

La progeria : un modèle pour l'étude du vieillissement ?

La progeria ou syndrome de Hutchinson-Gilford est une maladie rare, sporadique, autosomique dominante qui conduit à un vieillissement prématuré et en général à la mort vers l'âge de 13 ans, par infarctus ou embolie. La cause génétique est la modification de la glycine GGC en glycine GGT dans le codon 608 du gène de la lamine A (LMNA). La lamine ainsi produite est anormale (progérine). Elle provoque des lésions dans la membrane nucléaire et altère le processus de transcription. Actuellement, un peu plus d'une trentaine de cas de progeria sont identifiés dans le monde.

Une étude clinique a été pratiquée sur 15 cas de progeria afin de dégager les traits caractéristiques de la maladie tant en vue d'aider les patients que d'identifier les symptômes qui peuvent éclairer la compréhension du processus du vieillissement normal. Chez ces enfants, le diagnostic de la maladie avait été établi entre 3 mois et demi et 4 ans, essentiellement sur la base du retard de développement, des troubles cutanés, de la présence d'une alopecie et de veines proéminentes au niveau du scalp, d'une cyanose péri-buccale, d'un sommeil les yeux ouverts, et d'une mobilité articulaire réduite. Les examens réalisés dans le cadre de cette étude montrent que les manifestations de la maladie sont multiples et touchent de nombreuses fonctions et organes.

Concernant la croissance : entre 2 et 10 ans, la prise de poids est de 0,65 kg par an (contre environ 1,80 kg/an chez les autres enfants) et l'administration d'hormone de croissance conduit à un gain de poids de 1,01 kg par an ; la croissance est de 3,58 cm par an (normalement 5,84 cm/an) et 3,98 cm par an sous hormone de croissance ; la maturité osseuse est retardée et une ostéoporose ou une ostéopénie est manifeste au niveau du rachis lombaire ; la masse adipeuse est réduite.

Concernant le système cardio-vasculaire : les pressions

systolique et diastolique sont plus élevées que la normale et le cœur peut présenter des anomalies (hypertrophie ventriculaire ou auriculaire, épaississement des valves aortiques).

Concernant le système musculo-squelettique : les degrés de mobilité sont réduits, la rotation du poignet est de 63 degrés (contre 150 normalement), celle de la cheville de 36 degrés (contre 70) et celle de la hanche de 60 degrés (contre 90) ; différentes malformations touchent les pieds (calcaneovalgus), les jambes (genu valgus), le rachis (cyphose) et d'autres parties du squelette (résorption claviculaire) ; le trajet moyen parcouru en 6 minutes est de 288,3 m alors qu'il est de 341,7 m chez les enfants normaux.

Concernant le système nerveux et les organes des sens : Les embolies cérébrales sont fréquentes ; l'angiographie révèle des sténoses sévères des artères cérébrales médianes, vertébrales et basilaires ; des troubles oculaires sont manifestes ainsi qu'une sécheresse de la cornée ; une perte d'audition apparaît pour les fréquences entre 250 et 500 Hz.

Concernant les dosages biologiques: de façon générale, le taux de plaquettes est augmenté et le temps de prothrombine est allongé ; de multiples anomalies sont observées chez les sujets quant aux triglycérides, au cholestérol, à l'IGF-1 et à la tolérance au glucose.

Sur la base de données expérimentales acquises sur un modèle de souris transgéniques (*Lmna*^{HG/+}), une thérapie possible pourrait être basée sur l'inhibition de l'activité de la farnesyl transférase, afin d'empêcher la liaison de la progérine à la membrane nucléaire. Cette approche thérapeutique est actuellement en phase d'essai clinique. D'autre part, comme les fibroblastes de sujets âgés normaux contiennent plus de progérine que ceux des sujets jeunes, la progeria pourrait servir de modèle pour l'analyse du processus du vieillissement normal.

Philippe van den Bosch de Aguilar,
Université Catholique de Louvain, Louvain la Neuve



Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith ACM, 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, Gahl WA, Inrone WJ. **Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome.** New Eng J Med. 2008;**358**:592-604.