altération du comportement des fibres de collagène suivant leur âge, il faut d'abord savoir pourquoi ces fibres se contractent sous l'effet de la chaleur. Le collagène est composé de molécules extrêmement longues et flexibles. Chaque chaîne moléculaire comporte un grand nombre d'acides aminés arrangés en une hélice gauche de type α . Trois hélices à peu près semblables se tordent ensemble en une hélice droite ; la structure est consolidée par des liaisons relativement faibles entre les molécules. Ces tortils élémentaires sont des unités de tropocollagène, et se combinent en grand nombre pour former les fibrilles de collagène (Gross et collaborateurs, 1954).

Les liaisons entre les hélices élémentaires sont très sensibles à la chaleur, et se rompent à 58°C, cette température constituant en quelque sorte le point de fusion du tropocollagène. A ce moment les hélices élémentaires se séparent et les fibres de collagène perdent leur structure bien ordonnée et quasi cristalline. Les longues chaînes moléculaires tendent à prendre alors une configuration en zig-zag, et l'échantillon se raccourcit. La contraction du collagène chauffé est donc de la même nature que celle du caoutchouc ou des matières plastiques, substances qui se raccourcissent lorsqu'on les chauffe. Toutefois, la force avec laquelle l'échantillon se raccourcit dépend des liaisons résiduelles entre les chaînes moléculaires, et particulièrement du nombre de ces liaisons. Avec l'âge, les fibrilles de tropocollagène se soudent entre elles et peut-être aussi avec des mucopolysaccharides par des liaisons de types esters, qui sont plus résistantes à l'action de l'élévation de la température que les liaisons hydrogènes. Le collagène vieillirait donc *in situ* par un processus purement physico-chimique semblable à la vulcanisation. L'augmentation des liaisons chimiques entre

les tortils de tropocollagène expliquerait sans doute la perte de plasticité et de souplesse qui caractérise les organes séniles. On pourrait penser également que le durcissement du noyau du cristallin, qui est à l'origine de la presbytie, reconnaîtrait un mécanisme analogue.

Cette hypothèse satisfaisante repose cependant sur un point qui ne semble pas établi avec toute la certitude désirable. Elle suppose en effet que le collagène, une fois déposé par les fibroblastes, est inerte et reste à l'endroit de déposition jusqu'à la mort de l'animal. D'après Thompson et Ballou (1956) le collagène du rat comporterait deux fractions : 25 % en serait labile, avec une demi-vie de 15 jours, mais 75 % en serait fort stable, avec une demi-vie de 1000 jours. Ces expériences suggèrent que, chez le rat, les trois-quarts du collagène ne sont plus renouvelés une fois déposés. Mais Gerbert et collaborateurs (1960) ne trouvent que des demi-vies de moins de 100 jours pour le collagène de la peau, du muscle, des os, de l'intestin et du foie. Dans la peau, les tendons et les reins, ils trouvent une fraction de collagène qui a une demi-vie de 110 à 300 jours. D'après ces données, le collagène du rat pourrait être renouvelé 2 à 3 fois au cours de la vie, et l'hypothèse simple du vieillissement du collagène *in situ* devient difficile à soutenir, d'autant plus que selon Gross (1964) les vieilles fibrilles seraient remplacées de préférence aux plus jeunes. Il faut tout de même signaler que Gross étudie la déposition et la résorption du collagène dans la queue du têtard en voie de métamorphose. Il n'est peut-être pas justifié d'assimiler les phénomènes de métamorphose et ceux de la sénescence, et son objection n'est sans doute pas décisive.

Le vieillissement des autres constituants extracellulaires est encore peu connu. Les mucopolysaccharides paraissent stables. Quant à l'élastine, Lansing trouve que le taux des acides aminés dicarboxyliques de l'élastine des parois artérielles augmente avec l'âge, surtout dans l'aorte. Comme le calcium paraît se déposer au voisinage de l'élastine, il suggère que le calcium serait lié par les groupements négatifs de ces acides aminés dicarboxyliques. Il est à remarquer que l'artère pulmonaire, qui est souvent libre de ces lésions dégénératives, ne présente, contrairement à l'aorte, que peu ou pas d'accu-

mulation de ces acides aminés particuliers (Lansing et collaborateurs, 1951).

