

PROJET M2 MSV

Modèles de populations sénescentes

François LAVALLÉE et
Raphaël TINARRAGE

Encadrant :
Gaël RAOUL

30 mars 2017

Table des matières

Introduction	2
1 La place du vieillissement dans la théorie de l'évolution	3
1.1 En biologie	3
1.1.1 <i>An unsolved problem of biology</i>	3
1.1.2 Accumulation de mutations	5
1.1.3 Pléiotropie antagoniste	7
1.1.4 Dans la littérature moderne	8
1.2 Quantifications mathématiques	10
1.2.1 Fertilité et mortalité	10
1.2.2 La paramètre malthusien	12
2 La place du vieillissement dans la nature	14
2.1 Chez les oiseaux	15
2.2 Chez les mammifères	17
2.3 Chez les plantes	19
3 Modèles de population sénescence	20
3.1 Familles de paramètres	20
3.2 Modèle d'évolution déterministe	21
3.2.1 Dynamique d'une seule population	21
3.2.2 Compétition entre deux populations	21
3.2.3 Population avec mutations	22
3.3 Modèle d'évolution probabiliste	23
3.3.1 Description	23
3.3.2 Simulations	24
4 Mise en compétition	26
4.1 Comparaison des fitness	27
4.2 Accumulation des mutations	30
4.3 Gènes antagonistes pléiotropes	32
Conclusion	33

Introduction

La sénescence est le processus biologique d'altération de la vitalité d'un individu au cours de sa vie. C'est un phénomène presque universel chez les organismes multicellulaires. A première vue, la sénescence apparaît comme une grande farce faite à Darwin. Comment un phénomène aussi grossier que la sénescence peut résulter de la sélection naturelle ?

Avant la seconde moitié du vingtième siècle, beaucoup de biologistes ont pris le parti d'expliquer la sénescence comme une accumulation naturelle et inévitable de dommages physiologiques. Mais nous verrons que la justification se trouve surtout au niveau génétique. Nous étudierons en particulier la théorie de l'accumulation des mutations (formulée par Medawar en 1951), et théorie des gènes antagonistes pléiotropes (raffinement de la précédente, proposée par Williams en 1957).

L'idée principale des théories évolutionnistes de la sénescence est la décroissance de la pression de sélection avec l'âge. Autrement dit, étant donné un gérontogène, c'est à dire une mutation génétique engendrant un trait nocif et s'exprimant à un âge fixé, la sélection naturelle discriminera d'autant moins ce gène qu'il s'exprimera tardivement chez l'individu.

Ainsi, dans l'histoire évolutive d'une espèce, la théorie de l'accumulation des mutations propose que les mutations défavorables voient leur âge d'expression retardée (postponing), jusqu'à des âges si élevés pour l'espèce que ce trait devienne invisible aux yeux de la sélection naturelle.

La théorie de la pléiotropie antagoniste rajoute l'hypothèse que ces gérontogènes à expression tardive, et provocateurs de sénescence, soient en fait compensés par des effets bénéfiques en jeune âge. Souvent, ils améliorent la reproduction.

En corollaire, ces théories prévoient que le décalage d'un trait sénescant soit modulé par la pression de sélection environnementale : plus le taux de mortalité d'une espèce est fort, moins il y a d'importance à retarder ce trait, et moins l'évolution de la sénescence est rapide.

Nous voulons répondre à ces deux questions :

1. La pression de sélection naturelle est-elle bien une fonction décroissante de l'âge ?
2. Cette décroissance est-elle bien modulée par le taux de mortalité extrinsèque ?

D'un point de vue biologique, on pourrait répondre à la première en suivant l'histoire évolutive d'une espèce au cours de l'évolution, c'est à dire la dynamique de modification de son génome. Pour la seconde, il faudrait l'observer sous des pressions de sélection différentes.

Mathématiquement, pour comparer des individus, il existe des quantifications usuelles de fitness, fonctions des taux de survie de fécondité. Toutefois, pour simuler des histoires évolutives, nous avons besoin d'un modèle d'évolution. Nous en proposons deux : un déterministe et un stochastique.

Dans le cadre de nos simulations, ces questions se reformulent ainsi :

1. Étant donnée une condition initiale de sénescence, observe-t-on bien une variation de la vitesse de décalage de ce gène en fonction de son âge d'expression ?
2. Cette vitesse de décalage est-elle bien inversement proportionnelle au taux de mortalité extrinsèque ?

1 La place du vieillissement dans la théorie de l'évolution

1.1 En biologie

1.1.1 *An unsolved problem of biology*

Nous présentons ici un bref historique de la genèse des théories de la sénescence.

Charles Darwin. Dans l'ouvrage *Sur l'origine des Espèces au moyen de la Sélection Naturelle, ou la Préservation des Races les meilleures dans la Lutte pour la Vie* (1859), Darwin explique les idées importantes de sa théorie dans l'introduction : « Comme il naît beaucoup plus d'individus de chaque espèce qu'il n'en peut survivre, et que, par conséquent, il se produit souvent une lutte pour la vie, il s'ensuit que tout être, s'il varie, même légèrement, d'une manière qui lui est profitable, dans les conditions complexes et quelquefois variables de la vie, aura une meilleure chance pour survivre et ainsi se retrouvera choisi d'une façon naturelle. En raison du principe dominant de l'hérédité, toute variété ainsi choisie aura tendance à se multiplier sous sa forme nouvelle et modifiée ».

Selon Darwin, l'évolution sélectionne ainsi les individus avec des taux de survie les plus élevés. Ces individus transmettent ces traits à leur descendance. Ce sont donc ces traits qui doivent se répandre au sein de la population, et donc la sélection va dans le sens de l'augmentation du fitness de la population.

Comment donc expliquer que de nombreux organismes ont des taux de reproduction et de survie qui décroissent à l'âge adulte ? On ne peut pas se contenter de l'explication que l'évolution par la sélection naturelle n'est pas parfaite, et que le vieillissement serait le reflet de cette limite. En effet, certains organismes comme les hydres ne semblent pas vieillir.

Alfred Wallace. L'explication de Wallace, contemporain de Darwin, est que la sélection naturelle agit de telle sorte que, lorsqu'un individu a produit suffisamment de descendants, il est éliminé. Son argument est que cet individu cause du tort à ses descendants en consommant leurs ressources. Il imagine l'existence d'un individu avec une durée de vie infinie, mais qui ne pourrait pas se reproduire. La mort d'un tel individu due à un aléa de l'environnement causerait l'extinction de la population. Ainsi il arrive à la conclusion que la sélection favorise la reproduction. Il ajoute que l'existence d'individu immortel ayant la capacité de se reproduire conduirait à un manque de ressource.

Rose, dans [1], souligne que cet argument ne tient pas compte d'une croissance de population limitée par un prédateur. Il reconnaît cependant l'importance de l'idée selon laquelle l'immortalité est sacrifiée pour améliorer la reproduction au niveau individuel.

August Weismann. Dans *The Duration of Life* (1889), Weismann marque une rupture avec la vision physiologique du vieillissement (usure du corps). Il considère que la durée de vie d'un individu dépend grandement de son adaptation au milieu environnement, et pas seulement de considérations physiologiques.

Il propose un effet de sélection de groupe (et non centrée sur l'individu) pour justifier le vieillissement. Il explique que l'avantage de la régulation de la durée de vie revient à l'espèce, car l'individu seul ne compte pas. Il abandonnera cette vision dans ses derniers travaux, et défendra le fait que l'allongement de la durée de vie est corrélée à un allongement de la période de reproduction. Il défendra même l'idée qu'il n'y a pas de raison à ce que la vie se prolonge après la période de reproduction.

Ronald Fisher. Les premières études mathématiques sont apparues avec l'étude de la génétique des populations. Fisher, en 1930, dans *The Genetical Theory of Natural Selection*, choisit comme fitness le paramètre malthusien. Ce paramètre est défini comme solution

de l'équation implicite en r : $\int_0^\infty l(x)f(x)e^{-rx}dx = 1$, où $l(x)$ est la fonction de survie, et $f(x)$ la fécondité d'un individu d'âge x . Nous reviendrons sur le paramètre malthusien dans la section qui y est dédiée.

Fisher s'est entre autre intéressé à l'impact que les individus de différents âges ont sur la croissance totale de la population.

Peter Medawar. Cependant, Fisher n'a pas directement traité du problème du vieillissement. C'est Medawar, en 1951, qui joint les deux thématiques de la génomique et du vieillissement. Dans la lignée de Fisher, il soulève que la contribution qu'un individu fait à l'espèce décroît avec son âge. De déductions élémentaires, Medawar développe des hypothèses sur les mécanismes génétiques du vieillissement. En somme, sa théorie repose sur l'idée que l'intensité de la force de la sélection naturelle décroît avec l'âge.

William Hamilton et Brian Charlesworth. Enfin, deux théoriciens de la génétique entrent dans l'histoire. De 1966 aux années 80, Hamilton et Charlesworth développent un cadre mathématique pour la théorie évolutionniste du vieillissement.

Hamilton étudie les effets des variations de variables démographiques sur le fitness (représenté par le paramètre malthusien). Il établit dans ce cadre que, comme l'avait proposé Medawar, la force de la sélection naturelle décroît avec l'âge.

Charlesworth quant à lui développe des modèles de génétique de population structurée en âge. Ses résultats concernent les effets de la sélection et les états d'équilibre.

Conclusion : Depuis que Weismann a abandonnée l'idée de la sélection de groupe, les théoriciens de l'évolution se sont mis d'accord sur le fait que la cause principale de l'apparition de la sénescence est la décroissance avec l'âge de la force de sélection naturelle.

1.1.2 Accumulation de mutations

Dans cette partie, nous proposons une synthèse de l'article de 1951 de Medawar ([2]).

La sénescence selon Medewar. Medewar distingue la terminologie de vieillissement et de sénescence. Le vieillissement, c'est accumuler des années de vie. La sénescence, c'est la perte de vitalité qui lui est caractéristique.

La sénescence se mesure à l'échelle individuelle (capacité de cicatrisation, acuité des sens, endurance), mais aussi statistiquement (à travers les tables de mortalité). La figure 1 représente, pour une population initiale de 100'000 êtres humains, le nombre de survivants à chaque âge.

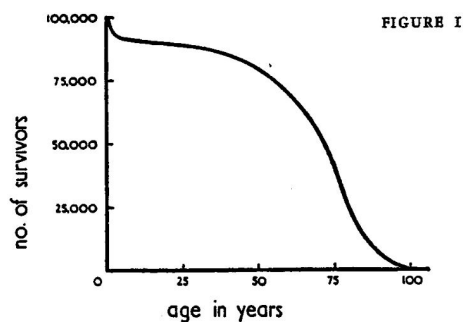
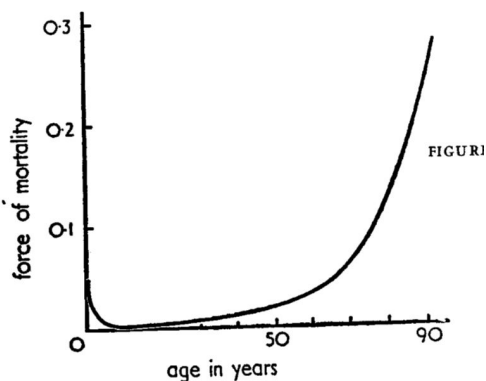


FIGURE 1 – Courbe de survie



A partir de la courbe de survie, on peut calculer la force de mortalité (figure 2). C'est la dérivée de la courbe de survie divisée par elle-même. C'est une mesure du nombre d'occurrences de morts à un âge donné. L'augmentation notable de cette dernière courbe, à partir de 50 ans, est la sénescence.

FIGURE 2 – Force de mortalité

Medawar voit deux explications à de la sénescence :

- la première est une usure physiologique, mécanique du corps (dégénérescence des cellules, infections) ;
- la seconde est une sénescence innée, c'est à dire de nature génétique.

Il définit la sénescence en ces termes : « *that change of the body faculties and sensibilities and energies which accompagnies aging, and which renders the infividual progressely more likely to die from accidental causes of random incidences* ».

Où Weismann a eu tort. August Weismann, en 1981, propose l'explication suivante à l'explication de la sénescence : les individus abîmés par le temps sont inutiles à l'espèce, et même nuisibles, car prenant la place des autres.

Medawar rejette ce point de vue pour deux raisons. Déjà, la détérioration des individus par le temps (et notamment l'existence d'un stade post-reproductif) est l'effet-même de la sénescence. Il n'est pas question de justifier la sénescence par elle-même. Deuxièmement, il soutient que la proportion de vieux individus dans une population est en fait très faible, et même négligeable.

