

**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2014**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement  
le 11 juillet 2014 à POITIERS  
par Mademoiselle NODON Emeline  
Née le 23 septembre 1988

Le syndrome de Hutchinson-Gilford : physiopathologie et perspectives thérapeutiques.

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur de Toxicologie

Membres : Monsieur SARROUILHE Denis, Professeur de Physiologie  
Monsieur DUPONT Patrice, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur SARROUILHE Denis

## REMERCIEMENTS

**A mon président de thèse, Monsieur Fauconneau Bernard**, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

**A mon directeur de thèse, Monsieur Sarrouilhe Denis**, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre patience face à mes éternelles questions et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, je vous suis sincèrement reconnaissante.

**Au membre du jury, Monsieur Dupont Patrice**, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury.

*Cette thèse symbolise l'achèvement de mes études de pharmacie, de ce fait je tiens à remercier toutes les personnes y ayant contribuées.*

### **A mes amis :**

Jérémy, sans qui les voyages quotidiens dans le bus « oui-oui » auraient été bien tristes, merci pour ce jour où dans un désespoir de partiel raté tu m'as dit « Pour te remonter le moral je nous réserve un concert à Liverpool ».

Marjorie, pour toutes ces années d'amitié. Merci de m'avoir soulignée si souvent au cours de ces études, ta fierté. Conserve cette gentillesse et cette douceur qui te caractérise tant.

A toutes ces rencontres et à tous mes amis de fac, je vous remercie d'avoir chacun ce petit quelque chose qui a rendu ces 6 années d'études inoubliables.

Fleur, pour cette rencontre hasardeuse transformée en une belle complicité. Merci de m'avoir toujours conseillée et orientée sur les choix à faire. La prochaine fois je t'accompagnerais voir Fanny....et ce jour là « promis on ne rentre pas tard ! »,

Marie, en mémoire de ce stage au labo et de l'inventaire de la chambre froide, « Danke meine pute ».

Aline, achata ou encore alain, mon coup de foudre amical. Je ne saurais comment te remercier pour m'avoir réconforté durant ces périodes de stress pré-partiels. Merci d'avoir partagé tous ces mauvais mais surtout bons moments. Ces années de fac n'aurait pas été ce qu'elles ont été sans ta joie de vivre. Comme diraient nos chères et tendres maman « vous êtes folles ! ». Les cours, les longs appels téléphoniques, les soirées et les vacances resteront à jamais inscrites dans ma mémoire. Tu as grandement participé à faire de cette vie étudiante une de mes plus belles expériences.

*Je dédie tout particulièrement cette thèse :*

**A mes parents**, je ne saurais comment vous remercier de m'avoir donné la possibilité de faire le métier dont je rêvais. Merci de m'avoir toujours soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ce cursus. Merci à toi papa, pour t'être toujours soucieux de mon futur et à toi maman, pour avoir continuellement répondu à ces coups de fils débutants par « je ne sais pas quoi faire, tu en penses quoi? ». Aucun mot n'existe pour vous dire combien je vous aime.

**A mon frère**, sans qui les bêtises d'enfance n'auraient pas été les mêmes. Malgré nos quelques disputes je te remercie du soutien que tu m'as apporté. Je suis fier de toi et suis sûr que tu trouveras ta voie.

**A ma mamie et à mon oncle**, merci de m'avoir toujours manifesté votre appui et votre encouragement même avec la distance géographique.

**A ma mémé**, je ne t'oublie pas.

**A ma belle-famille**, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre grande famille et d'avoir compris mon absence à certains moments.

**A Damien, mon double**, comment trouver les mots pour te remercier pour toutes ces années de bonheur. Merci d'avoir quitté ta région pour venir me rejoindre. Merci de m'avoir supportée durant ces études et de toujours me supporter. Merci de m'avoir suivie dans tous mes projets et toutes mes envies. Ce long travail est aussi le tien. Je suis très fier de toi et reste persuadée que tu accompliras encore de grandes et belles choses. Merci pour toute cette vie à deux (avec notre boule de poils) et ce qui reste à venir. Je t'aime tout simplement...

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1<sup>ERE</sup> PARTIE : CAUSES DU VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE ET SYNDROMES PROGEROÏDES (SP)</b> .....	<b>4</b>
1.1. RAPPELS SUR LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE:.....	5
1.1.1. <i>Les facteurs génétiques</i> :.....	5
1.1.1.1. Quelques rappels sur l'organisation de l'ADN et ses différentes fonctions: ....	5
1.1.1.1.1 L'ADN:.....	5
1.1.1.1.2 Le chromosome:.....	6
1.1.1.1.2.1. Le chromosome se présente sous différentes formes au cours de sa vie cellulaire:.....	6
1.1.1.1.2.2. Division cellulaire et composition du chromosome: .....	7
1.1.1.1.2. Cellules à faible capacité de renouvellement:.....	9
1.1.1.1.3. Les autres cellules et la théorie des télomères:.....	9
1.1.1.1.3.1. Structure des télomères:.....	9
1.1.1.1.3.2. Réplication télomérique: .....	9
1.1.1.1.3.2.1. Réplication des télomères et structures simple brin:.....	9
1.1.1.1.3.2.2. Problématique de la réplication et structure particulière des télomères :.....	11
1.1.1.1.3.3. Rappels des fonctions des télomères : .....	12
1.1.1.1.3.4. Protection des télomères : « le capuchon télomérique » :.....	12
1.1.1.1.3.5. Maintien des séquences télomériques : .....	13
1.1.1.1.3.5.1 La télomérase : .....	13
1.1.1.1.3.5.2. Mécanisme de régulation des télomères: .....	15
1.1.1.1.3.5.3. Les G quadruplex : .....	15
1.1.1.1.3.5.4. Les boucles T:.....	16
1.1.1.1.3.6. Implication des télomères dans le vieillissement physiologique: .....	17
1.1.2. <i>Les radicaux libres et le stress oxydatif</i> : .....	20
1.1.2.1 Qu'est ce qu'un radical libre ? : .....	20
1.1.2.2. Les RLO :.....	22
1.1.2.2.1. Production mitochondriale : .....	22
1.1.2.2.2. L'inflammation : .....	22
1.1.2.2.3. Le cycle redox : .....	23
1.1.2.2.4. Les rayonnements ionisants : .....	23
1.1.2.3. Rôles des RLO et stress oxydant: .....	23
1.1.2.3.1. Rôles des RLO en faible quantité: .....	23
1.1.2.3.2 : Contrôle des radicaux libres par la cellule :.....	24
1.1.2.3.2.1. Voie non enzymatique : .....	24
1.1.2.3.2.2. Voie enzymatique :.....	24
1.1.2.3.3 : Rôles des RLO dans le stress oxydant: .....	25
1.1.2.4. Vieillesse physiologique et RLO : .....	26
1.1.3. <i>Glycation non enzymatique des protéines</i> : .....	27
1.1.3.1. La glycation non enzymatique ou réaction de Maillard : .....	27
1.1.3.1.1. La glycation non enzymatique des protéines endogènes :.....	28
1.1.3.2. Conséquences délétères des AGE et effets physiopathologiques :.....	29

1.2. SP ET PROGERIA PROPREMENT DITE :	30
1.2.1. <i>Mutation des protéines de réparation de l'ADN et pathologies associées</i> :	30
1.2.1.1. L'ADN hélicase :	30
1.2.1.1.1. Généralités sur les hélicases :	30
1.2.1.1.2. Hélicases de la famille RecQ :	31
1.2.1.1.3. Rôles des hélicases :	31
1.2.1.1.4. Exemple du Syndrome de Werner :	32
1.2.1.1.4.1. Caractéristiques physiques et morphologiques :	32
1.2.1.1.4.2. Gène et protéine responsables du syndrome :	32
1.2.1.2. Mutations dans le système NER :	33
1.2.2. <i>Mutations du gène LMNA codant pour les lamines</i> :	33
1.2.2.1. Rappels sur la structure nucléaire :	33
1.2.2.2. Les différents types de Lamines :	34
1.2.2.3. Rôles des Lamines:	35
1.2.2.4. Lamine A et voie de synthèse :	35
1.2.2.5. Les Laminopathies, un groupe très hétérogène :	37
1.2.2.6. Le HGPS ou progéria proprement dit :	38

## **2<sup>EME</sup> PARTIE : CONSEQUENCES PHYSIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD (HGPS) SUR CES JEUNES PATIENTS.....43**

2.1. LE DIAGNOSTIC :	44
2.2. LES DIFFERENTS CHANGEMENTS BIOCHIMIQUES ET BIOLOGIQUES:	45
2.3. DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE :	45
2.4. CROISSANCE ET EVOLUTION DE LA MASSE CORPORELLE:	45
2.5. L'OSSATURE :	46
2.5.1. <i>De façon générale</i> :	46
2.5.2. <i>Les extrémités osseuses</i> :	47
2.5.3. <i>Le bassin et les membres inférieurs:</i>	48
2.5.4. <i>Les Clavicules et l'abdomen</i> :	49
2.5.5. <i>La mâchoire</i> :	49
2.5.6. <i>Morphologie crânienne:</i>	50
2.6. LES MODIFICATIONS DES DIFFERENTES STRUCTURES CUTANÉES ET ADIPEUSES :	50
2.7. ALTERATION DES PHANERES :	54
2.7.1. <i>Les cheveux et poils</i> :	54
2.7.2. <i>Les ongles</i> :	55
2.7.3. <i>La cavité buccale et la dentition</i> :	55
2.8. DEVELOPPEMENT DE LA MARCHÉ ET EVOLUTION DE LA MOBILITÉ :	56
2.9. ATTEINTE DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ET CONSEQUENCES NEFASTES SUR L'ORGANISME:	56
2.9.1. <i>Les mécanismes mis en cause</i> :	57
2.9.2. <i>Modifications artérielles:</i>	58
2.9.3 <i>Modifications valvulaires</i> :	58
2.9.4. <i>Atteinte vasculaire pulmonaire</i> :	59
2.9.5. <i>Conséquences sur le système cérébro-vasculaire</i> :	59
2.9.6. <i>Electrocardiogramme et évolution de la tension artérielle</i> :	59
2.9.7. <i>Conclusion</i> :	59
2.10. UN PARLER CARACTÉRISTIQUE :	59
2.11. PERTURBATIONS DE L'OUÏE ET DE LA VISION :	60
2.11.1. <i>Modifications de la vision</i> :	60
2.11.2. <i>Atteintes de l'audition:</i>	60

2.12. SYSTEME NERVEUX CENTRAL ETONNEMENT EPARGNE : .....	61
<b>3<sup>EME</sup> PARTIE : LES TRAITEMENTS EXISTANTS ET CEUX A VENIR.....</b>	<b>64</b>
3.1. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE FOND ET ADAPTATION DU QUOTIDIEN: .....	65
3.1.1. <i>Anticoagulants et Aspirine:</i> .....	65
3.1.2. <i>Autres traitements médicamenteux :</i> .....	65
3.1.3. <i>Hygiène de vie et intervention de professionnels de santé :</i> .....	65
3.1.3.1. <i>Physiothérapeute et exercice physique :</i> .....	65
3.1.3.2. <i>Ergothérapie :</i> .....	66
3.1.3.3. <i>Ophtalmologie:</i> .....	67
3.1.3.4. <i>Dentiste:</i> .....	67
3.1.3.5. <i>Aide psychologique:</i> .....	67
3.2. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET ESSAIS CLINIQUES :.....	67
3.2.1. <i>Inhibition de la production et/ou du transfert du groupement farnésyl lors de la</i> <i>synthèse du cholestérol :</i> .....	67
3.2.1.1. <i>Utilisation d'un inhibiteur de la farnésyltransférase, le lonafarnib:</i> .....	68
3.2.1.1.1. <i>Essai <i>in vitro</i> sur fibroblastes HGPS :</i> .....	69
3.2.1.1.2. <i>Administrations sur modèles murins HGPS :</i> .....	69
3.2.1.1.3. <i>Essai de phase II sur des enfants HGPS :</i> .....	70
3.2.1.2. <i>Blocage en amont de la prénylation de la progérine par administration d'une</i> <i>combinaison d'une statine et d'un aminobiphosphonate :</i> .....	72
3.2.2. <i>Traitement possible par la rapamycine :</i> .....	73
3.2.3. <i>Stratégie thérapeutique de type thérapie génique :</i> .....	74
3.2.3.1. <i>Traitement de fibroblastes HGPS par un morpholino :</i> .....	75
3.2.3.2. <i>Traitement d'un modèle murin HGPS officiel par deux vivo-morpholinos :</i> ....	75
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>76</b>

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. ORGANISATION DU CHROMOSOME ET DE L'ADN .....	7
FIGURE 2. COMPORTEMENT DES DIFFERENTS ELEMENTS DES CHROMOSOMES PENDANT LE CYCLE CELLULAIRE .....	8
FIGURE 3. REPLICATION DE LA DOUBLE HELICE D'ADN .....	10
FIGURE 4. STRUCTURE DE L'EXTREMITÉ D'UN CHROMOSOME .....	11
FIGURE 5. FONCTIONNEMENT DE LA TELOMERASE. ÉTAPES D'ÉLONGATION DE L'ADN TELOMERIQUE PAR LA TELOMERASE .....	14
FIGURE 6. STRUCTURE D'UN G-QUADRUPLEX .....	15
FIGURE 7. STRUCTURE D'UNE EXTREMITÉ TELOMERIQUE EN BOUCLE T .....	16
FIGURE 8. REPRÉSENTATION DE L'IMPLICATION DES TELOMERES DANS LA THÉORIE DU VIEILLISSEMENT CELLULAIRE. ....	18
FIGURE 9. CASCADE DE SIGNALISATION MISE EN JEU DANS L'ENTRÉE DES CELLULES EN SÉNESCENCE REPLICATIVE. ....	19
FIGURE 10. REPRÉSENTATION DE L'IMPLICATION DES TELOMERES DANS LA THÉORIE DU VIEILLISSEMENT CELLULAIRE ET L'IMMORTALISATION CELLULAIRE. ....	20
FIGURE 11. GÉNÉRATEURS EXOGÈNES ET ENDOGÈNES DE RADICAUX LIBRES. ....	21
FIGURE 12. LES DIFFÉRENTS EORS .....	22
FIGURE 13. SCHEMATISATION DU STRESS OXYDANT .....	25
FIGURE 14. IMPLICATION DES RLO DANS LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE .....	27
FIGURE 15. MATURATION DE LA LAMINE A .....	36
FIGURE 16. COMPARAISON DU PROCESSUS DE MATURATION DE LA LAMINE A ENTRE UN PATIENT SAIN ET UN PATIENT HGPS .....	40
FIGURE 17. STAGNATION DE LA CROISSANCE D'UN ENFANT HGPS .....	46
FIGURE 18. LES DIFFÉRENTS PARTIES DE L'OS (ICI UN OS LONG) .....	47
FIGURE 19. LES ARTICULATIONS PHALANGIENNES .....	47
FIGURE 20. REPRÉSENTATION DE LA COXA VALGA DE LA HANCHE CHEZ LES ENFANTS HGPS .....	48
FIGURE 21. ÉVOLUTION DE LA MORPHOLOGIE DES CÔTES D'UN ENFANT HGPS .....	49
FIGURE 22. MORPHOLOGIE DE LA MACHOIRE CHEZ UN ENFANT HGPS. ....	49
FIGURE 23. ÉVOLUTION DE LA MORPHOLOGIE FACIALE D'UN PATIENT DE L'ÂGE DE 1 AN A 12 ANS .....	51
FIGURE 24. SCLÉROSE DE LA PEAU CHEZ DIFFÉRENTS ENFANTS HGPS. ....	51
FIGURE 25. PEAU CHEZ UN ENFANT DE 7 ANS, VARIATION DES ZONES D'HYPERPIGMENTATION ET DE DÉCOLORATION .....	52
FIGURE 26. PEAU TRÈS FINE LAISSANT APPARAÎTRE LES VEINES DES JAMBES .....	53
FIGURE 27. TRAITS MORPHOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES DE HGPS .....	53
FIGURE 28. ALOPECIE DÉBUTANTE LAISSANT APPARAÎTRE À TRAVERS LA PEAU MINCE LES VEINES DU CUIR CHEVELU .....	54
FIGURE 29. ÉVOLUTION DE LA CHEVELURE CHEZ UNE ENFANT HGPS .....	54
FIGURE 30. UNE APPARENCE D'OISEAU PLUME .....	55
FIGURE 31. DYSTROPHIE DES ONGLES CHEZ UNE ENFANT HGPS DE 7 ANS .....	55
FIGURE 32. ÉRUPTION DENTAIRE ANORMALE CHEZ UN ENFANT HGPS .....	56
FIGURE 33. PRÉSENCE ET RÔLE DE MIR-9 DANS HGPS .....	62
FIGURE 34. MÉCANISME D'ACTION DE DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS POUVANT ÊTRE UTILISÉS POUR LE TRAITEMENT DES ENFANTS HGPS AFIN DE RÉDUIRE LA FARNESYLATION .....	68

**Les figures : 1, 3, 5-7, 14-15, 17-18, 20-33, 36 ont été utilisées avec l'accord des auteurs.**

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. VARIATION DU TAUX DE GAIN DE POIDS APRES L'ESSAI EN COMPARAISON A UNE ETUDE REALISEE SUR LE TAUX DE GAIN DE POIDS PENDANT 1 AN AVANT L'ESSAI CLINIQUE.....	71
TABLEAU 2. LES DIFFERENTES MODIFICATIONS DES CRITERES SECONDAIRES A LA FIN DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE.....	71

## LISTE DES ABREVIATIONS

A: Adénine

AGE: Advanced Glycation End product

ARNm: Acide RiboNucléique messenger

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BLM: Bloom

C: Cytosine

CAE: Conduit Auditif Externe

CiPS: induced Pluripotent Stem Cells (Cellules souches pluripotentes induites)

CMLV: Cellule Musculaire Lisse Vasculaire

CSIM : Cystéine du motif de farnésylation CaaX terminal

CSM: Cellule Souche Mésoenchymateuse

D-loop: Displacement loop

DMLA: Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

ECG: ElectroCardioGramme

EORs: Espèces Réactives de l'Oxygène

FAC $\epsilon_1$  : Farnesylated proteins Converting enzyme 1

FAC $\epsilon_2$ : Farnesylated proteins Converting enzyme 2

FADH $_2$ : Flavine Adénine DiNucléotide

Fe $^{3+}$ : ion ferrique

G: Guanine

HDL : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité)

HGPS: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrom

HMG-CoA : 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-Coenzyme A

HP1 : Heterochromatin Protein 1

HTA: HyperTension Artérielle

hTERT: human Telomerase Reverse Transcriptase

hTR: human Telomerase RNA

H2AX: Histone de la classe H2A

IFT : Inhibiteur de la FarnésylTransférase

IM: Infarctus du Myocarde

IV : IntraVeineuse

IVL : IntraVeineuse Lente

kb: kilobase

Lap2: *Lamina*-associated polypeptide 2

MEC: Matrice ExtraCellulaire

miR-9: micro-ARN 9

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

NADH: Nicotinamide Adénine DiNucléotide

NADPH: Nicotinamide Adenine DiNucleotide Phosphate

NER: Nucleotid Excision Repair

pRb: protéine du Rétinoblastome

PTG: Produits Terminaux de Glycation

RAGE: Récepteur aux AGE

RC $\epsilon_1$ : Ras and a-factor Converting enzyme 1

RLO: Radicaux Libres de l'Oxygène

S : Semaine

SNC: Système Nerveux Central

SOD: SuperOxyde Dismutase

T: Thymine

t-loop: telomeric loop

TPh: Thérapie Physique

Tri-Me-K9H3: Triméthylation de la Lysine 9 sur l'Histone H3

TRF1: Telomeric Repeat-Binding Factor 1

TRF2: Telomeric Repeat-Binding Factor 2

U: Uracile

UV: UltraViolet

VOP: Vitesse d'onde pulsatile

WRN: Werner

ZMPST $\epsilon_{24}$  : Zinc MetalloProteinase Ste24 homolog

3'UTR: 3 prime Untranslated Region (région 3 prime non traduite)

# INTRODUCTION

Depuis toujours le vieillissement est étudié tant pour ses mécanismes, que pour comprendre certains aspects pathologiques lui étant corrélé. Ce processus biologique complexe fait l'objet de nombreuses théories pouvant s'appliquer seules ou en association. Nous notons la théorie complexe des télomères, élément constitutif de l'extrémité des chromosomes, conférant au cours des divisions une capacité limitée de divisions à nos cellules. Le vieillissement a de même pu être associé à la surproduction d'espèces réactives dérivées de l'oxygène pouvant être toxiques pour l'organisme et ce en l'absence de système les neutralisant. En 1912, un nouveau dogme associe la production de substances réactives par interaction avec les différents sucres endogènes de l'organisme à des modifications moléculaires, cellulaires et physiologiques. Le vieillissement correspond donc à des changements liés dans l'esprit de tous à un âge mûr. La vieillesse a d'ailleurs été définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) à partir de 65 ans et plus.

*A contrario*, le vieillissement peut être pathologique et accéléré. Nous parlons de syndromes progéroïdes (SP). Il en existe plusieurs, les origines définissant les symptômes. Les mutations peuvent toucher une protéine particulière, un système protéique ou encore un gène ciblé.

Un des groupes les plus importants des SP est les laminopathies. Elles résultent d'une mutation sur un gène LMNA indispensable à plusieurs processus physiologiques. C'est en ce sens que nous étudierons un syndrome touchant uniquement les enfants dès la première année de leur vie, c'est le syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) ou progéria à proprement dit. Maladie extrêmement rare, elle a tout de même fait l'objet d'études permettant en 2003 la découverte de la mutation à l'origine de la maladie ainsi que la protéine mutante lui étant associée, la progérine.

Robert Louis Stevenson, écrivain écossais, disait « *Le plus pénible, quand on vieillit c'est de se sentir encore jeune.* » ; telle pourrait être l'illustration même de ce syndrome. En effet nous trouvons chez ces enfants tous les symptômes et toutes les pathologies des personnes âgées à l'exception de pertes cognitives.

La révélation du gène à l'origine de ce syndrome ainsi que les études des symptômes y étant associés ont permis aux chercheurs d'étudier la possibilité de traitements curatifs et non uniquement symptomatiques. Testées sur des cellules en culture, puis sur des modèles murins malades, certaines molécules déjà existantes ont permis d'obtenir des résultats ouvrant ou non une porte sur la possibilité d'essais faisant participer des enfants HGPS, bien que très peu nombreux. C'est en ce sens que le développement de deux essais de phase II ont pu être mis en place. Une piste de thérapie génique est aussi étudiée.

Ainsi au cours de cette rédaction nous verrons dans un premier temps les différents mécanismes d'action à la base du vieillissement physiologique mais aussi ceux à l'origine des SP causés par un vieillissement pathologique. Nous évoquerons le syndrome de Werner, et nous nous attarderons plus particulièrement sur la cause du HGPS durant cette partie.

Puis, nous détaillerons les conséquences physiologiques de la mutation à l'origine du HGPS et nous expliquerons les causes de l'apparence physique typique de ces enfants. Nous verrons alors les résultats de l'accumulation de la protéine mutante dans les systèmes osseux, cutané et adipeux mais aussi cardiovasculaire, auditif et visuel. Nous évoquerons la particularité de la maladie concernant le Système Nerveux Central (SNC).

Et pour terminer, nous décrirons les traitements symptomatiques du HGPS et les différentes thérapies utilisées en vue d'améliorer le quotidien des enfants HGPS et de leurs parents. Nous nous dirigerons ensuite vers les stratégies d'élaboration de traitements ralentissant la maladie. Nous exposerons pour cela les différents essais cliniques développés ainsi que les molécules employées y étant associées.

1<sup>ère</sup> partie :

Causes du vieillissement physiologique et

Syndromes Progéroïdes (SP)

## 1.1. Rappels sur le vieillissement physiologique:

Commençons par un rappel sur le vieillissement en tant que définition. Qu'est ce que le vieillissement? **Le vieillissement** c'est l'ensemble des évolutions physiologiques et psychologiques qui remanient la structure et les fonctions de l'organisme. Il est la conséquence de plusieurs effets cumulés qu'ils soient endogènes par exemple génétique ou bien issus de facteurs environnementaux. Le processus physiologique est lent et progressif et doit être distingué des effets des maladies [1]. Ainsi l'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement à la fois des effets du vieillissement mais aussi des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

Nous verrons alors l'influence des facteurs génétiques lors du vieillissement et notamment le rôle primordial des télomères mais aussi l'implication des Radicaux Libres de l'Oxygène (RLO) puis la participation de la réaction de Maillard aux événements provoquant le vieillissement physiologique.

### 1.1.1. Les facteurs génétiques:

Des corrélations entre certains facteurs génétiques et le vieillissement ont pu être mis en évidence par différentes expériences, notamment par le maniement de certains gènes, comme chez le nématode *C.elegans* et chez *Drosophila* permettant ainsi un allongement de l'espérance de vie. Chez l'homme, des études ont pu montrer que la durée de vie semble fortement liée aux facteurs génétiques.

La fréquence des altérations de l'ADN (délétions, mutations) et des anomalies de sa réparation augmente avec l'âge. Nous verrons que ces transformations sont particulièrement fréquentes au niveau de l'ADN mitochondrial ; l'origine de ces diverses transformations sera traitée dans les paragraphes suivants. En effet il existe plusieurs catégories de cellules dont la sensibilité au vieillissement varie.

#### 1.1.1.1. Quelques rappels sur l'organisation de l'ADN et ses différentes fonctions:

##### 1.1.1.1.1 L'ADN:

Dans toute cellule vivante l'information génétique est portée par l'ADN. L'ADN est composé de deux longues chaînes de polynucléotides, la double hélice. L'ADN est constitué de quatre types de nucléotides ou bases nucléotidiques. Les deux brins sont reliés entre eux par des liaisons hydrogènes qui appariant chaque nucléotide entre eux [2].

Les bases des nucléotides sont des bases azotées. Elles peuvent être de deux types :

- Des bases puriques dont principalement Adénine (A) et Guanine (G)
- Des bases pyrimidiques avec Cytosine (C) et Thymine (T) et dans l'ARN Uracile (U).

Chaque brin d'ADN possède une polarité 5' à 3', les deux brins sont antiparallèles l'un par rapport à l'autre. Les nucléotides d'un brin s'apparient de façon complémentaire avec le brin opposé, ainsi A s'apparie toujours avec T (ou U pour l'ARN) du brin opposé et il en est de même du G avec C. L'ordre des nucléotides de chaque brin est très important, il constitue de séquences nucléotidiques indispensables à l'expression de l'information génétique. Quand un gène codant pour une protéine est exprimé, une partie de sa séquence nucléotidique est copiée sous forme d'Acide RiboNucléique messenger (ARNm) (le sucre n'est plus un désoxyribose mais un ribose), qui va alors diriger et initier la synthèse d'une protéine.

En effet chaque séquence nucléotidique (3 nucléotides) donnera au cours des étapes de traduction de l'information génétique un acide aminé. L'enchaînement linéaire de ces acides aminés entraîne la production de protéines. La totalité des informations contenues dans l'ADN d'un organisme est appelé génome. C'est cette information génétique qui se transmet de cellule en cellule.

#### 1.1.1.1.2 Le chromosome:

Les chromosomes des cellules eucaryotes sont composés d'ADN fortement lié à une masse de protéines spécialisées. Ces protéines sont indispensables au repliement de l'ADN sous forme plus compacte. Parmi ces protéines la famille la plus abondante est celle des histones. L'ensemble ADN et protéines se nomme chromatine. La chromatine peut alors s'assembler et s'empaqueter sous forme de rangées répétitives et former alors le nucléosome.

##### 1.1.1.1.2.1. Le chromosome se présente sous différentes formes au cours de sa vie cellulaire:

La structure de la chromatine varie au cours du cycle cellulaire; elle possède un aspect dynamique. La chromatine se décondense et cela grâce à des complexes de remodelage et à des enzymes qui modifient les queues terminales des histones; la cellule doit s'assurer que les protéines impliquées dans l'expression des gènes, la réplication et la réparation, ont un accès rapide aux séquences d'ADN. La condensation et l'assemblage des nucléosomes forment alors le chromosome (Figure 1).

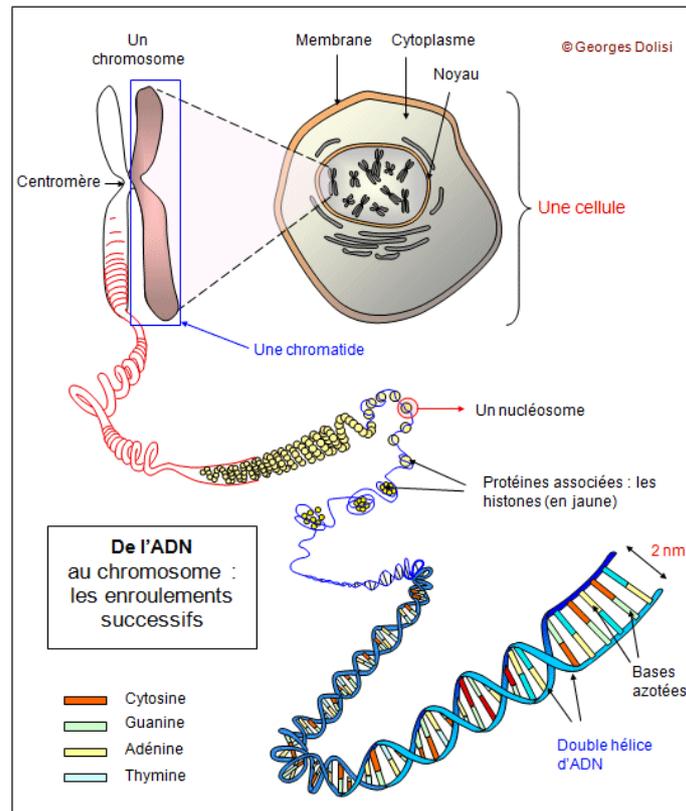


Figure 1. Organisation du chromosome et de l'ADN [3].

#### 1.1.1.1.2.2. Division cellulaire et composition du chromosome:

Afin d'obtenir un chromosome fonctionnel, une molécule d'ADN doit faire plus que porter les gènes : elle doit être capable de se répliquer et de séparer et répartir les 2 copies dans 2 cellules filles, au cours de chaque division cellulaire. Il en résulte différents événements le tout étant appelé cycle cellulaire. Lors de ce cycle cellulaire 2 grands stades nous intéressent, premièrement l'interphase durant laquelle les chromosomes simples brins se dupliquent ; puis la mitose où les chromosomes se répartissent par migration le long du fuseau mitotique dans chacun des deux noyaux des cellules filles.

Chaque séquence d'ADN est composée de trois éléments qui seront nécessaires pour produire un chromosome eucaryote qui sera capable de se répliquer, et de réaliser les phases de la ségrégation (répartition des chromosomes dans les cellules filles) à la mitose.

- Le premier élément ou plutôt les premiers éléments indispensables sont les origines de réplication. En effet il en existe de nombreuses, elles seront responsables durant le cycle cellulaire et plus particulièrement durant l'interphase de la réplication de l'ADN. Au niveau de ces origines de réplication, l'ADN va se dupliquer, de façon bidirectionnelle, pour aboutir à la formation de deux chromosomes simples brins. Le brin initial sert alors de matrice et le brin dupliqué se nommera brin retardé [2].

- Le deuxième élément est un élément indispensable au bon fonctionnement du cycle cellulaire, il s'agit du centromère du chromosome. Il y en a 1 par chromosome. Contrairement à ce que nous pourrions penser il ne divise pas le chromosome en 2 parties égales mais il délimite le chromosome en 1 partie courte et 1 partie longue. Après l'interphase, plus particulièrement la phase M de la mitose, l'ADN s'enroule et vient se condenser en une structure la plus compacte possible, c'est à ce moment là que nous obtenons la forme la plus condensée possible et le chromosome prend alors le nom de chromosome mitotique (Figure 2). C'est sous cet aspect que la plupart de la population connaît la forme du chromosome. Cette forme condensée d'ADN, préalablement dupliquée lors de l'interphase, va pouvoir se fixer sur un fuseau mitotique (formé à partir des microtubules du noyau). Ainsi chaque copie d'ADN va venir se fixer sur le fuseau mitotique par l'intermédiaire du centromère, celui-ci permettra alors à chacune des copies de chromosome dupliqué de se séparer et de migrer à chaque pôle de la cellule. Le centromère dirige de façon équilibrée la séparation des chromosomes vers chacune des 2 cellules filles.