V. — LE VIEILLISSEMENT CELLULAIRE PAR MUTATIONS SOMATIQUES.

La deuxième hypothèse s'appuie sur un concept qu'il faut maintenant expliquer plus en détail.

La possibilité de mutations dans les cellules germinales est bien démontrée à l'heure actuelle. Nous allons brièvement rappeler la conception moderne à cet égard.

On admet que toute l'information nécessaire pour construire un organisme se trouve dans les chromosomes de la cellule-œuf. Chacune des cellules paternelle et maternelle qui s'unissent pour former la cellule-œuf contient un nombre déterminé de chromosomes qui est caractéristique de l'espèce. Ces cellules sont dites *haploïdes*. Mais la cellule-œuf contient une double série de chromosomes et pour cette raison est dite *diploïde*. Toutes les cellules qui formeront l'organisme seront aussi diploïdes, à l'exception naturellement des cellules sexuelles. Les chromosomes contiennent des molécules géantes d'acide désoxyribonucléique, ou ADN. Ces molécules sont formées d'unités élémentaires, appelées nucléotides, qui sont accrochées les unes à la suite des autres, en une longue chaîne moléculaire. Il existe quatre sortes de nucléotides, qui se suivent donc dans un certain ordre. C'est cette suite qui constituerait le patrimoine héréditaire de l'individu, l'ordre déterminant son espèce, sa race et son individualité. Des séquences plus ou moins longues constituent une unité fonctionnelle, un *gène*, et contrôlent la formation d'une protéine enzymatique ou structurelle (Berthet, 1963). Cette induction n'est toutefois pas directe. L'ADN induit la formation d'une molécule qui lui est semblable, nommée acide ribonucléique, ou ARN. Cet acide ribonucléique, dit « *messenger* », migre dans le cytoplasme à partir du noyau cellulaire où il s'est formé. Là il réagit avec des particules cytoplasmiques, les ribosomes, et une deuxième forme d'ARN, l'ARN soluble. De l'interaction de ces facteurs résulte la synthèse d'une protéine. *Le point important est que l'ordre dans lequel se suivent les acides aminés de la protéine dépend de l'ordre des nucléotides de*

l'ADN, et qu'un changement de l'ordre de ces nucléotides par suppression, inversion ou transformation, doit provoquer une variation équivalente dans la suite des acides aminés de la protéine induite : c'est ce phénomène qui constitue une mutation.

La modification de l'information génétique produite par une mutation entraîne l'une des deux conséquences suivantes : ou bien la protéine ne peut plus être synthétisée, ou bien un acide aminé est substitué par un autre acide aminé dans la protéine synthétisée. Les conséquences fonctionnelles peuvent être très variables. Si la protéine supprimée est un enzyme vital, un enzyme du cycle de Krebs par exemple, la cellule n'est pas viable. Si l'enzyme est moins important, son absence ou sa modification provoquera des troubles plus ou moins graves. On connaît plusieurs affections congénitales chez l'homme qui sont provoquées par l'absence d'un enzyme résultant d'une mutation : ainsi la galactosémie, l'oligophrénie phénylpyruvique, les glycogénoses (Hers, 1963). La substitution d'un acide aminé par un autre explique aussi certaines maladies congénitales : l'anémie à cellules falciformes est provoquée par le remplacement d'un acide glutamique par une valine dans la chaîne β de l'hémoglobine A normale.

Ces exemples tirés de la génétique humaine montrent que des mutations au niveau des cellules germinales sont en général nocives : l'œuf peut être inviable ou se développer en un organisme perclus par fautes métaboliques diverses.

Si des mutations peuvent affecter les cellules germinales, avec de graves conséquences pour l'organisme qui en sortira, on peut penser que des mutations pourraient survenir dans les cellules non-germinales, les cellules somatiques, et entraîner soit la mort des cellules mutantes, soit le dérèglement de leurs fonctions. On expliquerait ainsi l'atrophie organique et la perversion des fonctions physiologiques qui caractérise la sénescence.