La force de sélection est fonction de l'âge. A travers l'expérience de pensée des tubes à essai, l'auteur montre que, même dans une population immortelle, la force de sélection naturelle décroît avec l'âge. En effet, la distribution des âges d'une population soumise à un taux de mortalité constant est, en temps long, une courbe exponentielle. Supposons qu'un trait génétique apparaisse dans la population, et que ce gène s'active à un âge particulier, provoquant la mort immédiate de l'individu. Si cet âge d'expression est précoce, relativement

à la distribution stationnaire des âges, alors les individus le portant seront vite amenés à disparaître. Si au contraire cet âge d'expression est plus grand que l'espérance de vie habituelle, les individus mutés auront le temps de se reproduire, et le gène s'intégrera à la population.

Ainsi, dans le cadre de la sélection naturelle, l'avantage ou désavantage sélectif d'un trait est pondéré par l'âge à partir duquel il est actif.

Postponing. Allons plus loin. Considérons une population possédant un tel gène nocif qui s'exprime à un âge particulier. Si une mutation génétique provoquait le décalage de cet âge d'expression vers des périodes de la vie plus avancées, les individus mutés seraient plus aptes à vivre longtemps. Si ce décalage (on dira aussi retard ou postponing) est très grand, le gène ne s'exprimera plus que très rarement, et ce décalage sera en fait équivalent à son élimination.

Cette idée, selon laquelle la sélection naturelle a provoqué le décalage des traits nocifs vers des âges élevés, est la théorie de l'accumulation des mutations.

Conclusion. Finalement, trois agents interviennent dans l'évolution de la sénescence

- la négligeabilité de la sélection naturelle pour les traits tardifs
- le retard d'un trait est équivalent à son élimination
- la sélection naturelle tend à provoquer ce retard

Notons aussi un corollaire important de ces idées : le décalage d'un trait (ou plutôt la vitesse de ce décalage) est influencé par le taux de mortalité extrinsèque subit par l'espèce. Plus ce taux de mortalité est faible, plus ce décalage doit être fort.

1.1.3 Pléiotropie antagoniste

Dans son article, Medawar fait remarquer : « A relatively small advantage conferred early in the life of an individual may outweigh a catastrophic disadvantage withheld until later ».

La théorie de la pléiotropie antagoniste a pour prérequis celle de l'accumulation des mutations. Williams, un de ses premiers défenseurs, affirme que les gènes qui causent le vieillissement ne sont pas éliminés par l'évolution non seulement parce que leurs effets néfastes ne se manifestent qu'après la période de reproduction, mais aussi parce ces derniers ont un effet positif avant la période reproduction.

La pléiotropie réside donc dans le fait d'induire un bénéfice précoce et un effet délétère à plus long terme. Par exemple, selon Steven Austad ([3]), le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec la durée d'exposition à l'oestrogène, qui est pourtant nécessaire à la fertilité.

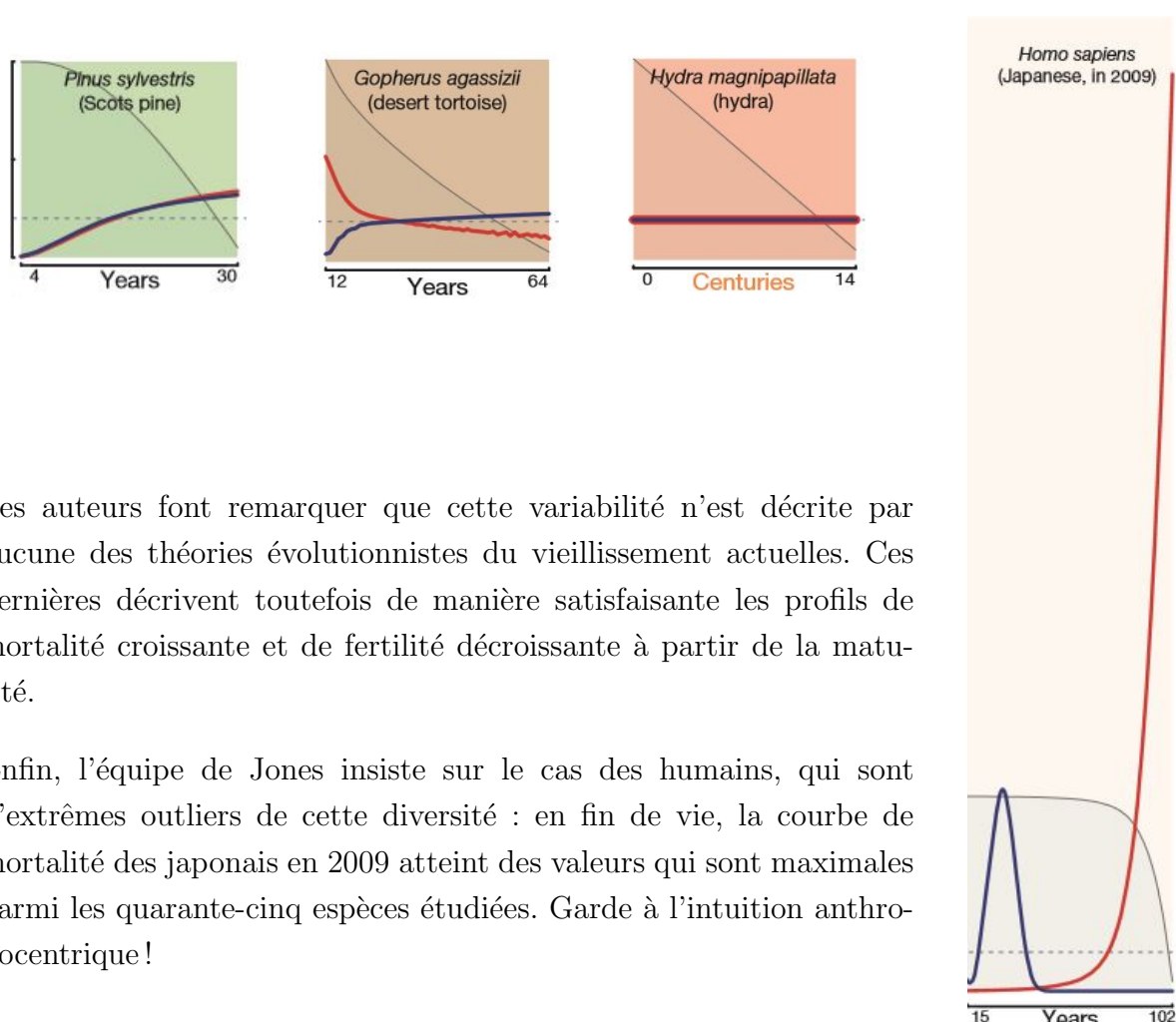
Thomas E. Johnson, en provoquant des mutations aléatoires, a réussi à créer des vers de terre ayant une durée de vie plus importante. En 1998, son équipe a montré que la mutation du gène *age1* peut allonger la durée de vie d'environ 70 % par rapport à la population initiale. Les vers mutants produisent plus d'enzymes empêchant l'oxydation. La mutation du gène *age1* semble inactiver ce gène, ce qui signifie que la protéine encodée n'est plus fabriquée par l'organisme. Si la mutation du gène implique une augmentation du nombre d'antioxydant, il est possible que la protéine codée par ce gène inhibe la fabrication de ces antioxydants. On peut se demander pourquoi l'organisme inhibe la synthèse d'un tel composant. Johnson pense que cette inhibition est le résultat de l'expression d'une autre fonction vitale, autrement dit il pense qu'il s'agit d'un cas de pléiotropie antagoniste.

Cette théorie est aussi une piste pour expliquer la limite dans la prolifération des cellules. En 1961, Leonard Hayflick et Paul Moorhead ont mis en évidence qu'après environ 50 générations, une population de cellules fibroblastes ne double plus. De plus, des expériences montrent que les cellules perdent progressivement leur capacité de prolifération en vieillissant. On observe que les télomères situés à l'extrémité des chromosomes se raccourcissent avec l'âge. Ce phénomène se produit probablement lors de la division cellulaire et peut être lié à la perte de la capacité de prolifération. Smith pense que la limitation de la capacité de prolifération est apparue comme défense contre les cancers.

1.1.4 Dans la littérature moderne

Une diversité encore loin d'être saisie. En 2013, quatorze auteurs se rassemblent pour présenter une compilation de données issues de la biologie expérimentale ([4]). Ils y dessinent les courbes de mortalité et de fécondité de onze mammifères, douze autres vertébrés, dix invertébrés et douze plantes. Le constat est désarmant : outre les homo sapiens et leurs courbes bien connues - mortalité croissante, fertilité croissante à partir de la puberté puis décroissante jusqu'à la ménopause - on observe chez les autres espèces une grande diversité de profils : mortalité et fertilité au choix croissante, constante, ou décroissante.

Quelques exemples sont données dans les quatre figures suivante. La mortalité est en rouge, la fertilité en bleu.



Les auteurs font remarquer que cette variabilité n'est décrite par aucune des théories évolutionnistes du vieillissement actuelles. Ces dernières décrivent toutefois de manière satisfaisante les profils de mortalité croissante et de fertilité décroissante à partir de la maturité.

Enfin, l'équipe de Jones insiste sur le cas des humains, qui sont d'extrêmes outliers de cette diversité : en fin de vie, la courbe de mortalité des japonais en 2009 atteint des valeurs qui sont maximales parmi les quarante-cinq espèces étudiées. Garde à l'intuition anthropocentrique !

Medawar avait tort ? Pour terminer ce panorama des théories biologiques du vieillissement, citons l'article [5] de 2017. Rappelons que, selon Medawar, l'évolution de la sénescence est permise par le fait que peu d'individus vivent vieux, et qu'ainsi ce qui leur arrive quand c'est le cas est évolutionnairement peu important. En conséquence, une augmentation du taux de mortalité extrinsèque, comme il réduit la probabilité de vivre vieux, favorise l'évolution de la sénescence.

Rose précise cette idée dans [1] : « The [evolutionary] hypothesis requires that it should be possible to prolong the life span of a species by breeding it in an environment where the hazard factor is lower than normal. Such an experiment would be difficult to carry out, because genetically controlled senescence, already present in a population, would limit the extent to which environmental improvement could immediately extend specific longevity. A quicker answer might be obtained by the reverse procedure—in which the experimenter would impose an additional severe hazard by decreasing the normal life span for several generations. Then, according to the hypothesis, the subsequent life span of the experimental population should be shorter than that of a control population when both are tested in the environment of the control population. »

Toutefois, dans cet article, les auteurs affirment que ce corollaire est faux : « extrinsically imposed mortality, because it reduces the chance of surviving to be old, favors the evolution of senescence. We show that these ideas, although widespread, are incorrect. »

Ils démontrent, en manipulant les équations des gradients de sélection (des valeurs issues du paramètre malthusien), que modifier la courbe de survie en ajoutant un terme de décroissance exponentielle n'a pas d'effet. Toutefois, ils confirment que le gradient de sélection décline avec l'âge.

1.2 Quantifications mathématiques

1.2.1 Fertilité et mortalité

Pour quantifier une population structurée en âge, nous avons besoin de deux fonctions : la survie et la fertilité. Pour la suite, nous nous donnons une espèce animale dans un environnement.

Survie. La courbe de survie $l : \mathbb{R}^+ \rightarrow [0, 1]$ représente, pour chaque $a \in \mathbb{R}^+$, la probabilité qu'un individu atteigne l'âge a .

On l'estime sur une population naturelle en traçant les fréquences cumulées décroissantes de l'âge de mort des individus observés (par exemple, les figures 3 et 4 tirées de [6]).