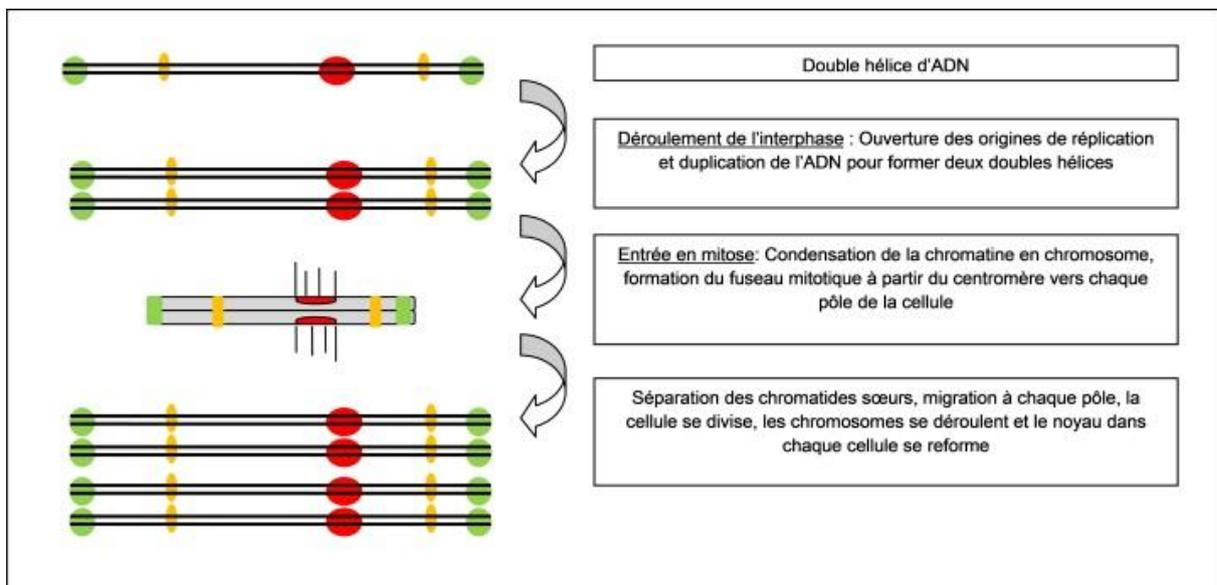


Figure 2. Comportement des différents éléments des chromosomes pendant le cycle cellulaire (modifiée d'après [4]).

- Puis il existe un dernier élément qui nous intéressera dans la théorie du vieillissement programmé il s'agit des télomères. Décrit pour la première fois par Barbara Mc Clintock en 1940, les télomères sont présents sur chaque extrémité des chromosomes [5]. Ces unités que nous pourrions alors qualifier de capuchon du chromosome vont avoir un rôle important lors de la réplication cellulaire.

### **1.1.1.2. Cellules à faibles capacité de renouvellement:**

Il existe des cellules dont l'âge correspond à celui de l'individu, c'est notamment le cas de certains neurones et des cellules musculaires cardiaques. Leur vieillissement est lié à l'accumulation intracellulaire d'un pigment, la lipofushine/lipofuscine, résultat de la dégradation des organites intracellulaires [1].

### **1.1.1.3. Les autres cellules et la théorie des télomères:**

Les travaux du professeur Leonard Hayflick ont montré que les cellules renouvelables n'ont pas un capital de renouvellement illimité. A chaque cycle de division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment d'ADN et ils se raccourcissent. Après plusieurs divisions, la fonction du télomère, contribuant au maintien de la stabilité de l'ADN, est altérée, nous parlerons alors d'«horloge biologique» [6]. En effet nous considérons, en moyenne, qu'au bout d'une cinquantaine de divisions cellulaires (parfois jusqu'à 100 divisions) les télomères sont devenu trop courts pour se répliquer et ne pourront plus se raccourcir, la cellule est alors vouée à la mort. Le mécanisme détaillé des télomères sera traité dans la partie suivante.

#### **1.1.1.3.1. Structure des télomères:**

Chez l'homme les extrémités des chromosomes sont caractérisées par la présence de télomères. Ces télomères sont des séquences nucléotidiques non codantes qui sont répétées au niveau de l'extrémité des brins du chromosome. Ils serviront de matrice à la réplication. Du fait qu'elles soient non codantes elles ne contiennent pas d'information génétique. Ces séquences sont TTAGGG/CCCTAA [7].

#### **1.1.1.3.2. Réplication télomérique:**

##### **1.1.1.3.2.1. Réplication des télomères et structures simple brin:**

Faisons un rappel succinct sur la réplication de l'ADN. Elle comporte 3 étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

L'initiation se caractérise par la reconnaissance des origines de réplication par des protéines d'initiation. Il s'en suit l'ouverture de la double hélice par une enzyme, l'hélicase, elle se fixe au niveau des protéines d'initiation. Du fait de la polarité inversée, les 2 nouveaux brins seront synthétisés de façon différente : l'un de façon continu et l'autre discontinu.

Lors la réplication il se met en place des fourches de réplication qui sont nécessaires à l'étape d'élongation. Il y en a plusieurs qui se déplacent le long de la molécule parentale dans le sens 3'-5' (Figure 3). La synthèse d'ADN va se faire, à partir des origines de

réplication, à la fois à droite et à gauche et sur chacun des deux brins de la molécule parentale. Ainsi sur chacun des brins de la molécule parentale il y aura une réplication en 3'-5' et une en 5'-3'.

Au niveau de l'origine de réplication, chaque brin d'ADN servant de matrice sera lu et copié dans le sens de déroulement de la fourche 3'-5' et ce de façon continue grâce à une ADN polymérase  $\epsilon$  jusqu'à la rencontre d'une autre fourche de réplication. Nous parlons de la naissance du brin précoce, avancé ou continu.

Il y a de même au sein de la fourche, une réplication 5'-3'. Elle est plus complexe car elle synthétise dans le sens inverse du fonctionnement de la fourche. La synthèse du brin dit retardé sera discontinue par production de multiples petits fragments appelés fragments d'Okazaki. Ces fragments sont amorcés par une séquence d'ARN (produites par une primase) et l'ADN polymérase  $\alpha$ . Il s'en suit le prolongement de ces amorces par une séquence d'ADN produite par l'ADN polymérase  $\beta$ . Les amorces sont ensuite éliminées par une ribonucléase, il se forme alors des brèches qui seront complétées par l'ADN polymérase  $\beta$ . C'est la formation du brin retardé ou discontinu.

L'étape de terminaison aboutit à la formation d'une chaîne d'ADN continue par ligature définitive des fragments avec la ligase.

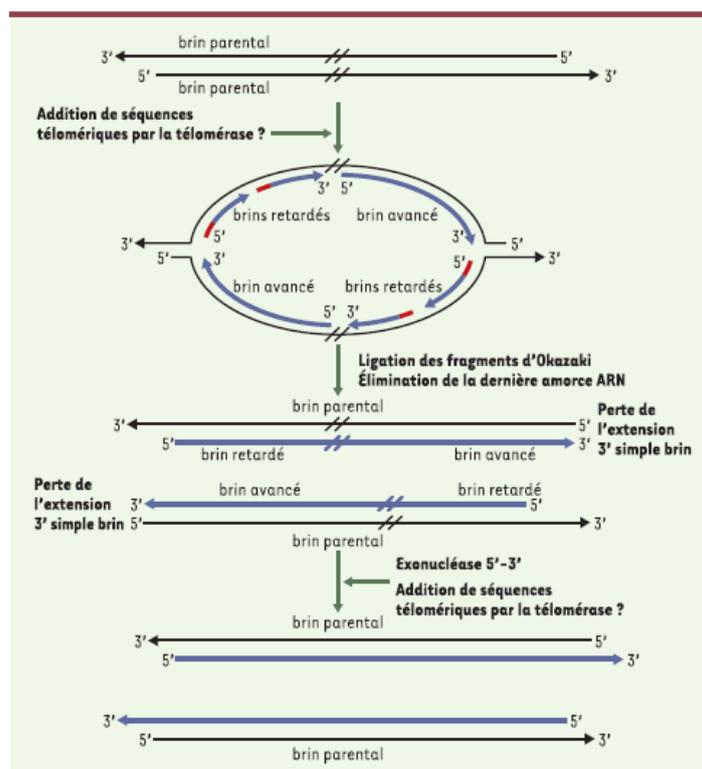


Figure 3. Réplication de la double hélice d'ADN [8].

### 1.1.1.3.2.2. Problématique de la réplication et structure particulière des télomères :

Le caractère discontinu de la réplication donnera naissance à une caractéristique structurale des télomères. Lorsque la fourche de réplication arrive au niveau des extrémités 5' des brins retardés elle rencontre un problème, les ADN polymérase ne peuvent pas répliquer les extrémités 3' des 2 brins parentaux, la dernière amorce d'ARN placée est éliminée [2]. Par conséquent le brin retardé nouvellement synthétisé de la molécule fille sera plus court sur l'extrémité 5' que le brin parental. Le modèle semi-conservatif de la réplication ne régénère pas l'extension 3' simple brin du brin avancé.

Les 2 extrémités des nouvelles molécules d'ADN possèdent des structures terminales différentes (Figure 4). Le télomère retardé de chaque molécule fille (brin parental 3' et brin retardé 5' molécule fille) possède une queue simple brin riche en G et T de 200 à 300 nucléotides située en 3' du brin parental [9]. Le télomère avancé lui possède des bords francs, double brins de même longueur. Le modèle semi-conservatif de la réplication ne régénère pas l'extension 3' simple brin du brin avancé. Le nombre de répétition double brin terminale est de 5 à 15 kilobases (kb) [10].



Figure 4. Structure de l'extrémité d'un chromosome (modifiée d'après [11]).

Les extensions simple brin détectées au niveau du brin avancé sont issues de l'action d'exonucléases 5'-3' ainsi que de l'activité d'une enzyme nécessaire à l'élongation des télomères, la télomérase et dont nous parlerons par la suite. Ces exonucléases, contrairement au rôle d'allongement des extrémités 3' de la télomérase, érodent les extrémités 5'. La présence des exonucléases expliquerait aussi pourquoi à chaque cycle cellulaire la perte de nucléotides est plus importante que celle prévue par la seule conséquence d'une réplication incomplète (une dizaine *versus* de 50 à 150 nucléotides) [12].

La création de la queue simple brin au niveau 3' dans les 2 cas sera indispensable à l'action d'une enzyme permettant l'élongation, la télomérase [8]. De part cette particularité de réplication de l'extrémité des molécules d'ADN, le télomère se raccourcit à chaque division cellulaire. La perte de bases après réplication porte le nom de télotomie.

Comme nous l'avons souligné précédemment, lors de la réplication suivante le brin raccourci donnera naissance à une molécule fille plus courte.

#### **1.1.1.3.3. Rappels des fonctions des télomères :**

Les télomères, de par leur localisation, protègent les extrémités des chromosomes. Ils participent à la réparation de l'ADN, ils évitent la reconnaissance des extrémités des chromosomes comme étant des cassures de l'ADN et permettent ainsi d'éviter les phénomènes de fusion et de recombinaison inappropriés. Ils évitent la perte de l'information génétique.

Les télomères participent à l'organisation du noyau et à la bonne répartition des chromosomes lors de la mitose.

Comme nous allons le voir ils possèdent une fonction importante dans le vieillissement. Ils sont donc essentiels au maintien de la stabilité et donc la protection du génome. En l'absence de mécanisme compensateur, les télomères raccourcissent au fur et à mesure des divisions. Les télomères ont un rôle majeur dans le marquage de l'âge des cellules, nous parlons d'« horloge biologique ». Ils sont à l'origine de l'arrêt des divisions cellulaires appelé aussi sénescence répllicative ou mitotique.

#### **1.1.1.3.4. Protection des télomères : « le capuchon télomérique » :**

Les télomères présentent un « capuchon télomérique » ou télosome. [8, 13]. Celui-ci est formé par la présence d'un complexe protéique issu de l'association de 6 protéines dont la Telomeric Repeat-binding Factor 1 (TRF1), la Telomeric Repeat-binding Factor 2 (TRF2),... Ces protéines sont présentes en grande quantité durant tout le cycle cellulaire. Cette coiffe possède une fonction de protection des extrémités chromosomiques afin que celles-ci ne soient pas reconnues comme étant des cassures de l'ADN ayant pour conséquences des fusions. Pour cela elles remodelent les télomères empêchant l'activité de la télomérase et protègent contre les exonucléases. De plus la présence de ces protéines permet de faire la relation entre la régulation de la longueur des télomères par la télomérase et la régulation de la protection des extrémités chromosomiques. Lorsque les télomères deviennent trop courts ce complexe protéique ne peut plus exercer sa fonction et rend les extrémités télomériques accessibles. Ce complexe permet alors de comprendre l'existence de deux états télomériques : un état protégé et déprotégé. L'état protégé permet d'inhiber les protéines de signalisation de dommages de l'ADN et d'entrée en sénescence. Ces 2 états permettent à la cellule de faire la différence entre cassures double brin de l'ADN et les extrémités naturelles des chromosomes [13].

### 1.1.1.3.5. Maintien des séquences télomériques :

#### 1.1.1.3.5.1 La télomérase :

La télomérase aura un rôle essentiel dans l'ajout de copies de télomères aux extrémités simple brin chromosomique, et ainsi donc un rôle dans la stabilité du génome.

La télomérase est une ribonucléoprotéine composée d'une sous-unité catalytique, la human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) et d'un ARN qui présente un motif complémentaire à la répétition télomérique, la human Telomerase RNA (hTR). Celui-ci est susceptible d'être partiellement rétrotranscrit, conduisant à l'addition d'une ou plusieurs copies du motif GGTTAG à l'extrémité 3' (Figure 5) [12, 14].

La télomérase est attirée par les séquences nucléotidiques des télomères où elle vient s'ancrer sur le brin matrice. La télomérase utilise son amorce d'ARN pour initier la synthèse du nouveau brin d'ADN, comme dans le processus répliatif « classique ». Elle ajoute au niveau de l'extrémité 3' du brin matrice des séquences ADN répétitives, ce qui permet d'allonger le brin matrice et terminer correctement la synthèse du brin retardé par intervention de l'ADN polymérase. Le processus répliatif est identique au processus de répliation traditionnel. Ainsi l'ARN contenu dans celle-ci servira de matrice pour l'activité ADN polymérase de la télomérase. En résumé nous pouvons dire que les séquences nucléotidiques des télomères servent de matrice à la télomérase, ce qui permet à la répliation du brin retardé d'être complétée par une répliation conventionnelle.

La télomérase synthétise jusqu'à 65-70 répétitions du motif TTAGGG [15].

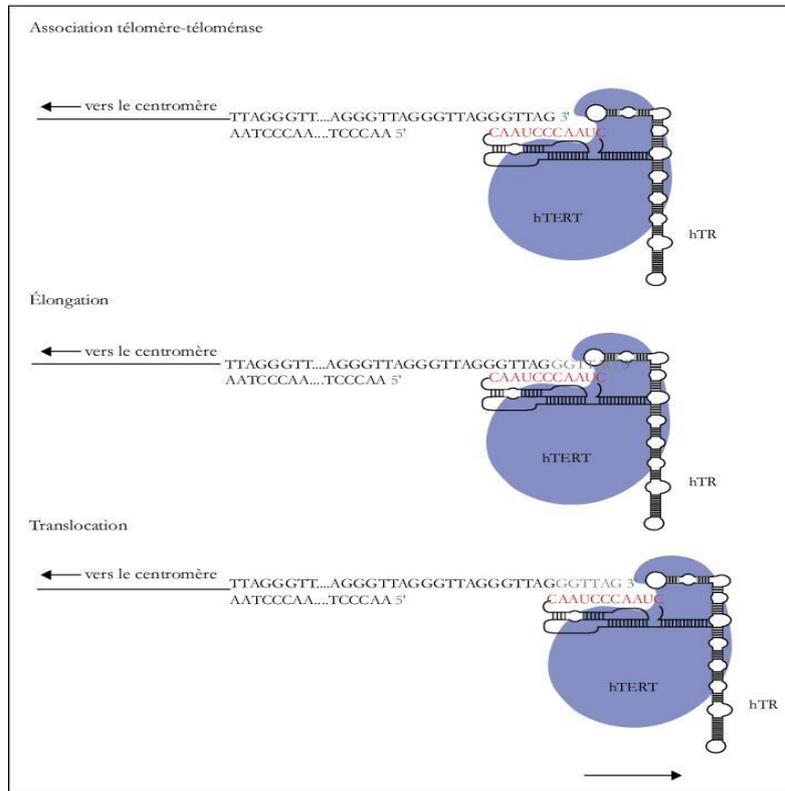


Figure 5. Fonctionnement de la télomérase. Etapes d'élongation de l'ADN télomérique par la télomérase :

- 1-Etape de reconnaissance par la télomérase et hybridation de la matrice ARN à une séquence télomérique.
- 2-Synthèse de nucléotides à l'extrémité 3' simple brin télomérique jusqu'au bout de la matrice ARN.
- 3-Translocation de l'enzyme et remplacement de la matrice ARN de la télomérase le long du simple brin [16].

La télomérase est active durant tout le cycle cellulaire mais n'allonge les extrémités télomériques que pendant la phase S et G2 du cycle cellulaire (phases qui précèdent la mitose).

L'activité de la télomérase varie tout au cours du développement. Elle est inactive dans l'œuf puis apparaît au début du développement foetal. Chez l'adulte l'activité télomérase est très faible voire indétectable dans les cellules somatiques adultes. Du fait de cette disparition et de la continuité des divisions cellulaires, la quantité de télomérase dans ces cellules est insuffisante pour garantir le maintien à long terme de la longueur des télomères. L'érosion télomérique commence alors dès la naissance et ce jusqu'à la fin de la vie. En l'absence de télomérase, les cellules ne peuvent pas restreindre le raccourcissement de leurs chromosomes rythmé par les divisions cellulaires [17]. Ces cellules somatiques adultes auront une durée de vie courte (au plus 100 divisions). Dans le cerveau la prolifération cellulaire est faible, la longueur des télomères ne diminue donc pas avec l'âge.

L'activité télomérasique est présente à la naissance dans les cellules germinales. Il semble que l'activité de la télomérase varie selon le sexe dans les lignées germinales (elle diminue davantage dans la lignée germinale femelle). Leurs chromosomes conservent leur

longueur. Cette activité est présente dans les cellules sexuelles. Il a pu être démontré la différence d'intensité d'activité de la télomérase en fonction du type cellulaire.

La télomérase est présente dans les cellules ayant un fort potentiel prolifératif comme, les cellules souches. Celles-ci, qu'elles soient embryonnaires ou somatiques sont capables de réparer les télomères et d'éviter ainsi leur raccourcissement progressif [18]. En effet nous trouvons une activité dans certaines cellules souches somatiques de type hématopoïétiques, les cellules basales de l'épiderme, ainsi que les cellules intestinales. Chez ces cellules spécialisées l'activité de la télomérase semble insuffisante à long terme, elles vieillissent quand même mais à une vitesse différente [19]. L'activité télomérase peut diminuer de façon accélérée dans certaines situations comme le stress.

Certaines cellules sont dotées d'une longévité exceptionnelle, c'est le cas des cellules cancéreuses. Elles sont dotées d'une activité télomérase très importante leur fournissant alors un caractère d'immortalité (80 à 90 % des cas) [20].

#### 1.1.1.3.5.2. Mécanisme de régulation des télomères:

Le raccourcissement des extrémités télomériques est perçu comme un dommage de l'ADN. Il existe des structures dont l'action sera de masquer l'extrémité télomérique de l'ADN aux systèmes de reconnaissance des lésions de l'ADN et notamment aux systèmes de détection des cassures doubles brins. Longtemps considérée comme une structure linéaire il a été montré que l'extrémité des chromosomes chez les mammifères se présentait sous forme cyclique. Le brin matrice peut alors prendre plusieurs conformations.

#### 1.1.1.3.5.3. Les G quadruplex :

Il a été montré *in vitro*, l'existence d'une conformation liée à la forte présence de G dans l'ADN simple brin télomérique permettant la formation de repliements intramoléculaires (Figure 6) [21, 22]. En fait, les guanines (G) des extrémités simples brin édifient des structures à 4 brins, appelées G-quadruplex. Ce sont des structures complexes qui peuvent adopter plusieurs configurations selon différents paramètres [23]. Leurs nombres varient [24].

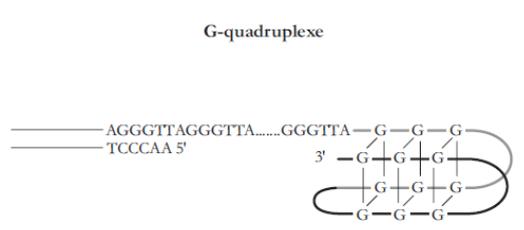


Figure 6. Structure d'un G-quadruplex [19].

La configuration des G-quadruplex varie en fonction de la teneur en ion monovalent  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$  [25]. Même si sujettes à débat, l'existence de ces structures *in vivo* est fort probable et plusieurs observations argumentent en faveur de leur existence [26- 28]. Ces quadruplex occupent donc différents rôles :

- Ils protègent les extrémités télomériques par séquestration du simple brin.
- Ils stabilisent les extrémités de l'ADN en le protégeant de l'action des nucléases et des fusions terminales.
- Ils coexistent et /ou contribuent également à la mise en place d'une autre structure télomérique, la boucle T, qui permet pareillement la protection de l'extrémité télomérique.
- Ils permettent l'alignement des chromosomes et inhibition de la télomérase [29].

#### 1.1.1.3.5.4. Les boucles T:

Il existe depuis 1999 un modèle revisité de l'expression des télomères [8]. Il s'agit d'une conformation relative à la formation d'une boucle particulière. En effet l'extrémité des chromosomes se replie sur elle-même formant alors une boucle terminale appelée telomeric-loop (t-loop) (Figure 7). Une telle configuration est due à l'insertion de l'extrémité 3' simple brin dans la portion double brin du télomère. De cette façon une partie des séquences télomériques de l'ADN double brin se déplace et forme alors une structure simple brin à l'intérieur de la t loop; elle crée la Displacement-loop (D-loop) [13, 30].

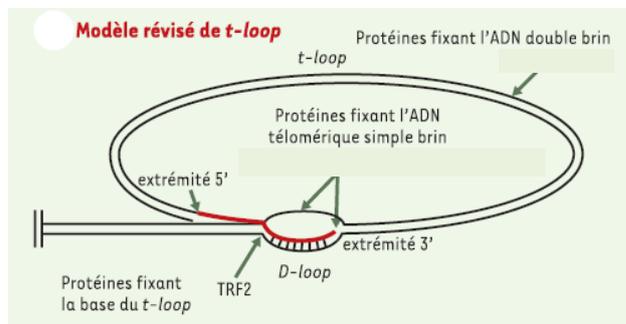


Figure 7. Structure d'une extrémité télomérique en boucle T [8].

Selon certaines études, il a été proposé que la formation de la t-loop soit permise par l'invasion d'au moins une centaine de nucléotides de l'extrémité simple brin [30- 32].

Ces structures se forment par association de certaines protéines télomériques spécifiques présentes dans le télosome, dont la TRF2 qui permet la fixation de l'ADN double brin à la base du t-loop et favoriserait l'invasion de la région double brin des télomères par la queue simple brin [33]. La protéine TRF2 ainsi que la TRF1 modulent la progression de la fourche de réplication, ils ont un effet inhibiteur [34]. La formation de cette boucle est très importante car elle permettrait à la cellule de différencier la survenue de cassures dans l'ADN double brin des extrémités chromosomiques. D'autres protéines peuvent intervenir

dans la formation des t-loop c'est notamment le cas des hélicases type Werner (WRN) ou Bloom (BLM) que nous évoquerons ultérieurement, ainsi que la protéine p53 [13, 35].

Comme nous l'avons vu pour le capuchon télomérique, la formation de cette structure en association avec le télosome confère aux extrémités des télomères un état protégé des extrémités 3' des chromosomes et un état déprotégé où la télomérase peut agir. Lors de la réplication le télomère doit être sous forme linéaire, la t-loop sera alors déstructurée par des facteurs spécifiques. Par ailleurs il est possible que la formation des t-loop soit permise par la présence en parallèle et/ou l'intervention des structures G-quadruplex.

#### **1.1.1.3.6. Implication des télomères dans le vieillissement physiologique:**

Du fait de la perte de l'activité télomérasique dans les cellules somatiques adultes et du raccourcissement des télomères provoqué à chaque cycle cellulaire, les cellules possèdent une capacité de vie limitée (Figure 8). Au fur et à mesure des divisions les télomères sont alors de plus en plus courts ; ils s'érodent jusqu'à atteindre une limite. Celle-ci a été définie par Leonard Hayflick en 1961, nous parlons de limite d'Hayflick comme étant le nombre maximal de divisions cellulaires que les cellules peuvent effectuer *in vivo* [36]. La limite d'Hayflick porte aussi le nom de M1. Cette taille limite se définit alors comme la taille au-delà de laquelle les télomères sont trop courts pour initier de nouvelles réplifications et dont les fonctions de protection seront incompatibles avec cette taille [37]. La limite d'Hayflick varie en fonction du type cellulaire et de l'espèce, par exemple les fibroblastes humains peuvent se répliquer de 50 à 80 fois.

Puis en 1971, les travaux d'Aleksei Matveevitch Olovnikov permettent de montrer l'existence d'une relation entre le raccourcissement des extrémités télomériques et la problématique de la réplication des télomères que nous avons évoqué précédemment [17, 38]. Ainsi le raccourcissement télomérique apparaît comme une sorte de « compteur » des divisions cellulaires. De façon plus précise, le raccourcissement des télomères s'apparente à une horloge interne du vieillissement, horloge qui régule le nombre de division cellulaire avant que les cellules n'entrent en sénescence. Elle exerce une mémoire du nombre de divisions.

De plus le raccourcissement des télomères limite la formation des t-loop induisant alors un état de déprotection des chromosomes [30].

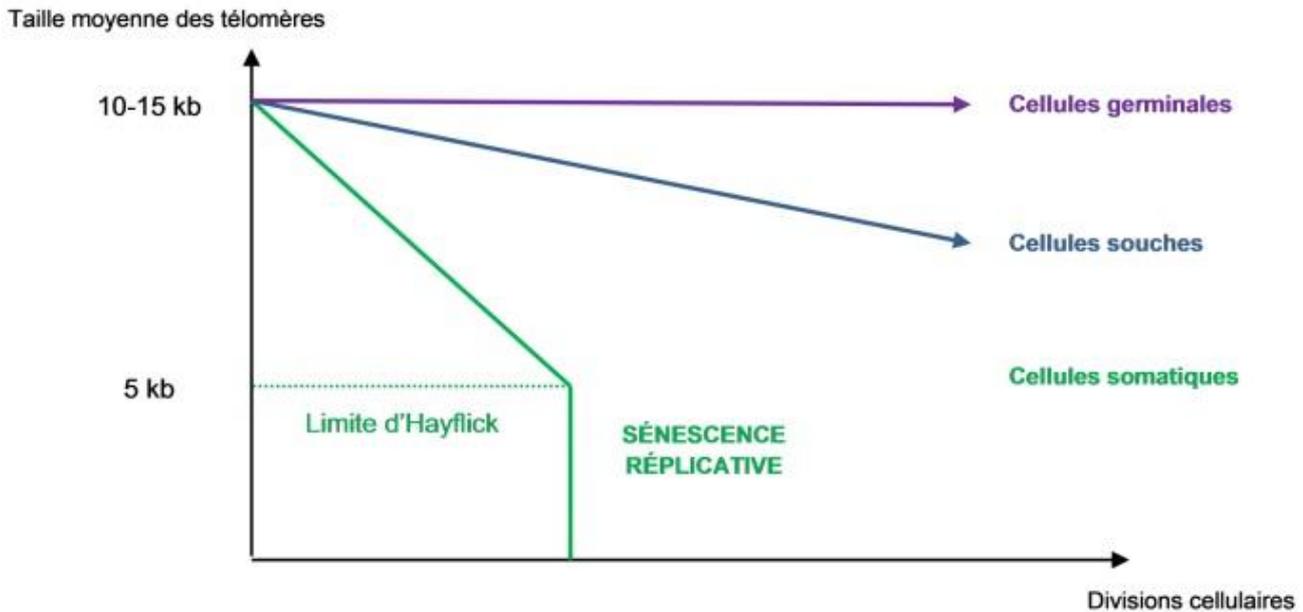


Figure 8. Représentation de l'implication des télomères dans la théorie du vieillissement cellulaire.

Ainsi lorsque les cellules somatiques adultes atteignent la taille critique, elles arrêtent leur prolifération cellulaire et entrent en sénescence réplivative (Figure 9). La sénescence réplivative se présente comme un phénomène irréversible pour la cellule, et au cours duquel les cellules ne meurent pas [39]. En effet, elles conservent une activité métabolique telle qu'un taux très important de  $\beta$ -galactosidase qui semble donc être un marqueur de la sénescence.

La sénescence se caractérise aussi par des modifications morphologiques et métaboliques de la cellule tels que :

- ❖ Un élargissement et un aplatissement des cellules
- ❖ Un accroissement de la taille du noyau ainsi que du nucléole
- ❖ Un cytoplasme plus granulaire : accumulation de lysosomes et de Golgi ; formation de vacuoles
- ❖ Une apparition de vacuoles dans le réticulum endoplasmique
- ❖ Une augmentation des extensions cytoplasmiques [40].

De plus lors de la sénescence il a été montré l'expression d'un taux important d'enzymes protéolytiques, les métalloprotéases, responsables de la dégradation de la Matrice ExtraCellulaire (MEC) [41].

Il semble aussi que la diminution de la longueur des télomères soit impliquée dans la modification de l'expression de certains gènes situés à côté ayant notamment pour conséquences un accroissement de condensation de la chromatine mais aussi des changements sur les histones marquant une hétéchromatisation de l'ADN.

La sénescence réplivative passe de même par l'intermédiaire d'une voie de signalisation faisant intervenir notamment la protéine suppresseur de tumeur, p53. En effet

lorsque les télomères sont trop courts, ils peuvent apparaître comme des cassures de l'ADN, ils envoient un signal d'alarme perçu par cette protéine. p53 détecte l'impossibilité de protection de l'extrémité comme la déstructuration télomérique (la t-loop) ou encore la dissociation du télosome.

La sénescence réplivative peut être extrinsèque, elle peut survenir avant que les télomères n'atteignent la limite d'Hayflick, par exemple lors de stress biologique ou physique (stress oxydant), d'activités oncogéniques, d'un manque de facteurs de croissance ou quand les télomères sont déprotégés paraissant dysfonctionnels [42]. Notons que la protéine du télosome TRF2 est un inhibiteur de la kinase Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) dont nous exposerons son rôle dans la figure suivante [43, 44].

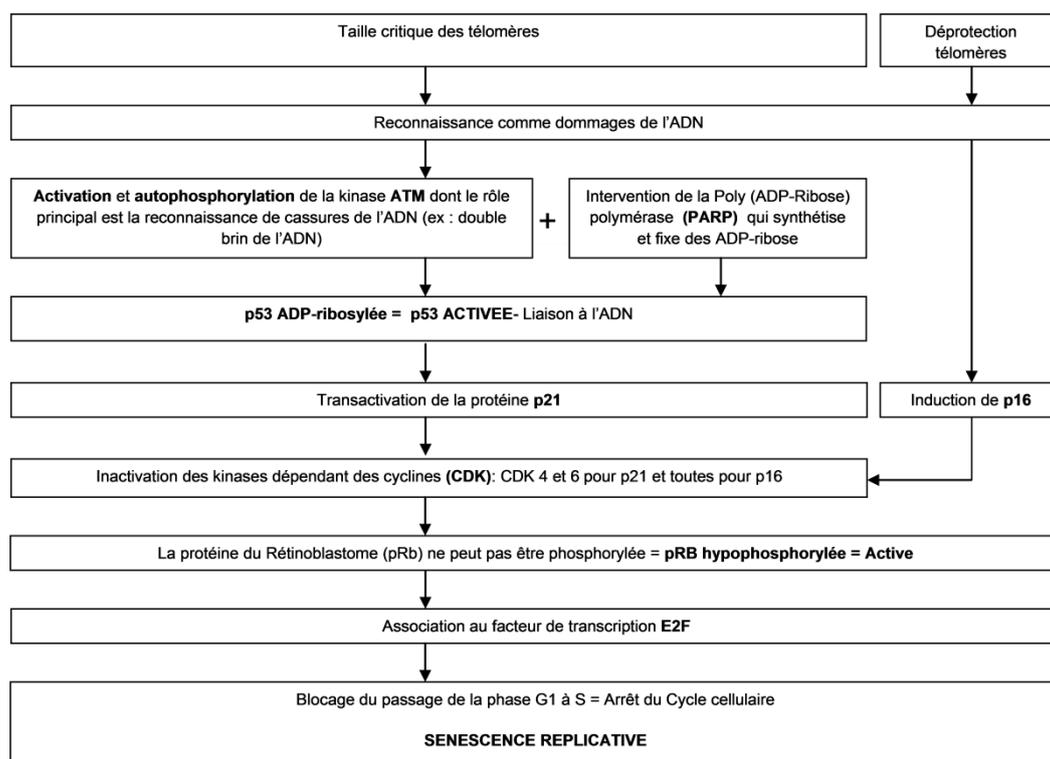


Figure 9. Cascade de signalisation mise en jeu dans l'entrée des cellules en sénescence réplivative.