Si l'hypothèse est plausible, voire même attrayante, sa démonstration expérimentale ne laisse pas d'être très difficile. Les mutations présentes dans la cellule-œuf ne sont généralement pas visibles comme telles, mais le développement ultérieur de l'œuf agit en quelque sorte comme un amplificateur,

et les mutations deviennent identifiables par les modifications qu'elles imposent à la forme de l'organisme. Dans le cas des cellules somatiques, les mutations ne peuvent pas se manifester par ces conséquences génétiques. Leur existence paraît toutefois très probable, à cause des deux faits suivants : Les radiations ionisantes, qui induisent des mutations dans les cellules germinales, accélèrent le vieillissement. D'autre part, le nombre d'aberrations chromosomiques observables dans les cellules somatiques s'accroît avec l'âge.

VI. — RAYONNEMENTS ET SÉNESCENCE.

Les effets des radiations ionisantes sur les animaux dépendent de nombreux facteurs, tels que la nature des rayonnements, leur intensité, leur répartition temporelle et l'espèce d'animal irradié. Les mieux connus sont la maladie des rayons et l'induction de tumeurs malignes. De telles agressions abrègent la vie de l'animal, mais on ne peut dire qu'elles accélèrent la sénescence.

Mais si l'on peut éviter ces effets parasites, on observe que les signes caractéristiques du vieillissement, tels que le grisonnement et l'atrophie sénile de la peau, apparaissent précocement. Ces animaux irradiés meurent à un âge chronologique plus jeune que les animaux-contrôles non irradiés ; les causes de leur mort, vérifiées par autopsie et examens histologiques, sont les mêmes que celles qui affectent les animaux-contrôles. Seule la fréquence relative des diverses maladies qui frappent les animaux irradiés n'est pas strictement la même que celle trouvée chez les animaux qui vieillissent naturellement. L'effet des rayonnements ne peut guère être distingué d'une vieillesse naturelle accélérée. L'accélération de la sénescence peut être obtenue, chez les rats, par des irradiations chroniques de plus de 10 r par semaine (Blair, 1954) ou par une seule exposition aux rayons X, de 15 MeV, à la dose de 50 à 850 r, à l'âge de 30 jours (Lindop et Rottblatt, 1961).

Chez l'homme, il n'existe pas de données certaines. Warren (1956) a comparé la longévité des radiologues à celle des autres médecins et en a conclu que les radiologues vivent en moyenne 5,2 ans de moins que leurs confrères, et aussi

qu'ils souffrent plus souvent de leucémie. Mais les postulats statistiques qu'il a utilisés sont probablement erronés et Court-Brown et Doll (1958) ne trouvent guère d'effet de l'irradiation sur la longévité des médecins. Quant aux populations des deux villes soumises à un bombardement atomique, on ne peut en tirer de conclusions valides car elles subissent actuellement des changements sociaux importants.

Le mécanisme par lequel les radiations accélèrent la sénescence n'est pas connu. On en est réduit à formuler des hypothèses. Les actions des radiations sur les cellules vivantes sont très variées, et chacune d'elles pourrait sans doute être impliquée dans les mécanismes de la sénescence. On sait pourtant que les chromosomes sont particulièrement sensibles à l'action des radiations ionisantes. Cela se marque par la facilité avec laquelle les radiations ionisantes induisent des mutations dans les cellules germinales. Il est très plausible que ces radiations induisent aussi des mutations dans les cellules somatiques.

Cette hypothèse se heurte toutefois à une difficulté qu'il faut d'abord éclaircir. Les manifestations des mutations séminales sont relativement rares, mais le vieillissement des cellules somatiques est général et inévitable, ce qui implique que la fréquence des mutations somatiques serait beaucoup plus élevée que celle des mutations germinales, au moins 25 fois suivant une évaluation théorique de Szilard (1959). La solution de cette difficulté réside dans les effets différents qu'aura une mutation suivant qu'elle survient dans une cellule membre d'une population de cellules en croissance continue, ou dans une cellule fixée, membre d'une population quasi stable.

