



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**LA PROGERIA : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES
THERAPEUTIQUES**

Présenté par

Mathilde GAVIGNET

Soutenu le 29 novembre 2024 devant le jury constitué de

Docteur Pauline SOULAS-SPRAUEL, Présidente du jury

Professeur Jérôme TERRAND, Directeur de thèse

Docteur LE CAM Marie-Marguerite, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et

Par le Président de l'Université de Strasbourg

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le Docteur Jérôme Terrand qui a gentiment accepté d'être mon Directeur de Thèse et de suivre mon travail.

Merci pour son aide, pour sa patience et pour le temps qu'il m'a consacré, notamment pour la relecture de ce manuscrit.

Je tenais également à remercier Madame le Professeur Soulas-Sprauel Pauline d'avoir accepté de présider ce jury, malgré un grand nombre de demandes et son emploi du temps chargé.

Un grand merci également à Madame le Docteur Le Cam Marie-Marguerite, membre du jury, qui me fait l'honneur de juger ce travail.

Loïc, merci pour ton amour, ton soutien et ta patience. Merci d'être là depuis plus de sept ans maintenant et de m'épauler au quotidien. Merci de m'avoir apporté le réconfort dont j'avais besoin lors de mes moments de doutes. Merci pour tes encouragements et d'avoir toujours cru en moi dans la rédaction de cette thèse. Tout simplement, merci d'être là, merci d'être toi.

Je t'aime.

Merci à mes parents pour leur soutien inconditionnel depuis bientôt 26 ans. Merci pour votre patience, votre aide et vos précieux conseils. Merci pour votre amour et pour tout ce que vous avez fait et faite encore pour moi aujourd'hui.

Merci de m'avoir encouragé à poursuivre mon rêve d'intégrer le cursus des études de Pharmacie et de m'avoir supporté durant ces 7 années. Je sais que ce n'était pas de tout repos, mais si je suis ici, aujourd'hui, prête à devenir Docteur en Pharmacie, c'est en partie grâce à vous.

Je vous aime de tout mon cœur.

Merci à ma petite sœur, Inès alias Mooky pour son amour et sa joie de vivre. Merci d'être mon rayon de soleil au quotidien. Merci de continuer de me soutenir et d'être là pour moi malgré la distance qui nous sépare depuis quelques années. Merci pour les voyages et les moments uniques que nous avons partagé. J'espère qu'il y en aura encore des milliers à l'avenir. Reste la jeune femme formidable que tu es devenue.

Je t'aime.

Merci à mes grands-parents de m'avoir toujours accueillie durant mes 2 premières années à chaque veille d'examen pour que je n'ai pas le stress du transport (et des parents...). Merci papy d'avoir fait taxi ! Merci mamie pour les bons repas ! Merci pour votre soutien.

Merci à ma grand-mère Colette, qui malgré la distance qui nous sépare, a toujours eu une pensée envers moi durant ces dernières années. (Et merci pour les colis de fromage !)

Un grand merci également à ma belle-famille, Brigitte et Thierry, merci de m'avoir accueillie dans votre famille, avec tellement de gentillesse et de bienveillance.

Merci à mes pharma girls, Clara, Léa, Lucie, Stéphanie et à mes pharma boys, Quentin et Félix d'avoir rendues ces 7 années inoubliables. Merci pour tous les moments incroyables que nous avons partagés. Merci d'être toujours là. Vous êtes les bests.

Merci à ma meilleure amie, Cloélia, ma deuxième sœur, pour ses précieux conseils et son soutien sans faille. Merci de m'avoir toujours tiré vers le haut et d'avoir cru en moi. Merci pour toutes ses folles aventures dans lesquelles tu m'as embarqué et dans lesquelles, je le sais, tu m'embarqueras encore.

Love you.

Merci à mes merveilleuses copines, Coralie, Manon et Morgane, d'être à mes côtés depuis de nombreuses années et de ne m'avoir jamais abandonné malgré la distance qui nous a séparé à plusieurs reprises. Merci pour votre amitié si sincère.

Merci à toutes les personnes qui ont rendu ces dernières années meilleures et inoubliables.