Au cours de la sénescence nous observons un accroissement de cellules multinucléées.

De très rares cellules réussissent à « dépasser » la limite d'Hayflick ou stade M1 après inactivation de p53 et de pRb (par activation d'oncogènes viraux) (Figure 10). Ces cellules continuent alors à se répliquer et leurs télomères à s'éroder jusqu'à atteindre une phase qui sera incompatible avec la fonction de protection. Cette deuxième phase appelée crise ou M2 est caractérisée par une forte instabilité génomique et conduit dans la majorité des cas à la mort cellulaire ou apoptose [45]. Cette crise peut tout de même être outrepassée par un nombre de cellule extrêmement faible c'est le cas des cellules

cancéreuses qui s'immortalisent par la réactivation de la sous unité hTERT de la télomérase ou par un mécanisme alternatif nommé Alternative Lengthening of Telomeres (ALT) [46].

Taille moyenne des télomères

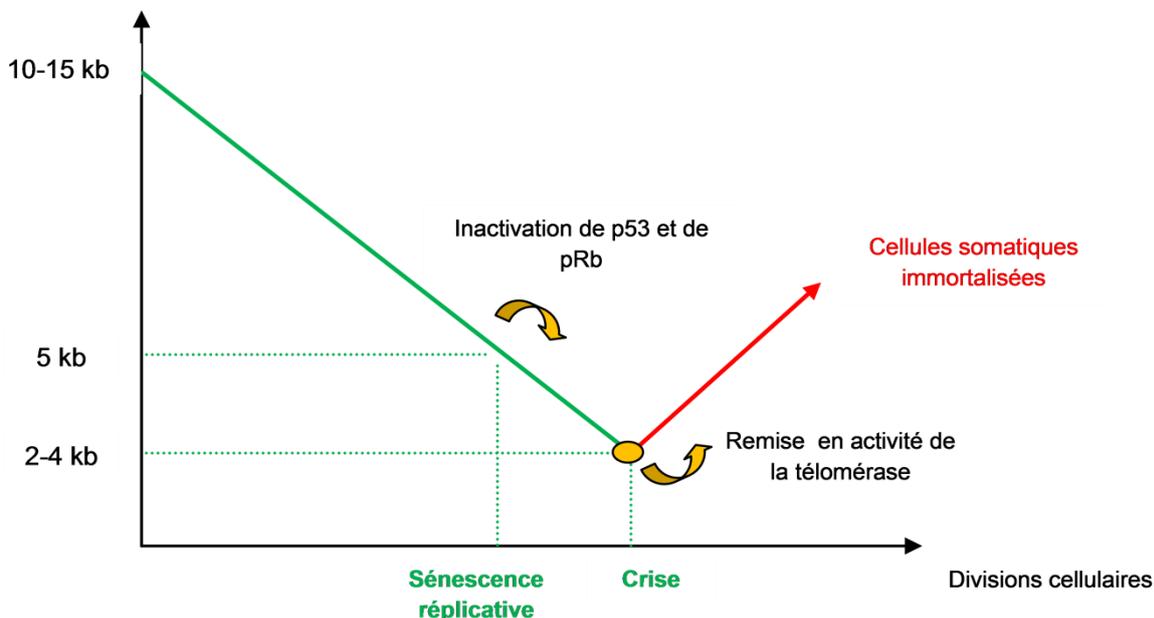


Figure 10. Représentation de l'implication des télomères dans la théorie du vieillissement cellulaire et l'immortalisation cellulaire.

### 1.1.2. Les radicaux libres et le stress oxydatif :

La théorie selon laquelle le vieillissement physiologique serait influé majoritairement par les radicaux libres a été formulée en 1956 par Denham Harman. Tout d'abord nous verrons ce qu'est un radical libre puis nous nous intéresserons surtout aux RLO [1].

#### 1.1.2.1 Qu'est ce qu'un radical libre ? :

Notre organisme produit de l'énergie en utilisant les aliments ingérés mais aussi l'oxygène. Parallèlement nos cellules fabriquent des radicaux libres. En effet les radicaux libres seront produits physiologiquement par la mitochondrie en contexte d'aérobie, lors de la phagocytose, au cours des réactions de détoxification, pendant la synthèse des prostaglandines ou encore par action des rayons ionisants (Figure 11).

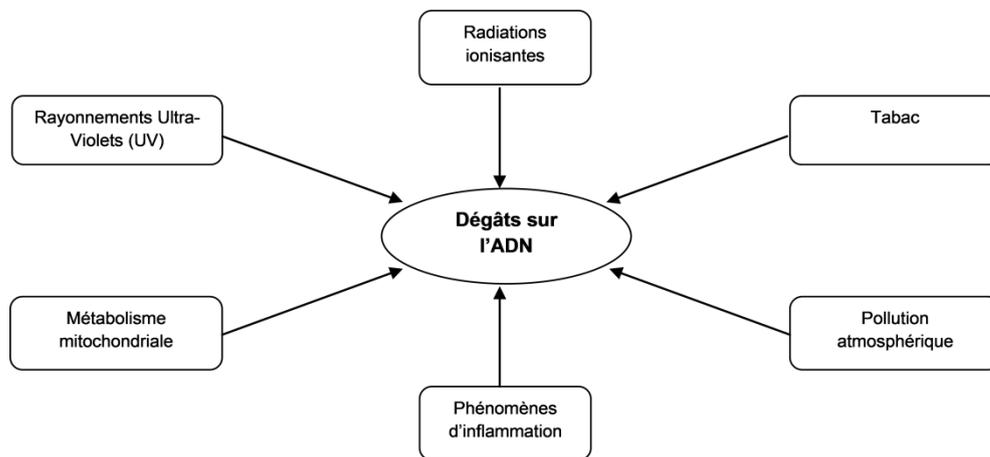


Figure 11. Générateurs exogènes et endogènes de radicaux libres.

Les molécules sont composées d'électrons qui gravitent autour du noyau, ces électrons sont organisés par paires ou en doublets. Il est possible que des molécules possèdent un nombre impair d'électrons nous parlons alors de radical libre. Ainsi l'électron qui est non associé à un doublet est dit célibataire, il circule sur une couche différente, la couche périphérique. La présence de l'électron célibataire confère au radical libre un caractère réactif. Le radical libre peut cependant redevenir stable soit en perdant l'électron célibataire (le réducteur) soit en gagnant un (l'oxydant). Il peut réagir avec une molécule, en prenant l'électron manquant, il l'a transforme à son tour en radical libre. Ce nouveau radical libre va ensuite attaquer une autre molécule qui deviendra à son tour radical libre. Lors de ce processus il n'est pas rare qu'il se forme des toxiques pour nos cellules.

Dans notre organisme nous pouvons distinguer différents types de radicaux libres. Dans un premier temps les radicaux primaires qui sont peu nombreux et qui jouent un rôle physiologique particulier. Parmi les radicaux primaires il y aura ceux dérivés de l'oxygène comme l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  ou encore le radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$  et ceux dérivés de l'azote tel que le monoxyde d'azote  $NO^{\cdot}$  (Figure 12). Puis il y a les radicaux libres secondaires; ils se forment à la suite de réactions entre les radicaux primaires et les composés de la cellule.

Il existe d'autres espèces dérivées de l'oxygène qui sont très actives. Ce sont des espèces actives de l'oxygène, nous y retrouvons le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , l'oxygène singulet  $^1O_2$  et le nitroperoxyde  $ONOOH$ . Ce ne sont pas à proprement dits des radicaux libres mais plutôt des précurseurs des radicaux. L'ensemble RLO et leurs précurseurs sont appelés Espèces Réactives de l'Oxygène (EORs) [47].

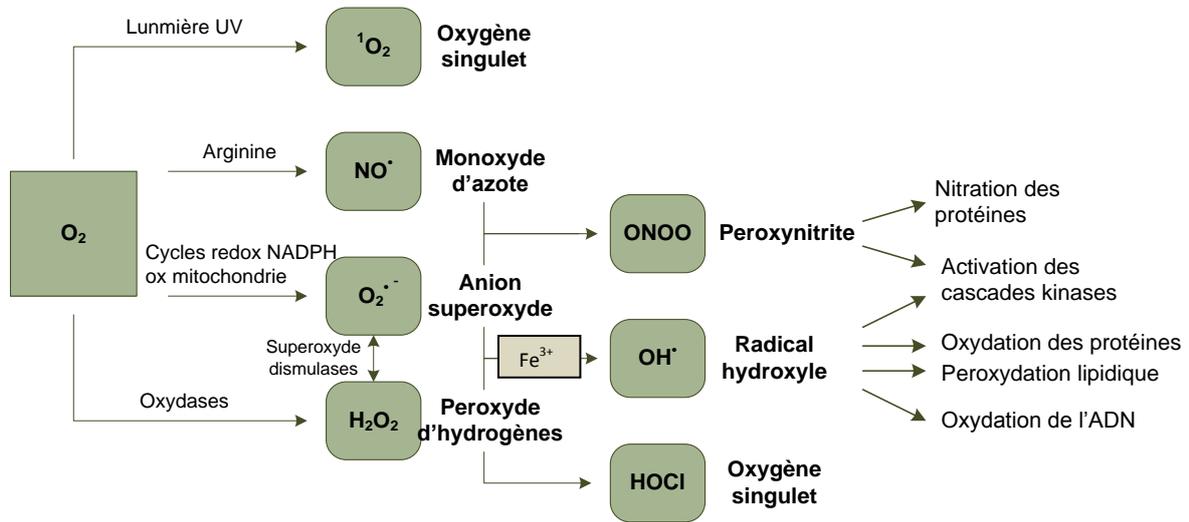


Figure 12. Les différentes EORs (modifiée d'après [48]).

### 1.1.2.2. Les RLO :

Notre organisme produit physiologiquement des RLO. La majorité de la production en radicaux libres reste encore la chaîne respiratoire mitochondriale dans un contexte d'aérobie [47, 49].

#### 1.1.2.2.1. Production mitochondriale :

La mitochondrie contient dans sa membrane interne des complexes multiprotéiques ainsi qu'un grand nombre de transporteurs d'électrons comme l'ubiquinone ou encore le cytochrome C. Lors de la respiration ces différents éléments vont permettre le transfert d'électrons des intermédiaires réduits du catabolisme comme le NADH ou le  $FADH_2$  vers l'accepteur final, l'oxygène moléculaire. Il est possible dans certaines réactions qu'un transfert monoélectrique soit favorisé.

Ainsi lors de la dernière étape de la respiration la molécule d'oxygène recevra 4 électrons afin de former l'eau ou  $H_2O$ . Cette dernière étape ne produit pas de RLO. En revanche l'oxygène présent pourra réagir au contact de certaines protéines du système respiratoire et sera alors le point de départ d'étapes successives de réductions aboutissant à la formation de trois intermédiaires réactifs: les radicaux superoxydes  $O_2^{\cdot-}$  et hydroxyle  $OH\cdot$  ainsi que l'espèce réactive le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  [49- 51].

#### 1.1.2.2.2. L'inflammation :

Les cellules phagocytaires activées sont le lieu de production d'un certain nombre d'espèces radicalaires oxygénées. En effet lors du processus de l'inflammation il se produira au niveau des cellules phagocytaires activées une explosion oxydative c'est-à-dire une activation du NADPH oxydase, permettant ainsi une production à partir de l'oxygène

moléculaire d'une grande quantité d'anions superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  au niveau de la membrane cellulaire [48].

#### 1.1.2.2.3. Le cycle redox :

Dans l'organisme lors du cycle d'oxydo-réduction, l'oxydation des molécules va produire une quantité importante de radicaux libres. Ce processus commence soit naturellement soit à la suite de l'oxydation des composés précédents par le cytochrome P450. Les substances engendrant l'activation du cycle peuvent être d'origine exogène comme l'alcool, les résidus de fumée de cigarette ou encore certains médicaments, et d'origine endogène avec par exemple les catécholamines.

Il a été démontré que certains métaux toxiques comme le cuivre, le chrome ainsi que le fer libre sont des sources importantes de RLO et en particulier du radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$  [48].

#### 1.1.2.2.4. Les rayonnements ionisants :

Les rayons X ou  $\gamma$  agissent au niveau de la molécule d'eau  $H_2O$  en la scindant libérant ainsi des RLO.

Les UV, eux, agissent au niveau des molécules photosensibilisantes permettant ainsi la formation de RLO avec l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  et un précurseur l'oxygène singulet  $^1O_2$  [52].

### 1.1.2.3. Rôles des RLO et stress oxydant:

#### 1.1.2.3.1. Rôles des RLO en faible quantité:

Les radicaux libres ont une grande place quant à l'organisation du fonctionnement de l'organisme, ainsi ils interviennent :

- Dans le fonctionnement de certaines enzymes
- Dans la transduction de signaux cellulaires
- Dans la défense immunitaire contre les agents pathogènes
- Dans la destruction par apoptose des cellules tumorales
- Au niveau du cycle cellulaire
- Dans la différenciation et prolifération cellulaire
- Dans la régulation de la dilatation capillaire
- Dans le fonctionnement de certains neurones (exemple : ceux de la mémoire)
- Dans la fécondation de l'ovule
- Dans la régulation des gènes.

En faibles quantité ces RLO ont aussi un rôle de messagers secondaires aussi bien intra que extracellulaire puisqu'ils participent à la transduction du signal. Ils répondent aux diverses stimuli comme le stress qu'il soit thermiques, provoqués par les UV ou encore l'utilisation de xénobiotiques par l'expression de plusieurs gènes de défense provoquant ainsi une réponse cellulaire. Dans certains cas l'activation des ces gènes peuvent aboutir à la synthèse d'enzymes antioxydantes [53].

#### 1.1.2.3.2 : Contrôle des radicaux libres par la cellule :

La cellule possède un système de contrôle du taux d'EORs par un mécanisme de production d'espèces antioxydantes. Dans des conditions physiologiques la balance antioxydant /prooxydant est en équilibre [54]. Nous verrons ultérieurement les causes et les conséquences d'un déséquilibre de cette balance [1].

##### 1.1.2.3.2.1. Voie non enzymatique :

Il existe des composés antioxydants non enzymatiques comme les vitamines E (tocophérol), les vitamines C (ascorbate), Q (ubiquinone), ou encore les caroténoïdes présents dans l'alimentation. Ils piègent l'électron libre des RLO et transforment les RLO en molécules ou ions stables. La vitamine ayant récupérée l'électron célibataire devient donc un radical, elle sera soit détruite soit purifiée. Ces composés sont des piègeurs. Parmi les autres composés antioxydants non enzymatiques nous retrouvons les oligoéléments [le sélénium, le cuivre et le zinc : cofacteurs de la SuperOxyde Dismutase (SOD)], l'acide urique et les groupements thiols -SH. Certains composés alimentaires sont qualifiés de piègeurs comme les polyphénols et les alcaloïdes, mais aussi des composés endogènes comme le glutathion réduit.

##### 1.1.2.3.2.2. Voie enzymatique :

L'autre stratégie utilisée vise à détruire les superoxydes et peroxydes. Les SOD sont capables d'éliminer l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ . L'importance des peroxydases est aussi à noter notamment les glutathions peroxydases à sélénium localisées dans le cytosol, dans le plasma, au niveau de la membrane cellulaire, et au niveau des cellules digestives. Ces enzymes constituent le principal système de protection, elles éliminent non seulement le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  mais aussi les peroxydes organiques toxiques (peroxydation des acides gras ou du cholestérol). L'activité des peroxydases et surtout la glutathion peroxydase est très dépendante de l'apport nutritionnel en sélénium ; c'est l'un de ses principaux cofacteurs. Le rôle des SOD et des peroxydases est complémentaire car une bonne protection ne peut être obtenue par les SOD seules.

La production de RLO est néanmoins indispensable à certains processus physiologique (exemples : croissance cellulaire, système immunitaire).

#### 1.1.2.3.3 : Rôles des RLO dans le stress oxydant:

Le stress oxydant se définit comme une rupture d'équilibre en faveur des oxydants soit par déficit en antioxydants, soit par surproduction des radicaux libres ou soit les 2 (Figure 13).

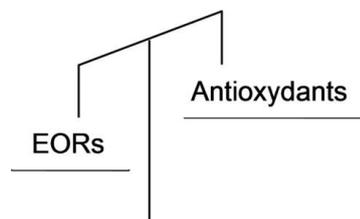


Figure 13. Schématisation du stress oxydant.

Les origines du stress oxydant sont multiples à savoir :

- Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium).
- Irradiations (UV, rayons X...).
- Phénomènes d'ischémies/reperfusions (thromboses, exercice).
- Carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments).
- Anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine).

La production excessive de radicaux libres aura une triple conséquence :

- dans un premier temps des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides)
- puis des lésions secondaires par les propriétés cytotoxique et mutagène des métabolites libérés comme lors de l'oxydation des lipides
- et enfin une troisième réaction, avec la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre ces composés anormaux, qui par conséquence peuvent aussi être des auto-anticorps.

Les conséquences biologiques du stress oxydant varient alors selon la dose et le type cellulaire. Ainsi de légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion ; des stress intermédiaires faciliteront l'apoptose ; alors que de forts stress provoqueront une nécrose. Des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates.

De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogenèse, malformation des fœtus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression.

Aussi le stress oxydant peut être défini comme un facteur déclenchant certaines pathologies ou pouvant leur être associées. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies: cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré. Ainsi stress oxydant et cancer sont étroitement liés :

- ✓ Transformation des pro-carcinogènes en carcinogènes commencée par les radicaux libres
- ✓ Création de lésions de l'ADN
- ✓ Amplification des signaux de prolifération
- ✓ Inhibition des gènes suppresseurs de tumeur comme p53.

Le stress oxydatif est aussi impliqué dans de nombreuses maladies chroniques évolutives : les maladies rhumatismales inflammatoires, les maladies chroniques inflammatoires de l'appareil digestif, les maladies broncho-pulmonaires, les affections de la peau, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les affections virales chroniques. Par le stress oxydatif les cellules se dénaturent précocement favorisant l'apparition de certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer [49, 53].

#### **1.1.2.4. Vieillesse physiologique et RLO :**

Il existe une théorie formulée pour la première fois par Denham Harman en 1956 et complétée par les travaux de McCord JM Fridovitch en 1969, c'est la théorie radicalaire (Figure 14) [47].

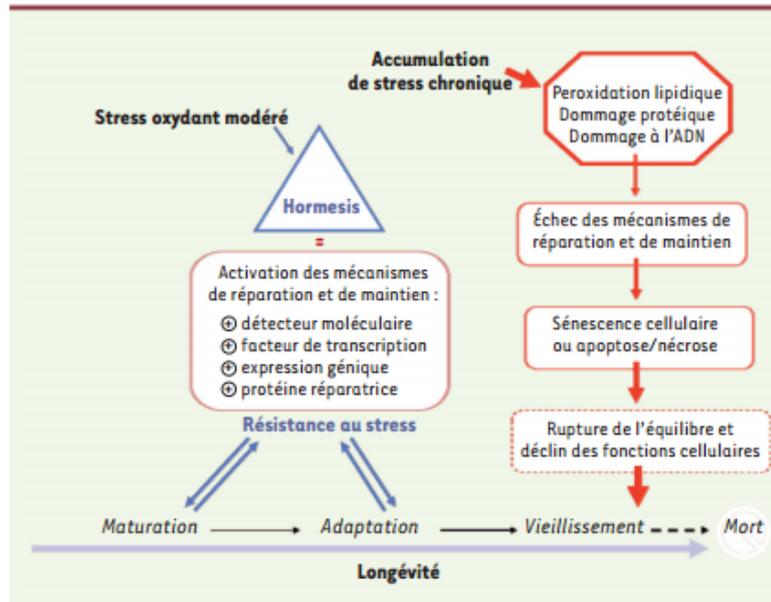


Figure 14. Implication des RLO dans le vieillissement physiologique. Hormésis désigne un principe d'adaptation cellulaire selon lequel mieux vaut une exposition préalable à un faible stress qu'aucune, cela permet une meilleure résistance lors d'un stress ultérieur [54].

Notons que l'addition des radicaux libres altère les télomères, favorise leur raccourcissement ainsi que conforte l'entrée en sénescence cellulaire.

La diminution des différents éléments intervenants dans la réparation cellulaire favorise l'accumulation des molécules oxydées et par conséquent le vieillissement [47]. Le stress oxydant est souvent à l'origine des premières anomalies responsables de modifications irréversibles de certaines maladies [50].

### 1.1.3. Glycation non enzymatique des protéines :

#### 1.1.3.1. La glycation non enzymatique ou réaction de Maillard :

La glycation non enzymatique des protéines appelée aussi réaction de Maillard, nom du chimiste Français ayant mis en évidence celle-ci en 1912, consiste en la liaison entre les sucres réducteurs et les groupements aminés des protéines.

La réaction de Maillard a lieu dans de nombreux systèmes biochimiques depuis les aliments jusqu'à nos cellules.

La particularité de cette réaction réside dans le fait qu'elle entraîne un brunissement des denrées alimentaires au court du temps, ce qui intéresse l'industrie alimentaire.

L'enchainement des réactions est commun pour les étapes initiales, dans les aliments et les systèmes biologiques. La nature des composés varie ensuite, ils seront

appelés Advanced Glycation End product (AGE) ou Produits Terminaux de Glycation (PTG) pour les composés endogènes et Produits de la Réaction de Maillard (PRM) pour les aliments. Cette réaction ne nécessite pas d'apport énergétique et s'effectue spontanément.

#### 1.1.3.1.1. La glycation non enzymatique des protéines endogènes :

Comme nous l'avons souligné précédemment la réaction est initiée par la liaison entre le groupement aldéhyde d'un sucre réducteur, en qualité d'aldose réducteur le plus souvent c'est le glucose ; avec un groupement amine d'acides aminés (souvent la lysine, aussi l'histidine, l'arginine) d'un résidu (soit une protéine, soit une apolipoprotéine) ou le groupement  $\alpha$ -amine d'un acide aminé N-terminal. Notons que le sucre doit se trouver sous la forme linéaire afin qu'il puisse réagir. Plus le sucre est sous forme linéaire plus il est réactif. Le glucose bien que peu linéaire donc peu réactif reste tout de même le sucre le plus présent dans notre organisme. Cette réaction aboutit dans un premier temps à la formation d'un composé aldimine nommé base de Schiff. Cette étape est rapide et réversible.

La base de Schiff subit ensuite des réarrangements intramoléculaires ou réarrangement d'Amadori donnant alors naissance à une céto-amine c'est le produit d'Amadori. Le produit d'Amadori le plus célèbre, est l'Hémoglobine glyquée fraction A1C HbA1C car son taux est utilisé comme indice du contrôle métabolique de la glycémie [55]. Les produits d'Amadori peuvent ensuite subir plusieurs types de réaction; soit une fragmentation oxydative et obtenir alors des produits dits de glycoxydation comme la carboxyméthyllysine; soit subir des réarrangements et venir former alors des éléments dicarbonylés. Ces éléments dicarbonylés sont extrêmement réactifs, ils réagiront à leur tour avec les groupements amines des protéines, ceci entraînera alors la formation des AGE ou PTG pour les éléments endogènes [55].

Lorsque la réaction de Maillard se fait à partir de pentose elle entraîne la formation d'AGE du type pentosidine. La dégradation de l'ADN et ARN est à l'origine de la formation de riboses libres et dont certains sont à l'origine de la formation de la pentosidine [56, 57]. Ces réactions sont lentes et irréversibles. La formation de composés d'Amadori et la formation des composés dicarbonylés peuvent être associés à la production de radicaux libres.

Il existe deux autres voies de formations d'AGE indépendantes de la réaction de Maillard : par réaction d'auto-oxydation ou par réaction mettant en jeu des dicarbonylés physiologiques issus du métabolisme cellulaire. Les AGE peuvent se former par l'association de 2 produits d'Amadori ou la rencontre d'un dicarbonylé avec un produit d'Amadori.

### 1.1.3.2. Conséquences délétères des AGE et effets physiopathologiques :

Les protéines font parties des cellules de notre corps et des tissus de l'organisme, elles sont donc susceptibles de produire des composés d'Amadori lors de l'utilisation de sucres réducteurs comme le glucose. Les AGE s'accumulent au cours du temps que ce soit dans les tissus ou de manière générale dans les organes.

Les protéines à longue demi-vie sont les cibles des AGE puisque les AGE favorisent la formation de ponts irréversibles entre ces protéines de longue demi-vie. Parmi les protéines à longue demi-vie nous retrouvons le collagène (type IV), les laminines, la fibronectine. La glycation modifie les propriétés fonctionnelles de ces protéines les rendant plus résistantes à la protéolyse, modifiant la perméabilité et empêchant leur renouvellement. Nous notons un épaississement des membranes basales capillaires ainsi qu'une hypertrophie de la MEC [57].

Enfin, les AGE pourraient avoir d'autres actions en se liant à des récepteurs spécifiques présents sur les macrophages, les cellules endothéliales et mésangiales, en induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou de facteurs de croissance. Plus précisément les AGE peuvent se fixer au niveau de récepteurs membranaires comme le Récepteur aux AGE (RAGE) [58]. Les RAGE font partie de la famille des immunoglobulines; l'interaction AGE-RAGE catalyse l'activation de facteurs de transcription, conduisant ainsi à l'activation de la production d'EORs et des voies de l'inflammation [59]. Ces récepteurs agissent au niveau de l'élimination et au niveau des altérations des éléments vieillissants (réticulés et dénaturés) de la MEC. Les AGE sont à l'origine de certains phénomènes apoptotiques des cellules.

Les reins sont le lieu principal d'élimination des AGE de la circulation ils sont donc largement atteints donnant lieu à des atteintes microvasculaires des glomérules rénaux [57, 60].

Les protéines de la MEC et surtout le collagène sont la cible préférentielle de la réaction de Maillard et plus particulièrement de la formation des produits d'Amadori. Ce processus a pour conséquences des changements de propriétés des fibres comme une rigidification, une dénaturation thermique et l'apparition d'une résistance aux enzymes [61]. Ces modifications s'accroissent avec le vieillissement et contribuent au mauvais fonctionnement dans tissus collagéniques de notre corps (exemples : fibrose progressive du rein, épaississement des lames basales) [62].

Les AGE sont largement impliqués dans d'autres pathologies comme l'athérosclérose, l'atteinte rénale terminale, la maladie d'Alzheimer, dans la polyarthrite rhumatoïde, la cirrhose hépatique. Leur accumulation peut être corrélée aux lésions

vasculaires notamment chez les personnes souffrant de rétinopathie ; ils peuvent aussi intervenir dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Les AGE augmentent dans de nombreux tissus au cours du vieillissement et participent donc au vieillissement physiologique et à l'accélération des complications liés à certaines pathologies.

## **1.2. SP et progéria proprement dite :**

Dans cette partie nous allons traiter les causes de pathologies caractérisées par un vieillissement physiologique à un âge précoce. Nous les regrouperons sous le nom de SP. Ces SP sont des maladies extrêmement rares. Elles sont dites segmentaires car aucune d'entre-elles ne reproduit la totalité du phénotype de la sénescence « normale ». Ces maladies à transmission mendélienne peuvent être classées en 2 catégories selon les gènes responsables de la pathologie.

Dans un premier temps nous retrouvons les affections concernant les gènes codants pour des facteurs de réparations de l'ADN comme les hélicases de l'ADN ou le système Nucleotid Excision Repair (NER), et dont les principaux représentants sont les syndromes de Werner, de Cockayne et de Rothmund-Thomson [63]. Nous parlerons après du syndrome de Werner, car plus fréquent que les deux autres.

La deuxième catégorie concerne des mutations du gène LMNA (composant majeur de l'enveloppe nucléaire) ou des gènes codant pour des protéines impliquées dans sa maturation post traductionnelle, ce sont les laminopathies. Il existe différentes pathologies associées à cette mutation dont la forme la plus connue est le HGPS souvent appelé progéria à proprement dit que nous détaillerons plus longuement.

Il a été montré que la voie mitochondriale pouvait être affectée donnant d'autres pathologies telle que le syndrome de Hallerman-Streiff ou celui de Wiedeman Rautenstrauch et dont le mécanisme reste encore à élucider.

### **1.2.1. Mutation des protéines de réparation de l'ADN et pathologies associées :**

#### **1.2.1.1. L'ADN hélicase :**

##### **1.2.1.1.1. Généralités sur les hélicases :**

La réparation de l'ADN est un mécanisme complexe destiné à corriger l'ADN endommagé que ce soit des lésions simple brin ou double brin causées par des agents destructeurs endogènes ou exogènes. Les défauts de réparation de l'ADN peuvent conduire à des maladies liées à l'âge telles que le cancer ou des troubles cognitifs [64, 65].

Durant les 10 dernières années, les explorations de syndrome de vieillissement prématuré ont mis en lumière l'instabilité génomique et, plus généralement, la déficience de réparation de l'ADN comme un mécanisme essentiel dans plusieurs de ces troubles.

Certains aspects du métabolisme de l'ADN nécessitent l'accès aux acides nucléiques. Afin de permettre cet accès l'ADN doit se présenter sous la forme simple brin, celle-ci sera permise par l'intervention de protéines de remodelage dont notamment les hélicases et les topo-isomérases. Ici nous nous intéresserons surtout aux hélicases, grandes familles d'enzymes qui permettront l'ouverture de la double hélice d'ADN ou d'ARN en utilisant l'énergie fournie lors de l'hydrolyse de l'ATP afin de permettre la rupture des liaisons hydrogènes entre paire de bases de nucléotides [66].

La fonction hélicase est assurée par un module catalytique formé de 2 domaines parallèles  $\alpha/\beta$  [67].

Lorsque les hélicases agissent dans la cellule, leurs actions sont associées avec d'autres enzymes intervenant dans le métabolisme des acides nucléiques telles que la polymérase, la ligase, les endonucléases... [68]. Il existe chez l'homme une cinquantaine d'hélicases, une dizaine d'entre elles seront associées à des pathologies.

#### **1.2.1.1.2. Hélicases de la famille RecQ :**

Les gènes codant pour les protéines RecQ possèdent des activités hélicases [64].

Chez l'Homme 5 hélicases de cette famille RecQ ont été identifiées, des mutations sur 3 d'entre elles (WRN, BLM, RecQL4) sont à l'origine des syndromes de Werner, de Bloom et de Rothmund-Thomson [69, 70]. Ces maladies sont des maladies autosomiques récessives rares, caractérisées par un vieillissement prématuré et un risque accru de développement de tumeurs malignes [71]. Ces syndromes sont définis par une grande instabilité génétique associée à des troubles de réplication et de recombinaison. En effet, dans le syndrome de Werner il se produit des recombinaisons illégitimes et de grandes délétions chromosomiques tandis que dans le syndrome de Bloom c'est la fréquence élevée de recombinaisons homologues qui est en cause [72]. Toutes les protéines RecQ possèdent des activités hélicase de polarité 3'-5' dont nous évoquerons le rôle ultérieurement [73].

#### **1.2.1.1.3. Rôles des hélicases :**

Les hélicases sont indispensables au métabolisme de l'ADN et interviennent à de nombreux moments en participant activement :

- ❖ Au processus de réplication (stabilisation de la fourche de réplication) [74].
- ❖ De recombinaison homologue (résolution des intermédiaires réactionnels) [75].
- ❖ De réparation de l'ADN par jonction non homologue [76].

Elles jouent un rôle aussi lors du mécanisme de transcription, de traduction et d'épissage de l'ARN. L'activité hélicase de ces protéines joue un rôle dans la résolution des G-quadruplex présents au niveau de l'ADN télomérique [77].

De façon plus générale, les hélicases participent à la rupture des liaisons hydrogènes qui assurent en temps normal la cohésion de la double hélice d'ADN.

Nous avons vu dans la partie précédente l'implication de p53 dans la voie de sénescence cellulaire, aussi des études ont montrées l'interaction entre les protéines RecQ et surtout WRN et BLM et p53. L'association protéine RecQ et p53 bloque l'activité hélicase des protéines ainsi que dans le cas de WRN sa fonction exonucléase.

#### 1.2.1.1.4. Exemple du Syndrome de Werner :

Le syndrome de Werner, aussi appelé progérie retardée, a été décrit pour la première fois par un médecin allemand en 1904. Il concerne 1 à 2 nouveau-nés sur 100 000 [78, 79].

##### 1.2.1.1.4.1. Caractéristiques physiques et morphologiques :

Chez les individus atteints de cette pathologie, le phénotype clinique majeur et distinctif est le développement à partir de la puberté (20 ans en moyenne) de signes et de symptômes caractéristiques du vieillissement physiologique, c'est en ce sens que nous parlons de vieillissement prématuré. Le décès survient vers l'âge de 47 ans dont la cause peut être la conséquence d'un développement cancéreux ou la survenue d'une maladie cardiovasculaire.