Les populations de cellules qui se divisent activement ne vieillissent guère ou lentement. Cela provient de ce que les cellules mutées sont en général défectueuses, et ne soutiennent pas la compétition avec les cellules saines : les cellules mutées sont dès lors rapidement éliminées. On pourrait citer de nombreux exemples de telles populations : Tout d'abord les cellules germinales, spécialement les cellules paternelles. Les coelentérés ont souvent une croissance indéterminée et dès lors une longévité indéterminée ; l'hydre, par exemple, possède une zone génératrice sous-tentaculaire, les cellules s'y divisent

activement, migrent vers les extrémités de l'animal et disparaissent (Brien, 1953). Les cellules en culture, fibroblastes et autres cellules diverses, peuvent se multiplier pendant très longtemps ; l'exemple classique en est le cœur de poulet cultivé par Carrel pendant plus de 30 ans. Les protozoaires peuvent se multiplier de façon asexuée pendant de longues durées : 1244 générations en 32 mois chez *Actinophrys* (Belas, 1924), et Woodruff a gardé en vie une culture de *Paramecium* pendant 8 ans. Enfin, dans le corps humain, les cellules intestinales, hématopoïétiques et épidermiques se renouvellent très rapidement, et ne montrent que peu de signes de sénescence (Leblond et Walker, 1956).

En revanche, si les cellules font partie d'une population fixée qui ne se renouvelle guère, les cellules mutées ne seront pas remplacées, et l'accumulation continue des mutations amènera la sénescence de cette population. On peut penser que ce serait le cas des neurones, qui ont perdu toute capacité de se diviser, et des cellules des muscles, foie, reins et glandes endocrines, qui ne se renouvellent guère. Une illustration intéressante de cette hypothèse est fournie par le mongolisme. Cette anomalie résulte de l'existence d'un chromosome supplémentaire (Lejeune, 1960) dont l'incidence augmente plus de 100 fois lorsque l'âge de la mère passe de 18 à 45 ans (Penrose, 1954) ; l'explication probable en est que les ovules maternels accumulent des mutations ; les cellules paternelles, qui se multiplient constamment, ne doivent pas accumuler des mutations et, de ce fait, l'âge du père n'influence pas l'incidence du mongolisme.

VII. — ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES ET SÉNESCENCE.

Il existe plusieurs types de mutations. Les mutations localisées en un point du chromosome ne sont pas visibles au microscope, et ne peuvent être mises en évidence que par des méthodes génétiques. Mais d'autres mutations peuvent être directement observables, lorsque des morceaux entiers de chromosomes sont déplacés, ou même lorsque des chromosomes manquent ou sont en surnombre (*aneuploïdie*). Des aberrations chromosomiques des cellules somatiques humaines

sont connues déjà depuis longtemps (Andres et Jiu, 1936). L'augmentation des aberrations chromosomiques avec l'âge serait un puissant argument en faveur de l'existence de mutations somatiques. En 1961, Jacobs, Court-Brown et Doll trouvaient que le pourcentage des leucocytes humains porteurs de malformations chromosomiques croissait de 4 % à 13 % lorsque l'âge des sujets examinés passait de 10 à 80 ans. Cette augmentation des aberrations chromosomiques doit refléter une augmentation très considérable du nombre réel de mutations, car les leucocytes proviennent de cellules qui se divisent très activement, et qui, pour cette raison, ne devraient pas laisser survivre beaucoup de cellules mutées.