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLES	10
LISTE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION	11
PARTIE I : DES LAMINES AUX LAMINOPATHIES	12
I) LES LAMINES	12
A) Généralités.....	12
B) Structure	13
C) Localisation	15
D) Synthèse des lamines	16
E) Rôles et fonctions	18
1) Architecture du noyau.....	19
2) Régulation de la chromatine	20
a) Organisation de la chromatine	20
b) Dommages à l'ADN	21
c) Réplication et transcription de l'ADN.....	22
d) Homéostasie des télomères	24
3) Mécanotransduction.....	24
II) LES LAMINOPATHIES.....	25
A) Laminopathies des muscles striés.....	26
1) La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD).....	26
2) La dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (« limb girdle muscular dystrophy » (LGMD1B)).....	27
3) Les cardiomyopathies dilatées	27
B) Laminopathies avec lipodystrophies	27
C) Laminopathies du nerf périphérique	28
D) Laminopathies multi-systémiques.....	28
PARTIE II : LE SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD OU PROGERIA.....	30
I) ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE / GENERALITES.....	30
A) Qu'est-ce que vieillir ?	30
1) Vieillesse physiologique.....	30
2) Vieillesse psychologique	31
B) Découverte de la maladie	32
C) Épidémiologie	32
D) Description clinique de la maladie.....	33
1) Physiopathologie de la Progeria.....	34
2) Conséquence du Mosaïsme parental dans la transmission de la Progeria	35
3) Conséquence de l'accumulation de la progérine chez les patients atteints de Progeria.....	36
a) L'instabilité génomique	38
b) Le raccourcissement des télomères.....	38
c) Les altérations épigénétiques.....	39
d) La perte de l'homéostasie protéique.....	41
e) La dérégulation de la détection des nutriments.....	42
f) Le dysfonctionnement mitochondrial.....	43
g) La sénescence cellulaire.....	43
h) L'épuisement des cellules souches adultes.....	44
i) La dérégulation de la communication intercellulaire	46
II) DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE LA PROGERIA	47

A)	<i>Méthodes de diagnostic de la progéria</i>	47
1)	L'examen clinique	47
2)	L'imagerie médicale, électrocardiogramme (ECG) et échographie.....	48
3)	Tests génétiques.....	48
B)	<i>Prise en charge médicale multidisciplinaire</i>	49
1)	Cardiologie.....	49
2)	Neurologie.....	50
3)	Ophtalmologie.....	51
4)	L'audition.....	51
5)	Dentaire.....	52
6)	Dermatologie.....	54
7)	Orthopédie.....	56
8)	Soins des pieds	57
C)	<i>Implications éthiques et sociales</i>	58
1)	Progeria Research Foundation	58
2)	Conséquences de la progéria sur la qualité de vie	59
3)	Impact sur l'entourage.....	61
4)	Accès aux soins et aux traitements pour les patients	62
III)	APPROCHES PHARMACOLOGIQUES ET NON PHARMACOLOGIQUES	63
A)	<i>Approches pharmacologiques : traitements médicamenteux</i>	63
1)	Zokinvy.....	63
a)	Origine du Zokinvy	64
b)	Développement du Zokinvy	64
c)	Mécanisme d'action de Zokinvy.....	67
d)	Effets cliniques de Zokinvy.....	68
e)	Zokinvy en France	69
2)	Autres traitements symptomatiques	71
a)	Les Statines	71
b)	L'Aspirine.....	72
c)	Les bisphosphates.....	73
d)	Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)	74
e)	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	75
B)	<i>Approches non pharmacologiques</i>	76
1)	Prise en charge nutritionnelle	76
2)	Kinésithérapie et exercices de rééducation	77
3)	Accompagnement psychosocial.....	78
IV)	TRAITEMENTS ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	79
A)	<i>Thérapies géniques : corriger la mutation à la source</i>	79
1)	Technique CRISPR-Cas9 et éditeurs de base (ABE).....	79
2)	Thérapie par ARN antisens.....	80
B)	<i>L'autophagie : stimuler la dégradation de la progérine</i>	82
1)	Association d'Everolimus et de Lonafamib.....	82
2)	L'inhibition du protéasome	83
C)	<i>Cibler le stress oxydatif et l'inflammation</i>	83
1)	Antioxydants	83
2)	Agents anti-inflammatoires	84
D)	<i>Cibler la sénescence cellulaire</i>	84
E)	<i>Limites et défis de la recherche</i>	86

CONCLUSION	87
-------------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE	94
----------------------------	-----------

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Autorisation Accès Précoce
ABE	Editeur de Base Adénine
ADN	Acide Desoxyribonucléique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMMc	Autorisation de Mise sur le Marché Conditionnelle
AMPK	AMP-Activated Kinase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CDK	Cycline Dépendante Kinase
CMT	Charcot-Marie Tooth
COX	Cyclo-Oxygénase
CRISPR-CAS9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats Cas 9
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
ECG	Electrocardiogramme
EDMD	Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss
FDA	Food Drug Administration
FTI	Inhibiteur de Farnésyltransférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HGPS	Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome
HR	Recombinaison Homologue
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IL	Interleukine
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JAK	Janus Kinase
LAD	Lamina-Associated-Domains
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de faible densité)
LGMD	Limb Girdle Muscular Dystrophy (Dystrophie Musculaire des Ceintures)
LINC	Linker Nucleoskeleton and Cytoskeleton
mTor	Mammalian Target of Rapamycin
NHEJ	Jonction d'Extrémité Non-Homologues
NLS	Nuclear Localization Signal (Signal de Localisation Nucléaire)
OAS	Oligonucléotides Antisens
ORL	Orto-Rhino-Laryngologie
PCNA	Antigène Nucléaire des Cellules en Prolifération
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRF	Progeria Research Foundation
PUT-RD	Protocole d'Utilisation Thérapeutique avec Recueil de Données
RCP	Résumé Caractéristique Produit
ROS	Radicaux Libres Oxygénés
SASP	Senescence Associated Secretory Phenotype
UMRS	Unité Médicale de Recherche Scientifique
UPS	Ubiquitine Protéasome

