

Vieillesse artérielle La contribution de l'érosion des télomères

Si l'âge chronologique est un déterminant majeur du vieillissement artériel, des facteurs génétiques et environnementaux peuvent néanmoins contribuer à l'accélérer. Le Pr Athanase Bénétos*, qui est très impliqué dans l'étude de la biologie du vieillissement, nous explique le rôle joué par les courtes séquences d'ADN appelées télomères et en quoi la régulation de ces éléments pourrait ouvrir de nouvelles voies dans la réduction du risque cardio-vasculaire.

LE QUOTIDIEN – Que sont les télomères et quelle est leur fonction ?

Pr ATHANASE BENETOS – Les télomères sont des séquences répétitives d'ADN qui protègent les terminaisons linéaires des chromosomes dans toutes les cellules. Ces séquences d'ADN n'interviennent pas dans la synthèse des protéines, mais jouent, en revanche, un rôle majeur dans la capacité de réplication des cellules et la stabilité des chromosomes.

En fait, on a compris à quoi servent les télomères en découvrant que, dans les cellules somatiques, ces éléments sont soumis à un phénomène d'usure graduelle. A chaque réplication cellulaire, les télomères subissent une attrition au niveau de leur extrémité distale, ce qui entraîne leur raccourcissement progressif : sur une longueur originelle de l'ordre de 10 000 bases, les télomères perdent ainsi, selon le type cellulaire et les conditions environnementales et génétiques, de 30 à 300 bases lors de chaque réplication. Or cette érosion graduelle des télomères retentit sur l'intégrité des chromosomes et la stabilité de la chromatine, d'où une altération du fonctionnement de la cellule. De plus, celle-ci n'étant plus protégée, elle entre en phase de sénescence et cesse de se répliquer.

Les cellules germinales possèdent toutefois une enzyme, la télomérase, qui a pour fonction de remplacer les bases ainsi perdues. Ces cellules ne vieillissent donc pas au fil du temps. Toutefois, cette enzyme est quasi inactive dans les cellules somatiques, de sorte que l'attrition télomérique n'est pas compensée, ce qui entraîne le vieillissement de ces cellules.

L'intégrité des télomères est donc indispensable pour que les cellules puissent continuer à fonctionner normalement. Cela explique le fait que Dolly, la brebis obtenue par clonage, soit née « vieille ». En effet, elle n'était pas issue de l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde, mais a été engendrée à partir de cellules somatiques prélevées chez une brebis adulte et au sein desquelles les télomères étaient donc déjà raccourcis. De fait, à sa naissance, Dolly avait l'âge biologique de sa mère. Ses cellules sont donc entrées en phase de sénescence beaucoup plus rapidement que si elle avait été conçue par le processus naturel de fécondation.

On peut donc dire que la longueur des télomères est tout à la fois un témoin du « vécu » de la cellule et un indicateur de son devenir.

Quels sont les facteurs susceptibles d'influer sur cette usure graduelle des télomères ?

Il découle de ce qui précède que la longueur des télomères est considérée, chez l'homme, comme un marqueur de l'âge biologique. Ce dernier est, bien sûr, en grande partie lié à l'âge chronologique, mais d'autres facteurs peuvent néanmoins accélérer l'attrition télomérique. Il s'agit en premier lieu de facteurs génétiques, puisque, chez chaque individu, la longueur des télomères est déterminée à la naissance.

A ce sujet, il convient de remarquer que, à âge égal, les femmes possèdent des télomères plus longs que les hommes. La différence est de l'ordre de 250 à 300 bases, ce qui, pour un même âge chronologique, représente un écart d'âge biologique d'environ sept à neuf ans. Or c'est exactement la différence d'espérance de vie existant entre les deux sexes. Peut-être faut-il y voir une simple coïncidence, mais cela n'en est pas moins troublant. Notre équipe a été la première à mettre en évidence cette différence de longueur des télomères selon le sexe, observation qui a été par la suite confirmée par plusieurs études. C'est un indice supplémentaire du rôle que joue la longueur des télomères dans l'âge biologique, c'est-à-dire, en fait, dans le capital de jeunesse cellulaire (1/3).