##### 1.2.1.1.4.2. Gène et protéine responsables du syndrome :

Dans le syndrome de Werner, le dysfonctionnement d'un gène porté par le chromosome 8 sera responsable de la pathologie. Le gène code pour une protéine nucléaire, WRN, composée de 1432 acides aminés. La protéine WRN possède 2 domaines particuliers dont un domaine hélicase similaire au domaine hélicase de la famille RecQ dont nous avons parlé et un domaine exonucléase de polarité 3'-5' (qui lui est propre dans cette famille) [80].

Chez les patients atteints du syndrome de Werner, les mutations de la protéine WRN aboutit à la formation d'une protéine plus courte, c'est-à-dire qu'elle subit une perte du signal de localisation nucléaire situé au niveau de son extrémité Carboxy-terminale. Par ces mutations, les ARNm ainsi que les protéines sont déstabilisées, engendrant alors une perte des 2 propriétés: hélicase et exonucléase [81- 83].

La protéine WRN intervient dans l'entretien des télomères par interaction entre autre avec la protéine TRF2 (rôle d'inhibition des recombinaisons) [84, 85].

Si WRN est non fonctionnelle comme pour le syndrome de Werner, elle ne pourra empêcher les recombinaisons et notamment les raccourcissements imprévisibles comme par exemple à l'intérieur des séquences répétitives télomériques. Il a été mis en évidence l'absence sur le brin retardé des chromosomes des séquences télomériques [86, 87]. Dans cette pathologie du fait de l'instabilité génétique générée par le taux important de mutations ainsi que l'accumulation dans les cellules de patients des mutations, l'entrée en sénescence et le vieillissement est précoce.

#### **1.2.1.2. Mutations dans le système NER :**

Il existe un autre système de réparation de l'ADN et de transcription c'est le système NER pour réparation par excision et resynthèse de nucléotides faisant intervenir l'activité hélicase. Ce système n'intervient pas à proprement dit sur une pathologie de vieillissement prématuré mais plutôt soit sur la prédisposition à l'apparition de cancers soit sur l'apparition de symptômes physiques et mentaux. C'est le cas du syndrome de Cockayne, de la Xeroderma pigmentosum, du syndrome Cérébro-oculo-facio-squelettique ou encore de la trichothiodystrophie [88].

#### **1.2.2. Mutations du gène LMNA codant pour les lamines :**

Ces SP peuvent aussi être causés par des mutations sur un gène codant pour des lamines A/C, le gène LMNA ou sur des gènes intervenant dans sa maturation post-traductionnelle.

##### **1.2.2.1. Rappels sur la structure nucléaire :**

Chaque cellule est formée par un cytosquelette qui comme son nom l'indique permet de donner sa forme à la cellule, ainsi que de l'aider à organiser ses composants internes. Le cytosquelette est formé de 3 éléments structuraux :

- Les microtubules formés par la tubuline, ils ont un rôle d'organisateur.
- Les filaments d'actine qui participent aux mouvements des cellules surtout aux mouvements de la surface cellulaire.
- Les filaments intermédiaires.

Ces filaments intermédiaires forment un réseau dans la cellule. Ils permettent à la cellule de développer une grande résistance aux tensions et ainsi de supporter les changements de configuration (exemple : étirements..). Ces filaments peuvent être cytoplasmique (exemples : filaments de kératine dans les épithéliums, neurofilaments...) ou être nucléaires ce sont les lamines nucléaires. Ainsi les lamines constituent le type V de la superfamille des filaments intermédiaires ; à savoir des filaments intermédiaires nucléaires [89].

Ces lamines permettent de renforcer la membrane du noyau des cellules. Il existe plusieurs types de lamines dont nous parlerons par la suite.

Le noyau présente sur la face nucléoplasmique (interne) de son enveloppe nucléaire un enchevêtrement de filaments intermédiaires épais ; ce sont des lamines qui forment alors la *lamina* nucléaire.

Les lamines de type A/C sont retrouvées aussi sous forme de filaments fins dans le nucléoplasme et s'associent à des protéines transmembranaires de l'enveloppe nucléaire [Emerine, *Lamina-associated polypeptide 2 sous-unité  $\beta$  (Lap2 $\beta$ )*...] [90]. Les lamines A/C présentent de nombreuses interactions notamment avec des protéines non implantées dans la membrane nucléaire mais y étant associées (Lap2 $\alpha$ ); de même que des facteurs de transcription. Une interaction avec des protéines nucléaires telles que pRb est importante car elle imputera certains rôles aux lamines. pRb est d'ailleurs impliquée dans la régulation des facteurs de transcription, dans la synthèse d'ADN et dans la progression du cycle cellulaire (activité inhibitrice). L'interférence entre pRb et les lamines confèrera à celles-ci les fonctions de contrôle du cycle cellulaire, de régulation et de transcription.

L'actine que nous avons évoquée précédemment peut se présenter à la fois dans le cytoplasme mais aussi dans le noyau sous différentes formes où elle sera liée à la fois aux lamines mais aussi à l'Emerine [91].

Enfin la *lamina* nucléaire s'associe aux histones, ce qui permet à l'hétérochromatine de se placer en périphérie du noyau [92].

### 1.2.2.2. Les différents types de Lamines :

Il existe différents types de lamines dans les cellules des mammifères : Lamine type A et Lamine type B.

Les Lamines de type B sont codées par 2 gènes différents: le gène LMNB1 et le gène LMNB2 situés d'une part sur le bras long du chromosome 5 et sur le bras court du chromosome 19. Ces 2 gènes sont présents à tous les stades du développement et sont nécessaires à la survie de la cellule.

La famille des lamines A est codée par un gène, le gène LMNA. Ce gène est composé de 12 exons (partie codante) et se situe sur le chromosome 1. Le gène LMNA subit un épissage irrégulier et forme alors 4 transcrits de poids moléculaire différents. Ces transcrits sont :

- La lamine A et la lamine C, elles sont prédominantes
- La lamine A $_{\Delta 10}$  et lamine C2 qui sont minoritaires.

Les lamines A $_{\Delta 10}$  et C2 ne sont présentes que dans certains tissus, dans une lignée de cellule tumorale et dans une lignée germinale mâle [90]. Notons que les lamines A ne sont exprimées que dans les cellules différenciées.

Lors de l'épissage de l'ARN pré-messager produit par le gène LMNA, il se produit un épissage dit alternatif dans l'exon 10, il est à l'origine de la différence entre la lamine A et la lamine C. Cette différence donnera naissance à la spécification propre à la lamine A et celle de la lamine C [93]. L'épissage de type A spécifiant la lamine A; produit un ARNm contenant les 9 premiers exons; la fraction du gène qui code typiquement pour celle-ci est formée par les 90 premières paires de bases de l'exon 10 ainsi que des exons 11 et 12. Nous verrons plus tard que cette lamine n'est en fait pas la lamine A mature. La lamine A synthétisée contient 664 acides aminés. L'épissage de type C codant pour la lamine C; donne un ARNm incluant aussi les 9 premiers exons ; la particularité de conformation est la présence de l'exon 10 en intégralité et la présence à son extrémité 3' d'un codon stop, les exons 11 et 12 n'étant alors ici pas présents. Ainsi la lamine C nouvellement synthétisée comprend 572 acides aminés [94].

### 1.2.2.3. Rôles des Lamines:

Les lames constituent des éléments structuraux de la *lamina* nucléaire; elle forme un réseau protéique au niveau de la membrane nucléaire interne déterminant alors l'intégrité et la taille du noyau [95, 96].

Par ailleurs, elles jouent un rôle dans l'organisation des pores nucléaires en association à des protéines de l'enveloppe nucléaire telle que l'Emerine. Elles possèdent un rôle d'ancrage [97].

Nous avons vu que les lames A et C sont des protéines des filaments intermédiaires, elles font parties de l'échafaudage de la matrice nucléaire, en ce point elle participe à sa stabilité.

Par leurs liaisons avec des protéines nucléaires elles participent au contrôle du cycle cellulaire, à la régulation de la transcription, réplication de l'ADN ainsi qu'à l'intégrité des télomères.

Les lames sont en étroites relation avec l'hétérochromatine, elles contrôlent son état. Ainsi lors de pathologies présentant une altération de la morphologie du noyau il est fréquemment associé une altération de l'organisation de la chromatine [98, 99].

### 1.2.2.4. Lamine A et voie de synthèse :

La lamine A avant d'être active est synthétisée sous la forme d'un précurseur c'est la prélamine A (Figure 15). La prélamine A contient un motif particulier de prénylation dont plus particulièrement un motif de farnésylation type « CaaX » situé dans sa partie Carboxy-terminale.

Ce motif correspond à une suite d'acides aminés avec :

- C : Cystéine
- a : acide aminé aliphatique (proline, leucine...)
- X : n'importe quel acide aminé

Notons que la prénylation correspond à une modification post-traductionnelle de la protéine.

La présence de la séquence CaaX va permettre d'initier la maturation post-traductionnelle de la protéine.

Il existe 4 étapes essentielles:

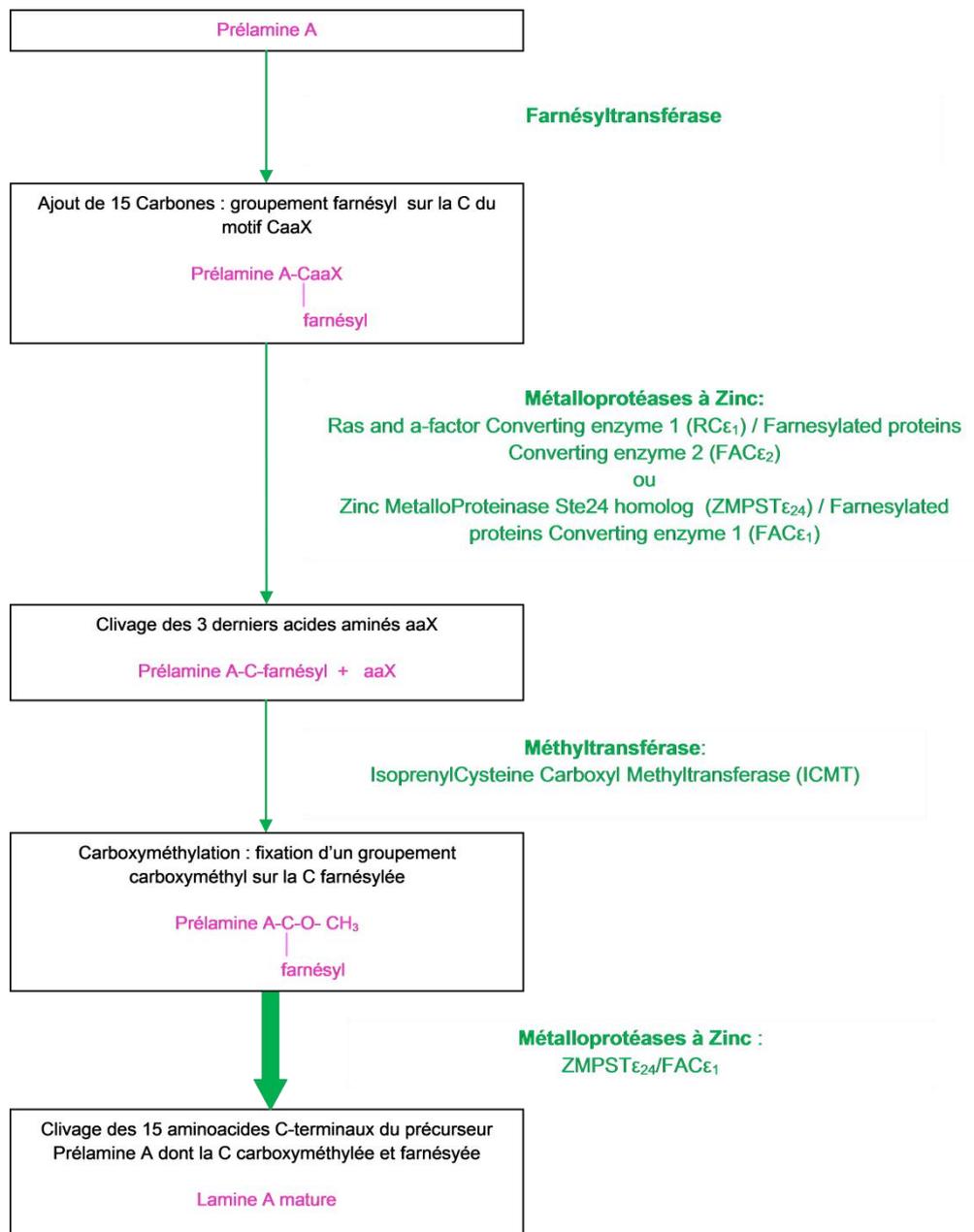


Figure 15. Maturation de la lamine A.

L'inactivation encore appelée knock-out du gène LMNB1 engendre une mort de l'embryon. A la différence des lamines B, la mutation des lamines A peut donner des phénotypes viables dont les conséquences seront très variables, nous parlons d'hétérogénéité des phénotypes. Tous ces phénotypes se regroupent en revanche sous le terme de « Laminopathies ».

#### **1.2.2.5. Les Laminopathies, un groupe très hétérogène :**

Les laminopathies regroupent un grand nombre de pathologies dont les symptômes cliniques varient. A ce jour 11 laminopathies distinctes sont recensées associées à plus de 300 mutations différentes dans le gène LMNA et produisant ainsi près de 200 protéines lamine A/C mutantes [98- 100]. Du fait des nombreux rôles des lamines, leurs mutations affecteront aussi bien la stabilité des chromosomes, l'intégrité des télomères, la matrice nucléaire en elle-même, et pourront aussi intervenir au niveau du cycle cellulaire, de la régulation de la transcription, de la réplication et de la différenciation.

L'altération du schéma de distribution de la chromatine est un facteur important dans la sévérité des laminopathies.

En outre les laminopathies peuvent être classées selon l'origine de la mutation. Ainsi nous distinguons des laminopathies dites primaires car caractérisées par des mutations sur le gène LMNA, c'est le cas de la plupart d'entre elles. Les laminopathies qualifiées de secondaires affectent des gènes codant pour des éléments de la maturation post traductionnelle de la prélamine A comme les gènes des métalloprotéases  $FAC\epsilon_1$  ou  $ZMPST\epsilon_{24}$  (exemple de la dermatopathie restrictive, ou de certaines formes de la dysplasie acro-mandibulaire) [98]. Elles affecteront en priorité les muscles striés, le tissu adipeux, les nerfs périphériques et le tissu osseux. Les laminopathies peuvent:

- Atteindre un tissu de manière isolée (exemple : la dystrophie musculaire d'Emery Dreyfus et son atteinte des muscles striés)
- Altérer plusieurs tissus de manière associée (exemple : la dysplasie acro-mandibulaire type A et ses atteintes du tissu osseux, adipeux et cutané)
- S'étendre à tout l'organisme, nous parlons de pathologie systémique (exemple : HGPS que nous détaillerons plus longuement).

Parmi ces affections certaines ont pour conséquences l'apparition de signes de vieillissement prématuré, elles sont regroupées sous le terme de laminopathies progéroïdes. La dysplasie acro-mandibulaire, le HGPS ainsi que la dermatopathie restrictive en sont les principaux représentants. Chez celles-ci la présence d'anomalies nucléaires est beaucoup plus importante que chez les laminopathies non progéroïdes [93, 101]. Dans les laminopathies progéroïdes nous observons des désorganisations de l'hétérochromatine

périphérique en relation avec la *lamina* nucléaire ainsi qu'une modification des interactions avec des éléments généraux tels que certains facteurs de transcription [102, 103].

De plus l'accumulation de lamine mutée dans les laminopathies progéroïdes entraîne une production excessive d'EORs et diminue le niveau d'enzymes antioxydantes. Les EORs, en plus des conséquences sur l'ADN et le raccourcissement des télomères, peuvent affecter la structure des lamines favorisant ainsi la sénescence cellulaire [104].

#### **1.2.2.6. Le HGPS ou progéria proprement dit :**

Décrit pour la première fois par Jonathan Hutchinson en 1886 et nommé par Hastings Gilford en 1904, le HGPS est une maladie rarissime qui touche 1 personne sur 4 à 8 millions de naissance [105]. Il existerait une prédominance chez les hommes avec un sexe ratio de 1,5. La majorité des patients sont de type caucasien [106- 108]. Depuis sa découverte, plus de 200 cas ont été reportés dans la littérature médicale. L'espérance de vie des patients atteints de HGPS est de 13 ans, mais pouvant aller occasionnellement jusqu'à 45 ans [109]. Il faudra attendre 2003 pour que Nicolas Lévy et son équipe identifient le gène responsable de HGPS [110, 111]. Ainsi le HGPS est causé à une mutation sur le gène LMNA, cependant il existe des formes où la mutation toucherait le gène codant pour une métalloprotéase type ZMPST $\epsilon_{24}$  [112]. Il existe 18 mutations différentes recensées touchant le gène LMNA [100].

Ici nous traiterons des formes liées à une mutation ponctuelle survenue dans le gène codant pour les lamines A/C et plus particulièrement de la mutation la plus fréquente nommée p.G608G dont nous donnerons l'explication ci-après.

La progéria typique ou le HGPS est une maladie à transmission autosomique dominante, certaines études montreraient une origine paternelle à ce syndrome [112]. L'origine du syndrome est une mutation hétérozygote du nucléotide présent à la position 1824 du gène LMNA. Cette mutation ponctuelle remplace la C par la T au niveau de l'exon 11 du gène LMNA.

Normalement l'ARN pré-messager de l'exon 11 contient dans sa séquence une succession de 9 bases: CAGGUGGC. Cette séquence ressemble à une des séquences consensus présente de part et d'autre du site d'épissage en 3' des séquences non codantes de l'ADN (les introns). La séquence consensus est la suivante CAGGUGAGU. Pendant l'épissage la séquence consensus n'est pas reconnue. Il en résultera la coupure par le système d'épissage de l'ARN pré-messager à 150 bases plus loin et la formation alors l'ARN messager contenant l'intégralité de l'exon 11. Il s'en suit de l'étape de traduction en une protéine: la prélamine A qui contient 664 acides aminés. Cette prélamine subira les étapes de maturation que nous avons précédemment détaillées afin d'obtenir la lamine A mature (Figure 16).

Dans HGPS, l'ARN pré-messager produit lors de l'étape de transcription possède donc par complémentarité une base U à la place de la base C présent dans l'exon 11 du gène non muté. L'ARN pré-messager de l'exon 11 se trouve donc changé: CAGGUGGGU. Cette mutation peut être qualifiée de silencieuse, en effet bien que le codon de l'exon 11 change (GGC >GGT) elle ne modifie pas le cadre de lecture de la protéine, elle aboutira lors de la traduction à la formation du même acide aminé: la Glycine se situant à la position 608 de la séquence protéique d'où le nom de la mutation p.G608G.

En revanche la substitution de la C de l'exon 11 crée la formation d'une séquence apparentée à une séquence consensus d'épissage. La présence de cette mutation engendre en fait l'activation d'un site « anormal » ou cryptique d'épissage en 5' de la mutation. Ainsi lors de la maturation de l'ARN pré-messager la fin de l'exon 11 n'est pas reconnue et est traitée comme un intron, elle est éliminée et cela aboutit à la formation d'un ARNm délété des 150 dernières bases nucléotidiques de l'exon 11 [109, 113]. Trois autres mutations entraînent l'apparition d'un site cryptique d'épissage (Figure 16) [113, 114].

L'ARNm tronqué est ensuite traduit en une protéine, c'est la prélamine A délétée.

Celle-ci supporte à son tour, tout comme la prélamine A non délétée, différentes modifications post-traductionnelles afin de produire la lamine A mature. La prélamine A tronquée pourra donc endurer l'étape de farnésylation, la première coupure ainsi que la carboxyméthylation; en revanche celle-ci ne pourra subir la deuxième coupure protéolytique par ZMPST $\epsilon_{24}$ /FAC $\epsilon_1$ . En effet dans le transcrit délété il y avait la présence du site de reconnaissance de l'enzyme de clivage ZMPST $\epsilon_{24}$ /FAC $\epsilon_1$ , ainsi la maturation complète du polypeptide n'est pas réalisable. La protéine produite est donc une lamine A non mature, amputée de 50 acides aminés et présentant : un groupement farnésyl, une carboxyméthylation de la C terminale et 15 acides aminés supplémentaires persistant normalement absents de la lamine A (issus de la prolongation du cadre de lecture dans l'intron 11-12). Cette protéine est appelée la progérine ou lamine A $\Delta$ 50 (LA $\Delta$ 50) [115]. La mutation ne touche pas la structure de la lamine C puisqu'elle ne contient pas l'exon 11 (Figure 16).

#### Conséquences sur la structure et la composition du noyau :

- Le groupement farnésyl permet l'incorporation des protéines au sein de la membrane nucléaire et conserve le polypeptide lié à la membrane du réticulum. L'élimination du groupement farnésyl permet à la lamine A de se libérer de la membrane nucléaire. Dans le HGPS le maintien du groupement farnésyl sur la lamine A provoque la conservation de celle-ci dans la membrane nucléaire. La progérine reste en périphérie du noyau au lieu de se distribuer, elle s'accumule générant une morphologie particulière avec formation de bourgeonnements [115].

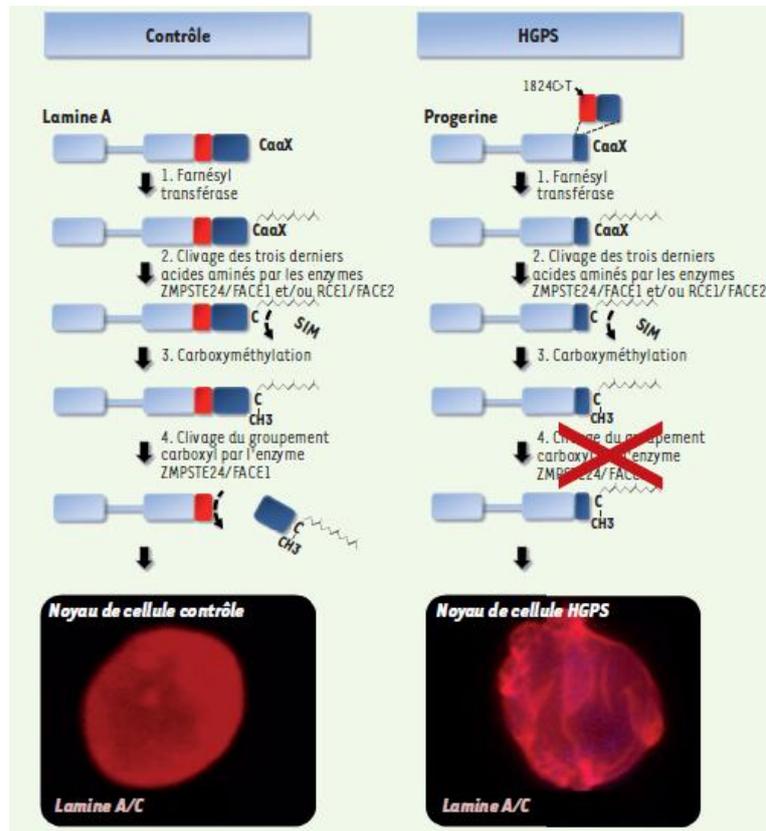


Figure 16. Comparaison du processus de maturation de la lamine A entre un patient sain et un patient HGPS [116].

Du fait que les lamines interviennent dans l'architecture nucléaire, la mutation sur la lamine A modifie la forme du noyau. Des expériences montrent que indépendamment de la progression dans le cycle cellulaire, des taux élevés de lamine A mutée ont un effet délétère sur la forme nucléaire. Il se forme aussi des hernies ainsi que des lobulations; l'enveloppe nucléaire ballonne [114]. Il a de même été montré une dérégulation du groupe de protéines associées à la lamine A (Lap2) [117].

- Nous avons vu aussi que la lamine A participe au déroulement de la mitose. En temps normal elle se diffuse dans la cellule après disparition de l'enveloppe nucléaire. En fin de division, elle se lie aux chromosomes par l'intermédiaire du fuseau mitotique et les sépare. Chez les sujets HGPS la lamine mutée reste associée aux membranes des vésicules cytoplasmiques au lieu de se distribuer dans la cellule après élimination de l'enveloppe nucléaire au début de la mitose. De plus à la fin de la mitose elle ne s'associe pas aux chromosomes qui ne peuvent se séparer correctement entraînant la naissance d'anomalies cellulaires comme la formation de cellules binucléées.
- Du fait de l'interaction de la lamine A dans l'organisation des pores nucléaires, la génération de progérine provoque la formation d'agrégats de pores nucléaires, formation de « clusters ». Il est observé aussi une perte de perméabilité de ces pores

et formation de brèches par irrégularité de la répartition des pores par lesquels la chromatine pourra se reprendre dans le cytoplasme. La désorganisation de ces pores nucléaires pourrait influencer divers aspects du trafic des protéines et de l'ARN à travers l'enveloppe nucléaire entraînant de graves effets sur l'état physiologique des cellules mutées [101].

- Comme nous l'avons souligné précédemment chez les laminopathies progéroïdes dont le HGPS, nous observons une perte de condensation de l'hétérochromatine ainsi que sa désorganisation.
- La perte d'hétérochromatine dans les cellules HGPS est associée à une dérégulation et une diminution de la triméthylation de la Lysine 9 sur l'histone H3 [(Tri-Me-K9H3), rôle de consensus de liaison avec la protéine Heterochromatin Protein 1 (HP1)] ainsi qu'à la réduction de l'association avec les protéines formatrices de l'hétérochromatine tel que HP1 $\alpha$  [117].
- Il existe des interactions entre les différentes lamines notamment lamine A et B, la mutation chez les patients HGPS perturberait l'association de ces deux composants (exemple lors de la réplication de l'ADN) entraînant des effets toxiques sur la structure et les fonctions nucléaires [118, 119].
- Dans une cellule saine lorsque l'ADN est endommagé une phosphorylation des histones et plus particulièrement de l'histone de la classe H2A (H2AX) est activée permettant le recrutement d'éléments de réponse aux dommages, puis celle-ci se déphosphoryle. Chez les enfants HGPS, du fait de la production de progérine une quantité importante d'ADN endommagé s'accumule, il en résulte le maintien dans le noyau d'un fort pourcentage de foyers contenant l'histone H2AX phosphorylé. Cette phosphorylation a un effet délétère sur le noyau puisqu'interagissant avec p53 elle favorise l'entrée en voie de sénescence [117, 120, 121].
- La présence de la prélamine A farnésylée active la signalisation par p53 et donc les voies de sénescence [122]. Des observations ont mises en évidence que la présence prolongée du groupement farnésyl de la prélamine A serait à l'origine de la toxicité observée notamment dans les noyaux de fibroblastes des patients. Chez ces patients, les anomalies de la structure nucléaire ainsi que la sévérité de celles-ci sont dus à la toxicité générée par l'accumulation de progérine dans le noyau. Cette toxicité passe par l'activation précoce des voies de sénescence cellulaire par intervention de p53 [114].
- Il a été montré de même que la mutation de la lamine A participe à l'altération des voies de régulation de la transcription.
- Dans les cellules HGPS, on notera une régulation marquée à la baisse des protéines de phosphorylation oxydatives mitochondriales accompagnée d'un

dysfonctionnement mitochondrial, processus provoquant le déclin généralisé des organes au cours du vieillissement normal [123].

Une étude a montré que la production de progérine favorise le dysfonctionnement télomérique avant que la limite d'Hayflick soit atteinte [124]. En fait la progérine provoquerait l'apparition d'une réponse exagérée de lésions à l'ADN télomérique, perturbant l'organisation de l'hétérochromatine, et favorisant ainsi la disparition de l'extrémité simple brin du télomère. [125]. Nous comprenons alors aussi la participation en ce point de la progérine dans la voie de sénescence cellulaire « télomérique ». Notons que la progérine est aussi produite lors de lésions des télomères durant la sénescence répliquative physiologique des fibroblastes.

#### Comparaisons entre les cellules HGPS et les cellules de personnes âgées saines :

- o Il faut tout de même noter que la progérine peut exister dans les cellules d'individus âgés sains. En effet il est possible de trouver une lamine A tronquée par une activation sporadique d'un site d'épissage cryptique, pour autant celle-ci ne s'accumule pas de manière significative au cours du vieillissement car le taux de mutation sur l'ARNm n'augmente pas [117].
- o Les défauts nucléaires présents dans les cellules de personnes âgées sont dus à la présence prolongée de la lamine tronquée dans le noyau; ces cellules sont plus sensibles et moins capables de neutraliser ces effets.
- o De nombreuses analyses ont permis de mettre en corrélation l'état de vieillissement prématuré des cellules des enfants atteints de progéria et le vieillissement physiologique de celles des personnes âgées saines (81 à 96 ans) [126].

Ressemblances entre ces cellules :

- Diminution de l'expression de Tri-Me-K9H3
- Phosphorylation de H2AX
- Stimulation des gènes cibles de p53.

Notons que les effets sont tout de même beaucoup plus marqués chez les enfants HGPS [117].

2<sup>ème</sup> partie :

Conséquences physiques et physio-  
pathologiques du Syndrome de Hutchinson-  
Gilford (HGPS) sur ces jeunes patients

De façon générale la lamine A interagit avec de nombreux facteurs de transcription. Dans le HGPS la mutation sur le gène LMNA impute le changement de 360 gènes codants pour des facteurs de transcription (exemples : le facteur mésodermique, arthérosclérotique, facteur squelettique, vasculaire..) et dont les conséquences seront notables du point de vue physique et physiologique chez ces enfants [127].

Des données montrent que la progérine est localisée dans les Cellules Musculaires Lisses Vasculaires (CMLV), les cellules endothéliales, les fibroblastes dermiques et les kératinocytes, signant alors l'aspect multiple des conséquences de cette maladie [128].

Ces enfants possèdent un physique ressemblant à celui de vieillards, cependant ils ne possèdent pas toutes les caractéristiques du vieillissement classique à proprement parlé. Dans le HGPS, et ce contrairement au vieillissement normal nous n'observons pas d'apparition de cancers, ni de développement de cataractes et chose étonnante pas d'altération des capacités intellectuelles [129].

Comme nous l'avons vu précédemment il existe différentes mutations sur le gène LMNA responsables de la maladie, la mutation dite typique G608G et d'autres dites atypiques parfois même uniques. Dans cette partie nous traiterons uniquement de la mutation la plus rencontrée afin de mieux comprendre le parallèle entre vieillissement normal et le HGPS [107].

Dans cette pathologie le vieillissement est accéléré jusqu'à un taux de 7 fois la normale [130].

Bien que le phénotype final soit similaire chez les enfants atteints de HGPS, il existe tout de même une variabilité dans l'apparition des symptômes et dans la progression de la maladie [131].

Ainsi, nous verrons les éléments du diagnostic, les changements aussi bien biologiques, que les modifications de croissance et de mobilité, les altérations osseuses, cutanées, phanériennes, cardiovasculaires, visuelles, auditives ainsi que l'étonnante protection du SNC.

## **2.1. Le diagnostic :**

Les patients apparaissent généralement normaux à la naissance, les premiers signes pathologiques sont observés entre 1 et 2 ans, débutant souvent par un retard de croissance important, un poids anormal, la perte de cheveux, des problèmes de peau, une perturbation de la répartition de la graisse sous-cutanée. L'âge moyen du diagnostic est de 2,9 ans [132]. Les techniques de diagnostic dans la progéria sont cliniques, histologiques, radiologiques et

sont mises en relation selon le type de mutation observée. De nos jours, il n'existe aucune méthode spécifique de diagnostic prénatal de la progéria [133].

## **2.2. Les différents changements biochimiques et biologiques:**

Dans le HGPS, par l'association de la lamine A à certains facteurs de transcription nous observons des changements du tissu conjonctif et principalement celui d'origine mésodermique. En effet, après de nombreuses études il a été montré que ces changements seraient en corrélation avec une excrétion urinaire 10 à 20 fois plus importante d'acide hyaluronique [134, 135]. Celui-ci est produit notamment par les cellules mésenchymateuses dont nous parlerons plus tard. C'est un glycosaminoglycane non sulfaté qui permet de maintenir l'intégrité et la structure du squelette, la structure musculaire, la structure cutanée et celle du système vasculaire [137]. Ainsi l'acide hyaluronique semble avoir un rôle fondamental dans la morphogenèse des vaisseaux sanguins chez l'embryon et une part importante en tant que facteur anti-angiogénique lors du développement et du vieillissement [137].

Chez la plupart des enfants HGPS nous retrouvons des taux de TriGlycérides (TG) sériques, de cholestérol total et de Low Density Lipoprotein (LDL)-cholestérol normaux; alors qu'une diminution du taux de High Density Lipoprotein (HDL)-cholestérol est commune [138]. Une possible insulino-résistance a été rapportée [132].

Un allongement du Temps de Prothrombine (TP) et une augmentation du nombre de plaquettes sont observés. Un accroissement du taux de phosphore sérique apparaît comme un élément important dont nous traiterons dans la composante cardiovasculaire [132].