Age (years)	Age class x	Age frequency n_x
0	1	(2,096)
1	2	
2	3	
3	4	(646)
4	5	(572)
5	6	(530)
6	7	(505)
7	8	(486)
8	9	478
9	10	447
10	11	434
11	12	429
12	13	387
13	14	362
14	15	336
15	16	293
16	17	233
17	18	142
18	19	97
19	20	59
20	21	

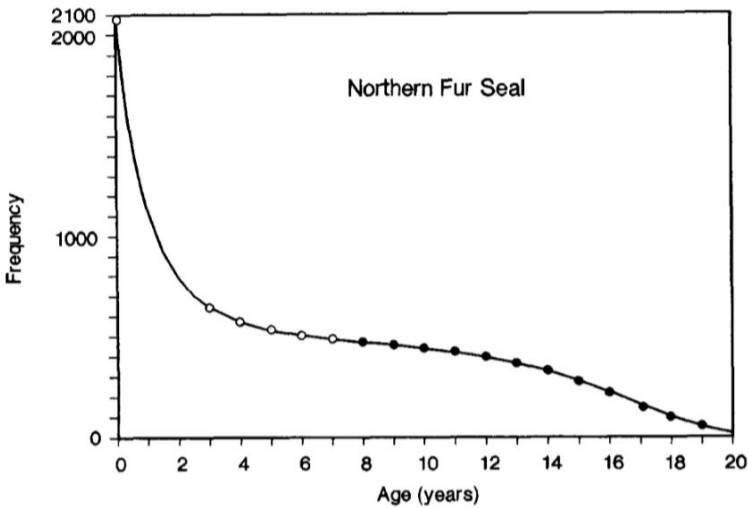
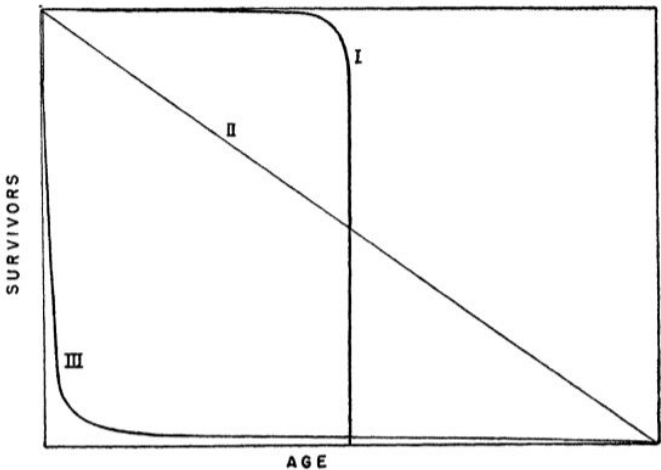


FIGURE 3 – Âge des phoques retrouvés morts entre 1958 et 1961

FIGURE 4 – Courbe de survie estimée

Il est classique ([7]) de distinguer trois allures de courbes de survie (ou plutôt de leur logarithme) :



Type I : faible mortalité en début de vie, fort déclin à la fin (typiquement les mammifères)

Type II : mortalité constante au cours de la vie (présumés les oiseaux)

Type III : forte mortalité en début de vie, plus faible par la suite (comme les grenouilles)

FIGURE 5 – Courbe de survie (échelle log)

Dans le cas d'une population sans sénescence, la courbe de survie est une simple exponentielle décroissante (à un taux $\tau > 0$ le taux de mortalité extrinsèque). En échelle logarithmique, elle correspond donc à la courbe de type II.

Mortalité. Le taux de mortalité $m : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ représente, à chaque age a , le taux de décroissance exponentielle infinitésimal d'une population d'individus d'âge a .

Autrement dit, si l est la fonction de survie,

$$l(a) = e^{-\int_0^a m(t)dt}$$

$$m(a) = -\frac{l'(a)}{l(a)}$$

par exemple, les figures 6 et 7, tirées de [8], utilisent cette relation (étude des dauphins en Floride).

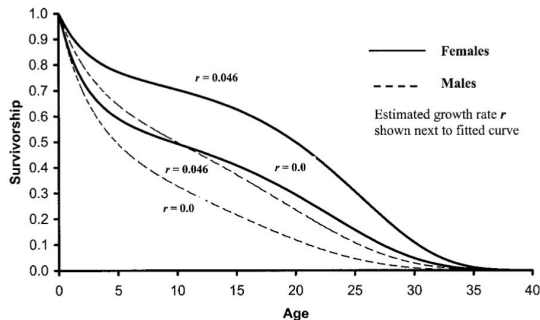


FIGURE 6 – Courbes de survie estimées de dauphins

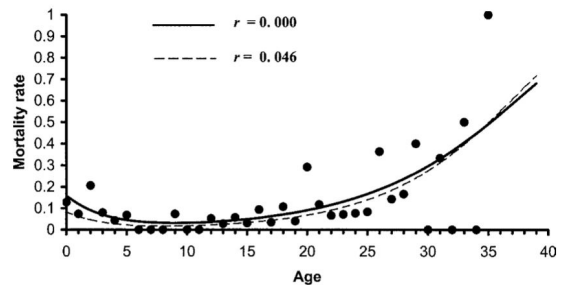


FIGURE 7 – Courbes de mortalité correspondantes pour les femelles

Lorsque l'on dispose d'un jeu de données discret aux âges a_1, \dots, a_N , on estime le taux de mortalité $m(a_i)$ par l'approximation du premier ordre

$$m(a) = -\frac{l'(a_i)}{l(a_i)} \simeq -\frac{l(a_{i+1}) - l(a_i)}{(a_{i+1} - a_i)l(a_i)} = \left(1 - \frac{l(a_{i+1})}{l(a_i)}\right) \frac{1}{a_{i+1} - a_i}.$$

Fertilité. La courbe de fertilité $\beta : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ représente, pour chaque âge a , le cardinal moyen de la progéniture d'un individu autour de l'âge a . On peut voir β comme le paramètre d'un processus de Poisson non-homogène qui décrirait l'apparition des nouveaux-nés d'un individu.

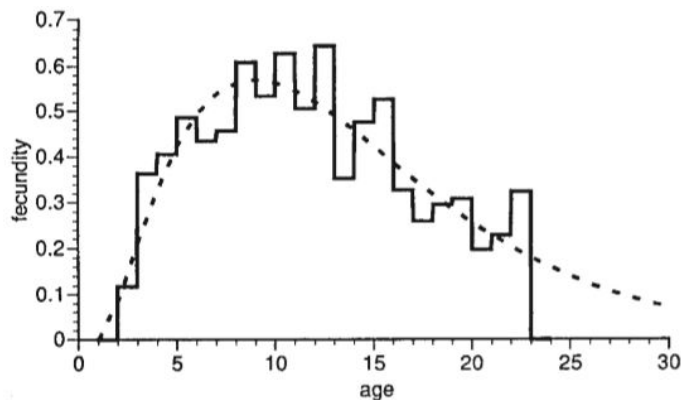


FIGURE 8 – Courbe de fertilité du cheval dans [9]

1.2.2 La paramètre malthusien

Étant données l et f les courbes de survie et de mortalité d'une population, Fisher définit le paramètre malthusien de fitness r comme étant l'unique solution réelle de $\int_0^\infty l(x)f(x)e^{-rx}dx = 1$. Il est censé donner une idée de l'adaptation de l'espèce dans son milieu.

Afin de justifier cela, nous allons étudier une équation représentant la démographie de l'espèce ainsi décrite, et faire apparaître ce paramètre comme caractéristique des solutions stables. Les résultats sont issus du cours de Lucilla Corrias « Modèles mathématiques aux dérivées partielles en sciences du vivant ».

L'équation 1 rend compte de l'évolution de la densité d'une population structurée en âge. La population n'est soumise ni à l'émigration ni à l'immigration, mais prend en compte la mortalité.

On considère que la population décroît exponentiellement au taux $M(a)$, que l'on suppose indépendant du temps. La loi de conservation de la population assure que, pendant une durée infinitésimale δt , le nombre d'individu qui meurent est $M(a)\rho(t, a)\delta t$. Dans l'équation 2, $b(a)$ est le taux de naissance des individus (supposé aussi indépendant du temps). L'équation 3 donne la distribution en âge de la population initiale.

$$\frac{\partial \rho(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \rho(t, a)}{\partial a} + M(a)\rho(t, a) = 0 \quad a \in \mathbb{R}_+, t \in \mathbb{R}_+ \quad (1)$$

$$\rho(t, 0) = \int_0^\infty f(s)\rho(t, s)ds \quad t \in \mathbb{R}_+ \quad (2)$$

$$\rho(0, a) = \rho_0(a) \quad a \in \mathbb{R}_+ \quad (3)$$

Théorème 1.1 Soit $b \in L^\infty(\mathbb{R}_+)$, $d \in L^\infty_{Loc}(\mathbb{R}_+)$ et $\rho_0 \in L^1(\mathbb{R}_+)$. Alors pour tout $T > 0$, il existe une unique fonction $u \in L^\infty([0, T], L^1(\mathbb{R}_+))$ satisfaisant 1 sur $[0, T] \times \mathbb{R}_+$.

Afin d'étudier le comportement en temps long de la population, on va s'intéresser à une solution $\bar{\rho}$ stationnaire en a et exponentielle en t : $\bar{\rho}(t, a) = \phi(a)e^{\lambda t}$.

Dans ce cas, $\bar{\rho}$ est solution de 1 si et seulement si ϕ est solution de

$$\phi'(a) + d(a)\phi(a) + \lambda\phi(a) = 0 \quad a > 0,$$

c'est à dire que $\phi(a) = \phi(0)e^{-D(a)-\lambda a}$, où $D(a) := \int_0^a d(y) dy$, $\forall a > 0$

De plus, la condition au bord (équation 2) impose :

$$\phi(0) = \int_0^\infty b(a)\phi(0)e^{-D(a)-\lambda a} da$$

Autrement dit,

$$1 = \int_0^\infty b(a)e^{-D(a)-\lambda a} da.$$

Maintenant, posons $F(\lambda) = \int_0^\infty b(a)e^{-D(a)-\lambda a} da$. F est une fonction positive strictement croissante, telle que $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} F(\lambda) = 0$ et $\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} F(\lambda) = \infty$. Ainsi, il existe une unique valeur λ_0 telle que $F(\lambda_0) = 1$.

Cette valeur λ_0 est le paramètre malthusien précédemment défini $\int_0^\infty b(a)e^{-D(a)-\lambda_0 a} da = 1$.

On dispose du théorème suivant :

Théorème 1.2 *Soit b et d positif, alors soit $D(a) := \int_0^a d(y) dy$, $\forall a > 0$ Supposons que $S := \int_0^\infty b(a)e^{-D(a)} da < \infty$ et $S \neq 1$.*

Alors il existe une unique constante réelle $\lambda_0 \in \mathbb{R}_$ et une unique fonction positive $\phi = \phi(a)$ tel que $\bar{\rho}(t, a) = \phi(a)e^{\lambda_0 t}$ soit solution des équations 1 et 2. De plus, ϕ est solution du problème renormalisé :*

$$\phi'(a) + d(a)\phi(a) + \lambda_0\phi(a) = 0 \quad a > 0 \quad (4)$$

$$\phi(0) = \int_0^\infty b(a)\phi(a) da \quad (5)$$

$$\int_0^\infty \phi(a) da = 1. \quad (6)$$

De plus, $\lambda_0 > 0$ si $S > 1$, et $\lambda_0 < 0$ si $S < 1$.

Remarque 1.3 *$\bar{\rho}$ est exponentiellement croissante si $S > 1$, et exponentiellement décroissante si $S < 1$.*

On peut montrer que cette solution donne le profil asymptotique de la solution ρ . A cette fin, nous définissons ψ solution du problème dual :

$$-\psi'(a) + d(a)\psi(a) + \lambda_0\psi(a) = \psi(0)b(a).$$

Pour choisir $\psi(0)$, on fixe $\int_0^\infty \psi(a)\phi(a) da = 1$. Il existe une unique solution ψ satisfaisant les deux équations précédentes. Posons $N = \int_0^\infty \rho_0(a)\psi(a) da$.

Théorème 1.4 *Sous les hypothèses des deux théorèmes précédents, et si il existe $\mu > 0$ tel que $b(a) > \mu\phi^{-1}(a) \int_0^\infty b(\alpha)\phi(\alpha) d\alpha$, $\forall a \geq 0$. Alors, $\int_0^\infty |e^{-\lambda_0 t}\rho(t, a) - N\phi(a)|\psi(a) da \leq e^{-\mu t} \int_0^\infty |\rho_0(a) - N\phi(a)|\psi(a) da$.*

2 La place du vieillissement dans la nature

Dans cette section, nous allons confronter les idées évolutionnistes du vieillissement à des données issues de la nature. L'estimation des paramètres biologiques tels que la mortalité est une tâche difficile. Toutefois de nombreux zoologistes et botanistes se prêtent à la tâche. Rappelons que les comportements observables sont très variés, comme le montre la figure 9, tirée de [4].

