

## Pourquoi vieillir ?

Par Silvan Urfer, avec les corrections de Daniella Yu. Publication originale dans le bulletin IWCS 67/12.

Pourquoi vieillissons-nous ? Le processus qui change un ovule fertilisé en un organisme adulte est à peu près infiniment complexe – un organisme capable de maîtriser une tâche aussi compliquée ne devrait donc avoir aucun problème à maintenir sa fonction à travers le temps. Néanmoins, nous savons tous que ceci n'est pas le cas en pratique. Le pourquoi de cet état de fait est actuellement le sujet de recherches.

Pourquoi vieillissons-nous à des vitesses différentes ? Un être humain adulte et un Irish Wolfhound ont à peu près la même taille et à peu près la même activité métabolique, mais l'homme vit en moyenne dix à douze fois plus longtemps que le chien. Chaque personne qui a vu quelques classes vétérans d'Irish Wolfhounds constate également que des lignées différentes de notre race vieillissent différemment : nous voyons des chiens de sept ans qui ont l'air de vieux chiens, et des chiens de dix ans qui sont en meilleure forme que leurs congénères qui ont trois ans de moins. Une grande partie de cette différence est due à la génétique, et quelques détails à l'environnement et au hasard. Une grande partie peut être influencée par l'élevage – pour le meilleur ou le pire. Malgré le fait que peu d'éleveurs sélectionnent consciemment pour le trait « processus de vieillissement », presque tous le font inconsciemment. Nous en parlerons plus bas.

Je ne prétends pas pouvoir répondre complètement aux questions du pourquoi et du comment du vieillissement – pour le moment, des armées de scientifiques se cassent la tête sur ces questions. Par contre, j'aimerais vous donner un bref aperçu des considérations théoriques et pratiques concernant le vieillissement qui sont discutées dans la communauté scientifique en ce moment, puis vous proposer quelques conséquences pour l'élevage de l'Irish Wolfhound.

### L'évolution aveugle

Le grand biologiste J.B.S. Haldane disait qu'aucun phénomène biologique n'est compréhensible sauf sous l'aspect évolutif (« *en biologie rien n'a de sens, si ce n'est à la lumière de l'évolution* »). De fait, si nous observons un phénomène biologique, nous pouvons être tout à fait certains qu'il a des conséquences évolutives favorables sur les organismes atteints. Selon cette théorie, un phénomène aussi universel que le vieillissement devrait donc engendrer des avantages évolutifs.

Néanmoins, l'idée que le processus de vieillissement serait obligatoirement bénéfique du point de vue de l'évolution n'est pas tout à fait correcte. Prenons pour exemple la chorée de Huntington : s'agissant d'un trait simple autosomique dominant de l'être humain qui est toujours mortel, on se demande pourquoi cette maladie n'a pas été éliminée de notre espèce par la sélection naturelle depuis longtemps. La réponse est simple : les premiers symptômes de la maladie n'apparaissent généralement qu'à un

âge compris entre quarante et cinquante ans, donc à un âge où la plupart des personnes atteintes ont déjà eu des enfants.

Putativement, il en serait de même pour le vieillissement : Tout ce qui arrive à un organisme après la reproduction n'est plus sujet à la sélection évolutive – elle est effectivement aveugle à ce propos. Le fait que tous les organismes avancés vieillissent n'est donc pas nécessairement un signe que le vieillissement conférerait un avantage évolutif, mais simplement un signe qu'il n'existe point de sélection contre le vieillissement bien que nous produisions assez de descendants à un âge suffisamment jeune.

Tout de même, considérant que « pas de sélection contre » n'est pas synonyme de « sélection pour », nous devrions nous demander pourquoi nous vieillissons tous. Par exemple, il n'existe probablement pas de sélection contre l'alopecie chez l'être humain ; mais malgré ce fait, nous ne devenons pas tous chauves ; de même, il n'existe pas de sélection contre les gris bringés chez l'Irish Wolfhound, et pourtant ils ne sont pas tous de cette couleur. Un phénomène aussi universel que le vieillissement devrait donc être causé par des mécanismes plus fondamentaux. Ceci nous amène au prochain chapitre.

### **Trop d'une bonne chose**

On parle de *pléiotropie* lorsqu'un gène exerce simultanément plus d'un effet sur l'organisme. Si ces effets sont opposés l'un à l'autre, on parle de *pléiotropie antagoniste*. C'est une notion fondamentale pour la théorie du vieillissement moderne, et j'en discuterai donc de façon un peu plus détaillée malgré son nom.