Il serait beaucoup plus intéressant d'observer les aberrations chromosomiques de cellules fixées, qui ne se divisent plus. Il y a naturellement la difficulté que les chromosomes des cellules au repos nucléaire ne sont pas visibles. Curtis (1963) a résolu cette difficulté de manière élégante, et en même temps a fourni une démonstration expérimentale de grand poids en faveur de l'hypothèse mutagénique du vieillissement. Il induit des mitoses dans le foie, tissu dont les cellules sont normalement fixées, en intoxiquant des souris au tétrachlorure de carbone à une dose suffisante pour détruire 65 % de l'organe. La régénération du tissu hépatique démarre rapidement et la fréquence des mitoses atteint un maximum 72 heures après l'intoxication. Les animaux sont alors tués, un fragment de foie est prélevé, et on observe la fréquence des anomalies chromosomiques. Les résultats sont très suggestifs : de 8 % chez la souris jeune de 5 mois, l'incidence des aberrations chromosomiques croît à 22 % chez la souris âgée de 12 mois. Or, la fréquence des mutations observées par cette méthode ne peut donner qu'une évaluation minimum de la fréquence des mutations somatiques, parce que les mutations qui n'affectent que localement les chromosomes, ne provoquent pas d'aberrations chromosomiques. La proportion des cellules mutées chez les souris âgées, plus de une sur cinq, est impressionnante, et fournit sans aucun doute une base suffisante pour expliquer les troubles qu'apporte la sénilité.

Qu'il ne s'agit pas là d'une simple coïncidence est dé-

montré par le fait que le taux des aberrations chromosomiques suit fidèlement les variations provoquées ou génétiques de la sénescence.

La longévité chez les souris dépend de leur race : certaines races (souche C57BL/6J) vivent 600 jours, d'autres (souche A/HEJ) ne vivent que 400 jours. Ces différences de longévité sont associées à une différence dans le taux des aberrations chromosomiques. Et Curtis observe que, à un âge déterminé de 300 jours, les souris qui vivent le plus longtemps ont deux fois moins d'aberrations chromosomiques que celles qui vivent le moins longtemps : soit 22 % contre 45 %. Il semble donc que la sensibilité aux mutations somatiques puisse être réglée par des facteurs héréditaires.

L'irradiation des animaux est, comme nous l'avons vu, le seul moyen connu d'accélérer la sénescence. Les animaux irradiés ont aussi un taux d'aberrations chromosomiques plus élevé que celui des animaux-contrôles. Il existe une corrélation très suggestive entre l'accélération de la sénescence et le taux d'aberrations chromosomiques sous l'effet de diverses variétés de rayonnements. Ainsi, une irradiation chronique par des rayons X ou des rayons γ doit être au total quatre fois plus intense qu'une irradiation administrée en une seule fois pour produire une même accélération de la sénescence ; la fréquence des aberrations chromosomiques est alors la même après les deux types d'irradiation. Par ailleurs, l'irradiation chronique aux neutrons est aussi efficace que l'irradiation aiguë, et ici encore l'effet sur les aberrations chromosomiques est parallèle à celui sur la longévité.

L'intoxication au gaz moutarde reste sans effet sur la longévité. Ce fait constituait un redoutable argument contre l'hypothèse de l'intervention des mutations dans le vieillissement, car on sait que cette substance est fortement mutagène. Or, si le gaz moutarde induit de nombreuses aberrations chromosomiques dans les leucocytes, il n'augmente pas les aberrations chromosomiques du foie. Ici encore, le taux des mutations somatiques des cellules fixées est parallèle à la longévité.

Tous ces faits expérimentaux qu'apporte Curtis (1963) suggèrent fortement que les mutations somatiques accompagnent la sénescence d'une manière systématique. Puisque ces mu-

tations somatiques peuvent provoquer la mort de la cellule ou le dérèglement de ses fonctions, il semble qu'elles suffisent à expliquer le syndrome de la sénescence, caractérisé justement par l'atrophie des organes et la perturbation des fonctions physiologiques.

VIII. — OBJECTIONS ET LIMITES DE L'HYPOTHÈSE MUTAGÈNE DU VIEILLISSEMENT.

L'hypothèse mutagène du vieillissement est plausible, sans doute, mais elle n'est qu'une ébauche, qui laisse encore obscurs un certain nombre de points importants.