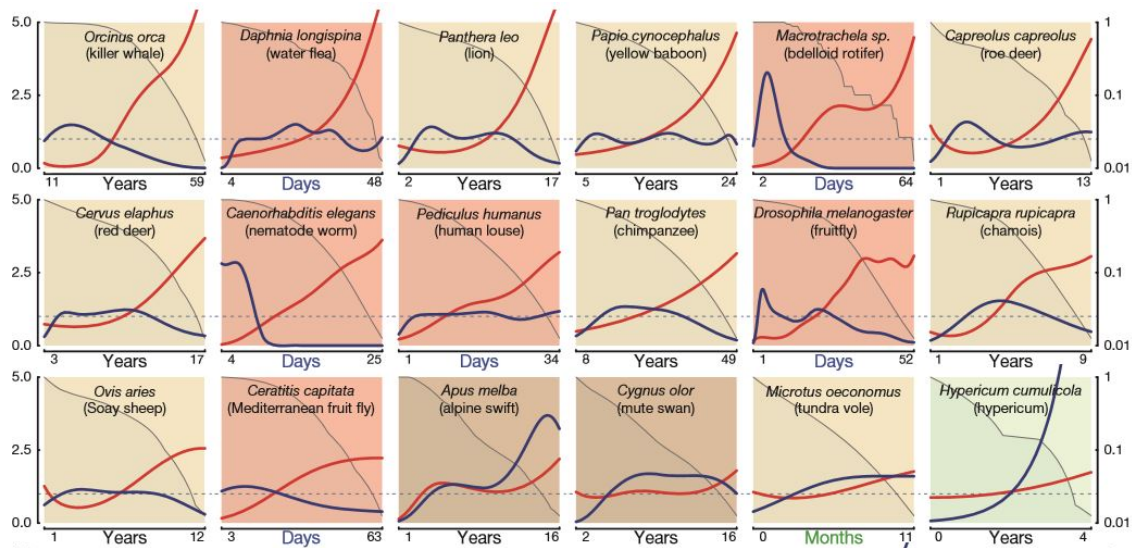


FIGURE 9 – Mortalité (rouge), fécondité (bleu) et survie (gris, échelle-log) de quelques espèces.

Sans exhaustivité, nous commencerons par le cas des oiseaux, chez lesquels les données sont abondantes, grâce notamment à la méthode du baguage. Le baguage consiste à accrocher une bague numérotée à une patte de l'animal, afin de le reconnaître, le plus souvent en retrouvant sa dépouille. Conjointement à une estimation de son âge, cela permet une approximation directe de la fonction de survie de l'espèce.

Ensuite, les mammifères, qui sont aussi des espèces activement observées.

Enfin, les observations du vieillissement des plantes sont plus rares, mais présentent des résultats très intéressants et complètement opposés à ceux des animaux.

Nous ne discuterons pas des insectes. Néanmoins, ils sont un modèle fréquent de recherche, notamment la drosophile. Leur reproduction si rapide permet de simuler des pressions de sélections artificielles, ce qui permet différents protocoles de validation expérimentale des théories du vieillissement.

2.1 Chez les oiseaux

Les oiseaux, comparés aux mammifères non-volants de même taille, vivent considérablement plus longtemps (sûrement grâce au vol qui leur permet d'échapper aux prédateurs).

Taux de mortalité. Il a longtemps été accepté que les oiseaux subissent un taux de mortalité constant au cours de leur vie (voir les tables de mortalité dans [7]). Dans [10], les auteurs rejettent cette hypothèse commune, et observent au contraire un déclin de la vitalité en fin de vie.

Mortalité extrinsèque et intrinsèque. Il est séduisant de vouloir définir un taux de mortalité extrinsèque (dû prédation, maladies contagieuses, sous-alimentation, conditions climatiques), opposé à un taux intrinsèque (maladies vasculaires, cancers, maladies auto-immunes, anomalies génétiques acquises). Dans [11], les auteurs montrent que, comme le prévoit la théorie évolutionniste de la sénescence, les taux de sénescence chez les oiseaux sont en corrélation positive avec le taux de mortalité extrinsèque estimé.

Ils étudient différents attributs qui augmentent la durée de vie. Avec la nutrition et comportement social, ils retiennent surtout la masse corporelle, qui a le plus grand effet sur la longévité maximale des oiseaux. Une masse corporelle élevée peut être considérée comme un investissement à long terme. Afin d'atteindre leur taille adulte, ces oiseaux délayent la sénescence.



Moineau domestique.
Espérance de vie : 3 ans.
5/6 œufs par portée.



Balbuzard pêcheur. Espérance
de vie : 18 ans.
2/3 œufs par portée.



Albatros royal. Espérance de
vie : 50 ans.
1 œuf par portée.

En captivité. Dans [12], les auteurs mettent à l'épreuve la sénescence de cinquante-trois espèces d'oiseaux et mammifères en comparant leurs taux de mortalités dans la nature et en captivité. Il estiment, dans les deux cas, les paramètres d'un modèle de Weibull $m(x) = m_0 + \alpha x^\beta$. Dans ce modèle, on aimerait identifier m_0 au taux de mortalité extrinsèque, et α et β à des causes intrinsèques. Ainsi le taux de mortalité extrinsèque serait indépendant de l'âge, et le taux de mortalité intrinsèque un reflet direct de la sénescence. Encore faut-il justifier que le taux de mortalité extrinsèque est indépendant de l'âge. Ce n'est pas clair, au contraire, il pourrait être modulé par une vulnérabilité due à l'âge. Notons aussi que ce taux de mortalité extrinsèque pourrait apparaître constant, car contrebalancé par l'expérience acquise avec l'âge.

Si, en comparant une espèce dans la nature et en captivité, seul le paramètre m_0 est modifié, alors il est raisonnable de supposer qu'il représente effectivement un taux de mortalité extrinsèque constant (voir figure 10). C'est ce que montre Ricklefs ([13]) en étudiant vingt-trois espèces d'oiseaux élevés en zoos. Il calcule que m_0 est 30% plus faible en captivité, tandis que α et β ne diffèrent pas significativement (en fait, à cause de la sensibilité de ces paramètres, les tests sont réalisés sur la valeur dérivée $\omega = \alpha^{\frac{1}{\beta+1}}$).

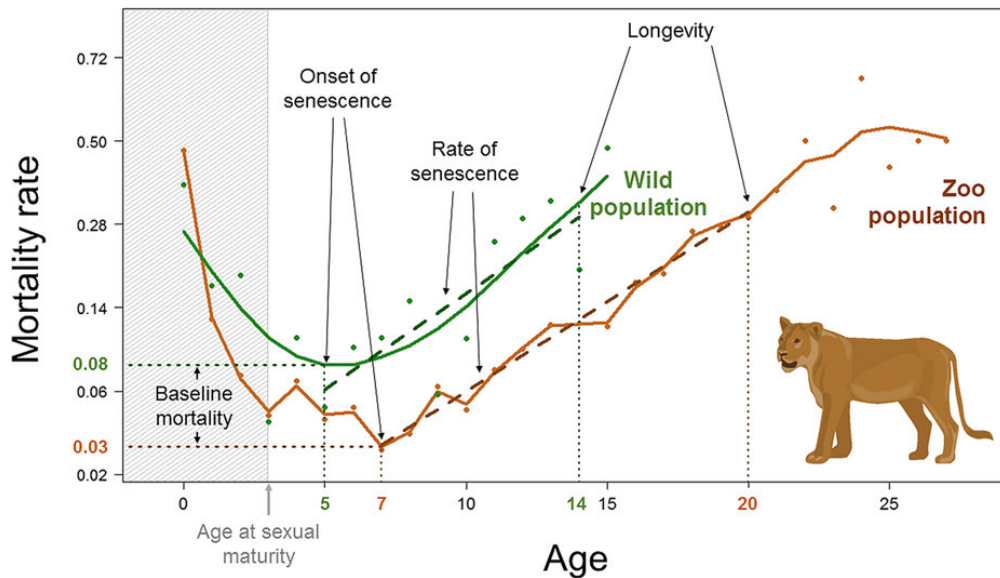


FIGURE 10 – Mortalité de la lionne sauvage et en captivité.

Un corollaire de cette observation est que les oiseaux conservent un haut niveau de fitness même en vieillissant, et que les morts dues aux facteurs intrinsèques sont des « morts catastrophiques », c'est à dire relativement rapides, et sans période invalidante prolongée (*terminate illness*). Notons que ceci contredit l'idée que les individus ne vivent pas suffisamment longtemps pour subir les dégâts de la sénescence, comme le soutenait Medawar.

Toutefois, Ricklefs et Scheuerlin observent que le taux de sénescence ω décroît significativement chez certaines espèces de mammifères en captivité. Cela signifie que le taux de mortalité extrinsèque est une fonction de l'âge. C'est notamment le cas pour les prédateurs rapides ou les proies vivant dans la savane ou les prairies (lions, grands ongulés). Toutefois, cela n'a pas été observé sur les éléphants, phoques, hippopotames et chimpanzés. On peut y voir ici la décroissance de la vitalité de certaines espèces en milieu hostile.

Enfin, citons que les auteurs observent que le taux de sénescence est directement relié au taux de mortalité extrinsèque chez les jeunes adultes, ce qui corrobore la théorie de Medawar. Toutefois, la proportion de décès dûs à la sénescence est plus forte chez les espèces à faible taux de sénescence et plus grande espérance de vie. Cela rentre en conflit avec le postponing de Medawar, qui énonce au contraire que les espèces à longue espérance de vie doivent moins subir les effets de la sénescence. Cela suggère que l'histoire évolutive du taux de sénescence n'a pas totalement compensé la propension à vivre vieux chez les espèces à faible mortalité extrinsèque. Bien que les auteurs le rejettent, la théorie des gènes antagonistes pléiotropes permet d'expliquer ce comportement.

Maladie catastrophique. Dans [14], l'équipe de Catry rejette l'hypothèse de la *terminate illness*, qui prescrit que les oiseaux vivent sous de bonnes conditions de santé, et ne ressentent l'effet de la sénescence qu'à l'extrême fin de leur vie, où ils sont touchés par une maladie létale rapide. Ils observent que un à deux ans avant leur mort, les vieux albatros ont des gains de masse journaliers plus faibles, et des capacités de fourrageage réduites (temps de recherche de la nourriture plus long).

Estimation de la mortalité. Coulson et White, dans [15], expliquent comment estimer le taux de mortalité des cormorans grâce au baguage. Il accumulent pour cela l'âge des oiseaux bagués retrouvés morts, et la raison (chassés, piégés dans un filet, trouvé mort).

2.2 Chez les mammifères

Taille, poids et durée de vie. Dans [16], les auteurs étudient les tables de mortalité de vingt-neuf mammifères euthériens (table 11). Ils concluent que les mammifères les plus grands ont une durée de vie plus grande, un âge de maturité plus élevé, une valeur reproductive plus faible, et des portées plus petites.

Species	Source	Approximate mass (kg)	Litter size	Age of maturity (yr)*	e_0^\dagger
<i>Castor canadensis</i>	Larson (1967)	18	6.6	2	1.52
<i>Clethrionomys glareolus</i> ‡	Pucek et al. (1971)	0.025	5	0.11	0.16
<i>Peromyscus leucopus</i> ‡	Snyder (1956)	0.02	5	0.15	0.21
<i>P. maniculatus</i> ‡	Howard (1949)	0.02	3.6	0.15	0.23
<i>Sciurus carolinensis</i>	A. R. Bisset (personal communication)§, Mosby (1969), Barkalow et al. (1970)	0.6	2.9	1	1.37
<i>Spermophilus armatus</i>	Slade and Balph (1974)	0.35	5.3	1	1.38
<i>S. beldingi</i>	Costain and Verts (in press), Morton and Sherman (1978)	0.25	7.4	1	1.30
<i>S. lateralis</i>	Bronson (1977, 1979)	0.155	5.2	1.3	1.47
<i>S. parryi</i>	Kiell (1977)	0.7	7.3	1	1.28
<i>Tamias striatus</i> ‡	Tryon and Snyder (1973), Smith and Smith (1972)	0.1	4.2	1	1.24
<i>Tamiasciurus hudsonicus</i>	Kemp and Keith (1970)	0.189	4	1	1.50
<i>Ochotona princeps</i>	Millar and Zwickel (1972), Smith (1974)	0.13	2.8	1	1.37
<i>Sylvilagus floridanus</i>	Rose (1977)	1.25	5	1	1.48
<i>Lutra canadensis</i>	Stephenson (1977)	7.2	2	3	2.88
<i>Lynx rufus</i>	Crowe (1975)	7.5	2.8	1	1.72
<i>Mephitis mephitis</i>	Casey and Webster (1975), Verts (1967)	2.25	6	1	1.33
<i>Taxidea taxus</i>	Messick and Hornocker (1981)	7.15	2	1	1.45
<i>Equus burchelli</i>	Klingel (1969), Spinage (1972)	270	1	4	3.84
<i>Aepyceros melampus</i>	Kayanja (1969), Spinage (1972)	44	1	2	3.44
<i>Cervus elaphus</i>	Lowe (1969)	175	1	4	4.90
<i>Connochaetes taurinus</i>	Watson (1970)	165	1	3	3.84
<i>Hemitragus jemlahicus</i>	Caughley (1966)	100	1	3	3.97
<i>Hippopotamus amphibius</i>	Laws (1968), Laws and Clough (1965)	2390	1	10	7.62
<i>Kobus defassa</i>	Spinage (1970)	200	1	2	3.35
<i>Ovis canadensis</i>	Deevey (1947), Geist (1968)	55	1	4	3.81
<i>Phacochoerus aethiopicus</i>	Clough (1969), Spinage (1972)	87	4.8	2	1.60
<i>Sus scrofa</i>	Jezierski (1977)	85	5	2	1.79
<i>Syncerus caffer</i>	Pienaar (1969), Spinage (1972)	490	1	4	4.47
<i>Loxodonta africana</i>	Laws (1966)	4000	1	15	17.90

FIGURE 11 – Quantifications à propos des mammifères (e_0 l'espérance de vie).