Comme nous l'avons déjà dit, le but de l'évolution serait une reproduction aussi efficace que possible : les individus qui ont le plus de descendants ont un succès évolutif, et les gènes responsables ont plus de chances d'être toujours présents dans le Gene pool d'une espèce après plusieurs générations.

Comme cas extrême, nous pouvons citer la souris marsupiale australienne (*Antechinus* spp.) Cette espèce ne se reproduit qu'une fois par année. Lors de la saison de reproduction, les mâles s'accouplent avec les femelles si vigoureusement et si fréquemment qu'ils meurent tous d'épuisement à la fin de la saison : les gènes qui assurent leur succès de reproduction entraînent donc en même temps leur décès précoce. Ces souris constituent un exemple classique de pléiotropie antagoniste : les gènes qui favorisent une reproduction précoce et intense peuvent en même temps s'avérer un désavantage pour la survie. Néanmoins, l'évolution favorise ces gènes, car le succès évolutif d'un individu est défini par le nombre de ses descendants !

La souris marsupiale australienne est un exemple extrême d'un mécanisme qui existe, sous forme un peu moins dramatique, chez tous les êtres vivants. Par exemple, les hormones de croissance aident le développement du corps pendant la jeunesse et entretiennent également la croissance musculaire – mais dans la vieillesse, elles constituent un facteur de risque pour le diabète ainsi que d'autres maladies telles que

l'acromégalie. Les hormones sexuelles, comme par exemple la testostérone, aident également le développement des muscles et le bien-être général, mais augmentent le risque de crises cardiaques et les attaques apoplectiques. La régénération des organes basée sur les cellules souches est avantageuse en cas de blessures et de maladies, mais augmente en même temps le risque de cancer. La disparition de la glande thymique lors de l'adolescence prévient le développement de maladies auto-immunitaires, mais diminue en même temps la performance du système immunitaire pendant la vieillesse. Ce sont tous des exemples de pléiotropie antagoniste : des traits qui, dans la jeunesse, sont avantageux et qui sont donc favorisés par l'évolution, mais qui se transforment en désavantages à travers le temps et qui apportent les changements associés au processus du vieillissement. Le vieillissement peut donc être décrit comme « trop d'une bonne chose ».

### **Les grands et les petits vieux**

La pléiotropie antagoniste explique alors pourquoi le processus de vieillissement est universel : la sélection pour le vieillissement s'opère de façon indirecte au travers de traits qui sont bénéficiaires pour la reproduction lors de la jeunesse, mais qui deviennent désavantageux avec le temps. Ceci explique clairement pourquoi tous les animaux vieillissent. Néanmoins, il existe des différences importantes entre les différentes espèces et également au sein de la même espèce.

Nous savons par exemple qu'un Labrador est vieux à l'âge de dix ans, un cheval à l'âge de vingt ans et un éléphant à l'âge de soixante ans. Nous savons également qu'un Yorkshire Terrier est moins vieux à l'âge de sept ans qu'un Irish Wolfhound du même âge. En nous basant sur ces observations, nous pouvons extrapoler deux règles générales :

- 1. Les grandes espèces animales vieillissent moins vite que les petites espèces.**
- 2. Au sein de la même espèce, les petits individus vieillissent moins vite que les grands individus.**

Il existe différentes explications à cette apparente contradiction. La plus répandue est la théorie du *Rate of Living*, c'est-à-dire de la « vitesse de vie » (Rubner 1908) : Elle prédit que la durée de vie maximale d'une cellule sera limitée par l'accumulation de produits métaboliques toxiques et de dégâts infligés à l'ADN. Étant donné que les métabolismes des petites espèces sont plus rapides que ceux des grandes espèces, cette accumulation se ferait plus vite chez les premières que chez les dernières, et les différentes vitesses de vieillissement s'ensuivraient.

La théorie du *Rate of Living* explique assez bien pourquoi les grandes espèces, en général, vieillissent moins vite que les petites : le métabolisme d'un cheval ou d'un éléphant étant plus lent que celui d'une souris ou d'un chien, les chevaux et les éléphants ont donc une espérance de vie plus longue que les souris ou les chiens. La

théorie peut également être prouvée par voie expérimentale : si nous prenons deux colonies de mouches drosophiles et les gardons l'une à une température plus basse que l'autre, les mouches tenues au froid auront un métabolisme plus lent que celles tenues au chaud et vivront en effet plus longtemps que ces dernières. En outre, les souris, les singes et les chiens nourris avec une diète relativement pauvre en calories ont une température corporelle plus basse et un métabolisme plus lent que leurs congénères recevant une diète normale, et vivent considérablement plus longtemps que ces-derniers.