Tout d'abord elle entraîne une conséquence qui n'est pas vérifiée. Les animaux normaux possèdent, comme nous l'avons déjà rappelé, un double stock de chromosomes (animaux *diploïdes*). Dans quelques cas, rares il est vrai, mais théoriquement importants, certaines espèces ont des représentants *haploïdes*, qui ne possèdent qu'un stock simple de chromosomes, ou *triploïdes*, qui possèdent un stock triple de chromosomes. Il semble que la longévité devrait être proportionnelle au nombre de chromosomes, dans le cadre de l'hypothèse mutagène. Car si un chromosome est détruit par une mutation, l'animal haploïde n'en possède plus, tandis que le diploïde en a encore un, et le triploïde encore deux. On connaît des batraciens haploïdes : ils vivent effectivement moins longtemps que les animaux diploïdes normaux, mais ce sont de misérables avortons obtenus artificiellement en laboratoire. Mais certaines guêpes, *Habrobracon*, sont naturellement haploïdes ou diploïdes : on ne constate aucune différence de longévité entre les deux types d'individus ; pourtant les individus haploïdes sont beaucoup plus sensibles aux rayons X que les animaux diploïdes, comme on s'y attendait (Clark et Rubin, 1963). Il faut reconnaître que ces objections sont graves et qu'elles jettent au moins un sérieux doute sur l'hypothèse mutagène du vieillissement.

Par ailleurs, il nous semble que l'hypothèse devra sérieusement être précisée, car elle paraît trop large. Il existe, à l'heure actuelle, de sérieux arguments en faveur d'une origine mutagène du cancer et d'autres arguments en faveur d'une

origine mutagène des maladies de dégénérescence. Il apparaît ainsi une relation triangulaire très suggestive entre la sénescence, les tumeurs malignes et les maladies auto-immunisantes, qui a été bien discutée par Walford (1962). On peut supposer que la mutation d'une cellule peut entraîner :

- a) sa mort, ce qui conduirait à l'atrophie sénile ;
- b) une perturbation de ses fonctions physiologiques, qui expliquerait les dérèglages physiologiques de la sénescence ;
- c) une perte de l'identité cellulaire qui provoquerait des réactions immunologiques, sources des maladies auto-immunisantes ;
- d) une cancérisation, peut-être par suppression immunologique d'un facteur de contrôle intracellulaire, comme le suggère Burch (1963).

Si vraiment les mutations somatiques sont le point de départ de phénomènes si différents, leur existence ne suffit pas à expliquer l'un ou l'autre de ces phénomènes : il faut savoir pourquoi les mutations entraîneraient tantôt une sénilité, tantôt une dégénérescence, tantôt une tumeur.

Enfin, il existe très certainement des interactions subtiles entre les organes. Sans doute, des mutations somatiques peuvent-elles fournir une base à l'explication des troubles séniles qui perturbèrent ces interactions. Mais dans bien des cas il reste impossible de relier les deux phénomènes. C'est la difficulté classique qui survient lorsqu'on tente d'expliquer des phénomènes complexes par des phénomènes plus simples. Cette réduction est souvent très difficile. Les équilibres nerveux et glandulaires jouent à des niveaux de complexité tels qu'il est quasi impossible de les réduire à une somme d'activités cellulaires. Il y a là tout un aspect de la sénescence que nous n'avons pas considéré dans cet exposé.

Nous ne donnerons qu'un exemple pour illustrer les lacunes inhérentes à une interprétation strictement limitée au niveau cellulaire, comme nous l'avons fait jusqu'ici. Le foie de l'adulte est d'une taille déterminée, et ses cellules sont quasi fixées, c'est-à-dire qu'elles ne se multiplient plus. Mais l'organe conserve cependant une puissance de régénération considérable. L'exérèse de plus de la moitié du foie induit une activité mitotique intense ; la régénération dépasse toujours les be-