Comment miser sur sa progéniture. [17] étudient la mortalité juvénile chez les mammifères, et met en valeur le trade-off entre portées nombreuses et poids de la progéniture. Ils l'expliquent ainsi : le coût métabolique de la gestation peut bien être identique entre une petite portée de grands individus et une grande portée de petits individus, le temps nécessaire à la première est considérablement plus grand que pour la seconde. Ainsi, si les chances de survie sont hautes, une mère peut s'offrir des enfants avec de grandes capacités. Si au contraire les chances sont faibles, une grande portée de petits nouveaux-nés semble plus optimale.

Un modèle de mortalité juvénile. Dans [8], Stolen et Barlow étudient les grands dauphins dans l'Indian River Lagoon, dans l'état de Floride. Ils estiment l'âge des carcasses à partir de leurs dents, et construisent la table de mortalité des espèces.

Ils proposent un modèle de courbe de survie $l(x) = l_c(x)l_j(x)l_s(x)$, où

- $l_c(x) = e^{-\gamma x}$ correspond à un risque de décès indépendant de l'âge
- $l_j(x) = e^{-\alpha(1-e^{-\beta x})}$ est un risque de mortalité juvénile
- $l_s(x) = e^{\mu(1-e^{-\nu x})}$ est un risque dû à la sénescence

En estimant les paramètres de ce modèle, ils montrent l'importance de la mortalité juvénile chez cette espèce, plus forte qu'au milieu de la vie (figure 12).

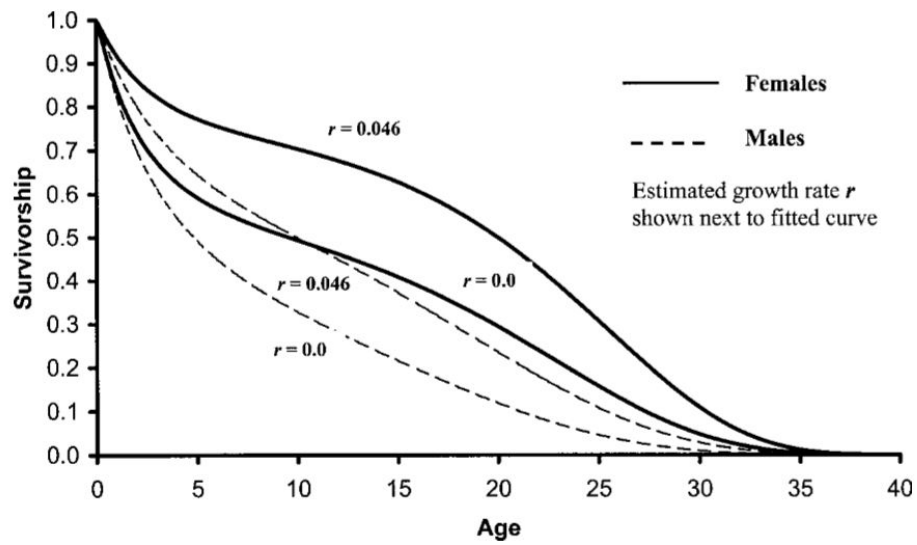


Figure 5. Age-specific survivorships (l_x) for female and male bottlenose dolphins based on maximum likelihood fits of the Siler model (Table 4). Upper curves represent survivorship with the estimated growth rate of 0.046; lower curves represent survivorship with an assumed growth rate of 0.0.

FIGURE 12 – Survie chez les dauphins de Floride.

2.3 Chez les plantes

Selon Hal Caswell, les plantes ont longtemps été considérées comme échappant à la sénescence (sûrement à cause de leurs modularité, c'est à dire le leur structure en répétition d'unités). Dans [18], l'auteur affirme que les plantes à croissance clonale ne présentent pas de sénescence apparente.

Il a même déjà été observé chez certaines herbes vivaces une augmentation de la fertilité et une baisse de la mortalité en fonction de l'âge ([19]).

(Contre-)sénescence stade-dépendante. Dans [20], les auteurs proposent de montrer l'opération de la sénescence par un modèle de force de sélection stade-dépendant (graine, jeune pousse, plante juvénile, plante adulte). Ils montrent que jusqu'à un âge critique, dans chaque stade, les plantes suivent une évolution contre-sénescence : leurs taux de mortalité sont décroissants.

Une dynamique spatiale et saisonnière. [21] observe, pendant deux ans, la croissance de *Poa annua* (le pâturin, une plante herbacée annuelle). Il calcule la mortalité des chaque individu en segmentant précisément le terrain, et estime la fertilité en comptant leurs inflorescences.

La distribution en âge de la population montre un motif cyclique, caractéristique des saisons (périodes de fertilité au printemps et en automne). Il attire l'attention sur l'importance de la dimension spatiale et temporelle sur le développement.

3 Modèles de population sénescence

Dans cette section, nous décrivons deux modèles d'évolution dynamiques de population. Avant tout, nous introduisons deux familles de mortalité et de fertilité qui nous serviront comme paramètres de ces modèles.

3.1 Familles de paramètres

Fertilité. Définissons les courbes de fécondité suivantes, dépendantes de deux paramètres β et $\lambda \geq 0$:

$$f_{\beta,\lambda}(a) = \lambda 1_{a \geq \beta}.$$

Ici, β représente le premier âge de reproduction, et λ le nombre moyen de naissances par unité de temps.

En simulant l'histoire évolutive d'une population, on supposera que l'âge β est une constante. Ensuite on sera amené à faire varier λ au cours des mutations, dans le cadre de la théorie des gènes antagonistes pléiotropes.

Mortalité. Nous utiliserons aussi les courbes de mortalité suivantes, dépendantes de trois paramètres τ , μ et $\alpha \geq 0$:

$$m_{\tau,\mu,\alpha}(a) = \tau + \mu 1_{a \geq \alpha}.$$

Le premier paramètre, τ , représente un taux de mortalité extrinsèque, constant en toute période de la vie. Le taux μ quant à lui ne s'exprime qu'à partir de l'âge α , et représente un trait sénescence.

La fonction de survie correspondante est :

$$l(a) = \exp(-\tau a - \mu(a - \alpha)^+)$$

Si on suppose de plus que la population suit la courbe de fertilité précédente, le paramètre malthusien r vérifie la relation suivante :

$$1 = \lambda e^{\alpha\mu} \frac{e^{-\beta(r+\tau+\mu)}}{r + \tau + \mu} \text{ si } \alpha \leq \beta$$

$$\frac{e^{-\beta(r+\tau)} - e^{-\alpha(r+\tau)}}{r + \tau} + \frac{e^{-\alpha(r+\tau)}}{r + \tau + \mu} \text{ si } \alpha \geq \beta$$

3.2 Modèle d'évolution déterministe

Dans ce modèle, on représente par $\rho(t, a)$ la densité d'individus d'âge a au temps t . Dans la troisième variante, on autorise la population à se propager selon le paramètre α , et on note alors sa densité $\rho(t, a, \alpha)$.

Supposer la population à taille constante $\int \rho = 1$ repose sur une hypothèse importante : la population est à l'équilibre démographique. Autrement dit, dès qu'un individu meurt, il est immédiatement remplacé par un nouveau-né. Dans la première variante du modèle - dynamique d'une seule population - la courbe de fertilité disparaît alors des équations. Toutefois, dans le cas de dynamiques plus complexes, comme la compétition entre populations, la courbe de fertilité joue un rôle primordial. Elle est reliée à l'attribution des ressources entre ces populations.

3.2.1 Dynamique d'une seule population

$$\frac{\partial \rho(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \rho(t, a)}{\partial a} + M(a)\rho(t, a) = 0 \quad a \in \mathbb{R}_+, t \in \mathbb{R}_+ \quad (7)$$

$$\rho(t, 0) = R(t) \int_0^\infty f(s)\rho(t, s)ds \quad t \in \mathbb{R}_+ \quad (8)$$

$$\rho(0, a) = \rho_0(a) \quad a \in \mathbb{R}_+ \quad (9)$$

Dans l'équation 8, on choisit $R(t)$ de façon à ce que la taille de population soit constante, ie $\partial_t \int \rho da = 0$. Avec les équations 7 et 9 on obtient :

$$R(t) = \frac{\int M(a)\rho(t, a) da}{\int f(a)\rho(t, a) da}.$$

3.2.2 Compétition entre deux populations

L'équation suivante régit la dynamique entre deux populations ρ^0 et ρ^1 , en compétition pour les mêmes ressources :

$$\frac{\partial \rho^0(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \rho^0(t, a)}{\partial a} + M^0(a)\rho^0(t, a) = 0 \quad a \in \mathbb{R}_+, t \in \mathbb{R}_+ \quad (10)$$

$$\rho^0(t, 0) = R(t) \int_0^\infty f^0(s)\rho^0(t, s)ds = 0 \quad t \in \mathbb{R}_+ \quad (11)$$

$$\rho^0(0, a) = \rho_0^0(a) \quad a \in \mathbb{R}_+ \quad (12)$$

$$\frac{\partial \rho^1(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \rho^1(t, a)}{\partial a} + M^1(a)\rho^1(t, a) = 0 \quad a \in \mathbb{R}_+, t \in \mathbb{R}_+ \quad (13)$$

$$\rho^1(t, 0) = R(t) \int_0^\infty f^1(s)\rho^1(t, s)ds = 0 \quad t \in \mathbb{R}_+ \quad (14)$$

$$\rho^1(0, a) = \rho_0^1(a) \quad a \in \mathbb{R}_+ \quad (15)$$

où $R(t)$ est toujours choisi de telle sorte que la taille de la population totale $\int \rho^0(t, a) + \rho^1(t, a)da$ soit constante au cours du temps : $\partial_t (\int \rho^0(t, a) + \rho^1(t, a)da) = 0$.

Si on suppose que $\forall t, \rho^0(t, +\infty) = 0$ et $\rho^1(t, +\infty) = 0$, en intégrant par partie, la condition devient :

$$-(\rho^0(t, 0) + \rho^1(t, 0)) + \int (M^0(a)\rho^0(t, a) + M^1(a)\rho^1(t, a))da = 0.$$

Donc finalement, en utilisant les équations 11 et 14 :

$$R(t) = \frac{\int (M^0(a)\rho^0(t, a) + M^1(a)\rho^1(t, a))da}{\int (f^0(a)\rho^0(t, a) + f^1(a)\rho^1(t, a))da}.$$

Schéma numérique. On discrétise le temps et l'espace selon un même pas $\Delta t = \Delta a$. Pour $a \in [0; A]$ et $t \in [0, T]$, on pose : $t_n = n\Delta t$, $n \in [0, N]$ où $N = \lfloor \frac{A}{\Delta t} \rfloor$ et $a_j = j\Delta t$, pour $j \in [0, K]$ où $K = \lfloor \frac{T}{\Delta t} \rfloor$.