Le fait que les petits individus vieillissent moins vite que les grands au sein de la même espèce peut également être expliqué par la théorie du *Rate of Living* : lors de la croissance, le métabolisme est plus rapide qu'à l'âge l'adulte. Les grands individus ont une croissance plus rapide et plus longue que les petits et donc un métabolisme plus actif durant cette période. Par conséquent, leurs cellules ont déjà subi plus de dégâts à la fin de la croissance que cela serait le cas chez les petits individus, et leur espérance de vie est donc diminuée en comparaison avec leurs congénères moins grands.

Cette théorie est par exemple soutenue par le fait que la cataracte sénile du chien est plus répandue chez les grandes races que chez les petites races du même âge. En outre, si on prend des cellules de jeunes chiens adultes de grandes et de petites races et les cultive en laboratoire, les cellules issues de grands chiens ont un potentiel de division nettement diminué en comparaison avec les cellules des petits chiens – ces cellules ont donc moins de réserves de croissance et de division chez les grands chiens que chez les petits chiens du même âge.

### **La petite différence**

La théorie du *Rate of Living* nous fournit donc un modèle utile et logique pour expliquer les corrélations que nous pouvons observer entre la taille et l'espérance de vie. Malheureusement, elle a un point faible : il existe diverses espèces qui s'en moquent.

Par exemple, un opossum est à peu près aussi grand qu'un chat ou un petit chien, mais il meurt après moins que deux ans. Les souris à pattes blanches du genre *Peromyscus* sont aussi grandes que nos souris domestiques et de laboratoire, mais elles vivent deux fois plus longtemps. La taille du rat-taupe nu (*Heterocephalus glaber*) est comparable à celle du cochon d'inde, mais le rat-taupe nu a une espérance de vie de plus que trente ans. La chauve-souris *Myotis brandti* pèse environ sept grammes et peut vivre au-delà de quarante ans. Pour finir, le coquillage *Arctica islandica* pèse 50 grammes environ et a un âge record documenté de plus de 500 ans !<sup>1</sup>

Ignorons le dernier exemple pour le moment et restons parmi les mammifères – ces exemples démontrent déjà clairement que la théorie du *Rate of Living* ne suffit pas à expliquer les différences de vitesse de vieillissement entre les différentes espèces. Elle

---

<sup>1</sup> Pour d'autres comparaisons entre les espérances de vie de différentes espèces, je peux recommander le site web de João Pedro de Magalhães : <http://genomics.senescence.info/species/index.html>

ne peut pas expliquer non plus pourquoi de différentes lignées d'Irish Wolfhounds paraissent vieillir à de différentes vitesses.

Nous pouvons poser la question « Pourquoi » de deux façons : Quelles sont les différences métaboliques entre les espèces qui ont une longue espérance de vie et celles qui en ont une courte ? Et pourquoi ces différences se sont-elles développées au cours de l'évolution ?

Si nous comparons le métabolisme entre les espèces à longue et à courte espérance de vie, nous constatons que les protéines dans les cellules de ces dernières sont moins résistantes au stress oxydatif, donc plus fragiles. Les protéines nucléaires notamment sont beaucoup plus robustes chez les espèces à longue durée de vie, donc moins susceptibles à l'accumulation de dommages en cours de vie. Ces variantes en structure des protéines sont déterminées par les gènes – il existe donc une base génétique qui explique les différences de durée de vie entre les différentes espèces qui ont à peu près la même taille. Il en découle d'ailleurs que ces différences génétiques en structure des protéines peuvent également contribuer aux différentes vitesses du vieillissement qu'on peut observer au sein de la même espèce.

### **Manger et être mangé**

Le point de vue évolutionnaire est un peu plus compliqué : comme nous l'avons déjà noté plus haut, l'évolution ne s'intéresse pas à une durée de vie plus longue pour autant qu'un animal ait assez de descendants le plus vite possible. Comme la plupart des animaux sauvages sont tués à un jeune âge par des prédateurs, l'évolution a tendance à favoriser les individus qui sont capables de se reproduire tôt.

Nous avons également constaté que les gènes qui favorisent la faculté d'adaptation (la « fitness ») et la fertilité dans la jeunesse peuvent avoir des effets nocifs plus tard au travers de la pléiotropie antagoniste – un tel animal vieillit donc plus vite qu'un animal qui, dans sa jeunesse, est un peu moins adaptable et/ou fertile.