soins, provoquant un rebondissement, et le foie peut atteindre 145 % de son poids original (Norris, Blanchard et Polovny, 1942) puis il reprend son poids normal. Il existe donc une influence qui limite la taille du foie, et si on libère les cellules hépatiques de cette influence en les repiquant en milieu de culture, on observe que les mitoses reprennent rapidement. L'âge n'abolit pas ces propriétés, mais augmente l'inertie de croissance du tissu, c'est-à-dire que l'accélération initiale de la croissance en conditions favorables est plus lente, mais elle existe. Apparemment, d'ailleurs, ce sont les cellules non mutées qui contribuent à cette croissance. Alors nous posons la question : Durant la sénescence, le foie s'atrophie, le nombre de cellules diminue ; pourquoi les cellules restantes ne se multiplient-elles pas pour combler les vides, alors qu'elles en ont gardé la capacité ? Attribuer cet effet à une influence inhibitrice persistante, c'est reconnaître que les mutations somatiques ne peuvent à elles seules expliquer la sénescence. Il faut, en outre, étudier les interactions intercellulaires et inter-organiques, et leur devenir durant la sénescence.

IX. — CONCLUSIONS.

Il existe à l'heure actuelle trois méthodes pour modifier la longévité et la vitesse de la sénescence.

La première est de retarder la croissance par un régime pauvre en calories mais équilibré en minéraux et en vitamines (Mc Cay). La seconde est de contrôler le patrimoine génétique : les hybrides ont une vie plus longue que celle de leurs parents (hétérosis). La troisième est d'accélérer la sénescence par des irradiations. Seule la première méthode pourrait être utilement appliquée à l'homme : on pourrait peut-être gagner quelques années supplémentaires, mais durant l'enfance, et on ne voit pas qu'il en résulterait un gain appréciable. Il serait bien plus intéressant d'ajouter quelques années à la vie active de jeunes adultes formés, ou de retarder l'avènement de la sénescence. Le gain social qui résulterait de l'addition de quelques années de vie active à des personnes dont la formation professionnelle est très longue, ce gain social serait immense.

Mais nous ne sommes certes pas en mesure de retarder la sénescence chez l'homme. Les perspectives, faut-il le dire, ne sont pas encourageantes. Si les mutations somatiques sont vraiment la cause première du vieillissement, il y a peu d'espoir de les influencer favorablement dans l'état actuel de nos connaissances. Tout ce qu'on pourrait espérer, serait de corriger ou de remplacer les fonctions défaillantes par des prothèses. C'est la voie que la médecine gériatrique emprunte actuellement, et c'est la seule qui lui soit ouverte, car les connaissances de base de la physiologie et de la biochimie du vieillissement sont si faibles, qu'une thérapeutique de réjuvénescence des vieillards est inexistante.

G. MARÉCHAL.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne citons que des revues et articles généraux. On trouvera une bibliographie abondante dans COMFORT (1964) et STREHLER (1962).

BAUCHAU, A. (1964): *La biologie du vieillissement*. Rev. Quest. Sc., CXXXV, 5-33.

BERTHET, J. (1963): *Le code génétique*. Rev. Quest. Sci., CXXXIV, 5-29.

BOURLIÈRE, F. (1963): *Sénescence*, dans « Physiologie » de Ch. Kayser, T. III, pp. 1133 à 1147.

COMFORT, A. (1964): *Aging, the biology of senescence*, 365 p. Ed. Routledge et Kegan P., Londres.

CURTIS, H. J. (1963): *Biological mechanisms underlying the aging process*. Science, 141, 686-694.

GROSS, J. (1964): *Organisation and disorganisation of collagen*. Biophys. J., 4, 63-77.

HERS, H. G. (1963): *Génétique biochimique humaine*. Rev. Quest. Sc., CXXIV, 343-366.

LANSING, A. I. (1951): *Some physiological aspects of aging*. Physiol. Rev., 31, 274-281.

LEBLOND, C. P. et WALKER, B. E. (1956): *Renewal of cell populations*. Physiol. Rev., 36, 255-276.

STREHLER, B. L. (1962): *Time, cells and aging*. 270 pp. Academic Press, New York.

VERZAR, F. (1963): *The aging of collagen*. Scientific American, 208, 104-114.