On pose $\rho_j^n = \rho(t_n, a_j)$

On applique le schéma aux différences finies décentrées en amont aux équations 10 et 13 :

$$\frac{\rho_j^{0,n+1} - \rho_j^{0,n}}{\Delta t} = -\frac{\rho_j^{0,n} - \rho_{j-1}^{0,n}}{\Delta t} - M^0(a_{j-1})\rho_{j-1}^{0,n},$$

c'est à dire

$$\rho_j^{0,n+1} = \rho_{j-1}^{0,n} - M^0(a_{j-1})\rho_{j-1}^{0,n}.$$

Quant à ρ^1 , on obtient

$$\rho_j^{1,n+1} = \rho_{j-1}^{1,n} - M^1(a_{j-1})\rho_{j-1}^{1,n}.$$

Les équations 11 et 14 deviennent alors :

$$\begin{aligned} \rho_0^{0,n+1} &= \frac{\sum_{j=0}^N f^0(a_j)(\rho_j^{0,n} + f^1(a_j)\rho_j^{1,n})\Delta a}{\sum_{j=0}^N M^0(a_j)(\rho_j^{0,n} + M^1(a_j)\rho_j^{1,n})\Delta a} \sum_{j=0}^N \rho_j^{0,n} f^0(a_j)\Delta a \\ \rho_0^{1,n+1} &= \frac{\sum_{j=0}^N (f^0(a_j)\rho_j^{0,n} + f^1(a_j)\rho_j^{1,n})\Delta a}{\sum_{j=0}^N (M^0(a_j)\rho_j^{0,n} + M^1(a_j)\rho_j^{1,n})\Delta a} \sum_{j=0}^N \rho_j^{1,n} f^1(a_j)\Delta a \end{aligned}$$

3.2.3 Population avec mutations

On s'intéresse maintenant à l'évolution du trait dans la population. Ce trait intervient sur la taux de mortalité de la population. Lors de sa reproduction, un individu de trait α transmet à sa descendance un trait donné par le noyau de mutation K . Dans le cas des familles de mortalités présentées précédemment, l'augmentation de α correspond à une arrivée plus tardive des effets de la sénescence.

$$\partial_t \rho(t, a, \alpha) + \partial_a \rho(t, a, \alpha) + M(a, \alpha)\rho(t, a, \alpha) = 0 \quad a \in \mathbb{R}^+, t \in \mathbb{R}^+, \alpha \leq \alpha_{\max} \quad (16)$$

$$\rho(t, 0, \alpha) = R(t) \int_0^\infty K(\alpha', \alpha) \int_0^\infty f(s)\rho(t, s, \alpha') ds \quad t \in \mathbb{R}^+, \alpha \leq \alpha_{\max} \quad (17)$$

$$\rho(0, a, \alpha) = \rho_0(a, \alpha) \quad a \in \mathbb{R}^+, \alpha \leq \alpha_{\max} \quad (18)$$

où :

$$K(\alpha, \alpha') \propto \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{\frac{(-\alpha-\alpha')}{2\sigma^2}},$$

et $R(t)$ tel que $\int_\alpha \int_a \rho(t, a, \alpha) d\alpha da = 1$.

Schéma numérique. On écrit les équations données par la méthode des différences finies, avec une discrétisation : $\Delta t = \Delta a$. L'équation 16 devient :

$$\frac{\rho(t_{n+1}, a_i, \alpha_j) - \rho(t_n, a_i, \alpha_j)}{\Delta t} + \frac{\rho(t_n, a_i, \alpha_j) - \rho(t_n, a_{i-1}, \alpha_j)}{\Delta a} + M(a_{i-1}, \alpha)\rho(t_n, a_{i-1}, \alpha_j) = 0$$

donc

$$\rho(t_{n+1}, a_i, \alpha_j) = \rho(t_n, a_{i-1}, \alpha_j) - M(a_{i-1}, \alpha)\rho(t_n, a_{i-1}, \alpha_j)\Delta t$$

Et l'équation 17 devient :

$$\rho(t_{n+1}, 0, \alpha_j) = R(t) \sum_i K(\alpha_i, \alpha_j)\Delta\alpha \sum_k \rho(t_n, a_k, \alpha_i)F(a_k, \alpha_i)\Delta a$$

3.3 Modèle d'évolution probabiliste

3.3.1 Description

Nous allons simuler une dynamique stochastique de population à ressources limitées, avec naissances et morts. N_0 représente la taille maximale de la population : si un individu doit naître alors que la population est déjà saturée, alors le nouveau-né meurt instantanément.

Chaque individu est tiré selon un processus hiérarchique

$$M \sim \mathcal{L}_M \text{ où } F_M^{\text{survie}}(t) = \int_0^\infty m(s)ds$$

$$F_t|M \sim \mathcal{PP}(\lambda(t)), t \in [0, M]$$

Autrement dit, on crée un individu en tirant déjà son temps de vie M , puis en générant un processus de Poisson F qui représente ses enfants. Notons que F_M représente le nombre d'enfants que l'individu a généré au cours de sa vie. On a que

$$\mathbb{E}[F_M|M] = \int_0^M \lambda(s)ds$$

Dans le cas de la courbe de mortalité simple avec $\mu = 0$, $M \sim \mathcal{E}(\tau)$. C'est le cas d'une population qui ne vieillit pas : sa loi de mortalité est sans mémoire. On a aussi que $\mathbb{E}[F_M|M] = \lambda(M - \alpha)^+$.

Terminons la description du modèle par le calcul suivant :

Proposition : Pour les courbes $f_{\beta,\lambda}$ et $m_{\tau,\mu,\alpha}$, si $\alpha \geq \beta$, on a :

$$\mathbb{E}[F_M] = \frac{\lambda}{\tau + \mu} e^{-\alpha\tau} + \frac{\lambda}{\mu} (e^{-\beta\tau} - e^{-\alpha\tau})$$

Preuve :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[F_M] &= \int \mathbb{E}[F_M|M]dM = \int \lambda(t - \alpha)^+dM(t) \\ &= \int_\Omega \lambda \int_0^t 1_{s \geq \beta} ds dM(t) = \int_\Omega \lambda \int_0^\infty 1_{t \geq s} 1_{s \geq \beta} ds dM(t) \\ &= \lambda \int_0^\infty 1_{s \geq \beta} \int_\Omega 1_{t \geq s} dM(t) ds \\ &= \lambda \int_\beta^\infty F_M^{\text{survie}}(s) ds \\ &= \lambda \int_\beta^\infty \exp(-\tau s - \mu(s - \alpha)^+) ds. \end{aligned}$$

L'espérance de F nous donne déjà une idée du comportement de la population. Si $\mathbb{E}[F] < 1$, on peut s'attendre à ce que la population ne survive pas en temps long.

3.3.2 Simulations

Populations non-sénescentes. Pour représenter une simulation de ce processus, nous utilisons un arbre phylogénétique.

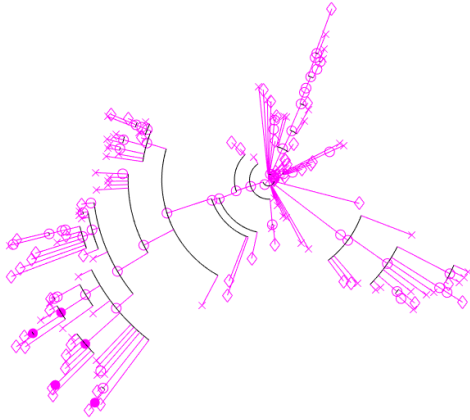


FIGURE 13 – Population peu fertile

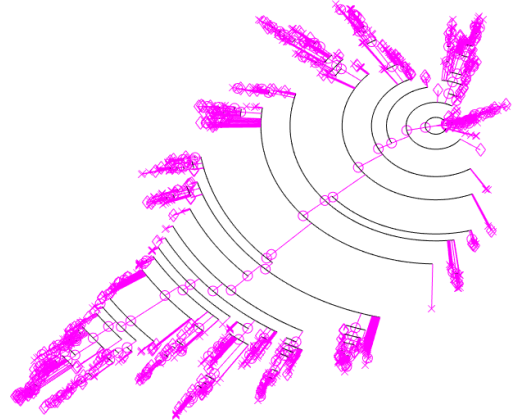


FIGURE 14 – Population très fertile

Les symboles représentent les individus, et les arêtes les liens de parenté. La chronologie est proportionnelle à la distance au centre. Un diamant représente un individu sans progéniture, un rond un individu qui a mis bas à toute sa progéniture, un rond rempli un individu qui n'a pas encore mis bas à toute sa progéniture (et donc encore présent en fin de simulation), et une croix un individu qui n'a pas pu naître (population limitée).

La figure 13 représente les premières générations d'une simulation pour les paramètres $(\tau, \mu, \alpha, \beta, \lambda) = (.25, 0, 0, .5, .5)$. C'est une population non sénescente, qui vit vieux mais avec peu d'enfants.

La figure 14 est quant à elle simulée à partir de $(\tau, \mu, \alpha, \beta, \lambda) = (1, 0, 0, .5, 4)$. C'est toujours une population non sénescente, mais qui mise sur un plus grand nombre d'enfants.

Pour les deux simulations précédentes, nous avons limité la population à $N_0 = 10$ individus.

Populations qui mutent. La figure 15 représente une population qui peut muter : à chaque naissance, le nouveau-né a une probabilité p de subir une mutation affectant son paramètre α . On choisit que cette mutation suive une loi normale centrée de faible variance.

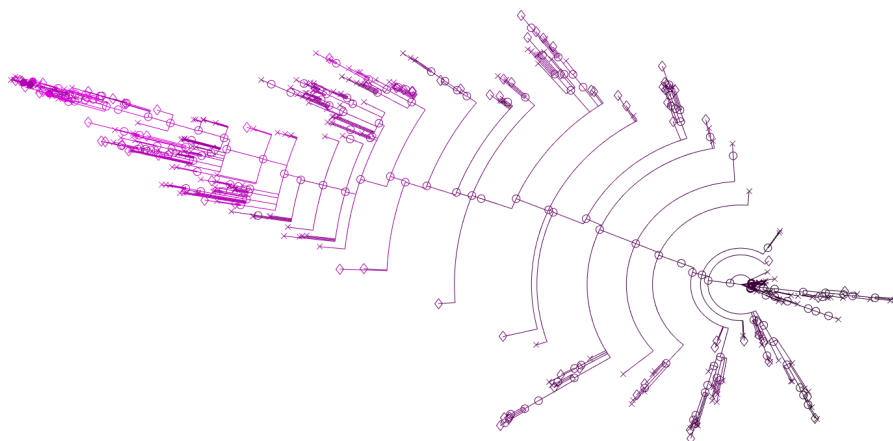


FIGURE 15 – Evolution de la sénescence d'une population

Sur la figure 15, une couleur claire indique un individu de paramètre α élevé. La popu-

lation initiale suivait $(\tau, \mu, \alpha, \beta, \lambda) = (.25, 1, 2, .5, 1)$. On y observe que, au fur et à mesure des générations, les individus aux paramètres les plus élevés ont été sélectionnés. Autrement dit, on observe un phénomène de décalage de la sénescence.

4 Mise en compétition

Nous allons maintenant faire jouer nos modèles, afin d'observer les effets théoriques de l'évolution sénescence.

En premier lieu nous mettons en compétition des populations, déjà de fitness différents - afin d'observer la qualité de la prédiction du paramètre malthusien - ; puis des populations de même fitness mais à paramètres de sénescence différents.

Ensuite, nous emploierons les modèles avec noyau de mutation, à partir d'une population possédant un trait sénéscent. Nous devrions observer le postponing de ce trait. Nous reproduirons alors ces simulations pour des paramètres de mortalité extrinsèque τ différents.

Enfin, nous reprendrons ces simulations, mais dans ce cadre cette fois-ci de la théorie des gènes antagonistes pléiotropes. Autrement dit, une mutation de décalage sur α sera compensée par une mutation d'abaissement sur λ , et réciproquement, afin de conserver des individus de fitness constant. Nous devrions observer un trade-off, dépendant aussi du paramètre extrinsèque.

4.1 Comparaison des fitness

Dans cette section, inspirés par les paramètres de la grive musicienne, nous utiliserons une population P_0 telle que :

$$(\tau_0, \mu_0, \alpha_0, \beta_0, \lambda_0) = \left(\frac{1}{1.44}, 1, 3, 0.15, 3\right)$$

Le paramètre malthusien de cette population est donné par le calcul : $r_0 \simeq 1,4718$.

La figure 16 représente le fitness d'une telle population lorsque l'on fait varier les paramètres α et λ . La courbe noire représente les populations de même fitness r_0 .