Néanmoins, une durée de vie plus longue peut constituer un avantage évolutionnaire s'il allonge également la période de reproduction : le désavantage d'une fertilité diminuée par le cycle de reproduction peut être compensé par le nombre de cycles de reproduction supplémentaires qui sont possibles lors d'une vie plus longue. Chez ces animaux moins fertiles par cycle, on peut s'attendre à une pléiotropie antagoniste moins marquée et donc une durée de vie plus longue. Cette stratégie pourrait donc être avantageuse du point de vue évolutionnaire – mais uniquement dans les cas où la pression de sélection due aux prédateurs n'est pas particulièrement marquée, car les avantages d'une période fertile plus étendue seraient autrement annihilés par le nombre de morts d'individus jeunes dues aux prédateurs.

L'opossum en est un exemple : le Dr. Austad a comparé l'espérance de vie maximale d'opossums vivants sur la terre ferme avec celle d'une population vivant sur une île isolée dépourvue de prédateurs depuis au moins 5000 ans. Sur la terre ferme,

presqu'aucun opossum ne connaît plus d'un cycle de reproduction, car la pression due aux prédateurs est très haute pour cette espèce. Par contre, la population insulaire des opossums n'a pas de prédateurs, et un nombre important d'individus peut donc avoir deux cycles de reproduction – les gènes favorisant une période de fertilité étendue constituent donc un avantage évolutionnaire dans cette population.

En gardant en captivité une population d'opossums insulaires et une population normale et en mesurant leur espérance de vie et leur fertilité, le Dr. Austad a observé que les opossums issus de la population insulaire ont, en moyenne, des nichées plus petites que leurs congénères continentaux, mais qu'ils vivent en moyenne 30% plus longtemps. La sélection naturelle qui favorise un deuxième cycle de reproduction diminue donc la fertilité par cycle, mais augmente en même temps la durée de vie. Les opossums de terre ferme sont sujets à une pression importante de prédation qui favorise un seul cycle de reproduction avec des nichées plus grandes. Par contre, les opossums insulaires ont des nichées plus petites, mais peuvent compenser ce désavantage en restant fertiles pour un deuxième cycle, ce qui fait que le nombre total de leurs descendants est plus grand que chez les opossums ayant un cycle seulement.

Ce mécanisme est également responsable de la durée de vie comparativement plus longue chez les souris à pattes blanches que chez nos souris domestiques : les souris du genre *Peromyscus* vivent sur de petites îles pauvres en prédateurs et vivent en moyenne deux fois plus longtemps que les souris domestiques. Le rat-taupe nu passe toute sa vie dans des tunnels souterrains et est donc mieux protégé des prédateurs que le cochon d'inde (chez cette espèce, il est d'ailleurs intéressant de constater qu'après plusieurs milliers de nécropsies, aucune n'a encore révélé de tumeurs). Les chauves-souris sont protégées des prédateurs terrestres par leur mode de vie volant, et elles sont en outre forcées à avoir des nichées plus petites pour garder leur capacité à voler, ce qui favorise une période de reproduction étendue. Pour finir, le coquillage *Arctica islandica* vit au fond de la mer abyssale, où il n'existe que peu de prédateurs, et peut donc produire plus de descendants avec chaque cycle de reproduction, le nombre comparativement plus petit d'œufs par cycle étant largement compensé chez cette espèce par le nombre de cycles.

Nous récapitulons donc :

- 1. Le processus de vieillissement se déroule plus vite chez les espèces qui sont sujettes à une plus grande pression de sélection à un jeune âge et qui doivent donc se reproduire jeunes.**
- 2. Dans les conditions où une période de fertilité étendue est avantageuse, l'évolution favorise un processus de vieillissement plus lent.**

Ces prédictions peuvent être confirmées par voie expérimentale : si par exemple nous faisons un élevage de mouches drosophiles en laboratoire (durée de vie moyenne : 14 jours) et ne leur permettons de se reproduire qu'après l'âge de deux semaines, cette sélection entraîne une diminution du nombre d'œufs par ponte, mais par la même

occasion, l'espérance de vie moyenne est doublée en 13 générations seulement ! (Michael Rose) Comme nous le savons déjà, le mécanisme évolutif fondamental qui explique ce résultat est la pléiotropie antagoniste : Une fertilité augmentée pendant la jeunesse entraîne un vieillissement plus précoce.