## **2.3. Développement pubertaire :**

Nous observons chez ces enfants de façon générale une absence de maturation sexuelle [107, 139]. Les caractères secondaires ne parviennent pas à se développer, par exemple le développement des seins est complètement absent et est associé à une hypoplasie des mamelons [140- 142].

Chez les garçons l'arrêt de maturation voire l'absence complète de spermatogenèse ont été rapportés [143, 144].

La croissance des poils pubiens est rarement présente.

## **2.4. Croissance et évolution de la masse corporelle:**

La croissance des enfants HGPS est anormale (Figure 17). Le poids moyen des enfants malades à la naissance (naissance à terme) est réduit. Par la suite la croissance est très

perturbée; durant la première année de la vie la croissance est légèrement retardée par rapport à la normale, puis elle décroîtra de façon beaucoup plus marquée les années suivantes. Notons que la taille est plus affectée chez les filles que chez les garçons. Il a été montré qu'à la fin de la 10<sup>ème</sup> année de vie des patients HGPS la taille correspondait à celle d'un enfant sain de 3 ans [130]. Le retard de croissance pourrait être associé à l'existence de l'hormone de croissance dans sa forme bioinactive ainsi qu'à un manque de vasculogénèse causée par une excrétion excessive d'acide hyaluronique [130].

Le poids varie très largement au cours de la deuxième année de leur vie au point que la courbe de poids chez un enfant HGPS reste pratiquement horizontale à partir de ces 2 ans [145]. Nous verrons ultérieurement l'importance de la disparition de la graisse corporelle [146].

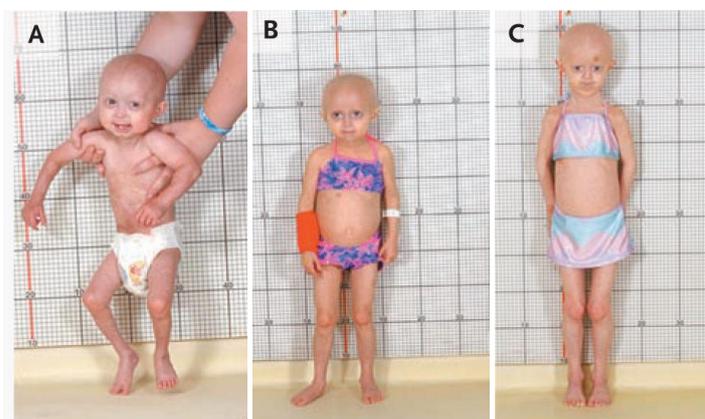


Figure 17. Stagnation de la croissance d'un enfant HGPS. **A** : enfant HGPS de 21 mois ; **B** : enfant HGPS de 4 ans. **C** : enfant HGPS de 7 ans [147]

Il existe une réelle relation entre la taille anormale et la diminution de la densité osseuse mais aussi entre le poids et la diminution de la masse grasseuse chez ces patients [147].

## 2.5. L'ossature :

Les patients HGPS présentent une affection du développement des cellules mésodermiques.

### 2.5.1. De façon générale :

Les patients HGPS développent toujours une ostéolyse. Les parties les plus touchées par l'ostéolyse sont les phalanges distales, les clavicules, la mandibule, le neurocrâne et le viscérocrâne. Nous trouvons aussi la présence de la destruction osseuse au niveau des premières côtes [145]. Cette ostéolyse peut être corrélée à l'ossification de la membrane surtout au niveau des phalanges distales [148]. Cette ostéolyse confère aux enfants malades une sensibilité accrue à la survenue de fractures, une future résorption très lente et pas

toujours correcte. Les articulations sont raides au niveau des membres. Nous observons de ce fait une diminution de l'amplitude de mouvement des articulations [115].

Il n'est pas rare de voir l'apparition d'une ostéoporose avec le temps [149].

En revanche chez ces enfants et ce contrairement aux personnes âgées il n'y a aucun preuve de polyarthrite ou d'arthrose.

De part la faible masse adipeuse et une musculature amoindrie, les articulations que ce soient les phalanges, les genoux..., apparaissent proéminentes.

Certains centres d'ossification, comme le carpe, deviennent sclérotiques (durcissent) [130].

### 2.5.2. Les extrémités osseuses :

Les os sont parfois plus minces et étroits comme c'est souvent le cas de la partie proximale du péroné (Figure 18).

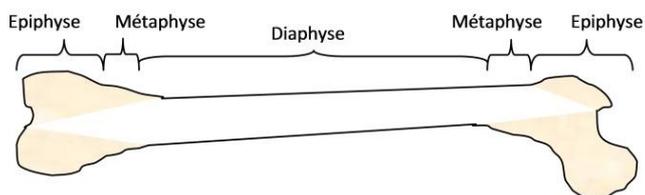


Figure 18. Les différentes parties de l'os (ici un os long) (modifiée d'après [150]).

L'ostéolyse des phalanges peut commencer dès les 1<sup>er</sup> mois de la vie, mais débute généralement entre 1 et 2 ans. Le processus est organisé puisqu'il commence par l'index et l'auriculaire et progresse avec le temps. L'acro-ostéolyse des phalanges terminales est un caractère commun de cette pathologie (Figure 19A). Les orteils peuvent être touchés par la destruction osseuse mais ceci reste beaucoup moins marqué [145]. Les extrémités terminales des doigts chez ces enfants semblent larges et trapus (Figure 19B) [130].

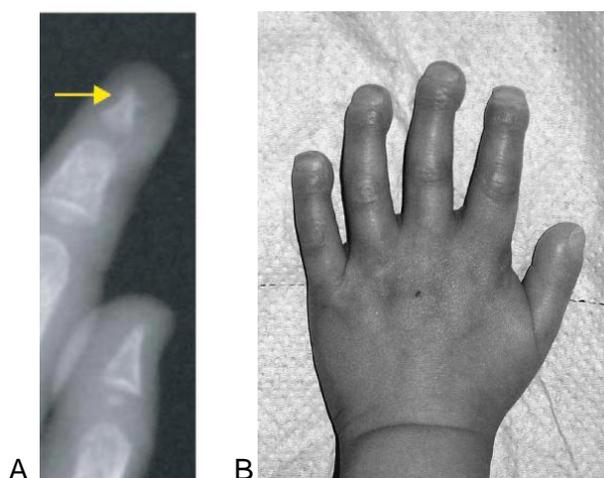


Figure 19. Les articulations phalangiennes. **A** : la flèche jaune indique l'acro-ostéolyse de la phalange [115] ; **B** : main d'un enfant de 3 ans. Les phalanges distales sont gonflées, la contracture des articulations est visible [145].

Le condyle de l'humérus distal est agrandi par rapport aux structures osseuses environnantes.

Il a été montré que les diaphyses des os sont beaucoup plus minces que pour un enfant sain du même âge. Les épiphyses apparaissent grandes et élargies. La déminéralisation apparaît comme atypique car elle touche l'épiphyse des os ainsi que la métaphyse. Les os longs comme par exemple le fémur, sont fortement touchés par cette déminéralisation [151]. La métaphyse des os longs semble élargie [115]. Il a été montré radiologiquement une ostéopénie des os longs évoluant au cours du temps. Une étude a émis l'hypothèse que la perturbation du développement osseux, et plus particulièrement la dysplasie squelettique, serait due à une insuffisance microvasculaire et à des anomalies de la MEC [127].

En effet nous verrons ultérieurement que le système vasculaire est fortement touché lors du HGPS. Il semble que la perte des cellules souches et/ ou la mort prématurée des cellules affectant aussi bien le système vasculaire que d'autres types de cellules comme les ostéoblastes, les ostéoclastes soient en relation avec la modification de la constitution osseuse.

### 2.5.3. Le bassin et les membres inférieurs:

Une luxation de la hanche peut se manifester [145]. Il est aussi fréquent d'observer une *coxa valga* avec un angle de l'axe tête-col du fémur supérieur à 125° [exemple : angle de 160° (Figure 20)]. La *coxa valga* peut apparaître assez tôt dans leur vie, dès 9 mois [151]. Elle peut de même émerger au niveau des genoux ou des chevilles [152]. Les genoux seront alors en position en *valgum* [132]. Les enfants développent de ce fait une marche dite en « cheval d'équitation » [153].



Figure 20. Représentation de la coxa valga de la hanche chez les enfants HGPS [115].

Nous observons très souvent dans le HGPS une nécrose avasculaire de la tête du fémur et une dislocation de la hanche. Une malformation à titre d'un pied bot naît parfois chez ces malades [132].

#### 2.5.4. Les Clavicules et l'abdomen :

L'ostéolyse débute aux extrémités acromiales des clavicules et s'étend petit à petit (Figures 21A, B). Par la progression de l'ostéolyse au niveau des clavicules et des premières côtes la partie supérieure du thorax rétrécit et se comprime donnant un aspect d'épaules étriquées et minces; les premières côtes s'amincissent et s'effilent [145]. Le thorax développe une configuration piriforme, les côtes ont un aspect tombant [145]. Nous observons chez les patients HGPS une cyphose cervico-thoracique [147].

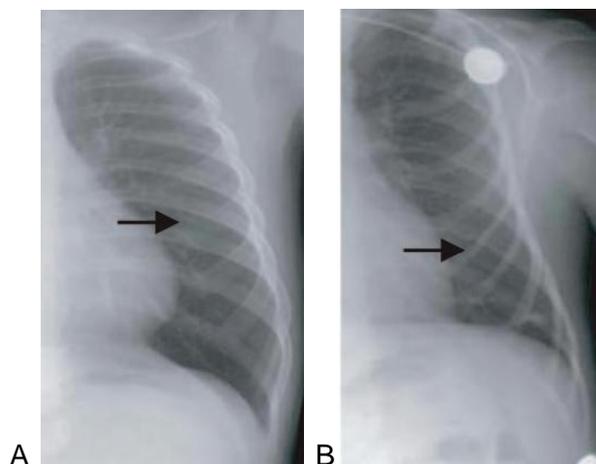


Figure 21. Evolution de la morphologie des côtes d'un enfant HGPS. **A**: chez un enfant HGPS de 11,6 mois, les côtes sont normales et la minéralisation reste correcte ; **B**: le même enfant HGPS à 6,2 ans, les côtes indiquées par la flèche noire sont amincies [147].

#### 2.5.5. La mâchoire :

A la naissance le nourrisson possède un menton de forme et de taille normale, cependant par la progression de l'ostéolyse du viscérocrâne nous observons vers l'âge de 1 à 2 ans une rétractation de la mâchoire et une ostéolyse de la mandibule provoquant avec le temps une retrognathie [145]. De la même façon une micrognathie se forme, la mandibule est petite et apparaît avec un angle obtus (Figures 22A, B) [147]. L'ostéolyse de la maxillaire est à l'origine de la formation d'un palais de forme ogival, trait spécifique de la maladie (Figure 22C) [147]. Nous verrons aussi que la diminution de la taille de l'os mandibulaire et de l'os maxillaire aura une conséquence sur l'organisation des dents.

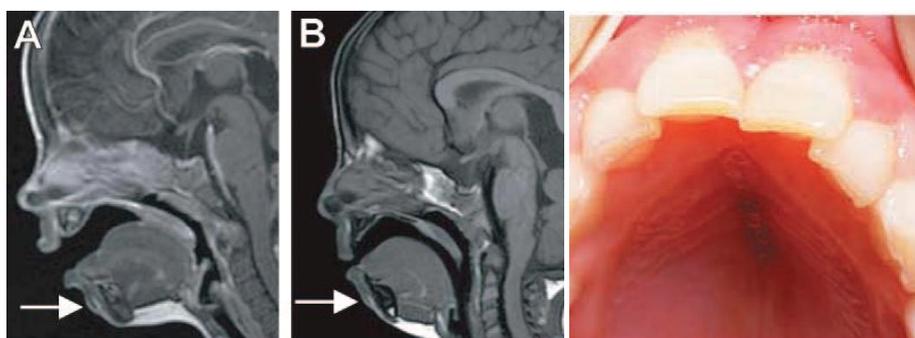


Figure 22. Morphologie de la mâchoire chez un enfant HGPS. **A** : mandibule chez un enfant HGPS à 9 mois, elle est normale ; **B** : micrognathie mandibulaire chez le même enfant HGPS à l'âge de 3 ans [147] ; **C**: Palais ogival caractéristique du HGPS [146].

### **2.5.6. Morphologie crânienne:**

Chez ces enfants nous constatons une disproportion crânio-faciale. Les os du visage s'amincissent au cours du temps. La soudure des fontanelles antérieures est incomplète pendant l'enfance et même la puberté du fait de l'ossification insuffisante chez les enfants HGPS [115, 139].

Le neurocrâne reste mince et les os dits wormiens sont encore visible à l'arrière. Une des caractéristiques majoritaires reste la taille du crâne qui est relativement grande par rapport au visage, la circonférence de la boîte crânienne est supérieure à celle d'un enfant du même âge [145]. Du fait de l'hypoplasie médio-faciale, ces enfants semblent être atteints d'une pseudo-hydrocéphalie [115, 132, 152].

### **2.6. Les modifications des différentes structures cutanées et adipeuses :**

Dans le HGPS, le mésoderme est fortement touché nous pouvons l'expliquer notamment par la modification de l'expression de certains facteurs de transcription par interaction avec la lamine A. Parmi ces facteurs il existe un gène codant pour le facteur mésodermique  $MEOX_2/GAX$  qui intervient dans le développement du tissu mésodermique. De part ces modifications, le tissu conjonctif d'origine mésodermique est particulièrement touché [127, 154].

L'acide hyaluronique est un constituant majeur du tissu conjonctif. Ainsi dans le HGPS l'anomalie d'excrétion d'acide hyaluronique peut être à l'origine de modifications cutanées et du durcissement du collagène [107, 135, 155]. En effet nous observons une réticulation accrue entre les fibres de collagène et les protéines interagissant avec les fonctions du tissu conjonctif. La peau « durcit » nous parlons de peau sclérotique chez ces enfants.

De part ces modifications nous remarquons une accélération du vieillissement du tissu conjonctif, les fibroblastes des malades ont une capacité de réplication réduite et vieillissent donc de façon accélérée (Figure 23) [156].

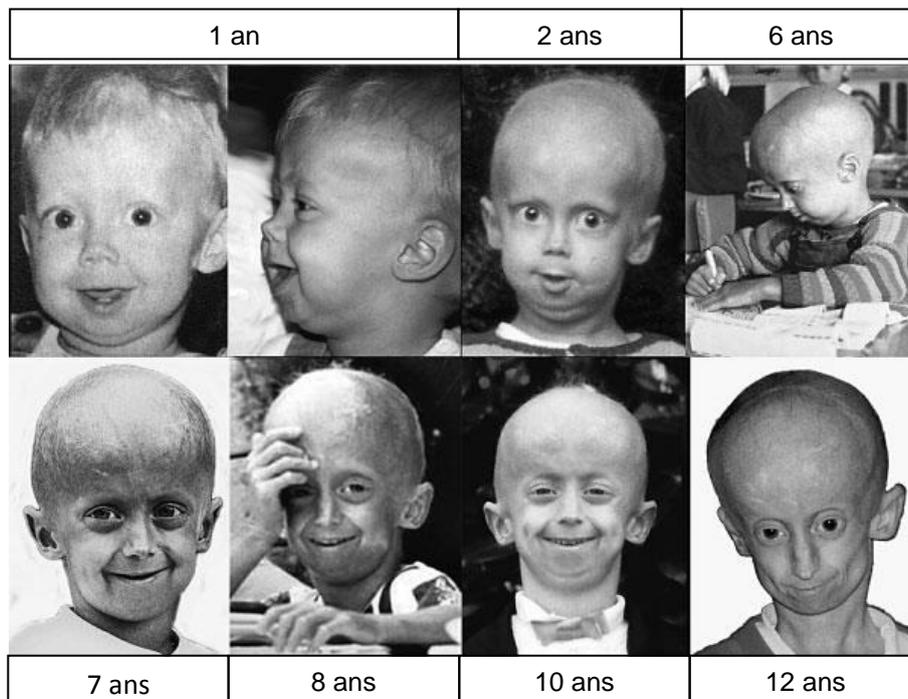


Figure 23. Evolution de la morphologie faciale d'un patient de l'âge de 1 an à 12 ans [145].

L'altération de la composition cutanée fait évoluer la structure de la peau. Cela commence à l'âge de 1,5 à 6 mois voire même jusqu'à l'âge de 2 ans (Figure 24A) [157]. Au début la peau s'épaissit, gonfle et devient à certains endroits érythémateuse [158]. Puis la peau de ces enfants durcit, devient plus ferme et comme nous l'avons évoqué précédemment, ils développent une pseudo-sclérodémie. La peau d'aspect sclérodémiforme peut disparaître après 6 mois à 2 ans (Figure 24B) [145]. Ensuite elle s'amincit, devient atrophique et sèche avec une perte notable de son élasticité. Des ridules apparaissent. Les principales zones touchées sont la peau de l'abdomen, des cuisses, des régions fessières supérieures et des organes génitaux (Figures 24A, B) [159].

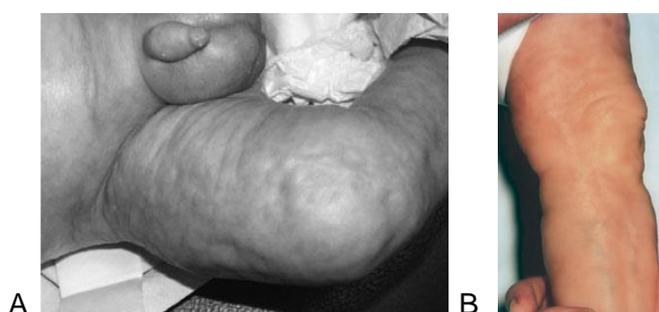


Figure 24. Sclérose de la peau chez différents enfants HGPS. **A** : sclérose débutante chez un nourrisson de 6 semaines [145]; **B** : sclérose de la peau de jambes d'un enfant de 18 mois [156].

Du fait de la perte d'élasticité et du durcissement de la peau nous observons une rétractation des paupières donnant un regard vers le bas à ces enfants, ainsi que l'apparition

d'une lagophtalmie [153]. Au niveau de cette peau sclérotique il a été observé une augmentation du taux de mélanine au niveau de la couche basale, la peau est alors légèrement hyperkératosée (Figure 25). Ainsi chez ces enfants des tâches marrons claires apparaissent d'abord au niveau du thorax, du cou, puis au niveau du cuir chevelu et des membres [160].



Figure 25. Peau chez un enfant de 7 ans, variation des zones d'hyperpigmentation et de décoloration [115].

Le nombre de fibroblastes issus de l'organisme muté diminue au cours du temps [158]. Certaines biopsies montrent que l'épiderme est mince, que le derme est remplacé par un tissu fibreux hyalin [161]. Chez ces jeunes patients une réduction du nombre de glandes sébacées est à noter [142].

De même que le facteur mésodermique, celui impliqué dans la biosynthèse des acides gras est fortement dérégulé. La prélamine farnésylée reste liée au facteur de biosynthèse avec une affinité beaucoup plus élevée qu'avec la lamine A mature ; il en résulte alors que la progérine perturbe la différenciation adipocytaire. En effet, la désorganisation de la *lamina* nucléaire trouble le fonctionnement du réticulum endoplasmique, site de synthèse des acides gras, ce qui explique la perturbation de la lipogenèse normale et l'apparition de troubles de répartition de la graisse sous-cutanée (Figure 26) [154]. Ainsi chez ces enfants la modification de la distribution de la graisse sous-cutanée, appelée aussi lipodystrophie, peut commencer vers l'âge de 6 mois mais ne sera visible que vers l'âge de 3 à 4 ans [145]. Au fur et à mesure la lipodystrophie évolue vers une disparition de la graisse sous-cutanée, nous parlons alors de lipoatrophie. Les membres sont les premiers affectés, puis le thorax et le neurocrâne et par la suite le visage et la cavité buccale. Le pubis sera le dernier touché. La réduction de la graisse sous cutanée donne l'aspect proéminent au thorax. Au fur et à mesure, la lipoatrophie devient généralisée. Une diminution du taux d'adiponectine est observée chez ces enfants et aura une conséquence notable dont nous parlerons ultérieurement [138].



Figure 26. Peau très fine laissant apparaître les veines des jambes. A noter aussi la perte de masse grasseuse et les articulations proéminentes [147].

La résultante de toutes ces conséquences est l'**aspect typique** des enfants HGPS, à savoir une ressemblance frappante à une personne âgée par la peau mince et ridée au niveau du front et des joues. Ces enfants progériques ont une symptomatologie faciale particulière puisque la perte de la graisse intra-orbitaire et la rétractation de la paupière donnent aux yeux un aspect proéminent (Figure 27A). L'arrête nasale est mince et tombante, la pointe du nez est large et aplatie (Figure 27A). Le nez de ces enfants est alors souvent qualifié de bec d'oiseau. Une autre particularité réside dans l'absence des lobes d'oreilles, de plus les oreilles sont décollées (Figure 27B). Les lèvres sont minces et nous observons une cyanose péribuccale (Figure 27C) [132].

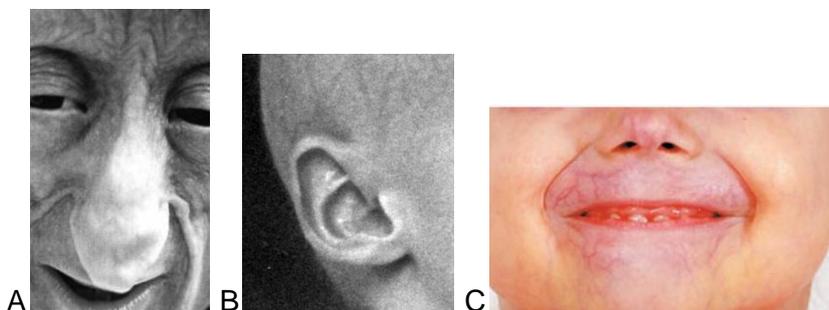


Figure 27. Traits morphologiques caractéristiques de HGPS. **A** : Rides sur le front d'un enfant HGPS, avec proéminence des yeux et nez protubérant en forme de bec [145] ; **B** : absence du lobe de l'oreille [145] ; **C** : Cyanose péribuccale [147].

L'amincissement de la peau ainsi que l'abaissement du taux de graisse sous-cutanée laissent apparaître les veines du cuir chevelu (Figure 28). Cette visibilité souligne un des principaux traits de diagnostic du HGPS classique, par la présence d'une veine bombée au niveau du nez. La peau des phalanges est dilatée et rougie.

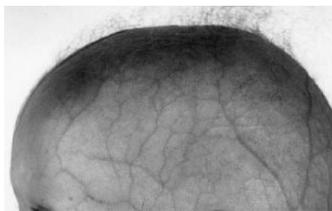


Figure 28. Alopecie débutante laissant apparaître à travers la peau mince les veines du cuir chevelu [145].

## 2.7. Altération des phanères :

Avec cette mutation, les cellules souches de l'épiderme se divisant en permanence arrivent à une capacité limitée de prolifération, ce qui explique que les kératinocytes ne se renouvellent plus et que la peau et les phanères changent d'aspect [162].

### 2.7.1. Les cheveux et poils :

A la naissance ces enfants ont des cheveux normaux, de couleur et de texture identiques à un enfant sain du même âge [163]. La perte de cheveux débute vers l'âge de 6 mois à 2 ans, et évolue vers une alopecie survenant à l'âge de 2 à 3 ans (Figures 29A, B, C). Exception faite pour quelques cheveux duveteux qui eux restent et ont tendance à boucler sur le cuir chevelu [167]. Les rares cheveux restant deviennent clairs [161, 165]. Une des autres caractéristiques typique de ce syndrome reste, en plus de la perte des cheveux, une perte des sourcils et des cils bien que les cils latéraux peuvent subsister [140]. Nous pouvons même parler d'alopecie généralisée (Figure 29D). Chez ces enfants HGPS les poils du corps que ce soient ceux de la poitrine, des membres, du pubis ou des aisselles, sont peu, voir pas présents [166].



Figure 29. Evolution de la chevelure chez une enfant HGPS. **A** : 3 mois ; **B** : 13 mois ; **C** : 3 ans ; **D** : 11 ans [115].

La peau ridée et pseudo-sclérodermique, la disparition de graisse sous-cutanée, les yeux proéminents et l'alopecie de ces patients leurs ont valu la caractéristique « d'oiseau plumé » (Figure 30).



Figure 30. Une apparence d'oiseau plumé [146].

### 2.7.2. Les ongles :

Les ongles deviennent d'abord minces puis s'épaississent, ils sont courts et de forme irrégulière. Les ongles sont dits dystrophiques (Figure 31) [108].



Figure 31. Dystrophie des ongles chez une enfant HGPS de 7 ans [145].

### 2.7.3. La cavité buccale et la dentition :

L'éruption dentaire est souvent retardée avec un début d'apparition des premières dents vers l'âge de 14 mois en moyenne *versus* 6 mois chez un enfant sain. Du fait de la diminution de la taille de la mâchoire, les dents n'ont pas assez de place pour se développer. Nous observons souvent chez ces enfants un encombrement dentaire, remarquable caractéristique de cette maladie. Ce surpeuplement crée, selon le type de dent, une hypodontie (souvent les deuxièmes prémolaires manquent) voire même parfois une anodontie [167]. Les dents peuvent pousser sur une double rangée ou sont irrégulièrement positionnées. Par exemple, nous pouvons constater au cours d'une étude chez des patients HGPS que les incisives secondaires, donc permanentes, poussent au niveau lingual et

palatin plutôt qu'en remplacement des incisives primaires (Figures 32A, B) [151]. L'enfant développe parfois une ankyloglossie freinant alors la mobilité de la langue [147]. D'autres anomalies de la motricité orale peuvent apparaître comme une faiblesse labiale ou encore une difficulté de mastication [168].

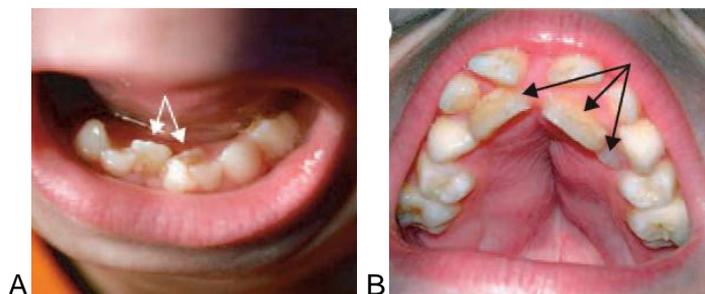


Figure 32. Eruption dentaire anormale chez un enfant HGPS. **A:** au niveau lingual (10,5 ans) ; **B:** au niveau palatin (10 ans) [151].

### 2.8. Développement de la marche et évolution de la mobilité :

Nous avons vu qu'une raideur articulaire importante apparaît chez ces enfants premièrement au niveau des genoux puis au niveau des coudes et des doigts. Au final la diminution de la mobilité articulaire peut toucher les hanches, les épaules, les chevilles et les poignets [147]. Celle-ci cumulée au développement de la *coxa valga* des hanches rend la marche difficile. A noter que les enfants ont une mobilité articulaire tout à fait normale à la naissance et jusqu'à l'âge de 2 à 3 ans. Les articulations peuvent même devenir douloureuses. La flexion vertébrale est aussi diminuée. Rappelons que ces caractéristiques sont fréquentes chez les personnes âgées.

La diminution de la masse musculaire au cours du temps (d'abord au niveau proximal puis au niveau distal) et la disparition de la graisse sous-cutanée perturbent la station debout. C'est notamment pour ceci que les enfants HGPS ont les genoux fléchis au repos. Les articulations paraissent proéminentes. La perte de graisse plantaire peut rendre la marche pénible et favoriser l'apparition de callosités plantaires [169]. MacNamara et ses collègues ont montré la possibilité d'un épaissement de certains des axones des nerfs intramusculaires [170].

### 2.9. Atteinte du système cardiovasculaire et conséquences néfastes sur l'organisme:

Rappelons que l'âge moyen du décès est de 13 ans. Les causes principales sont la survenue d'un Infarctus du Myocarde (IM), d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (dans 75% des cas) secondaire à une athérosclérose

précoce et d'évolution progressive [171]. Le mécanisme retrouvé est commun avec les maladies cardiovasculaires gériatriques du vieillissement normal [172].

Les enfants malades ne présentent pas de problèmes cardiovasculaires durant les 5 premières années de leurs vies. Ils développent progressivement un essoufflement à l'effort, une fatigabilité vers l'âge de 6 à 8 ans [106, 173]. Dans la fin de leur vie une dyspnée extrême peut apparaître. Avant d'exposer les lésions ainsi que la cause il faut noter que la première attaque ou le premier AVC peut survenir à l'âge de 9 ans en moyenne [145]. Après un infarctus cérébral il n'est pas rare que ces enfants conservent des séquelles telles qu'une hémiparésie, des convulsions ultérieures, une dysarthrie, une paralysie faciale et aussi l'apparition au long cours de maux de tête, de vertiges et de faiblesses des membres. Ils peuvent subir plus rarement un infarctus rénal [174]. Après ces événements il peut se manifester une gangrène spontanée ayant pour conséquence l'amputation d'orteil(s) [175].

Une crise d'angor se produit généralement dans l'année antérieure au décès de l'enfant malade, elle peut parfois avoir lieu dans les 5 années précédentes [145].

### 2.9.1. Les mécanismes mis en cause :

De nombreuses biopsies montrent que la progérine, protéine de la surface interne de la membrane nucléaire, est présente dans les CMLV, les cellules endothéliales, les fibroblastes (exemple ceux du derme) et les kératinocytes. Elle est exprimée dans toutes les tuniques présentant une vascularisation [176], ainsi nous la retrouverons notamment dans toutes les tuniques des artères coronaires [128]. Rappelons que d'un point de vue structural les artères sont composées de trois tuniques dont la plus interne est l'*intima* (cellules endothéliales, parfois CMLV), la couche moyenne est la *média* (CMLV, matrice conjonctive) et la couche externe est l'*adventice* (fibroblastes, cellules adipeuses, tissu conjonctif). Le taux de progérine est plus important dans des Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM) différenciées du patient HGPS, dans les CMLV et dans les fibroblastes.

Nous observons chez ces enfants la formation de plaques de sclérose. Ces plaques se forment à la suite d'une cicatrisation de la paroi artérielle en réponse à une blessure. Nous pouvons évoquer ici la formation de fibroses. Elles sont dues à une production excessive de collagène suite à la déstructuration de la MEC, à une modification de l'organisation structurale des artères en réponse à un stress mécanique ou à une inflammation ainsi qu'à un envahissement des artères par des fibres élastiques [177]. Les lésions fibreuses sont aussi, comme dans le processus de vieillissement physiologique, riches en protéoglycanes [128].

Les défauts de différenciation induites par la mutation du gène LMNA et l'accroissement de la sensibilité au stress mécanique et à l'hypoxie favorise la perte de CMLV. Cette perte dramatique des CMLV peut être localisée dans tous les vaisseaux mais sera très marquée au niveau de l'aorte [176]. Chez ces enfants en plus d'une diminution du

nombre de CMLV, un abaissement du nombre de CSM est observé. Notons que les CSM possèdent un rôle dans le renouvellement des tissus dans le système cardiovasculaire. La sénescence des CMLV et/ou la diminution des CSM participent à la pathogenèse de l'athérosclérose prématurée [178].

A l'exception des dépôts de lipides et de cholestérol, nous trouvons dans cette pathologie le processus fibreux de l'athérosclérose « classique ». Le remplacement du tissu endommagé par un tissu fibreux au niveau vasculaire est dû à la perte des CMLV et de façon plus globale fait suite aux lésions. Une ischémie chronique peut induire une fibrose et notamment une fibrose de l'adventice. Les dépôts d'acide hyaluronique évoqués précédemment jouent un rôle dans les processus de calcification vasculaire [179]. La mutation de la lamine A dans le HGPS perturbe la fonction normale du réticulum sarcoplasmique et notamment dans la libération du  $Ca^{2+}$  [154].

La diminution du taux de HDL-cholestérol évoquée précédemment peut contribuer à accélérer la formation de plaques [138].

L'augmentation du niveau de phosphore sérique apparaît comme un facteur de risque favorisant la survenue de troubles cardiovasculaires puisque participant aux calcifications vasculaires [180].

### 2.9.2. Modifications artérielles:

Les modifications pathologiques artérielles que nous allons évoquer expliquent la survenue d'IM et d'AVC à l'origine des décès précoces. Au niveau des artères l'athérosclérose prématurée est répandue et sévère. Nous y retrouvons une sténose des artères ou une occlusion par plaques [181]. Une occlusion de l'artère coronaire droite est souvent présente ainsi que des lésions intra-ventriculaires antérieures. Un épaissement des artères coronaires avec ou sans calcifications est chronique [182]. Des plaques peuvent se former localement. Les CMLV de la *média* et les cellules endothéliales de l'*intima* sont peu à peu remplacées par du tissu fibreux jusqu'à s'étendre à l'adventice. Une fibrose de la *média*, une fibrose marquée de l'adventice et une diminution du diamètre de l'*intima* sont à noter avec ou sans calcification [154]. La fibrose de l'adventice chez ces enfants est beaucoup plus marquée que chez une personne âgée saine [128]. Ainsi l'épaississement des artères coronaires participe à l'apparition d'une rigidité vasculaire ainsi qu'à une diminution de la compliance vasculaire.