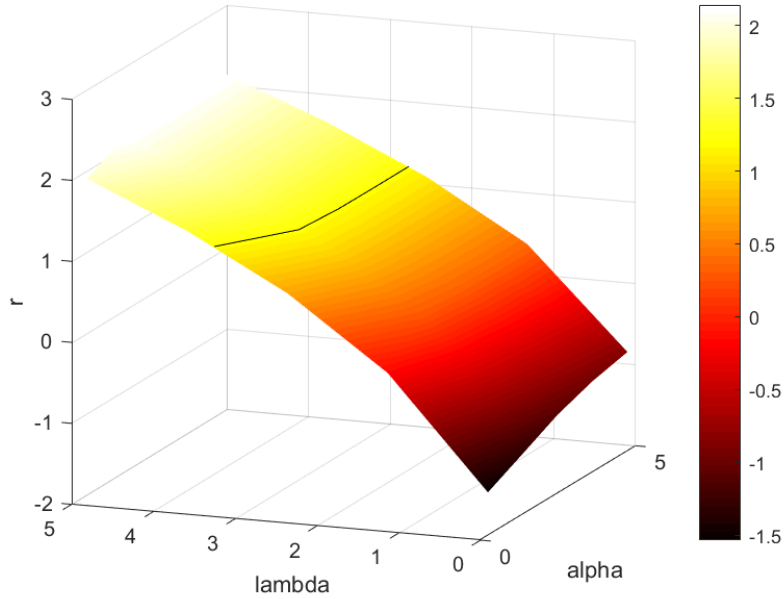


FIGURE 16 – Fitness des populations

Modèle stochastique. Nous allons maintenant faire rentrer en compétition P_0 et les autres populations $P_{\alpha,\lambda}$ de cette surface. Pour cela, nous lançons le modèle stochastique avec une population initiale composée pour moitié de l'une et moitié de l'autre.

Sur la figure 17, un point noir signifie que la population P_0 est la seule survivante à la fin de la simulation, et un point rouge signifie au contraire que l'autre population a gagné. Le point vert représente P_0 .

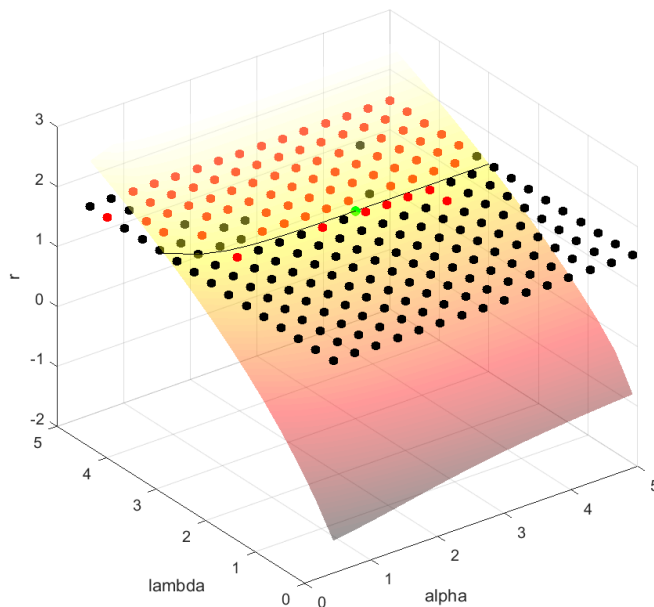


FIGURE 17 – Résultat des compétitions

On voit que la la courbe de niveau est une frontière claire entre le domaine où P_0 gagne la compétition, et celui où elle la perd. Autrement dit : le paramètre malthusien apparaît comme un bon indicateur du fitness d'une population.

Que se passe-t-il si l'on considère des populations concurrentes de même fitness ? La figure 18 simule une réponse à cette question. On calcule à chaque fois le paramètre λ_α qui rend la population $P_{\alpha,\lambda}$ de même fitness que P_0 :

$$\frac{1}{\lambda} = \left(\frac{e^{(-\beta_0(r_0+\tau_0))} - e^{-\alpha(r_0+\tau_0)}}{r_0 + \tau_0} + \frac{e^{-\alpha(r_0+\tau_0)}}{r_0 + \mu_0 + \tau_0} \right) 1_{(\alpha > \beta_0)} + 1_{(\alpha \leq \beta_0)} \frac{e^{(\alpha\mu_0)} e^{-\beta_0(r_0+\tau_0+\mu_0)}}{r_0 + \mu_0 + \tau_0}$$

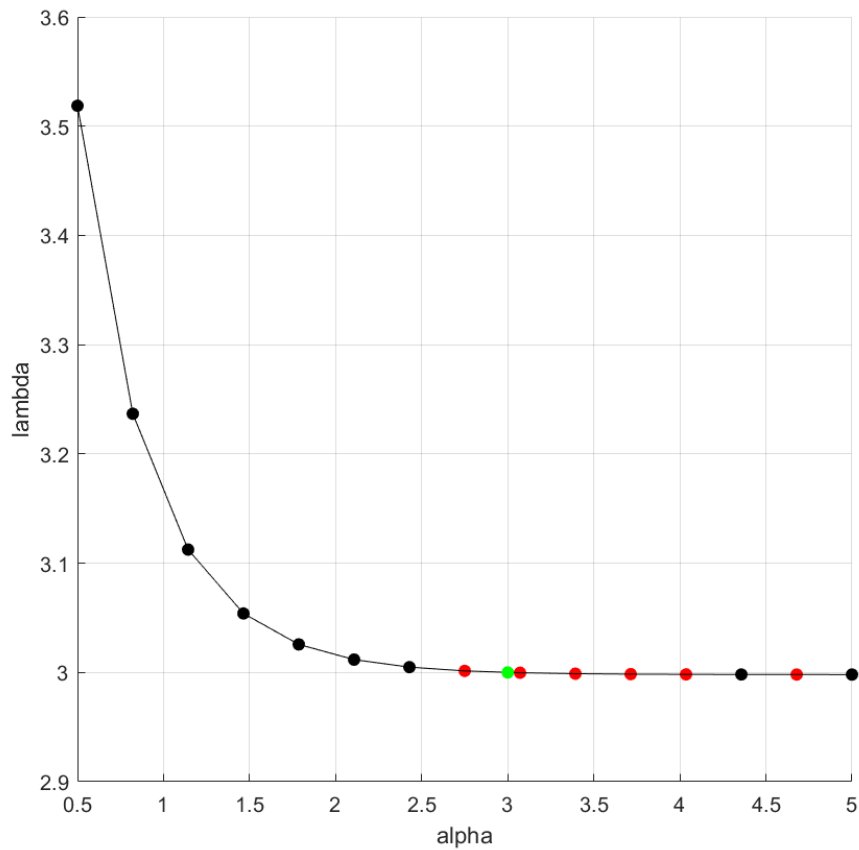


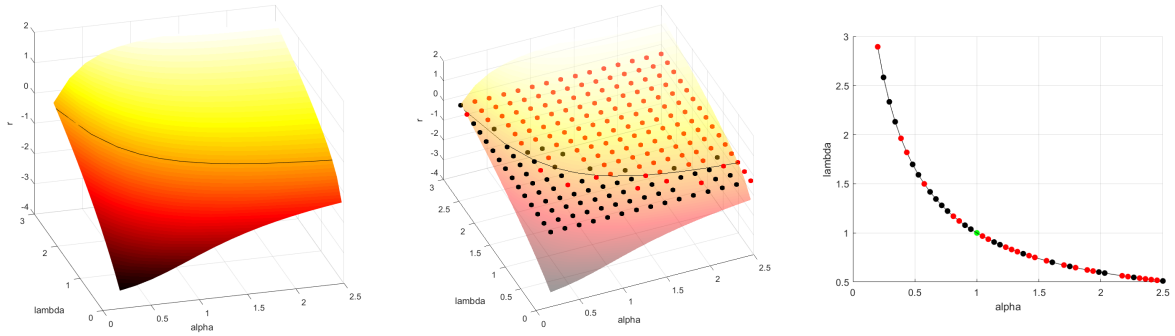
FIGURE 18 – Compétition entre populations de même fitness

Apparemment, les populations $P_{\alpha,\lambda}$ de fitness r_0 sont avantagées face à P_0 lorsqu'elles préfèrent un paramètre α plus grand. Cela peut s'expliquer ainsi : une petite modification de α , lorsqu'il est plus grand que trois, a un effet négligeable sur le fitness (λ reste presque constant).

Les figures suivantes reprennent cette même expérience pour un trait initial plus agressif : $(\alpha_0, \mu_0) = (1, 3)$. On utilise

$$(\tau_0, \mu_0, \alpha_0, \beta_0, \lambda_0) = \left(\frac{1}{1.44}, 3, 1, 0.15, 1 \right)$$

. Le paramètre malthusien dans ce cas est $r_0 \simeq -0.4754$.



Modèle déterministe. Comme précédemment, nous allons mettre en compétition deux populations dans le modèle déterministe. Pour cela, nous utilisons les équations écrites dans la section précédente.

La population ρ_0 est telle que

$$(\tau_0, \mu_0, \alpha_0, \beta_0, \lambda_0) = (4.5, 1, 2, 1, 3).$$

Nous allons confronter P_0 à des populations $P_{\alpha,\lambda}$, pour α entre 0 et 2,5 et λ entre 0 et 3.

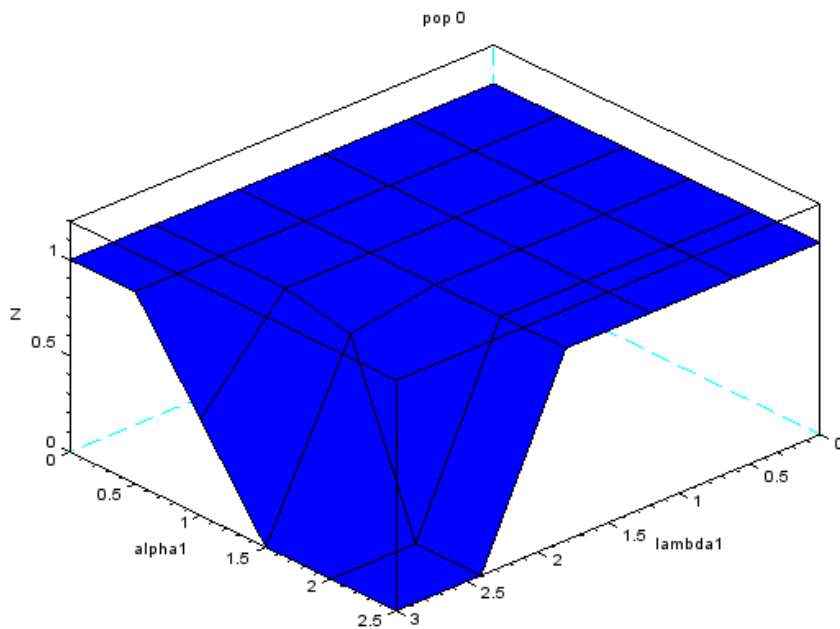


FIGURE 19 – Compétition dans le modèle déterministe

Sur la figure 19, les deux premières coordonnées représentent les paramètres de la population $P_{\alpha,\lambda}$. La surface vaut 0 si la population P_0 est absente à la fin de la simulation, et vaut 1 si c'est l'autre qui a disparu.

On observe le même comportement que dans le modèle stochastique : les fitness des populations en compétition sont caractérisés par le paramètre matlusien.

4.2 Accumulation des mutations

Nous simulons ici l'évolution du paramètre de sénescence α à partir d'une population P_0 telle que :

$$(\tau_0, \mu_0, \alpha_0, \beta_0, \lambda_0) = (1, 1, 1, 1, 1).$$

Nous utilisons le modèle déterministe à noyau gaussien ($\sigma = 0,1$). Les populations en compétition les P_α , où seul α diffère de P_0 .

Sur les figures 20 et 21, on observe bien un décalage du trait au cours du temps.