Au-delà des facteurs génétiques, certains facteurs environnementaux peuvent accélérer l'attrition

des télomères. Nous disposons notamment d'une importante somme de données, tant *in vitro* qu'*in vivo*, montrant que cette érosion est d'autant plus importante que les cellules sont soumises à un stress oxydant élevé. Dès lors, tous les facteurs qui concourent à accroître le stress oxydant majorent l'attrition dont les télomères sont l'objet à chaque réplication cellulaire. Cela signifie qu'il est possible de déterminer quels sont, chez un individu donné, les facteurs de risque qui contribuent à cette usure accélérée, ce qui pourrait éventuellement permettre d'enrayer le phénomène en agissant sur ces facteurs. Au premier rang des facteurs qui induisent un stress oxydant élevé figurent, bien sûr, tous les états inflammatoires. Le tabagisme est l'un des premiers exemples qui vient à l'esprit, mais diverses affections, telles que la maladie coronaire, l'insuffisance rénale ou encore l'obésité, ont également d'importantes composantes inflammatoires. Nous voyons donc que, en mesurant la longueur des télomères chez un individu, il est possible de recueillir une précieuse information sur son degré cumulé de stress oxydant.

Dans la mesure où le stress oxydant a aussi un impact délétère sur l'appareil cardio-vasculaire et, plus particulièrement, sur les artères, quel lien peut-on établir entre l'érosion télomérique accrue qu'il induit et le vieillissement artériel ?

Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont effectivement cherché à déterminer si les individus qui présentent des manifestations témoignant d'un vieillissement artériel accéléré ont des télomères plus usés que les sujets indemnes de telles altérations. De fait, notre équipe a été la première en Europe à démontrer que, chez les sujets affectés de lésions aortiques, carotidiennes ou coronaires, la longueur des télomères est inférieure à celle attendue compte tenu de leur âge chronologique (4-9).

La seconde question que les chercheurs se sont posée est celle de savoir si, du fait de leur profil génétique, ces individus présentaient déjà des télomères raccourcis à leur naissance, cela ayant eu pour conséquence une vulnérabilité accrue de leurs cellules et, donc, une

prédisposition particulière au vieillissement artériel accéléré. Les données dont nous disposons actuellement sont encore fragmentaires, mais de nombreux éléments suggèrent néanmoins que, chez les sujets présentant des signes de vieillissement artériel accéléré, les télomères seraient précocement l'objet d'une érosion télomérique plus rapide que celle observée chez des individus de même âge ayant des artères saines (10, 11). Notre hypothèse est que cette attrition télomérique accrue entraîne un dysfonctionnement cellulaire, lui-même à l'origine d'une sénescence des tissus. La longueur des télomères est donc non seulement un marqueur de l'âge biologique, mais, sans doute aussi, un acteur du vieillissement artériel.

En collaboration avec l'équipe du Pr Abraham Aviv, de l'université de New Jersey, nous avons mené, il y a quelques années, une étude qui a montré que les individus chez lesquels les télomères sont plus courts que ne le laisse prévoir leur âge chronologique présentent une rigidité accrue de leurs gros troncs artériels (6). Dans une deuxième étude, nous avons démontré que les hypertendus dont les télomères sont raccourcis sont sujets à des sténoses carotidiennes plus importantes (7).

Dans une autre étude, qui vient d'être publiée dans « Diabetes Care », nous avons pu établir, de la même façon, que les diabétiques atteints de néphropathie avaient des télomères plus courts que ceux qui en étaient indemnes. Il semblerait donc que, chez le diabétique, la longueur des télomères puisse être un bon marqueur du risque de développement d'une atteinte rénale (9).

En se fondant sur toutes ces observations, peut-on envisager d'utiliser la mesure de la longueur des télomères pour juger du risque cardio-vasculaire global encouru par un individu ?

Il est encore trop tôt pour que la mesure de la longueur des télomères soit intégrée au bilan standard du risque cardio-vasculaire, mais c'est une piste qui mérite d'être approfondie et sur laquelle plusieurs équipes scientifiques travaillent actuellement.