### 2.9.3 Modifications valvulaires :

L'athérosclérose par épaissement des feuillets et calcification des valves mitrale et aortique est fréquente [182]. Cette calcification constitue une exagération des changements valvulaires trouvés dans le vieillissement normal.

#### **2.9.4. Atteinte vasculaire pulmonaire :**

L'hypertrophie de la *média* touche aussi les artères pulmonaires avec une fibrose de l'*intima*. Ces altérations peuvent provoquer une Hypertension Artérielle (HTA) pulmonaire pouvant être fatale à ces enfants [183].

#### **2.9.5. Conséquences sur le système cérébro-vasculaire :**

Le processus de sclérose est aussi présent dans le système vasculaire du cerveau. En effet il atteint les vaisseaux intracrâniens et sera notamment responsable de la survenue d'AVC. A la suite de traumatisme léger il n'est pas rare de voir l'apparition d'un hématome épidural, s'expliquant par la détérioration du système vasculaire [184].

#### **2.9.6. Electrocardiogramme et évolution de la tension artérielle :**

Chez ces enfants HGPS un certain nombre de modifications de l'ElectroCardioGramme (ECG) sont visibles comme une hypertrophie ventriculaire gauche caractéristique de la maladie avec une calcification de la valve mitrale et de l'aorte, et une hypertrophie de l'*intima* de l'artère carotide interne [109].

#### **2.9.7. Conclusion :**

Ainsi, 3 éléments apparaissent comme étant des contributeurs majeurs à la rigidité vasculaire. Tout d'abord, l'augmentation de la Vitesse d'Onde Pulsatile (VOP) mime la perte d'élasticité des artères. En effet cette VOP est inversement proportionnelle à la distensibilité de la paroi artérielle et constitue un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires ultérieurs [185]. Deuxièmement, les modifications structurales des artères (richesse en collagène, dépôts de protéoglycanes), la suppression des CMLV et le développement d'une matrice fibreuse diminue la compliance vasculaire. Troisièmement, une HTA est présente chez ces enfants HGPS et apparaît vers l'âge de 5 ans voire avant ; elle est souvent associée à une rigidité vasculaire [173]. L'abaissement de la mesure de l'indice bras-cheville confirme que les fonctions vasculaires sont amoindries chez le sujets HGPS [147, 186].

#### **2.10. Un parler caractéristique :**

Une des particularités de HGPS typique est la tonalité de la voix de ces enfants. En effet la voix est claire et aigue. Les consonnes peuvent paraître sifflantes, et le discours « nasal ».

## 2.11. Perturbations de l'ouïe et de la vision :

Parmi les 5 sens, 2 sont touchés et participent au phénotype classique de HGPS.

### 2.11.1. Modifications de la vision :

Les modifications de l'acuité visuelle sont mises en relation avec les altérations musculo-squelettiques et vasculaires provoquées par la mutation G608G de la lamine A. De nombreuses caractéristiques sont retrouvées dans le vieillissement physiologique en revanche ces enfants ne développent pas de cataracte, pas de presbytie [187]. Contrairement aux personnes âgées, ils ne développeront pas non plus d'*arcus senilis*, ni de DMLA.

Les différentes modifications du squelette facial sont à l'origine d'un rétrécissement de la fente palpébrale, de la diminution de la distance inter-pupillaire. Les distances *canthus* interne et *canthus* externe sont moins importantes que la moyenne [145]. La fermeté et la déperdition de l'élasticité de la peau se révèlent être la source de la lagophtalmie, puisqu'elle provoque une rétractation des paupières supérieures et un décalage de celles-ci lors du regard vers le bas. Ces signes participent encore une fois au trait typique des yeux proéminents des enfants HGPS.

Les modifications vasculaires induites par la sclérose des artères ainsi que les changements musculaires ischémiques de l'iris entraînent une mauvaise dilatation de la pupille [153]. Il existe d'autres manifestations plus rarement trouvées chez ces patients comme :

- o L'apparition d'un strabisme [147].
- o La possibilité d'une légère myopie ou une hypermétropie.
- o Le développement de kératopathies.
- o La venue d'un ptosis, parfois même d'un phénomène de Marcus- Gunn [188].
- o L'irrégularité des mouvements nystagmiques [139].
- o La sécheresse de la cornée [147].
- o Le rétrécissement des artérioles rétinienne qui deviennent tortueuses [189].
- o L'angiosclérose de la rétine [190].
- o La potentialité d'adhésion irido-cornéenne.
- o La photophobie.

### 2.11.2. Atteintes de l'audition:

Certains auteurs pensent que l'audition des enfants HGPS est normale alors que pour d'autres ils seraient sujets au développement d'une presbyacousie, la presbyacousie n'étant alors ici pas une surdité sénile [191].

Certaines modifications physiques de l'oreille auront des conséquences sur la capacité auditive des enfants. Les cartilages auriculaires deviennent rigides comme par exemple ceux du pavillon de l'oreille. Une hypoplasie des tissus mous du Conduit Auditif Externe (CAE) participe aux affections otologiques des enfants malades.

Rappelons que pour les individus sains une différence importante de structure du CAE est à noter, en effet la peau de la partie osseuse est très mince il y a peu de poils et peu de glandes sébacées alors que le revêtement de la partie fibro-cartilagineuse est épaisse avec de nombreux poils et riches en glandes sébacées et cérumineuses de type apocrines. Chez les patients HGPS une hypoplasie du tiers externe du CAE (portion fibro-cartilagineuse) est régulière. Par conséquent l'atrophie des glandes apocrines favorise l'accumulation de cire sèche et dure. Un attachement anormal de la platine de l'étrier (osselet) et de l'articulation entre l'étrier et l'enclume (osselet) est possible, elle explique l'augmentation de la rigidité et/ou l'augmentation du volume de l'oreille moyenne.

Le presbyacousie peut aussi s'expliquer par la raideur de la chaîne des osselets lors de la transmission d'ondes acoustiques, mais aussi des tendons et des ligaments.

L'audition périphérique sera normale pour les fréquences moyennes ainsi que les hautes fréquences [192], mais une perte auditive pour les basses fréquences est possible. Cette dernière est évocatrice d'une raideur de type otospongiose. L'otospongiose est liée à l'ostéoporose [193]. La sclérose du tympan ou la formation excessive d'un tissu cicatriciel expliqueraient l'augmentation de la masse de l'oreille moyenne.

Ainsi la surdité progressive peut se caractériser dans le HGPS par une perte auditive neurosensorielle variable et/ ou perte auditive conductive des basses fréquences. Notons que la surdité neurosensorielle perturbe la transmission du son au cerveau et l'origine serait en relation avec une détérioration des cellules de l'oreille interne. La surdité conductive, elle, bloque les ondes acoustiques dans l'oreille externe ou moyenne et la cause serait une accumulation de calcium au niveau de l'oreille moyenne ainsi qu'une sclérose [181, 191].

## **2.12. Système nerveux central étonnement épargné :**

Malgré le vieillissement accéléré des enfants il est remarquable d'observer que les fonctions cognitives sont épargnées. En effet le SNC des enfants apparaît conservé lors de la maladie signifiant alors un mécanisme de protection des cellules neurales (exemples : neurones, astrocytes, oligodendrocytes...).

Afin de comprendre le système de neuro-protection, les chercheurs vont modéliser des cellules HGPS à partir Cellules Couches Pluripotentes induites (CiPS). Ces CiPS seront alors différenciées en plusieurs types cellulaires intéressants dans le HGPS comme le type osseux, l'épiderme, le type rétinien et le type neural. Ainsi, il a été montré l'absence d'expression de lamine de type A au niveau des cellules neurales [116]. La préservation des

cellules neurales est due à la présence de petits ARN de 21 à 25 nucléotides appelés micro-ARN. Ils sont non codants. Ces micro-ARN naturellement présents peuvent participer à l'inhibition de l'expression de certains gènes. Ils ont un rôle dans les mécanismes endogènes de régulation post-transcriptionnelle. Ils interagissent avec la partie 3'UTR des ARNm cibles. Cette association a pour but soit d'empêcher la traduction de la protéine correspondante soit d'entraîner la dégradation de l'ARNm [194].

Par la suite études se sont dirigées vers les facteurs réprimant spécifiquement l'expression du gène LMNA au niveau du SNC. Un micro-ARN présent massivement et, fait intéressant, exprimé de façon unique au niveau des neurones a attiré leur attention; il s'agit du micro-ARN 9 (miR-9) [195]. Il est toujours présent dans les cellules du SNC mais absent des autres types cellulaires [196]. La fixation de miR-9 au niveau des ARNm de la prélamine A et de la protéine mutée inhibe leur traduction [197]. Ainsi miR-9 réprime sélectivement au niveau des neurones les ARNm codants pour la prélamine A et la progérine, ce qui explique que celles-ci soient absentes des neurones d'individus sains et d'enfants HGPS (Figure 33) [198]. Notons que miR-9 ne cible pas les ARNm codants pour la lamine C. La lamine A sera donc absente des neurones mais abondante au niveau des cellules des méninges (cellules enveloppantes le SNC) et des cellules endothéliales vasculaires [199]. miR-9 est un régulateur physiologique spécifique du développement mental et neural [200]. Il participe au comportement des cellules neurales comme dans la prolifération et la migration de celles-ci [196, 201]. miR-9 corrige les désordres moléculaires de la maladie HGPS en restaurant une morphologie normale des noyaux.

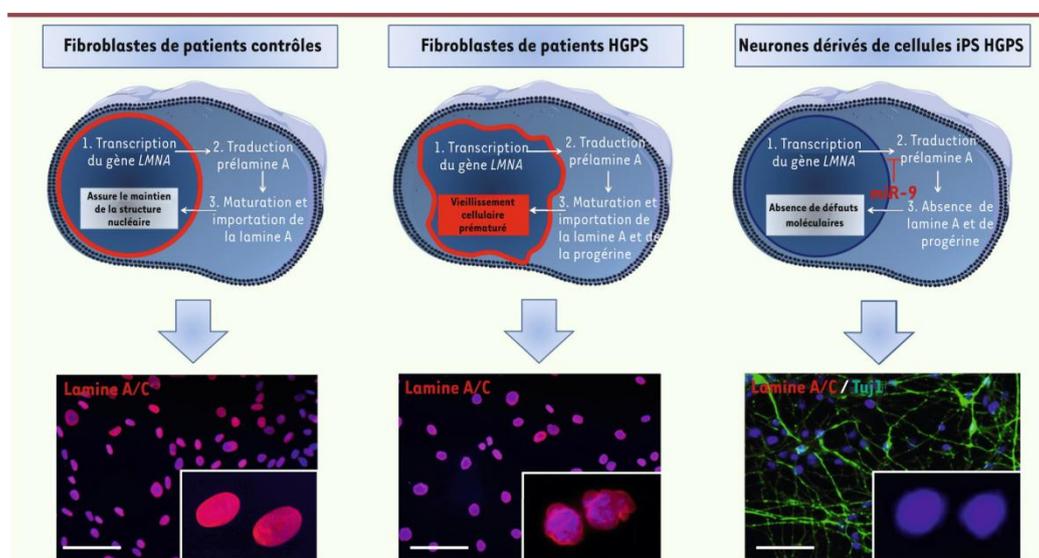


Figure 33. Présence et rôle de miR-9 dans HGPS [116].

Le faible taux de lamine A au niveau du tissu neural dû à l'expression de miR-9 le protège contre les effets néfastes de la progérine chez les patients HGPS, tel que les bourgeonnements nucléaires [197, 202]. De même la faible expression de la lamine A et de

la progérine permet la préservation des cellules nerveuses du SNC et constitue probablement la raison pour laquelle les fonctions cognitives des enfants HGPS sont préservées. Ces enfants présentent donc un développement intellectuel et comportemental identique à ceux d'un enfant sain du même âge. Ils sont souvent remarquablement actifs et joyeux.

3<sup>ème</sup> partie :

Les traitements existants et ceux à venir

### **3.1. Traitements médicamenteux de fond et adaptation du quotidien:**

#### **3.1.1. Anticoagulants et Aspirine:**

Ces enfants HGPS décèdent à la suite de la survenue d'un AVC ou d'un IM en raison de l'athérosclérose progressive par rétrécissement des vaisseaux sanguins, c'est dans ce but que l'aspirine est utilisée à faible dose. En effet celle-ci est employée pour son action d'inhibition de l'agrégation plaquettaire en vue de prévenir les Accidents Ischémiques Transitoires (AIT), les AVC, les crises cardiaques et de façon plus générale pour anticiper la survenue d'événements thrombotiques. La posologie de l'aspirine doit être adaptée selon le poids du patient, globalement la dose reste faible et sera prise quotidiennement ou alors un jour sur deux. L'utilisation supplémentaire d'autres antiplaquettaires peut être possible mais sera motivée par le plus grand risque d'apparition d'un AVC. Les maux de tête peuvent être un élément indicatif de la modification morphologique des vaisseaux sanguins. La prise d'aspirine sera notamment envisagée en traitement de la crise et par la suite en préventif [203].

#### **3.1.2. Autres traitements médicamenteux :**

Le développement progressif des pathologies associées au HGPS comme l'HTA, les risques de convulsions, les modifications cardiovasculaires peuvent être traitées. Certaines classes de médicaments seront utilisées pour traiter l'HTA comme les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou encore les Inhibiteurs Calciques (IC). L'emploi d'antiépileptiques est possible. Les posologies doivent tenir compte du poids mais aussi des effets indésirables potentiels.

L'utilisation d'analgésiques, contre les douleurs articulaires notamment, est fréquemment prescrite notamment par le rhumatologue [133].

Une supplémentation calorique peut être nécessaire dans certains cas par avis d'un nutritionniste.

Un apport additionnel de calcium et de vitamine D nécessaire à sa fixation est recommandé par l'American Academy of Pediatrics [203].

#### **3.1.3. Hygiène de vie et intervention de professionnels de santé :**

Un grand nombre de professionnels de santé se relaient afin de traiter au mieux ces jeunes patients. Nous nous attarderons ici sur certaines spécialités.

##### **3.1.3.1. Physiothérapeute et exercice physique :**

L'intervention d'une Thérapie Physique (TPH) est primordiale. C'est une thérapie non médicamenteuse dont le but sera de s'occuper de la capacité motrice des enfants HGPS. Le thérapeute se base sur l'amplitude articulaire, la capacité de mouvement mais aussi la densité musculaire et la marche en elle-même. Il propose des mesures d'adaptation. Il met

en place un plan de soin, c'est-à-dire un programme d'exercice physique approprié à réaliser à domicile ou à l'extérieur. Afin de préserver les capacités de mouvements, l'activité est importante chez ces enfants, une planification de cours de natation peut être réalisée par exemple en association avec un instructeur qualifié. Un programme de renforcement musculaire ajusté peut de même être mis en place dans le cadre de la TPh. La participation à des activités physiques avec des enfants de leur tranche d'âge (exemples : marche, danse, natation.. à l'exception de certains sports d'équipe), permet également le développement social de l'enfant.

Selon les cas, le thérapeute physique peut proposer l'appareillage de l'enfant ou encore la réalisation d'orthèses adaptatives, c'est notamment le cas pour la réalisation d'orthèse de soutien. Elle devra être bien rembourrée uniformément au niveau de la voûte plantaire en raison de la diminution de la graisse sous-cutanée des pieds. Celle-ci permettra aux patients HGPS une meilleure répartition du poids et une tolérance accrue à la marche.

Nous avons vu que cette maladie ne touche pas le SNC des enfants et que ceux-ci gardent des capacités cognitives identiques et comparables à des enfants sains de leur âge. L'intégrité sociale est donc très importante pour eux. Leur scolarisation nécessite des adaptations d'environnement notamment des aménagements spéciaux afin qu'ils puissent assister régulièrement à la classe (exemples : confort, aide à l'écriture, adaptation à l'audition, aux changements de classes..). Une coordination entre infirmier scolaire, enseignants et thérapeutes est indispensable. Le physiothérapeute pourra mettre en place l'intervention de programmes courts de TPh de 20 à 30 minutes 3 fois par semaine à l'école, ceux-ci sont réalisés à l'école dans le but d'éviter de surcharger la journée en dehors des heures de classe [203].

### **3.1.3.2. Ergothérapie :**

De façon générale l'ergothérapeute et le physiothérapeute travaillent ensemble afin de faciliter la vie des patients HGPS. L'ergothérapeute intervient surtout au niveau de l'adaptation de l'environnement, il peut notamment orienter sur le choix de jouets adéquats (exemple : les vélos). L'ergothérapeute propose des solutions pour optimiser l'arrangement du domicile à l'enfant HGPS, il participe à l'éducation de l'auto-soin. Les enfants de moins de 6 ans sont vus 2 fois par an par l'ergothérapeute, au-delà une visite annuelle sera faite. Le but premier est de donner une autonomie optimale à l'enfant et favoriser son indépendance. L'éducation thérapeutique des parents est très importante pour améliorer la prise en charge des enfants malades.

### **3.1.3.3. Ophtalmologie:**

En raison du risque de développement d'une hypermétropie ces enfants doivent être suivis tous les ans et peuvent être amenés à porter des lunettes très tôt. La sécheresse oculaire doit être corrigée afin d'éviter le développement d'une kératite d'exposition. Pour cela l'administration de larmes artificielles (exemples : Larmes artificielles® Martinet, Optive®...) est envisagée, mais aussi l'utilisation de lubrifiants oculaires (Visméd®, Hylovis®...). La possible photophobie doit être prévenue par l'utilisation de lunettes de soleil [203].

### **3.1.3.4. Dentiste:**

Le surpeuplement dentaire caractéristique de la maladie nécessite un suivi par le dentiste environ tous les 6 mois. L'éruption dentaire primaire doit être particulièrement accompagnée. L'encombrement peut être corrigé par extraction de certaines dents. L'orthodontie sera parfois nécessaire du fait de la malformation de la mâchoire mais devra être adaptée au patient HGPS. Un œil assidu sur l'hygiène dentaire de l'enfant est demandé aux parents ; ils doivent veiller particulièrement à l'éventuelle apparition de caries et limiter la prise d'aliments cariogènes. Une possible supplémentation en fluor est envisageable [203].

### **3.1.3.5 Aide psychologique:**

Le poids de la maladie de l'enfant chez les parents est important. Le recours à une aide psychologique est souvent nécessaire. Elle permet de la même façon de comprendre l'enfant et de savoir répondre à ses éventuelles questions sur sa pathologie ou encore sur la survenue de la mort.

## **3.2. Stratégies thérapeutiques et essais cliniques :**

La découverte du gène responsable de HGPS a permis d'une part la réalisation de modèle murin HGPS ainsi que le développement d'essais cliniques en vue de découvrir et d'élaborer un traitement pour cette maladie restée longtemps inconnue. Que ce soit par mise en culture de fibroblastes HGPS, utilisation de ces modèles murins HGPS, ou par application directe chez des enfants HGPS, tous ces essais thérapeutiques visent à la réduction de la toxicité de la progérine. Les différentes études cliniques seront traitées par ordre chronologique.

### **3.2.1. Inhibition de la production et/ou du transfert du groupement farnésyl lors de la synthèse du cholestérol :**

Nous avons vu que dans le HGPS du fait de la délétion, l'action des métalloprotéases était impossible laissant une lamine A non mature farnésylée, la progérine, à l'origine de la pathologie. Les recherches se sont orientées sur les mécanismes permettant d'empêcher la

farnésylation de la prélamine A et spécialement la production et le transfert du groupement farnésyl lors de la biosynthèse du cholestérol. Le terme de prénylation désigne à la fois la farnésylation et la géranylation. Nous verrons que l'utilisation d'inhibiteur de la FarnésylTransférase (IFT), de statine ou encore de biphosphonate est envisagée afin de réduire la toxicité de la progérine (Figure 34).

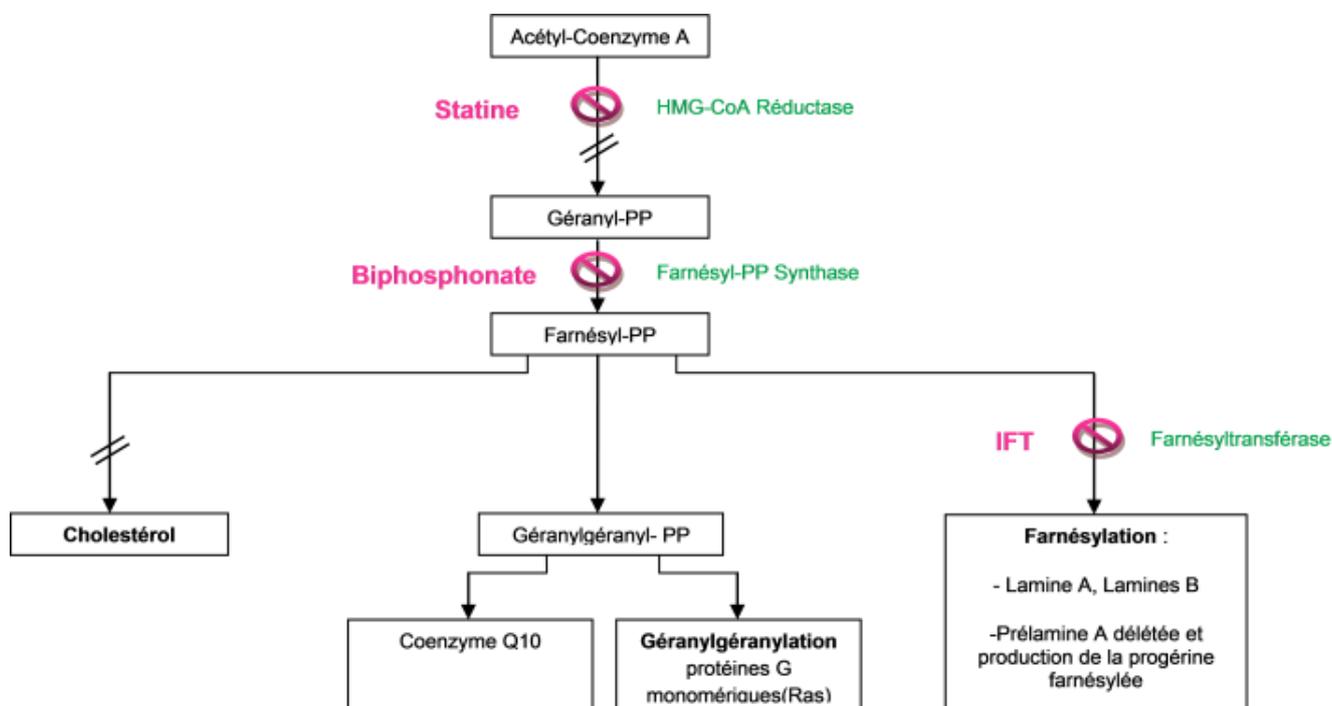


Figure 34. Mécanisme d'action de différents médicaments pouvant être utilisés pour le traitement des enfants HGPS afin de réduire la farnésylation (modifiée d'après [203]).

### 3.2.1.1. Utilisation d'un inhibiteur de la farnésyltransférase, le lonafarnib:

Les IFT sont des molécules déjà existantes. Ces sont des médicaments utilisés comme agents anticancéreux (cancer sein, sarcome, gliome, glioblastome, leucémie myéloïde aigue..). Ils empêchent la farnésylation de la protéine G monomérique Ras [204]. En effet la protéine Ras est considérée comme une onco-protéine participant au pouvoir transformant de certains rétrovirus à l'origine alors de sarcome et autres tumeurs. Ras a besoin d'être ancrée dans la membrane plasmique pour être active, donc farnésylée. Ainsi l'administration d'un IFT empêche l'activation de Ras dans un contexte de prédisposition tumorale, et participe alors à l'entrave de la croissance des cellules tumorales [205].

Par la suite nous verrons que les chercheurs se sont orientés vers une molécule déjà connue: le lonafarnib. Le lonafarnib, un IFT classique, inhibe l'attachement du groupement farnésyl de 15 Carbones à la protéine.

#### 3.2.1.1.1. Essai *in vitro* sur fibroblastes HGPS :

Dans un premier temps les tests se sont attachés à étudier les effets potentiels de l'utilisation des IFT sur la morphologie nucléaire des fibroblastes HGPS. Les IFT ont été administrés *in vitro* soit, sur des fibroblastes HGPS issus de la modélisation préalable d'un modèle murin HGPS [206], soit sur des fibroblastes HGPS humains [207- 209]. Les concentrations utilisées varient de 1,7 nM à 2,5 µM avec des durées de traitement allant de 48 heures à 10 jours d'incubation. Seule l'équipe de Francis S. Collins a employé le lonafarnib [208]. Nous ne détaillerons pas ces études mais toutes ont permis de montrer une amélioration de la morphologie des noyaux de fibroblastes HGPS à la fin des essais. En effet les IFT améliorent la forme nucléaire des fibroblastes HGPS (réduction des bourgeonnements et hernies nucléaires) en délocalisant et en évitant toute accumulation de la progérine au niveau nucléaire. De plus, ils améliorent la structure de la *lamina* nucléaire la rendant moins susceptible à l'apoptose. Le traitement par IFT n'a cependant aucun effet sur le taux de progérine mais aurait une tendance à l'accumulation de prélamine A (non mutée) dont l'effet n'est pas connu à ce jour [207].

#### 3.2.1.1.2. Administrations sur modèles murins HGPS :

Afin d'explorer davantage le concept selon lequel les IFT constituent une solution pertinente pour le traitement du HGPS, les chercheurs se sont basés sur l'utilisation directe de modèles murins reproduisant le mécanisme physiopathologique du HGPS humain [206]. Nous ne détaillerons pas non plus ces études, mais soulignons que dans ces essais les souris HGPS sont traitées avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Les IFT sont administrés dans l'eau de boisson à des doses variant de 39mg/kg/jour à 450 mg/kg/jour durant plusieurs mois (parfois 11 mois de traitement) [210- 215]. Les fortes différences de concentration résident dans le choix de l'IFT utilisé [216]. Néanmoins tous ces essais ont conduit à la même constatation, à savoir que les IFT améliorent directement la maladie en interférant avec la farnésylation de la progérine ainsi qu'en réduisant la toxicité intrinsèque de la protéine [210- 212]. Le traitement améliore aussi le phénotype murin HGPS, nous observons en effet une réduction du nombre de fractures osseuses, une amélioration de la densité osseuse, une aide au gain de poids, une augmentation de la masse adipeuse et un temps d'apparition de la maladie plus long [213, 214]. Un ralentissement de la progression de la maladie cardiovasculaire dans le HGPS a de même été souligné [215]. Les IFT, en réduisant le taux de progérine farnésylée, diminuent la perte des CMLV et réduisent l'accumulation des protéoglycanes [215]. Notons que les effets secondaires sont minimes aux doses administrées.

Le taux d'inhibition de la farnésylation reste cependant encore faible puisque estimé à 5% dans les modèles murins. Au final toutes les souris ont développé la maladie à proprement dit et sont mortes.

Le traitement avec les IFT interfère avec la maturation de la prélamine A en lamine A à partir d'un allèle LMNA normal, en revanche les conséquences de réduction du taux de lamine A mature ne sont pas connues.

#### 3.2.1.1.3. Essai de phase II sur des enfants HGPS :

Devant, certes, l'impossibilité d'enrayer la fatalité de la maladie mais face aux effets bénéfiques sur le phénotype HGPS, l'équipe de Leslie B. Gordon a mis en place de Mai 2007 à Décembre 2009 le premier essai clinique englobant des enfants HGPS. Il s'agit d'un essai de phase II enregistré sur le site ClinicalTrials.gov et portant le numéro NCT00425607. Il a commencé en Mai 2007 avec 2 enfants arrivés à Boston. Celui-ci s'élargira avec la participation au total de 26 enfants HGPS, âgés de 3 à 15 ans et faisant partie de 16 pays différents. Après 5 mois de traitement 1 des enfants est décédé, ainsi la toxicité sera établie pour les 26 patients en revanche les résultats ne seront disponibles que pour 25 enfants. D'autres enfants HGPS avaient été recrutés, 2 possédaient une mutation non-classique et ne pouvaient être inclus dans l'étude et 1 enfant s'est retiré du protocole avant d'avoir eu le traitement [217]. L'IFT utilisé est le lonafarnib.

L'essai aura une durée de 24 à 29 mois au cours desquels les enfants HGPS prendront 2 fois par jour (toutes les 12h +/- 2h) une dose orale de lonafarnib (SCH66336) soit sous forme de capsule liquide soit sous forme de suspension liquide. Une dose initiale de 115mg/m<sup>2</sup> est administrée pour le lancement de l'essai et est augmentée après 4 mois d'initiation de traitement à 150mg/m<sup>2</sup>. Le dosage peut cependant être de nouveau réduit en cas d'effets indésirables transitoires (exemples : gaz intestinaux, vomissements et douleurs gastriques) puis ré-augmenté à 150mg/m<sup>2</sup>.

Les enfants sont suivis (foie, rein, hématologie) tous les mois durant les 3 premiers mois par leur médecin local et tous les quatre mois à Boston durant toute la durée de l'essai.

Les effets indésirables relevés sont ceux déjà connus du lonafarnib : nausées, vomissements, faible diarrhée, fatigue, anorexie, abaissement du nombre de globules blancs, diminution des neutrophiles, perturbation des transaminases et diminution de l'hémoglobine sérique.

Les résultats sont alors classés selon un critère majeur et des critères secondaires d'évaluation. Il est donc défini un critère primaire de succès à savoir le gain de poids et plus particulièrement une augmentation  $\geq 50\%$  du taux de prise de poids sur 1 an par rapport à la pré-thérapeutique.

Tableau 1. Variation du taux de gain de poids après l'essai en comparaison à une étude réalisée sur le taux de gain de poids pendant 1 an avant l'essai clinique.

Gain de poids à la fin de l'essai	Nombre d'enfant HGPS sur un total de 25 enfants
≥ 50 %	9/25
Stable	10/25
< 50%	6/25

Le gain de poids est attribuable au gain de masse musculaire et osseuse mais pas au gain de masse grasseuse.

Des critères secondaires ont été établit englobant les manifestations squelettique, cardiovasculaire et auditive. Ainsi il a été observé à la fin de l'essai:

Tableau 2. Les différentes modifications des critères secondaires à la fin de l'essai thérapeutique.

Changements des critères secondaires		
Système osseux	Système cardiovasculaire	Système auditif
-gain de densité minérale osseuse de surface cliniquement significatif ≥ 3% sur 1 à 3 sites osseux (corps entier, hanche, colonne vertébrale) chez 19/25 enfants -perte de gain de minéralisation osseuse possible sur 1 ou plusieurs des sites chez 10/25 enfants.	-amélioration de la VOP de 35% en moyenne chez 17/18 enfants HGPS. -anomalie de l'ECG chez 4/25 enfants HGPS <i>versus</i> 8/26 au début de l'étude -amélioration de la densité et de la structure de l' <i>intima-média</i> et de l' <i>adventice</i> .	-legère amélioration des basses fréquences pour audition neurosensorielle chez 8/18 enfants HGPS. -pas de changement pour l'audition conductive.

D'autres critères n'ont montré aucune amélioration comme les contractures articulaires toujours présentes, les anomalies dentaires et la progression de la perte de cheveux mais aussi l'absence d'évolution de la masse grasseuse à l'exception d'1 enfant HGPS. La résistance à l'insuline préalablement présente chez certains patients est toujours existante à la fin de la thérapeutique.

D'un point de vue global, cette étude montre le potentiel d'utilisation d'un IFT. L'usage du Ionafarnib est possible pour le traitement du HGPS mais n'est en revanche pas suffisant face à la progression de la maladie. Effectivement, bien qu'il y ait une amélioration du gain de poids celui-ci reste faible. Les résultats de l'ECG progressent chez certains patients HGPS traités mais restent encore non significatifs dans une population plus générale. La présence de certains effets indésirables peut de même contribuer à la limite de l'essai. Notons la difficulté d'interprétation de ces résultats en raison de la limite de la taille de la cohorte des patients corrélée à la complexité de recrutement de patients HGPS dont l'état de santé permettait la participation à l'essai thérapeutique. L'évaluation d'un véritable

impact sur la diminution de la morbidité et l'amélioration de la survie représente une vraie limite à l'essai car non évaluable sur un délai de 2 ans.

Certains chercheurs pensent que les résultats contrastés de l'essai sont attribuables à un mécanisme d'action alternatif de la voie d'activation des protéines, que ce soit la prélamine A ou sa forme tronquée. En effet la farnésyltransférase et la géranylgeranyltransferase sont des dimères qui partagent une même sous-unité en commun. Ainsi lors de l'utilisation d'un IFT, c'est le groupement géranylgeranyl qui viendrait se fixer sur la protéine cible pour l'activer et pourrait alors constituer un mécanisme de résistance [208].