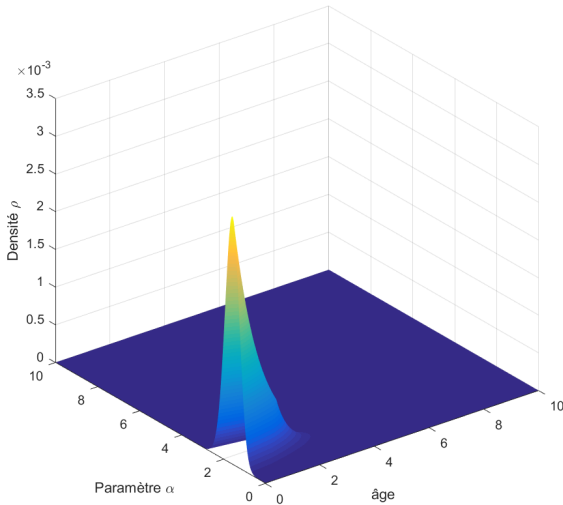


FIGURE 20 – ρ à $t = 5$

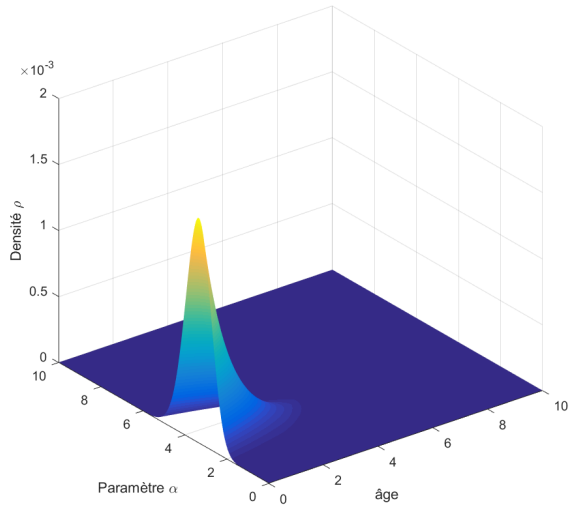


FIGURE 21 – ρ à $t = 150$

Quelle est l'influence du paramètre τ sur cette dynamique? Toutes choses égales par ailleurs, la figure 22 représente l'évolution du paramètre α pour différentes valeurs de τ . A chaque instant, la courbe vaut le α pour lequel la population P_α est la plus présente.

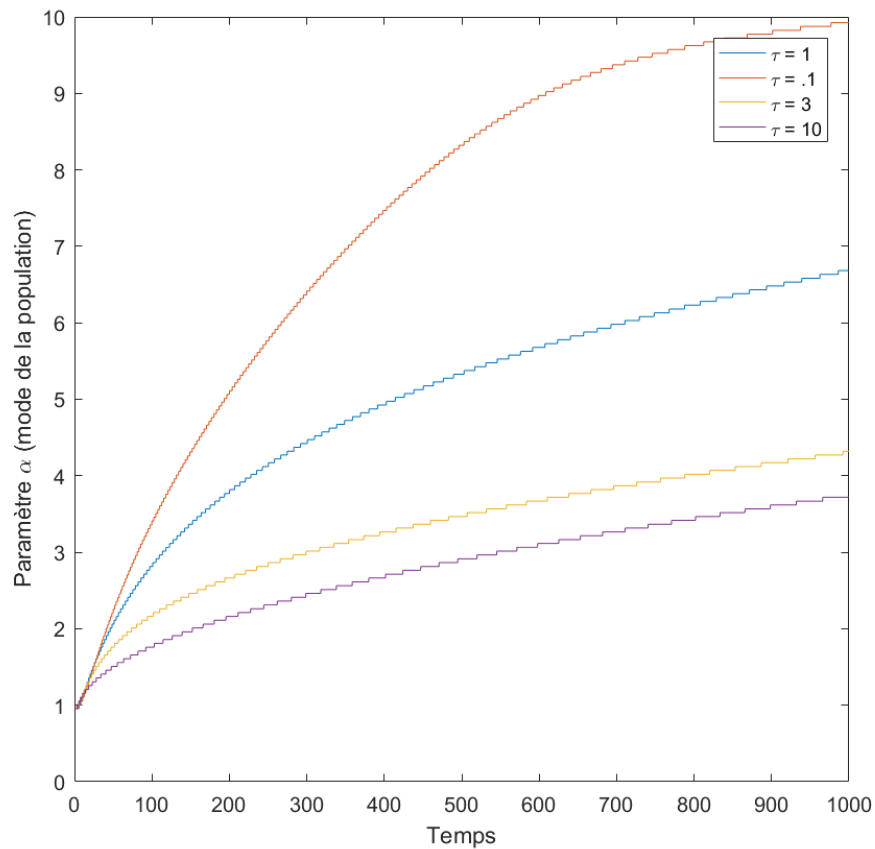


FIGURE 22 – Evolution de la sénescence

On observe clairement que la vitesse de décalage du trait est inversement proportionnelle au taux de mortalité extrinsèque. Cette observation corrobore les idées de Medawar, et rentre en conflit avec l'article [5].

4.3 Gènes antagonistes pléiotropes

Finalement, nous reprenons les simulations d'évolution du trait α , mais où les populations P_α bénéficient d'un paramètre λ_α de telle sorte que leur paramètre malthusien soit le même que P_0 .

Rappelons que relation entre α et λ_α est, dans le cadre des courbes simples :

$$\frac{1}{\lambda} = e^{\alpha\mu} \frac{e^{-\beta(r+\tau+\mu)}}{r+\tau+\mu} \text{ si } \alpha \leq \beta$$

$$\frac{e^{-\beta(r+\tau)} - e^{-\alpha(r+\tau)}}{r+\tau} + \frac{e^{-\alpha(r+\tau)}}{r+\tau+\mu} \text{ si } \alpha \geq \beta$$

Les résultats sont rassemblés sur la figure 23 :

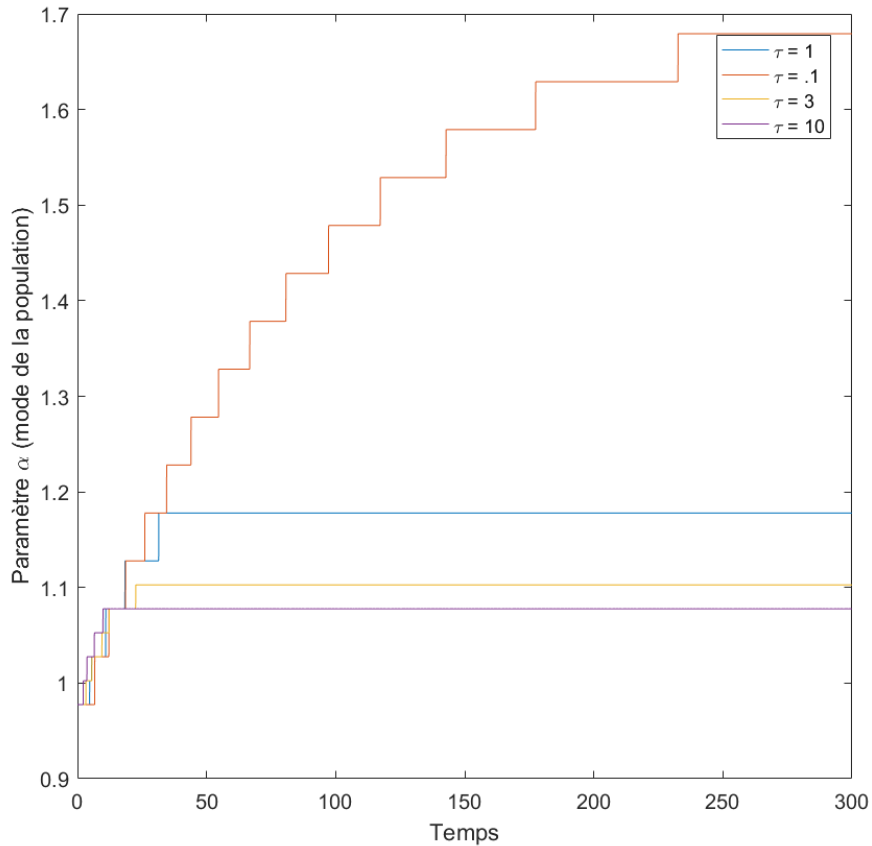


FIGURE 23 – Evolution de la sénescence

L'évolution est maintenant différente : les courbes semblent converger.

Remarquons que, bien que l'on ai ici imposé un trade-off entre α et λ , ce comportement convergent n'était pas évident à prédire. En effet, nous avons vu dans la première partie de cette section que, à même paramètre malthusien, les populations les plus avantagées sont celles qui ont le paramètre α le plus haut. Lorsque α tend vers l'infini, on obtient la limite

$$\frac{1}{\lambda} = \frac{e^{-\beta(r+\tau)}}{r+\tau}.$$

Ainsi, il résulte des simulations que, dans le cas pléiotropique, il est plus intéressant pour une population de ne pas repousser α vers l'infini ; la perte sur λ , bien que minime, serait en fait significative.

Conclusion

Dans nos simulations, nous avons observé une réponse affirmative aux deux questions posées dans l'introduction : le décalage d'un gérontogène s'affaiblit au fur et à mesure de l'évolution, et cet affaiblissement est directement corrélé à la pression environnementale exercée sur la population. Bien sûr, les familles de courbes que nous avons choisi sont propices à ce résultat. Toutefois, le phénomène n'est pas évident à justifier ; même dans la littérature moderne, ce second point n'est pas mathématiquement expliqué.

Les idées de Medawar ont eu un retentissement fondamental dans la compréhension de l'évolution de la sénescence. Soulignons tout de même que son explication ne permet pas d'unifier tous les comportements du vivant. Il nous semble que, pour répondre à ce problème, la zoologie et la botanique jouent un rôle fondamental. La théorie du vieillissement évolue conjointement aux découvertes concrètes des phénomènes naturels. Les modèles mathématiques, en réponse, s'adaptent. Aussi, le progrès de la biologie cellulaire, qui permet la description moléculaire des phénomènes sénescents, ouvre la porte de la compréhension microscopique. Ces résultats sont bien entendu d'une importance première dans les domaines de la gérontologie et de la gériatrie.

Les chercheurs n'hésitent pas à s'opposer les uns aux autres ; toutefois, il apparaît que les théories évolutionnistes de la sénescence leurs sont chères, et que les idées pionnières de Medawar sont un terreau fertile.

Références

- [1] Michael R. Rose. *Evolutionary Biology of Aging*. Oxford University Press, 1991.
- [2] P.B. Medawar. Un unsolved problem of biology. *University College London*, 1951.
- [3] Ricki L. Rusting. Why do we age? *Scientific American*, 1992.
- [4] O. Jones et al. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*, 2013.
- [5] H. Caswell M. Wensink and A. Baudisch. The rarity of survival to old age does not drive the evolution of senescence. *Evolutionary Biology*, 2017.
- [6] J. Barlow and P. Boveng. Modeling age-specific mortality for marine mammal populations. *Marine Mammal Science*, 1991.
- [7] E. S. Deevey. Life tables for natural populations of animals. *The Quarterly Review of Biology*, 1947.
- [8] M. K. Stolen and J. Barlow. A model life table for bottlenose dolphin (*tursiops truncatus*) from the india river lagoon system, florida, u.s.a. *Marine mammal science*, 2003.
- [9] Timothy B. Gage. Age-specific fecundity of mammalian populations : A test of three mathematical models. *Zoo Biology*, 2001.
- [10] D. Botkin and R. Miller. Mortality rates and survival of bird. *The American Naturalist*, 1974.
- [11] D. Wasser and P. Sherman. Avian longevities and their interpretation under evolutionary theories of senescence. *Journal of Zoology*, 2009.
- [12] R. Ricklefs and A. Scheuerlin. Comparison of aging-related mortality among birds and mammals. *Experimental Gerontology*, 2001.
- [13] Robert E. Ricklefs. Intrinsic aging-related mortality in birds. *Journal of Avian Biology*, 2000.
- [14] B. Phalan P. Catry, R. A. Phillips and J. P. Croxall. Senescence effects in an extremely long-lived bird : the grey-headed albatross *thalassarche chrysostoma*. *Proceedings of the Royal Society*, 2006.
- [15] J. Coulson and E. White. Mortality rates of the shag estimated by two independent methods. *Bird Study*, 1957.
- [16] J. Millar and R. Zammuto. Life histories of mammals : an analysis of life tables. *Ecology*, 1983.
- [17] D. Promislow and P. Harvey. Living fast and dying young : A comparative analysis of life-history variation among mammals. *Journal of Zoology*, 1990.
- [18] John L. Harper. *Population biology of plants*. Academic Press, 1977.
- [19] J. Dahlgren M. Garcia and J. Ehrlen. No evidence of senescence in a 300-year-old mountain herb. *Journal of Ecology*, 2011.
- [20] H. Caswell and R. Salguero-Gomez. Age, stage and senescence in plants. *Journal of Ecology*, 2013.
- [21] R. Law. The dynamics of a colonizing population of *poa annua*. *Ecology*, 1981.