Est-il envisageable que, dans un avenir plus ou moins proche, on

soit en mesure d'enrayer l'érosion des télomères par des médicaments ?

D'importantes recherches sont effectivement menées pour déterminer s'il serait possible de moduler l'attrition des télomères par des molécules ayant pour objectif de réactiver la télomérase. Pour l'heure, ces travaux n'ont encore débouché sur aucune piste exploitable, car il y a lieu de surmonter un écueil majeur tenant au fait que l'hyperactivation de la télomérase est susceptible, dans certaines conditions, d'induire une transformation maligne des cellules.

Dans un domaine plus fondamental, on connaît bien le rôle délétère que joue le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans la genèse des maladies cardio-vasculaires et rénales. Or nous avons montré que les hypertendus qui ont une aldostéronémie élevée ont également des télomères raccourcis. C'est un élément de plus en faveur de l'influence néfaste de l'hyperactivité du SRAA et, plus particulièrement, de l'aldostérone sur le vieillissement artériel (12). Des travaux sont d'ailleurs actuellement menés chez l'animal pour déterminer si l'administration d'un antialdostérone peut avoir un impact bénéfique sur cette érosion accélérée des télomères.

> PROPOS RECUEILLIS PAR LE DR BERNARD OLLIVIER

* Service de gériatrie, CHU de Nancy.
(1) Weng NP, Levine BL, June CH, Hodes RJ. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:11091-11094.
(2) Saretzki G, Von Zglinicki T. Ann N Y Acad Sci 2002. 959: 24-29.
(3) Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C et coll. Proc Natl Acad Sci. USA 1992 ;89 10114-10118
(4) Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E et coll. Lancet 2003.361: 393-395.
(5) Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et coll. Lancet 2007. 369: 107-114.
(6) Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. Hypertension 2001. 37: 381-385.
(7) Benetos A, Gardner JP, Zureik M et coll. Hypertension 2004. 43: 182-185.
(8) Jeanloos E, Krolewski A, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Warram JH, Aviv A. Diabetes 1998. 47: 482-486.
(9) Tentolouris N, Nzietchueng R, Cattan V, Poitevin G, Lacolley P, Papazafiropoulou A, Perrea D, Katsilambros N, Benetos A. Diabetes Care. 2007 in press
(10) Serrano AL, Andres V. Circ Res 2004. 94: 575-584.
(11) Aviv A. Hypertension. 2002;40:229-232.
(12) Benetos A, Gardner A, Kimura M, Labat C, Nzietchueng R, Douset B, Zannad F, Lacolley P, Aviv A. J. Gerontology-Series A Medical Sciences 2005;60:1593-1596

abonnez-vous à L'intégrale du Quotidien

Le Quotidien du Médecin + www.quotimed.com + les suppléments

Bulletin d'abonnement

Oui je souhaite m'abonner pour 1 an à l'intégrale du Quotidien du Médecin au tarif préférentiel de 139 € au lieu de 174 € soit une réduction de 20 %.

Je bénéficie de 24 lignes gratuites (hors caractère commercial) dans les annonces classées

Je règle par :

Chèque à l'ordre du Quotidien du Médecin

Carte bancaire N° _____

Date de validité _____

Notez ci-contre les 3 derniers chiffres _____ Date et signature obligatoires : _____

figurant au dos de votre carte _____

Ci-joint mes coordonnées :

M Nom : _____

Mme Prénom : _____

Mlle Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

E-mail : _____

J'accepte de recevoir des informations du Quotidien du Médecin par e-mail.

Offre exclusivement réservée aux médecins. Tarif France Métropolitaine.

A retourner avec votre règlement à : Le Quotidien du Médecin
Service abonnements - 21 rue Camille Desmoulins - 92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
Tél. : 01 73 28 12 93 - Fax : 01 73 28 13 85 ou par mail sur : abonnements@quotimed.com

Conformément à la loi Informatique et Liberté, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des informations vous concernant par notre intermédiaire.