### **3.2.1.2. Blocage en amont de la prénylation de la progérine par administration d'une combinaison d'une statine et d'un aminobiphosphonate :**

Les chercheurs se sont de même orientés vers l'origine de la farnésylation de la prélamine A mutée et se sont alors demandés si le blocage de la synthèse d'un groupement farnésyl ne serait pas plus bénéfique.

Pour cela l'équipe de Carlos López-Otín s'est dirigée pour son essai sur 2 molécules déjà connues et utilisées en allopathie (Figure 34).

Tout d'abord ils utilisent une molécule de la famille des statines, la pravastatine (Vasten®) [218]. Son inhibition de l'enzyme 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-Coenzyme A HMG-CoA lui vaut l'utilisation comme hypocholestérolémiant pour le traitement des désordres lipidiques en particulier les hypercholestérolémies. Puis ils administrent en plus du zolédronate ou acide zolédronique (Aclasta®, Zometa®), c'est un aminobiphosphonate utilisé généralement en tant qu'inhibiteur de l'activité de la farnésyldiphosphate synthase. Cette enzyme participe à la biosynthèse du cholestérol. L'aminobiphosphonate altère la modification post-traductionnelle d'un certain nombre de protéines dont la protéine Ras [207]. Il bloque ainsi la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Ses principales indications sont la prévention et le traitement de la survenue de fractures chez des personnes à risques ou à antécédents de fractures traumatiques (ostéoporose post ménopausique, chez l'homme adulte, associée à une corticothérapie de longue durée), mais aussi la prévention des complications osseuses chez certaines personnes atteintes de cancer à atteinte osseuse. Au cours de cette étude sur modèles murins progéroïdes (souris HGPS et souris déficientes en ZMPST $\epsilon_{24}$ ), le but était de montrer si l'utilisation combinée d'une statine et d'un biphosphonate inhiberait efficacement la prénylation de la progérine et quels en étaient leurs effets cellulaire et physiologique pour le sujet HGPS. Nous ne décrivons pas plus cette étude ; mais exposerons ces résultats. En conséquence 2 éléments primordiaux ont pu être mis en évidence à savoir l'absence de forme farnésylée et géranylgeranylée et la prédominance de la forme non modifiée. Du point de vue nucléaire et cellulaire, le traitement combiné a permis une amélioration de la morphologie des noyaux

ainsi qu'une relocalisation nucléaire partielle des isoformes de la lamine A dans le nucléoplasme des fibroblastes HGPS. Cette relocalisation nucléoplasmique souligne l'inhibition de la farnésylation. Une amélioration de la réparation des cassures double brin au niveau de ces fibroblastes est signalée. Le phénotype vieillissant des souris est nettement corrigé ; le retard de croissance, la perte de gain de poids, la lipodystrophie sont freinés, sans oublier la perte de cheveux et la survenue de problèmes osseux. Fait important le traitement prolonge considérablement l'espérance de vie (179 jours après traitement *versus* 101 jours sans traitement) [218].

Devant ces résultats, l'autorisation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le Comité d'Ethique de mise en route d'un essai thérapeutique de phase II sur des enfants HGPS a pu être initié. Cet essai, supervisé par Nicolas Lévy en collaboration avec l'assistance des hôpitaux de Marseille, s'est déroulé à Marseille et est inscrit sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT00731016. Il a débuté en Octobre 2008 pour une durée de 3 ans ; la fin de collecte des informations nécessaire à l'élaboration de résultats primaires n'étant prévue qu'en Juillet 2013. Il regroupe 15 enfants HGPS de plus de 3 ans, des critères d'inclusions sont définis à l'entrée de l'essai thérapeutique et sont visibles dans le détail sur le site ClinicalTrials.gov. Le but de l'essai est de prévenir, diminuer ou retarder l'apparition des symptômes les plus graves du HGPS, mais aussi de prolonger la vie et surtout d'améliorer les conditions de vie des enfants HGPS. L'administration combinée se fait par voie orale pour la pravastatine à raison de 10 mg par jour (le comprimé peut être écrasé) alors que l'acide zolédronique sera administré par injection IntraVeineuse Lente (IVL) (30 minutes) selon le protocole suivant :

-1 injection à la semaine 1 (S1) de 0,0125 mg/kg d'acide zolédronique dilué dans 50 ml de solution saline

-1 injection à S6 de 0,025 mg/kg d'acide zolédronique dilué dans 50 ml de solution saline.

-1 injection à S12, puis tous les trimestres suivants de 0,05 mg/kg d'acide zolédronique dilué dans 50 ml de solution saline.

Un article relatant les résultats de l'essai thérapeutique est en cours de réalisation ; mais l'analyse préalable des résultats confirme ceux obtenus sur les modèles murins montrant alors une amélioration du poids des enfants HGPS, de leur densité osseuse ; une rectification des modalités lipidiques. La fonction du tissu adipeux est réévaluée et certains paramètres anatomiques et fonctionnels vasculaires se voient restaurer.

### **3.2.2. Traitement possible par la rapamycine :**

La publication d'une étude de David Harrison et de Randy Strong dans le journal Nature en 2009 montre que l'utilisation de la rapamycine minimise la survenue de cancer et prolonge, par ciblage de l'enzyme mammalian Target of Rapamycin (mTOR), la durée de vie des mammifères [219]. C'est en se basant sur les résultats de cette étude que les

chercheurs du National Institutes of Health et du Massachusetts General Hospital ont conduit un nouvel essai sur des fibroblastes HGPS traités par la rapamycine. Le but était de voir l'effet de la rapamycine sur l'accumulation de la progérine [220]. Rappelons que la rapamycine est un antibiotique de la famille des macrolides déjà approuvé par le Food and Drug Administration (FDA) (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) comme immunosuppresseur et dans le traitement de maladies neurodégénératives. La cible cellulaire de la rapamycine est l'enzyme mTOR, enzyme participant à la régulation, à la prolifération et à la croissance cellulaire par intégration de signaux nutritifs et hormonaux ; mTOR participe ainsi à la survie des cellules. La rapamycine agit par inhibition de l'enzyme. Elle favorise l'élimination des protéines inutiles et des organites altérés par dégradation lysosomale ; c'est la macroautophagique.

Des fibroblastes issus de patients HGPS ont été traités avec 0,68  $\mu\text{M}$  de rapamycine par jour pendant 2 semaines. Pour évaluer l'effet à long terme le traitement est ensuite maintenu pendant 100 jours (jusqu'à approcher la sénescence cellulaire). Au bout de 10 jours de traitement une réduction significative des bourgeonnements nucléaires est observée. La perturbation de la triméthylation anormalement présente dans HGPS est rétablit. La sensibilité aux dommages de l'ADN par abaissement de p53 est améliorée. Toutes ces modifications sont dues à la diminution de la quantité de progérine dans les fibroblastes HGPS traités. En effet ces résultats s'expliquent par le rôle de la rapamycine dans la capacité de modification de la solubilité de la progérine et de la lamine A ; elles deviennent plus solubles. Plus la progérine est soluble, moins elle forme d'agrégats et plus elle sera éliminée rapidement. La progérine voit donc sa demi-vie raccourci et son élimination par macroautophagie est favorisée. L'abaissement des niveaux de progérine ralentit le processus du vieillissement cellulaire dans les fibroblastes HGPS. La durée de vie des cellules HGPS est prolongée.

Ces résultats pourraient être applicables au taux de progérine, certes moins important mais existant, dans le vieillissement physiologique. Ainsi cette étude ouvre une nouvelle possibilité de traitement du HGPS [220].

### **3.2.3. Stratégie thérapeutique de type thérapie génique :**

Alors que les traitements médicamenteux proposés et testés jusqu'à présent visent à rectifier la structure de la progérine pour en diminuer ces effets négatifs, les chercheurs s'orientent sur la possibilité de réduire la production de progérine voire même la supprimer. Pour ceci l'équipe de Nicolas Lévy et Annachiara De Sandre-Giovannoli (France) en collaboration avec Carlos López-Otín (Espagne) se basent sur une étude préalable effectuée en 2005 par Paola Scaffidi et Tom Misteli sur des fibroblastes HGPS par utilisation d'une technique de thérapie génique [126]. Dans les 2 cas ils utilisent un élément désigné sous le nom de morpholino. Le morpholino est un petit oligonucléotide modifié ou antisens

qui empêche les événements d'épissage d'un pré-ARNm, il est complémentaire de la région contenant la mutation à éliminer. Il bloque alors le site cryptique d'épissage activé ce qui empêche la machinerie de l'épissage et corrige ainsi l'épissage aberrant. Dans les 2 études suivantes les oligonucléotides utilisés sont d'une longueur de 25 bases.

#### **3.2.3.1. Traitement de fibroblastes HGPS par un morpholino :**

En 2005 le premier essai sur des fibroblastes de patients HGPS a été proposé [126]. Le but était aussi de se demander si les modifications anatomiques et cellulaires présentes dans le HGPS étaient réversibles ou permanentes ; et de montrer si l'utilisation d'un oligonucléotide antisens ciblé vers le site cryptique d'épissage de l'exon 11 rétablissait le phénotype cellulaire normal des fibroblastes HGPS.

Nous ne décrivons pas cette étude mais signalons, qu'après transfection par double électroporations séquentielles de l'oligonucléotide à 7 $\mu$ M et 4 jours de culture, une diminution de l'ARNm LMNA tronqué est à souligner. Afin de connaître la concentration optimale, le morpholino est administré par la suite à des concentrations de 1,5  $\mu$ M ; 4,5  $\mu$ M ; 13,5  $\mu$ M et 40  $\mu$ M. Les 2 premiers dosages ne montrent pas d'effets significatifs en revanche les 2 dernières concentrations montrent une diminution du taux de progérine. La morphologie des noyaux est améliorée. La distribution nucléaire aberrante et l'arrangement cellulaire anormal des protéines associées à la *lamina* sont réparés. Les ridules, hernies et lobes des noyaux HGPS disparaissent. Les altérations spécifiques de certaines histones de l'hétérochromatine retrouvées dans le HGPS sont améliorées. Nous avons vu précédemment que la mutation du gène LMNA peut modifier l'expression d'autres gènes associés, l'utilisation du morpholino permet une correction de cet élément [126].

Bien que le morpholino présente un caractère spécifique de la séquence d'épissage, il a été observé qu'à une concentration  $\geq 40\mu$ M une légère augmentation du taux de lamine C existe. Cet accroissement pourrait être du au blocage partiel de la jonction physiologique entre l'exon 11 et l'intron 11 qui partage 16 sur 25 nucléotides avec le site d'épissage activé entraînant alors une activation du site d'épissage alternatif de la lamine C au niveau de l'exon 10 [126].

Cette approche prouve qu'il est possible de jouer sur la production de la progérine et constitue un espoir de piste thérapeutique.

#### **3.2.3.2. Traitement d'un modèle murin HGPS officiel par deux vivo-morpholinos :**

Avant la réalisation de cette étude il paraît important aux chercheurs d'utiliser un modèle murin reproduisant fidèlement la maladie HGPS, tant bien dans les symptômes que dans le mécanisme d'action de la mutation (activation d'un site cryptique d'épissage). En effet au cours des dernières années plusieurs modèles murins atteints de laminopathies

progéroïdes ont été créés permettant la réalisation d'essais thérapeutiques mais aucun ne reproduisait exactement la situation moléculaire de HGPS. Cette différence représentant un sérieux frein au traitement par thérapie génique. Les travaux ainsi menés par l'équipe de Nicolas Lévy et Annachiara De Sandre-Giovannoli avec l'équipe de Carlos López-Otín ont mis au point un modèle murin unique HGPS. Chez cette souris LMNA<sup>G609G</sup>, la mutation se localise au niveau du codon 609, la prélamine A murine présentant un résidu de plus que la prélamine A humaine. La mutation, le mécanisme d'épissage anormal ainsi que les caractéristiques cliniques sont identiques aux individus HGPS [202]. Les chercheurs vont administrer deux oligonucléotides antisens. D'une part ils emploient un morpholino : MmEx10 qui permet de bloquer l'épissage physiologique entre la prélamine A et la lamine C au niveau de l'exon 10 ; il inhibe la synthèse de l'ARNm délété codant pour la progérine et permet d'obtenir la lamine C (souris lamine C seule non pathologique). MmEx10 fait suite à l'observation remarquée de l'essai de 2005 mais vise une plus grande spécificité et non une conséquence du traitement initial. Puis ils utilisent un morpholino : MmEx11 qui bloque l'épissage anormal de l'exon 11 produisant, dans le HGPS, la progérine.

Une première approche est réalisée *in vitro* sur des fibroblastes de souris HGPS par utilisation seule ou combinée des morpholinos afin d'évaluer les effets. Les résultats de l'utilisation soit de MmEx10 ou de MmEx11 montrent une diminution de la production de la progérine de 30 à 40% alors que l'utilisation combinée des 2 morpholinos rend les niveaux de progérine indétectables et corrigent les anomalies nucléaires. Suivant ces résultats les chercheurs administrent les 2 morpholinos à des concentrations de 6 mg/kg en injection IntraVeineuse (IV) dans la veine de la queue de la souris LMNA<sup>G609G</sup> à raison de 2 fois par semaine pendant 12 semaines à partir de l'âge de 6 semaines. Ces morpholinos sont aussi appelés *vivo*-morpholinos car associés à un groupement lipidique favorisant leur entrée dans les tissus [202]. Les résultats montrent chez les souris HGPS une diminution de la concentration de la progérine dans tous les tissus sauf au niveau musculaire et squelettique. Ces faibles taux sont attribuables à une absorption inférieure dans ces tissus. Nous observons une réduction importante des anomalies nucléaires [221]. Le gain de poids est amélioré, les troubles osseux et cardiovasculaires se corrigent notamment par diminution de la perte des CMLV, modification de l'ECG. Les taux de leptine, adiponectine et insuline sont modifiés en raison d'une normalisation du taux de glucose. Une diminution de p53 est à noter. La durée de vie est considérablement élargie passant de 103 jours à 155 jours en moyenne jusqu'à 190 jours. L'efficacité *in vivo* de l'utilisation d'une thérapie génique est un bon candidat pour une nouvelle approche dans le traitement de HGPS.

## CONCLUSION

La rareté de cette maladie n'en fait pas pour autant un oubli. La médiatisation de la petite Mégane atteinte du HGPS lors du Téléthon en 2005 a permis de faire découvrir au grand public le HGPS. La découverte de la mutation responsable de la pathologie a contribué à donner un véritable enthousiasme à l'élaboration de projets thérapeutiques. Le suivi des tests cliniques et la publication de leurs résultats constituent une attente importante pour ces patients, qui rappelons le sont des enfants, mais aussi un véritable espoir pour leurs familles.

Devant les effets encourageants de l'utilisation du lonafarnib ou de la pravastatine combinée au zolédronate une nouvelle étude clinique est développée. En effet se basant sur ces résultats les chercheurs de l'Hôpital des enfants de Boston dirigés par Mark Kieran ont initié un essai clinique qui a débuté en Août 2009 pour une durée de 2 ans. Il regroupe 45 enfants HGPS avec une mutation classique du syndrome. L'étude est enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT00916747. Au cours des deux années de l'essai, des contrôles seront réalisés tous les 6 mois à Boston. Les enfants reçoivent une association d'un IFT (le lonafarnib), d'une statine (pravastatine) et d'un biphosphonate (zolédronate). L'objectif est de voir si l'association de ces trois médicaments est bénéfique du point de vue cellulaire et quelles sont les modifications des troubles associés au HGPS. Les posologies utilisées sont :

- pour le lonafarnib de 150 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour par voie orale, les capsules pouvant être ouverte lorsque l'ingestion n'est pas possible

- pour la pravastatine de 5 mg par jour pour les enfants de moins de 10 kg et de 10 mg par jour pour les enfants de 10 kg ou plus. Les comprimés pourront être écrasés si nécessaire

- pour le zolédronate des injections en IVL de 30 minutes à S1 puis aux mois 6, 12, 18 et 24. Le dosage des injections n'est pas précisé.

Notons qu'une étude préalable de faisabilité avait déjà été réalisée en Mars 2009 pendant 1 mois avec 5 enfants HGPS afin de savoir si la trithérapie serait bien tolérée. Elle est répertoriée sur le site ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT00879034. Les résultats de celle-ci ont permis de montrer que les effets indésirables étaient acceptables et ont permis de lancer l'essai clinique.

Il n'existe pas encore de conclusions sur cette étude, l'achèvement de la date de fin de collecte pour l'élaboration des résultats primaires n'étant prévu que pour Décembre 2014.

En Mai 2014 une nouvelle recherche importante a été publiée [222]. C'est la première qui analyse l'impact de l'utilisation des IFT, et plus particulièrement du lonafarnib, sur la

survie des patients HGPS. En effet jusque là les essais s'orientaient sur les conséquences de la réduction du taux de progérine sur la morphologie cellulaire et nucléaire mais aussi l'impact sur les différents systèmes de l'organisme. Afin d'évaluer comment le traitement peut affecter la survie des enfants HGPS, l'équipe de Leslie B. Gordon a commencé par redéfinir l'histoire naturelle de la durée de vie par le suivi de 204 enfants, soit la plupart de la population mondiale d'enfant HGPS, en utilisant le registre des patients de la Progeria Research Foundation. En parallèle, les données existantes issues des essais cliniques : NCT00425607, NCT00879034 et NCT00916747 ont permises de fournir les informations sur la durée de vie des enfants HGPS traités par le lonafarnib. Enfin pour définir correctement comment le traitement affecte la survie des enfants HGPS, chaque enfant HGPS traité est comparé avec un enfant HGPS non traité de même sexe, du même continent et qui était vivant lorsque l'enfant traité a débuté le traitement. Ainsi les résultats obtenus ont permis de montrer que l'administration du lonafarnib diminue de 80% le risque de décès. En effet 5/43 enfants HGPS sont décédés dans le groupe avec traitement *versus* 21/43 dans le groupe d'enfants HGPS non traités [222]. De la même façon cette étude montre, par analyse de la courbe de survie, une amélioration de la durée de vie de 1,6 ans chez les enfants ayant reçu le lonafarnib [222].

L'utilisation des CiPS constitue aussi une source importante de recherche de molécules traitantes de la progéria, telle que la recherche de drogue agissant sur la synthèse et la dégradation de la progérine.

Ainsi longtemps ignoré nous comprenons que le HGPS bénéficie d'une vraie reconnaissance mondiale.

Les essais cliniques et le développement de médicaments pour le traitement du HGPS peuvent également avoir un tout autre impact. En effet, la progérine étant présente dans le vieillissement physiologique normal, nous pouvons nous demander si les molécules testées dans le HGPS pourraient servir dans le traitement de certaines modifications liées à l'âge (exemple : le vieillissement cutané) et quelles en seraient les modalités d'administration.

## GLOSSAIRE

Acro-ostéolyse: destruction partielle ou totale de l'os des extrémités (mains- pieds).

Adiponectine: hormone du tissu graisseux intervenant dans la régulation du métabolisme des lipides et des glucides.

Alopécie: perte totale ou partielle des cheveux et/ou des poils du corps.

Angiogenèse: développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires déjà existants.

Ankyloglossie: anomalie morphologique du frein lingual entraînant une perte de mobilité de la langue.

Anodontie: absence absolue de développement de certaines dents.

Apoptose: mécanisme d'autodestruction de la cellule.

Arcus senilis: sclérose du pourtour de la cornée apparaissant avec l'âge.

Artère coronaire: artère enveloppant le cœur afin de vasculariser le muscle cardiaque.

Athérosclérose: modification de l'intima des artères pouvant être provoquée par des dépôts successifs de lipides, glucides, de tissus adipeux, de produits sanguins mais aussi par agrégats de calcaires.

Canthus: fente située à chaque côté de l'œil ; le canthus interne est celui se trouvant à côté du nez et le canthus externe celui se situant vers les tempes du crâne.

Cataracte: opacification de l'œil, souvent liée à l'âge.

Cellules germinales: cellules à l'origine des cellules reproductrices.

Cellules gliales: cellules du système nerveux ne conduisant pas l'influx nerveux, couvrant différents types comme les astrocytes (nutrition), les oligodendrocytes (myéline), les microglies (défense), épendymocytes (circulation liquide céphalo-rachidien). Elles alimentent et préservent les neurones.

Cellule mésenchymateuse: cellule du mésenchyme dérivant du mésoderme et donnant naissance alors à un tissu embryonnaire. La cellule mésenchymateuse peut donner naissance à différents types cellulaires comme le tissu conjonctif, le squelette les muscles, et les vaisseaux.

Cellules somatiques: toutes les cellules ne donnant pas de cellules reproductrices.

Clusters: amas.

Compliance vasculaire: caractérise les propriétés viscoélastiques des artères et vaisseaux et donc la capacité à s'adapter à l'augmentation de volume.

Condyle de l'humérus: extrémité sphérique de l'humérus par lequel il s'articule avec les os voisins.

Coxa valga: déformation de la hanche aboutissant à la formation d'un angle supérieur à 135° entre la tête et le col du fémur.

Cyanose: coloration bleuâtre de la peau et des muqueuses en raison d'un défaut d'oxygénation de l'hémoglobine du sang.

Cyphose: cambrure au niveau de la colonne vertébrale.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge: vieillissement accéléré de la macula de la rétine provoquant un trouble de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité.

Dysarthrie: altération de l'articulation de la parole.

Dysplasie: altération du développement pour quelques organes engendrant des malformations ou déformations.

Dyspnée: difficulté de respiration.

Dystrophie: trouble de développement et de croissance d'un organe ou d'une partie du corps.

Exophtalmie: proéminence du globe oculaire en dehors de l'orbite.

Fente palpébrale: distance entre le coin le plus interne de l'œil et le coin le plus externe de l'œil.

Fibroblaste: cellule du tissu conjonctif et notamment du derme.

Glandes apocrines: glandes qui synthétisent et libèrent un produit de sécrétion.

Hémiplégie: paralysie d'un seul côté du corps touchant un ou plusieurs membres.

Hydrolyse: processus de dissolution par l'eau.

Hyperkératose: épaissement de la couche cornée de l'épiderme (la plus éloignée dans l'épiderme).

Hypermétropie: défaut de vision rendant la vision de près difficile.

Hypodontie: défaut de développement de certaines dents.

Hypoplasie: insuffisance de développement d'un tissu ou d'un organe.

Ischémie: abaissement de l'apport de sang à un organe altérant l'oxygénation des tissus de l'organe.

Kératinocyte: cellule de la couche externe de la peau et des phanères à l'origine de la synthèse de la kératine.

Kératopathie: dépôt de calcaire au niveau de la couche cornée de l'épiderme provoquant sa dénaturation.

Lagophtalmie: fermeture incomplète des paupières, surtout la paupière supérieure, laissant le globe oculaire partiellement découvert.

Lipodystrophie: anomalie de distribution des graisses sous-cutanée.

Luxation: perte totale de contact articulaire entre plusieurs surfaces articulaires.

Macroautophagie: principale forme d'autophagie. Elle permet l'élimination d'éléments du cytoplasme par digestion lysosomale ; la macroautophagie à proprement dit permet la digestion de macromolécules intracellulaires.

Mandibule: mâchoire inférieure.

Mésoderme: feuillet primitif embryonnaire. Il sera l'origine du squelette, des muscles, du tissu conjonctif, du système circulatoire, lymphatique, urinaire, au derme et aux organes génitaux.

Micrognathie: une hypoplasie de la mâchoire inférieure appelée aussi la mandibule.

Morphogenèse: évolution progressive des organes au cours de la vie.

Mouvements nystagmiques: mouvements involontaires saccadés des globes oculaires souvent accompagnés de strabisme.

Nécrose: mort prématurée de cellules d'un tissu

Neurocrâne: partie du crâne qui protège le cerveau.

Neurofilaments: filaments de la famille des filaments intermédiaires. Ils sont retrouvés dans les cellules neuronales.

Nucléoplasme: élément liquide contenu dans tout le noyau de la cellule contenant le génome de celle-ci.

Organites: éléments spécialisés présents dans le cytoplasme des cellules.

Orthèse: appareillage de correction d'une fonction déficiente ou manquante de l'organisme.

Ostéoblastes: cellules de la face externe et interne de l'os synthétisant du collagène et une substance protéique indispensable au développement du tissu osseux. Elles peuvent se différencier en ostéocytes à l'origine du maintien cette minéralisation osseuse.

Ostéoclastes: cellules responsables de la résorption osseuse.

Ostéolyse: destruction du tissu osseux.

Ostéopénie: diminution de la densité de la masse osseuse.

Ostospongiose: atteinte de l'étrier de l'oreille pouvant entraîner une surdité, qui à long terme, tend à devenir irréversible.

Phagocytose: phénomène permettant d'éliminer les éléments étrangers à la cellule.

Phénomène de Marcus-Gunn: coordination entre l'ouverture de la mâchoire et l'abaissement de la paupière supérieure.

Pied bot: altération congénitale du positionnement physiologique du pied.

Presbyacousie: perte croissante bilatérale et symétrique de l'audition chez les personnes âgées.

Presbytie: altération de la souplesse du cristallin donnant lieu à un trouble de vision de près.

Pseudo-hydrocéphalie: l'hydrocéphalie correspond à un accroissement du volume du crâne en raison d'une abondance de liquide céphalo-rachidien. Ici l'augmentation de volume n'étant pas due à un défaut de liquide céphalorachidien nous parlons de pseudo-hydrocéphalie en raison de la forme de la boîte crânienne.

Ptosis : affaissement de la paupière supérieure.

Résorption osseuse: dégénérescence du tissu osseux.

Retrognathie: état dans lequel une ou les deux mâchoires se rétractent par rapport au plan frontal du front.

Sclérose: durcissement anormale de la peau faisant souvent suite à une lésion.

Spermatogenèse: mécanisme de production de spermatozoïdes.

Taux de prothrombine: analyse permettant d'évaluer la coagulation sanguine par mesure de facteurs de coagulation.

Valgum: orientation d'un membre ou d'une partie d'un membre vers l'extérieur.

Valve aortique: valve séparant le ventricule gauche de l'aorte.

Valve mitrale: valve cardiaque séparant l'oreillette gauche du ventricule gauche.

Vasculogenèse: migration, différenciation et association des cellules progénitrices vasculaires pour former des vaisseaux sanguins primitifs.

Viscérocâne: os du visage.

Xénobiotiques: molécules étrangères à l'organisme.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Le Collège National des Enseignants de Gériatrie. Corpus de gériatrie Tome 1 *édition 2M2* 2000 Montmorency.

2. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. L'essentiel de la biologie cellulaire 3<sup>e</sup> *édition Lavoisier* 2012 Paris.

3. [http://georges.dolisi.free.fr/Transmission\\_vie/2\\_cycle\\_cellule.htm](http://georges.dolisi.free.fr/Transmission_vie/2_cycle_cellule.htm)

4. [www.google.fr/imgres?es\\_sm=93&biw=1600&bih=799&tbm=isch&tbnid=aZP8shheteA5nM:&imgrefurl=http://www.lifl.fr/~touzet/M1/coursCorinneAbbadieM1bioinfopartie6.pdf&docid=4LKc7j2CFZtVRM&imgurl=x-raw-image:///e0](http://www.google.fr/imgres?es_sm=93&biw=1600&bih=799&tbm=isch&tbnid=aZP8shheteA5nM:&imgrefurl=http://www.lifl.fr/~touzet/M1/coursCorinneAbbadieM1bioinfopartie6.pdf&docid=4LKc7j2CFZtVRM&imgurl=x-raw-image:///e0)

5. Stewart SA, Weinberg RA. Senescence: does it all happen at the ends? *Oncogene* 2002; 21: 627-30.

6. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp. Gerontol.* 1992; 27: 375-82.

7. Blackburn EH. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu. Rev. Biochem.* 1984; 53: 163-94.

8. LeBel C, Wellinger RJ. Structure terminale des chromosomes: le « capuchon télomérique ». *Med. Sci.* 2004; 20: 207-12.

9. Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. Long G tails at both ends of human chromosomes suggest a C strand degradation mechanism for telomere shortening. *Cell.* 1997; 88: 657-66.

10. Riou JF, Gomez D, Mergny JL, Guittat L, Paterski R, Chenais B, Morjani H, Trentesaux C. Régulation de la longueur des télomères: rendre le télomère accessible? *Bull. Cancer* 2005; 92: 13-22.

11. Souiden Y, Bouraoui A, Chaieb K, Mahdouani K. Télomères et télomérase comme cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer. *Bull. Cancer* 2010; 97:1087-104.

12. Smogorzewska A, de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 2004; 73: 177-208.

13. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.* 2005; 19: 2100-110.

14. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 2001; 106: 661-73.

15. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell.* 1987; 51: 887-98.

16. Olausson KA, Sabatier L, Besse B, Soria JC. Télomères et télomérase comme cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer. *Bull. Cancer* 2006; hors série: 71-82.

17. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345: 458-60.

18. Kahn A. Télomères, maladies et vieillissement. *Med.Sci.* 2005; 21: 451-52.

19. Ouellette MM, Savre-Train I. Les télomères et le vieillissement des cellules. *Med. Sci.* 2000; 16: 473-80.
20. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-15.
21. Williamson JR, Raghuraman MK, Cech TR. Monovalent cation-induced structure of telomeric DNA: the G-quartet model. *Cell.* 1989; 59: 871-80.
22. Sundquist WI, Klug A. Telomeric DNA dimerizes by formation of guanine tetrads between hairpin loops. *Nature* 1989; 342: 825-29.
23. Burge S, Parkinson GN, Hazel P, Todd AK, Neidle S. Quadruplex DNA: sequence, topology and structure. *Nucleic Aci. Res.* 2006; 34: 5402-15.
24. Wellinger RJ, Sen D. The DNA structures at the ends of eukaryotic chromosomes. *Eur. J. Cancer.* 1997; 33: 735-49.
25. Patel DJ. Structural biology: a molecular propeller. *Nature* 2002; 417: 807-08.
26. Riou JF, Gomez D, Lemarteleur T, Trentesaux C. G-quadruplex DNA: myth or reality? *Bull. Cancer* 2003; 90: 305-13.
27. Duquette ML, Handa P, Vincent JA, Taylor AF, Maizels N. Intracellular transcription of G-rich DNAs induces formation of G-loops, novel structures containing G4 DNA. *Genes Dev.* 2004; 18: 1618-29.
28. Schaffitzel C, Berger I, Postberg J, Hanes J, Lipps HJ, Plückthun A. In vitro generated antibodies specific for telomeric guanine-quadruplex DNA react with *Stylonychia lemnae* macronuclei. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 8572-77.
29. Paeschke K, Simonsson T, Postberg J, Rhodes D, Lipps HJ. Telomere end-binding proteins control the formation of G-quadruplex DNA structures in vivo. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2005; 12: 847-54.
30. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, de Lange T. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell.* 1999; 97: 503-14.
31. Stansel RM, de Lange T, Griffith JD. T-loop assembly in vitro involves binding of TRF2 near the 3' telomeric overhang. *Embo. J.* 2001; 20: 5532-40.
32. Gire V. La sénescence Une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques? *Med. Sci.* 2005; 21: 491-97.
33. Amiard S, Doudeau M, Pinte S, Poulet A, Lenain C, Faivre-Moskalenko C, Angelov D, Hug N, Vindigni A, Bouvet P, Paoletti J, Gilson E, Giraud-Panis MJ. A topological mechanism for TRF2-enhanced strand invasion. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2007; 14: 147-54.
34. Ohki R, Ishikawa F. Telomere-bound TRF1 and TRF2 stall the replication fork at telomeric repeats. *Nucleic Aci. Res.* 2004; 32: 1627-37.
35. Stansel RM, Subramanian D, Griffith JD. p53 binds telomeric single strand overhangs and t-loop junctions in vitro. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 11625-28.
36. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1961; 25: 585-621.

37. Hayflick L. Mortality and immortality at the cellular level: a review. *Biochemistry* 1997; 62:1180-90.
38. Olovnikov AM. Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*. 1971; 201:1496-99.
39. Itahana K, Campisi J, Dimri GP. Mechanisms of cellular senescence in human and mouse cells. *Biogerontology* 2004; 5:1496-99.
40. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, O Pereira-Smith O. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92: 9363-67.
41. Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, Torres C, Tresini M. Replicative senescence: a critical review. *Mech. Ageing Dev.* 2004; 125: 827-48.
42. Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2005; 37: 961-76.
43. McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH. Telomeres and their control. *Annu. Rev. Genet.* 2000; 34: 331-58.
44. Herbig U, Jobling WA, Chen BPC, Chen DJ, Sedivy JM. Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and P21CIP1, but not p16INK4a. *Mol. Cell.* 2004; 14: 501-13.
45. Shay JW, Wright WE. Quantitation of the frequency of immortalization of normal human diploid fibroblasts by SV40 large T-antigen. *Exp. Cell. Res.* 1989; 184: 109-18.
46. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, Bacchetti S. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *Embo. J.* 1992; 11: 1921-29.
47. Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. *Med. Sci.* 2006; 22: 266-72.
48. Favier A. Le stress oxydant- Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique* 2003; 108-115.
49. Pietri S. Radicaux libres et vieillissement. *Dossier SagaScience CNRS*. [http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/loupe\\_radicaux.html#6a](http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/loupe_radicaux.html#6a)
50. Carriere A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona MC, Penicaud L, Casteilla L. Les espèces actives de l'oxygène: le ying et le yang de la mitochondrie. *Med. Sci.* 2006; 22: 47-53.
51. Lambert AJ, Brand MD. Research on mitochondria and aging. *Aging Cell.* 2007; 6: 417-20.
52. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11: 298-300.
53. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med. Sci.* 2011; 27: 405-12.
54. Thorin-Trescases N, Voghel G, Farhat N, Drouin A, Gendron ME, Thorin E. Âge et stress Oxydant : Vers un déséquilibre irréversible de l'homéostasie endothéliale. *Med. Sci.* 2010; 26: 875-80.
55. Robert L, Robert AM. The maillard reaction : physiopathological role and pharmacological approach. *J. Soc. Biol* 2007; 201: 167-74.

56. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 21597–602.
57. Sell DR, Lapolla A, Odetti P, Fogarty J, Monnier VM. Pentosidine formation in skin correlates with severity of complications in individuals with long-standing IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1286-92.
58. Neepser M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. **Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins.** *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 14998-5004.
59. Oak J, Nakagawa K, Miyazawa T. **Synthetically** prepared Aamadori-glycated phosphatidylethanolamine can trigger lipid peroxidation via free radical reactions. *FEBS Lett.* 2000; 481: 26-30.
60. Soulis T, Thallas V, Youssef S, Gilbert RE, McWilliam BG, Murray-McIntosh RP, Cooper ME. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia* 1997; 40: 619-28.
61. Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH, Miyata S, Grandhee S, Odetti P, Ibrahim SA. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging, and uremia. *Diabetes* 1992; 41 Suppl 2: 36-41.
62. Avery NC, Bailey AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol. Biol. (Paris)* 2006; 54: 387-95.
63. Uhring M, Poterzman A. ADN hélicases et maladies associées. *Med. Sci.* 2006; 22: 1087-94.
64. Hickson ID. RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 169-78.
65. Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003; 85: 1101-11.
66. Tuteja N, Tuteja R. Prokaryotic and eukaryotic DNA helicases. Essential molecular motor proteins for cellular machinery. *Eur. J. Biochem.* 2004; 271: 1835-48.
67. Caruthers JM, McKay DB. Helicase structure and mechanism. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2002; 12: 123-33.
68. Von Hippel PH, Delagoutte E. Macromolecular complexes that unwind nucleic acids. *Bioessays* 2003; 25: 1168-77.
69. Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, Matthews S, Nakura J, Miki T, Ouais S, Martin GM, Mulligan J, Schellenberg GD. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258-62.
70. Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA, Lindor NM, Furuichi Y. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund- Thomson syndrome. *Nat. Genet.* 1999; 22: 82-84.
71. Mohaghegh P, Hickson ID. DNA helicase deficiencies associated with cancer predisposition and premature ageing disorders. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 741-46.
72. Bernstein DA, Keck JL. Conferring substrate specificity to DNA helicases: role of the RecQ HRDC domain. *Structure* 2005; 13: 1173-82.
73. Bernstein DA, Zittel MC, Keck JL. High-resolution structure of the *E. coli* RecQ helicase catalytic core. *Embo. J.* 2003; 22: 4910-21.
74. Courcelle J, Donaldson JR, Chow KH, Courcelle CT. DNA damage-induced replication fork regression and processing in *Escherichia coli*. *Science* 2003; 299: 1064-67.

75. Laursen LV, Bjergbaek L, Murray JM, Andersen AH. RecQ helicases and topoisomerase III in cancer and aging. *Biogerontology* 2003; 4: 275-87.
76. Opresko PL, Cheng WH, Bohr VA. Junction of RecQ helicase biochemistry and human disease. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 18099-102.
77. Li JL, Harrison RJ, Reszka AP, Brosh RM Jr, Bohr VA, Neidle S, Hickson ID. Inhibition of the Bloom's and Werner's syndrome helicases by G-quadruplex interacting ligands. *Biochemistry* 2001; 40: 15194-202.
78. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome: A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine* 1966; 45: 177-221.
79. Goto M. Werner's syndrome: From clinics to genetics. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 18: 760-6.
80. Shen JC, Loeb LA. Unwinding the molecular basis of the Werner syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 2001; 122: 921-44.
81. Moser MJ, Oshima J, Monnat RJ Jr. WRN mutations in Werner syndrome. *Hum. Mutat.* 1999; 13: 271-79.
82. Goto M, Yamabe Y, Shiratori M, Okada M, Kawabe T, Matsumoto T, Sugimoto M, Furuichi Y. Immunological diagnosis of Werner syndrome by down-regulated and truncated gene products. *Hum. Genet.* 1999; 105: 301-07.
83. Moser MJ, Kamath-Loeb AS, Jacob JE, Bennett SE, Oshima J, Monnat RJ Jr. WRN helicase expression in Werner syndrome cell lines. *Nucleic Acids Res.* 2000; 28: 648-54.
84. Van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell.* 1998; 92: 401-13.
85. Kim MM, Rivera MA, Botchkina IL, Shalaby R, Thor AD, Blackburn EH. A low threshold level of expression of mutant-template telomerase RNA inhibits human tumor cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 7982-87.
86. Bailey SM, Cornforth MN, Kurimasa A, Chen DJ, Goodwin EH. Strand-specific postreplicative processing of mammalian telomeres. *Science* 2001; 293: 2462-65.
87. Southern EM. Gel electrophoresis of restriction fragments. *Methods Enzymol.* 1979; 68: 152-76.
88. Van Brabant AJ, Stan R, Ellis NA. DNA helicases, genomic instability, and human genetic disease. *Annu. Rev. Genet.* 2000; 1: 409-59.
89. Karp G. Biologie cellulaire et moléculaire 3<sup>ème</sup> édition De Boeck 2010 Bruxelles.
90. Le Noyau. [http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/snv-biologie\\_cellulaire-le\\_noyau.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/snv-biologie_cellulaire-le_noyau.pdf)
91. Guillet-Deniau I. Le Transport Nucléo-cytoplasmique. [http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs\\_sdvbmc/Licence/biocel/IGuillet/Cours1.pdf](http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs_sdvbmc/Licence/biocel/IGuillet/Cours1.pdf)

92. Viville S. Le noyau cellulaire et les chromosomes. [http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/PAES1UE2/document/Cours\\_du\\_Pr.\\_Viville/Noyau\\_SV.pdf?cidReq=PAES1UE2](http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/PAES1UE2/document/Cours_du_Pr._Viville/Noyau_SV.pdf?cidReq=PAES1UE2)
93. Navarro CL, Poitelon Y, Lévy N. Lamin A et syndromes progéroïdes Une farnésylation persistante aux conséquences dramatiques. *Med. Sci.* 2008; 24: 833-40.
94. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 16321-26.
95. Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, Kozlov S, Sullivan T, Kamm RD, Stewart CL, Lee RT. Lamin A/C deficiency cause defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 370-78.
96. Neveling K, Bechtold A, Hoehn H. Genetic instability syndromes with progeroid features. *Z. Gerontol Geriatr* 2007, 40: 339-48.
97. Simone Gilgenkrantz. Lamin A/C: une affaire de cœur, de muscle et de graisse. *Med. Sci.* 2000; 16: 569-70.
98. Broers JL, Ramaekers FC, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol. Rev.* 2006; 86: 967-1008.
99. Worman HJ, Bonne G. « Laminopathies: » a wide spectrum of human diseases. *Exp. Cell. Res.* 2007; 313: 2121-33.
100. The UMD-LMNA mutations database. <http://www.umd.be/LMNA/>
101. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Lévy N, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, Lyonnet S, Stewart CL, Munnich A, Merrer ML. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford Progeria. *Science* 2003; 300: 2055.
102. Lloyd DJ, Trembath RC, Shackleton S. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 117: 769-77.
103. Markiewicz E, Dechat T, Foisner R, Quinlan RA, Hutchison CJ. Lamin A/C binding protein LAP2alpha is required for nuclear anchorage of retinoblastoma protein. *Mol. Biol Cell.* 2002; 1312: 4401-13.
104. Lattanzi G, Marmioli S, Facchini A, Maraldi NM. Nuclear damages and oxidative stress: new perspectives for laminopathies. *Eur. J. Histochem.* 2012; 56: 284-88.
105. Capell BC, Collins FS. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat. Rev. Gen.* 2006; 7: 940-52.
106. Agarwal US, Sitaraman S, Mehta S, Panse G. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010; 76: 591.
107. Sarkar PK, Shinton RA. Hutchinson-Guilford Progeria syndrome. *Postgrad Med. J.* 2001; 77: 312-17.
108. Pardo RAV, Castillo ST. Progeria. *Rev. Chil. Pediatr.* 2002; 73: 5-8.
109. Kim HK, Lee JY, Bae EU, Oh PS, Park WI, Lee DS, Kim JI, Lee HJ. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome with G608G LMNA Mutation. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26: 1642-45.
110. Levy N. Une lueur d'espoir. *Inserm-Actualités* 2008 ; 210: 25-29.

111. Faivre L, Cormier-Daire V. Progeria. *Orphanet encyclopedia*. 2005 <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-progeria05.pdf>
112. D'Apice MR, Tenconi R, Mammi I, van den Ende J, Novelli G. Paternal origin of LMNA mutations in Hutchinson-Gilford progeria. *Clin. Genet*. 2004; 65: 52-54.
113. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, Erdos MR, Robbins CM, Moses TY, Berglund P, Dutra A, Pak E, Durkin S, Csoka AB, Boehnke M, Glover TW, Collins FS. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003; 423: 293-98.
114. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, Gruenbaum Y, Khuon S, Mendez M, Varga R, Collins FS. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 8963-68.
115. Kieran MW, Gordon L, Kleinman M. New Approaches to Progeria. *Pediatrics* 2007; 120; 834-41.
116. Blondel S, Navarro C, Levy N, Peschanski M, Nissan X. miR-9: la sentinelle des neurones dans la progéria. *Med. Sci*. 2012; 28: 663-66.
117. Scaffidi P, Misteli T. Lamin-A-Dependant Nuclear Defects in Uhuman Aging. *Science* 2006; 312: 1059-63.
118. Spann TP, Goldman AE, Wang C, Huang S, Goldman RD. Alteration of nuclear lamin organization inhibits RNA polymerase II-dependent transcription. *J. Cell Biol*. 2002; 156: 603-08.
119. Kennedy BK, Barbie DA, Classo M, Dyson N, Harlow E. Nuclear organization of DNA replication in primary mammalian cells. *Genes Dev*. 2000; 14: 2855-68.
120. Liu B, Wang J, Chan KM, Tjia WM, Deng W, Guan X, Huang JD, Li KM, Chau PY, Chen DJ, Pei D, Pendas AM, Cadiñanos J, López-Otín C, Tse HF, Hutchison C, Chen J, Cao Y, Cheah KS, Tryggvason K, Zhou Z Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nat Med*. 2005; 11: 780-85.
121. Kang J, Ferguson D, Song H, Bassing C, Eckersdorff M, Alt FW, Xu Y. Functional Interaction of H2AX, NBS1, and p53 in ATM-Dependent DNA Damage Responses and Tumor Suppression. *Mol. Cell Biol*. 2005 January; 25: 661-70.
122. Varela I, Cadiñanos J, Pendás AM, Gutiérrez-Fernández A, Folgueras AR, Sánchez LM, Zhou Z, Rodríguez FJ, Stewart CL, Vega JA, Tryggvason K, Freije JM, López-Otín C. Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature* 2005; 437: 564-68.
123. Rivera-Torres J. Identification of mitochondrial dysfunction in Hutchinson-Gilford progeria syndrome through use of stable isotope labeling with amino acids in cell culture. *J. Proteomics*. 2013; 91: 466-77.
124. Benson EK, Lee SW, Aaronson SA. Role of progerin-induced telomere dysfunction in HGPS premature cellular senescence. *J. Cell. Sci*. 2010; 123: 2605-12.
125. Cao K, Blair CD, Faddah DA, Kieckhaefer JE, Olive M, Erdos MR, Nabel EG, Collins FS. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J. Clin. Invest*. 2011; 121: 2833-44.

126. Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat. Med.* 2005; 11: 440-45.
127. Csoka AB, English SB, Simkevich CP, Ginzinger DG, Butte AJ, Schatten GP, Rothman FG, Sedivy JM. Genome-scale expression profiling of Hutchinson-Gilford progeria syndrome reveals widespread transcriptional misregulation leading to mesodermal/mesenchymal defects and accelerated atherosclerosis. *Aging Cell.* 2004; 3: 235-43.
128. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, Erdos MR, Blair C, Funke B, Smoot L, Gerhard-Herman M, Machan JT, Kutys R, Virmani R, Collins FS, Wight TN, Nabel EG, Gordon LB. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford Progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 2301-09.
129. Vigouroux C, Donadille B, Magre J, Bereziat V, Lascols O, Capeau J. Des lipodystrophies aux syndromes de vieillissement accéléré : les laminopathies. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004; 16: 419-28.
130. Rastogi R, Mohan C. Progeria syndrome: A case report. *Indian J. Orthop.* 2008; 42: 97-99.
131. Brown WT. Progeria: A human disease model of accelerated aging. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55:1222S-4S.
132. Espandar R, Eragh AS, Mardookhpour S. Simultaneous Shoulder and Hip Dislocation in a 12-Year-Old Girl with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Acta Medic. Iranica* 2012; 50: 439-43.
133. Coutinho HD, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF, da Nóbrega RB. Molecular ageing in progeroid syndromes : Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model. *Immun. Ageing* 2009; 6: 4.
134. Zebrower M, Kieras FJ, Brown WT. Urinary hyaluronic acid elevation in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 1986; 35: 39-46.
135. Tokunaga M, Wakamatsu E, Sato K, Satake S, Aoyama K, Saito K, Sugawara M, Yosizawa Z. Hyaluronuria in a case of progeria (Hutchinson-Gilford syndrome). *J. Am. Geriatr. Soc.* 1978; 26: 296-302.
136. Feinberg R, Beebe D. Hyaluronate in vasculogenesis. *Science* 1983; 220: 1177-79.
137. West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 1985; 228: 1324-26.
138. Gordon LB, Harten IA, Patti ME, Lichtenstein AH. Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *J. Pediatr.* 2005; 146:336-41.
139. DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr.* 1972; 80: 697-724.
140. Gilford H. On a condition of mixed premature and immature development. *Med. Chir. Trans.* 1897; 80: 17-46.25.
141. Thomson J, Forfar JO. Progeria ( Hutchinson-Gilford syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch. Dis. Child.* 1950; 25: 224-34.
142. Ackerman J, Gilbert-Barness E. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: A pathologic study. *Pediatr. Pathol. Molec. Med.* 2002; 21: 1-13.

143. Talbot NB, Butler AM, Pratt EL, MacLachlan EA, Tannheimer J. Progeria. Clinical, metabolic and pathologic studies on a patient. *Am. J. Dis. Child.* 1945;69: 267-79.
144. Reichel W, Garcia-Bunuel R. Pathologic findings in Progeria: Myocardial fibrosis and lipofuscin pigment. *Am. J. Clin. Pathol.* 1970; 53: 243-53.
145. Hennekam RC, Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: Review of the Phenotype. *Am. J. Med. Gen. Part A* 2006; 140: 2603-24.
146. Mazereeuw-Hautier J, Wilson LC, Mohammed S, Smallwood D, Shackleton S, Atherton DJ, Harper JL. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature. *British J. Derm.* 2007; 156: 1308-14.
147. Melissa A, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith AC, Perry MB, Brewer CC, Zalewski C, Kim HJ, Solomon B, Brooks BP, Gerber LH, Turner ML, Domingo DL, Hart TC, Graf J, Reynolds JC, Gropman A, Yanovski JA, Gerhard-Herman M, Collins FS, Nabel EG, Cannon RO 3rd, Gahl WA, Introne WJ. Phenotype and Course of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 592-604.
148. de Paula Rodrigues GH, das Eiras Tâmega I, Duque G, Spinola Dias Neto V. Severe bone changes in a case of Hutchinson-Gilford syndrome. *Ann. Genet.* 2002; 45: 151-55.
149. Fernandez-Palazzi F, McLaren AT, Slowie DF. Report on a case of Hutchinson-Gilford progeria, with special reference to orthopedic problems. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1992; 2: 378-82.
150. Parties d'un os long. *Dictionnaire visuel.* <http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/etre-humain/anatomie/squelette/parties-un-os-long.php>
151. Gordon LB, McCarten KM, Giobbie-Hurder A, Machan JT, Campbell SE, Berns SD, Kieran MW. Disease Progression in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Impact on Growth and Development. *Pediatrics* 2007; 120: 824-33.
152. Ramirez CL, Cadinanos J, Varela I, Freije JM, Lopez-Otin C. Human progeroid syndromes, aging and cancer: new genetic and epigenetic insights into old questions. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2007; 64:155-70 .
153. Chandravanshi SL, Rawat AK, Dwivedi PC, Choudhary P. Ocular manifestations in the Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59: 509–12.
154. Capell BC, Collins FS, Nabel EG, Mechanisms of Cardiovascular Disease in Accelerated Aging Syndromes. *Circ. Res.* 2007; 101: 13-26.
155. Sweeney KJ, Weiss AS. Hyaluronic acid in progeria and the aged phenotype. *Gerontology* 1992; 38: 139-52.
156. Makous N, Freidman S, Yakovac W, Maris EP. Cardiovascular manifestation in progeria. Report of clinical and pathologic findings in a patient with severe arteriosclerotic heart disease and aortic stenosis. *Am. Heart. J.* 1962; 64: 334-46.
157. Fleischmajer R, Nedwich A. Progeria (Hutchinson–Gilford). *Arch. Dermatol.* 1973; 107: 253-58.
158. Feingold M, Kidd R. Progeria and scleroderma in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 1971; 122: 61-62.
159. Erdem N, Gunes AT, Avci O, Osma E. A case if Hutchinson–Gilford progeria syndrome mimicking scleredema in early infancy. *Dermatology* 1994; 188: 318-21.
160. Strunz F. Ein Fall von Progeria, beginnend mit ausgedehnter Sklerodermie. *Zeitschr für Kinderheilkd* 1929; 47: 401-16.

161. Ishii T. Progeria: Autopsy report of one case, with a review of pathologic findings reported in the literature. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1976; 24: 193-202.
162. Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, Schultz PU. Mitotic misregulation and human aging. *Science* 2000; 287: 2486-92.
163. Exchaquet L. Un cas de Progeria. *Rev. Fr. Pediatr.* 1935; 11: 467-81.
164. Schippers JC. Een geval van progeria. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 1916; 2: 2274-80.
165. Labeille B, Dupuy P, Frey-Follezou I, Larregue M, Maquart FX, Borel JP, Gallet M, Risbourg B, Denoueux JP. Progeria de Hutchinson–Gilford néonatale avec atteinte cutanée sclerodermiforme. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1987; 114: 233-42.
166. Gillar PJ, Kaye CI, McCourt JW. Progressive early dermatologic changes in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Pediatr. Dermatol.* 1991; 8: 199-206.
167. Batstone MD, MacLeod AWG. Oral and maxillofacial surgical considerations for a case of Hutchinson–Gilford Progeria. *Int. J. Pediatr. Dent.* 2002; 12: 429-32.
168. Nguyen NH, Mayhew JF. Anaesthesia for a child with progeria. *Paediatr Anaesth.* 2001; 11: 370-71.
169. Gamble JG. Hip disease in Hutchinson–Gilford Progeria syndrome. *J. Pediatr. Orthop.* 1984; 4: 585-89.
170. MacNamara BGP, Farn KT, Mitra AK, Lloyd JK, Fosbrooke AS. Progeria. Case report with long-term studies of serum lipids. *Arch. Dis. Child.* 1970; 45: 553-59.
171. Harten IA, Zahr RS, Lemire JM, Machan JT, Moses MA, Doiron RJ, Curatolo AS, Rothman FG, Wight TN, Toole BP, Gordon LB. Age-Dependent Loss of MMP-3 in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2011; 66: 1201-07.
172. Qi YC, Xie XH. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and its Relevance to Cardiovascular Diseases and Normal Aging. *Biomed. Environ. Sci.* 2013; 26: 382-89.
173. Nair K, Ramachandran P, Krishnamoorthy KM, Dora S, Achuthan TJ. Hutchinson-Gilford progeria syndrome with severe calcific aortic valve stenosis and calcific mitral valve. *J. Heart Valve Dis.* 2004; 13: 866-69.
174. Reichel W, Garcia-Bunuel R. Pathologic findings in Progeria: Myocardial fibrosis and lipofuscin pigment. *Am. J. Clin. Pathol.* 1970; 53: 243-53.
175. Sivaraman J, Mohan Thappa D, D'Souza M, et al. Progeria (Hutchinson-Gilford): A case report. *J. Dermatol* 1999; 26: 324-28.
176. Zhang J, Lian Q, Zhu G, Zhou F, Sui L, Tan C, Mutalif RA, Navasankari R, Zhang Y, Tse HF, Stewart CL, Colman A. A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8: 31-45.
177. Michel JB, Thauinat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 1259-68.

178. Shalev SA, De Sandre-Giovannoli A, Shani AA, Levy N. An association of Hutchinson-Gilford progeria and malignancy. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2007; 143A: 1821-26.
179. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103: 934-40.
180. Krzesinski JM, Cohen EP. Le phosphore est-il un facteur de risque cardiovasculaire? <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/103.pdf>
181. Baker PB, Baba N, Boesel CP. Cardiovascular abnormalities in progeria. Case report and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1981; 105: 384-86.
182. Stehbens WE, Wakefield SJ, Gilbert-Barness E, Olson RE, Ackerman J. Histological and ultrastructural features of atherosclerosis in Progeria. *Cardiovasc. Pathol.* 1999; 8: 29-39.
183. Shiraishi I, Hayashi S, Hirai E, Onouchi Z, Hamaoka K. Fatal pulmonary hypertension associated with an atypical case of Hutchinson-Gilford progeria. *Pediatr. Cardiol.* 2001; 22: 530-33.
184. Hansda U, Agarwal J, Patra C, Ganjoo P. Extradural hematoma surgery in a child with Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Perioperative concerns. *J. Pediatr. Neurosci.* 2013; 8: 165-67.
185. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
186. Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, Kieran MW, Kleinman ME, Miller DT, Schwartzman A, Giobbie-Hurder A, Neuberg D, Gordon LB. Mechanisms of Premature Vascular Aging in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Hypertension* 2012; 59: 92-97.
187. Dyck JD, David TE, Burke B, Webb GD, Henderson MA, Fowler RS. Management of coronary artery disease in Hutchinson-Gilford syndrome. *J. Pediatr.* 1987; 111: 407-10.
188. Gupte S. Progeria with Marcus-Gunn phenomenon. *Indian Pediatr.* 1983; 20: 694-95.
189. Atkins L. Progeria: Report of a case with post-mortem findings. *N. Engl. J. Med.* 1954; 250: 1065-69.
190. Iordănescu C, Denislam D, Avram E, Chiru A, Busuioc M, Cioablă D. Ocular manifestations in progeria. *Oftalmologia* 1995; 39: 56-57.
191. Nelson M. Progeria: Audiologic aspects. Final Report of a Case. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1965; 74: 376-85.
192. Hall JW, Denny JC. Audiologic and Otolaryngologic Findings in Progeria: Case Report. *J. Am. Acad. Audiol.* 1993; 4: 116-21.
193. Clayton AE, Mikulec AA, Mikulec KH, Merchant SN, McKenna MJ. Association between osteoporosis and otosclerosis in women. *J. Laryngol. Otol.* 2004; 118: 617-21.
194. Hartmann C, Corre-menguy F, Boualem A, Jovanovic M, Lelandais-Brière C. Les microARN: une nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique. *Med. Sci.* 2004; 20: 894-98.

195. Nissan X, Blondel S, Navarro C, Maury Y, Denis C, Girard M, Martinat C, De Sandre-Giovannoli A, Levy N, Peschanski M. Unique preservation of neural cells in Hutchinson-Gilford progeria syndrome is due to the expression of the neural-specific miR-9 microRNA. *Cell Rep.* 2012; 2: 1-9.
196. Delaloy, C, Liu L, Lee JA, Su H, Shen F, Yang GY, Young WL, Ivey KN, Gao FB. MicroRNA-9 coordinates proliferation and migration of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Cell Stem Cell.* 2010; 6: 323-35.
197. Coolen M, Katz S, Bally-Cuif L. miR-9: a versatile regulator of neurogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* 2013; 7: 220.
198. Jung HJ, Coffinier C, Choe Y, Beigneux AP, Davies BS, Yang SH, Barnes RH 2nd, Hong J, Sun T, Pleasure SJ, Young SG, Fong LG. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109:E423-31.
199. Prochiantz A. Mitochondries, stress oxydatif, radicaux libres. *Cours du Collège de France-Chaire des Processus morphogénétiques.* 2013-14 ; 1-10.
200. Leucht, C, Stigloher, C, Wizenmann A, Klafke R, Folchert A, Bally-Cuif L. MicroRNA-9 directs late organizer activity of the midbrain-hindbrain boundary. *Nat. Neurosci.* 2008; 11: 641-48.
201. Ambasudhan R, Talantova M, Coleman R, Yuan X, Zhu S, Lipton SA, Ding, S. Direct reprogramming of adult human fibroblasts to functional neurons under defined conditions. *Cell Stem Cell.* 2011; 9: 113-18.
202. Osorio FG, Navarro CL, Cadiñanos J, López-Mejía IC, Quirós PM, Bartoli C, Rivera J, Tazi J, Guzmán G, Varela I, Depetris D, de Carlos F, Cobo J, Andrés V, De Sandre-Giovannoli A, Freije JM, Lévy N, López-Otín C. Splicing directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 106ra107.
203. The Progeria Research Foundation. The Progeria Handbook: A Guide for Families and Health Care Providers of Children with Progeria. *édition Progeria Research Foundation* 2010 Peabody. [www.progeriaresearch.org](http://www.progeriaresearch.org)
204. Chardin P. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *Med. Sci.* 1994; 10: 657-64.
205. Kohl NE, Wilson FR, Mosser SD, Giuliani E, DeSolms SJ, Conner MW, Anthony NJ, Holtz WJ, Gomez RP, Lee TJ. Protein farnesyltransferase inhibitors block the growth of ras-dependent tumors in nude mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 9141-45.
206. Yang SH, Bergo MO, Toth JI, Qiao X, Hu Y, Sandoval S, Meta M, Bendale P, Gelb MH, Young SG, Fong LG. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear blebbing in mouse fibroblasts with a targeted Hutchinson–Gilford progeria syndrome mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 102: 10291-96.
207. Toth JI, Yang SH, Qiao X, Beigneux AP, Gelb MH, Moulson CL, Miner JH, Young SG, Fong LG. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear shape in fibroblasts from humans with progeroid syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 12873-78.
208. Capell BC, Erdos MR, Madigan JP, Fiordalis JJ, Varga R, Conneely KN, Gordon LB, Der CJ, Cox AD, Collins FS. Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 12879-84.
209. Glynn MW, Glover TW. Incomplete processing of mutant lamin A in Hutchinson–Gilford progeria leads to nuclear abnormalities, which are reversed by farnesyltransferase inhibition. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 20 : 2959-69.

210. Yang SH, Meta M, Qiao X, Frost D, Bauch J, Coffinier C, Majumdar S, Bergo MO, Young SG, Fong LG. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2115-21.
211. Fong LG, Frost D, Meta M, Qiao X, Yang SH, Coffinier C, Young SG. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. *Science.* 2006; 311: 1621-23.
212. Yang SH, Qiao X, Fong LG, Young SG. Treatment with a farnesyltransferase inhibitor improves survival in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1781: 36-39.
213. Yang SH, Chang SY, Andres DA, Spielmann HP, Young SG, Fong LG. Assessing the efficacy of protein farnesyltransferase inhibitors in mouse models of progeria. *J. Lipid Res.* 2010; 51: 400-05.
214. Young SG, Yang SH, Davies BSJ, Jung HJ, Fong LG. Targeting Protein Prenylation in Progeria. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 171ps3.
215. Capell BC, Olive M, Erdos MR, Cao K, Faddah DA, Tavarez UL, Conneely KN, Qu X, San H, Ganesh SK, Chen X, Avallone H, Kolodgie FD, Virmani R, Nabel EG, Collins FS. A farnesyltransferase inhibitor prevents both the onset and late progression of cardiovascular disease in a progeria mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008 ; 105 :15902–07.
216. Ferguson D, Rodriguez LE, Palma JP, Refici M, Jarvis K, O'Connor J, Sullivan GM, Frost D, Marsh K, Bauch J, Zhang H, Lin NH, Rosenberg S, Sham HL, Joseph IB. Antitumor activity of orally bioavailable farnesyltransferase inhibitor, ABT-100, is mediated by antiproliferative, proapoptotic, and antiangiogenic effects in xenograft models. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 3045-54.
217. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, Neuberger DS, Giobbie-Hurder A, Gerhard-Herman M, Smoot LB, Gordon CM, Cleveland R, Snyder BD, Fligor B, Bishop WH, Statkevich P, Regen A, Sonis A, Riley S, Ploski C, Correia A, Quinn N, Ullrich NJ, Nazarian A, Liang MG, Huh SY, Schwartzman A, Kieran MW. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109: 16666-71.
218. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, Navarro CL, Suárez MF, Cau P, Cadiñanos J, Osorio FG, Foray N, Cobo J, de Carlos F, Lévy N, Freije JMP, López-Otín C. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat. Med.* 2008; 14: 767-72.
219. Harrison DE, Forte R, de Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Erby JW, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392-95.
220. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD, Mazzulli JR, Erdos MR, Krainc D, Collins FS. Rapamycin Reverses Cellular Phenotypes and Enhances Mutant Protein Clearance in Hutchinson-Gilford Progeria Cells. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 89ra58.
221. Gilgenkrantz S. Vers une thérapie génique de la progéria. *Med. Sci.* 2012; brèves.
222. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino Sr. RB, Campbell SE, Brazier J, Brown WT, Kleinman ME, Kieran MW. Impact of Farnesylation Inhibitors on Survival in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation* 2014.

## RESUME

Le vieillissement physiologique normal, tel que nous le connaissons tous, est régi par un ensemble de mécanismes complexes. Chaque mécanisme fait l'objet d'une théorie dont le but est de montrer comment les facteurs lui étant associés influencent l'intégrité des cellules. Ainsi trois processus moléculaire et cellulaire ont particulièrement été étudiés, il s'agit du raccourcissement des télomères, de la production de radicaux libres et de la glycation non enzymatique des protéines. Tous aboutissent à la sénescence de nos cellules, origine même du vieillissement de notre organisme. Dans certains cas celui-ci peut être activé et engendrer une maturation dite prématurée de certaines fonctions de notre corps ; ce sont les syndromes progéroïdes (SP).

Il en existe plusieurs types classés selon l'origine de la mutation. Parmi ces différentes catégories, il existe une classe de syndromes, les laminopathies, dont l'étiologie de la mutation touche un gène codant pour la lamine A/C, c'est le gène LMNA. Le syndrome le plus représentatif de cette famille reste le syndrome de Hutchinson-Gilford progéria (HGPS) ou progéria à proprement dite. La découverte récente du gène responsable de cette pathologie ainsi que l'isolement de la protéine anormale produite, la progérine, a permis d'en comprendre les modifications cellulaire et nucléaire.

L'accumulation nucléaire de la progérine entraîne un certains nombres de variations physiologiques et physiques caractéristiques du HGPS. Au cours de la maladie les enfants développent un aspect comparable à ceux de vieillards. Certains systèmes biologiques touchés par la maladie vieillissent de façon prématurée (exemple systèmes osseux, cutané, cardiovasculaire..). Malgré leur forte ressemblance aux personnes âgées ils n'en possèdent cependant pas tous les traits distinctifs. En effet, fait exceptionnel, un mécanisme permet aux patients de conserver des capacités intellectuelles comparables à celles des enfants de leur âge. Maladie extrêmement rare, elle ne bénéficie pas encore de traitement curatif. La mise en place d'une thérapeutique symptomatique est possible et vise à limiter certaines conséquences de l'accumulation de la progérine. Les parents d'enfants HGPS se voient aidés par un ensemble de spécialistes dans le but d'améliorer les conditions de vie. En parallèle de nombreux essais cliniques sont réalisés. Ils utilisent des molécules déjà existantes en allopathie en ciblant la production, le maintien et l'élimination de la progérine.

## MOTS CLES

Vieillessement, syndrome progéroïde, progéria, syndrome de Hutchinson-Gilford, lamine A, progérine, farnésylation, arthérosclérose, lipodystrophie, essais cliniques.