Ce mécanisme joue d'ailleurs également un rôle dans les différentes espérances de vie entre les grandes et les petites espèces : les grandes espèces ont moins de prédateurs, et leur densité de population est moins grande que chez les petites espèces, ce qui diminue également leur risque d'épizooties. Ceci entraîne une diminution de la pression de sélection, et un nombre accru de cycles de reproduction constitue un avantage évolutif pour de telles espèces, ce qui favorise l'évolution vers une espérance de vie augmentée.

Pour finir, ce mécanisme explique également pourquoi les êtres humains vivent plus longtemps que les éléphants malgré leur taille comparativement plus petite : grâce à notre contrôle de différentes technologies (du préhistorique biface au fusil), les prédateurs ne sont plus un grand problème pour notre espèce depuis de milliers d'années – sans mentionner les avantages de la médecine moderne.

### **Conséquences pour l'élevage de l'Irish Wolfhound**

Or, si nous considérons la situation chez l'Irish Wolfhound sous les aspects évoqués, nous constatons que notre race est sujette à un certain nombre de maladies héréditaires qui se manifestent relativement tard, à un âge où la plupart des chiens ont déjà eu une portée et/ou gagné leur titre de champion (cardiomyopathie, cancer des os, épilepsie etc.) – donc des maladies qui ne nécessitent pas forcément de « sélection contre » pour un éleveur qui ne s'intéresse qu'à la production de chiots et aux succès aux expositions. Mais les éleveurs qui privilégient la santé et la durée de vie de leurs chiens ne peuvent pas non plus être certains que, après avoir eu des portées, leurs sujets ne développeront pas aussi la cardiomyopathie ou l'épilepsie. Puisque la fertilité du chien diminue avec l'âge, ils utilisent de jeunes sujets pour la reproduction malgré ce risque, et si leurs chiens dévoilent plus tard dans leur vie des maladies héréditaires, ces éleveurs se retrouvent dans de beaux draps !

Si les éleveurs font reproduire leurs étalons et leurs lices le plus jeune possible parce qu'ils craignent qu'ils soient incapables d'avoir des portées plus tard dans leurs vies, ils pratiquent en fait une sélection favorable à une fertilité augmentée dans la jeunesse – et donc une sélection inconsciente, par le biais de la pléiotropie antagoniste, pour une espérance de vie diminuée. C'est probablement également le cas chez les chiens qui ont déjà l'air complètement mature à l'âge de 18 mois : les sujets qui deviennent adultes et fertiles tôt vieillissent également plus vite. Par la sélection pour une adolescence et une fertilité précoce qui fait que nos chiens sont déjà champions à l'âge de deux ans, nous diminuons probablement la durée de vie de la race de plus en plus. Ceci augmente la motivation des éleveurs à utiliser leurs chiens pour la reproduction à un jeune âge, ce qui signifie encore plus de sélection pour une fertilité précoce – nous nous trouvons donc dans une situation où la courte espérance de vie de l'Irish

Wolfhound devient un processus qui se maintient et s'augmente automatiquement : un cercle vicieux !

Si nous ne faisons l'élevage qu'avec des chiens âgés de plus de cinq ans, le problème de la cardiomyopathie serait résolu en une à deux générations. Dans les cas du cancer des os et de l'épilepsie, qui suivent un mode héréditaire plus complexe, nous aurions probablement besoin de plus de temps.

Il ne serait guère réaliste de s'attendre à ce que les éleveurs adoptent une telle méthode, mais nous devrions pour le moins nous rendre compte des mauvais effets de la pléiotropie antagoniste dans la sélection : les chiens qui ont l'air adulte à un jeune âge déjà seraient donc probablement considérés de moindre « valeur » pour l'élevage que les sujets qui ne sont entièrement matures qu'à l'âge de quatre ou cinq ans. Les étalons et les lices qui ont démontré leur capacité à avoir des portées à un âge avancé seraient particulièrement valables pour la sélection pour la longévité, plus que les vieux étalons dont on a congelé le sperme à l'âge de deux ou trois ans. Par une sélection pour une bonne fertilité à un âge avancé, nous pouvons nous attendre à augmenter la longévité de notre race en profitant de la réduction en pléiotropie antagoniste qui y est associée. Je ne prétendrai pas que nous serions capables de doubler l'espérance de vie de l'Irish Wolfhound en 13 générations comme cela est possible chez les mouches drosophiles, mais une amélioration importante en comparaison avec la situation présente assez misérable est tout à fait réaliste avec cette méthode.