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la structure des lamines A et C et du gène LMNA [13].....	14
Figure 2 : Eléments du cytosquelette avec leur diamètre respectif : microtubule, actine, vimentine et lamines [14].....	15
Figure 3 : Organisation des lamines nucléaires [16].....	16
Figure 4 : Schéma de la structure du gène LMNA [17].....	16
Figure 5 : Les étapes de maturation post-traductionnelles de la pré-lamine A [18]	18
Figure 6 : Représentation schématique de la lamine A et de la lamine C [19].....	18
Figure 7 : Représentation schématique des diverses fonctions des lamines [20]	19
Figure 8 : Coupe transversale d'un noyau interphasique.....	20
Figure 9 : Phases du cycle cellulaire [29].....	21
Figure 10 : Représentation des complexes LINC [39].....	25
Figure 11 : Représentation schématique des 4 groupes regroupant les diverses laminopathies (Adapté de Worman « Nuclear lamins and laminopathies » Journal of Pathology 2012)[43]	26
Figure 12 : Homme atteint du syndrome atypique de Werner	29
Figure 13 : Représentation à l'échelle mondiale des patients identifiés par le PRF « Progeria Research Foundation » comme vivant avec la progéria ou avec un syndrome progéroïde [2]	33
Figure 14 : Phénotypes cliniques de la progéria de Hutchinson-Gilford communs et différents du vieillissement physiologique. (Modifié à partir de Gonzalo et al., 2017; Ullrich and Gordon, 2015).	34
Figure 15 : Comparaison de la synthèse de la lamine A mature chez un individu normal (A) et chez un individu atteint de Progéria (B) [63]	35
Figure 16 : Transmission de la progéria par mosaïcisme germlinal [68].....	36
Figure 17 : Résumé des caractéristiques associées au vieillissement [69].....	37
Figure 18 : Raccourcissement des télomères [71]	39
Figure 19 : Mécanismes conduisant aux altérations épigénétiques [72]	41
Figure 20 : Les divers stimuli responsables de la sénescence cellulaire [85]	44
Figure 21 : Résumé schématique des mécanismes moléculaires à l'origine du vieillissement prématuré dans la pathologie HGPS [92]	47
Figure 22 : Oreilles d'un enfant atteint de progéria.....	52
Figure 23 : Encombrement avec malposition des dents permanentes.....	53
Figure 24 : Enfant atteint de progéria présentant des lacunes dentaires	53
Figure 25 : Abdomen d'un patient atteint de progéria.....	55
Figure 26 : Calcinose cuticulaire.....	55
Figure 27 : Raccourcissement de la clavicule chez un patient atteint de progéria [112].....	57
Figure 28 : Logo Progeria Research Foundation.....	59
Figure 29 : Packaging du Zokinvy 50mg et 75mg	64
Figure 30 : Photos des enfants ayant participé à l'étude de phase II en 2007 [131]	65
Figure 31 : Image d'un noyau de fibroblastes de sujets normaux (à gauche), d'un noyau de fibroblaste de sujets atteints de Progéria (au milieu) et d'un noyau de fibroblaste atteint de progéria ayant été traité par Zokinvy (à droite) [133] ...	68
Figure 32 : Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients [136]	71
Figure 33 : Boîte de Pravastatine commercialisée en France.....	72
Figure 34 : Boîte d'Aspirine commercialisée en France.....	73
Figure 35 : Boîte d'alendronate commercialisée en France	74
Figure 36 : Boîte d'Ibuprofène commercialisée en France	75
Figure 37 : Boîte de Ramipril commercialisée en France.....	76
Figure 38 : Processus de la technique CRISPR-Cas9.....	79
Figure 39 : Approches basées sur les oligonucléotides antisens (OAS) pour traiter l'HGPS [158].....	81
Figure 40 : Résumé des molécules thérapeutiques étudiées dans la HGPS (Adaptée de Guilbert et al., 2020 et Thèse d'exercice de Mme Cardoso 2023).....	85

LISTE DES TABLES

Table 1 : Classification des protéines des filaments intermédiaires[8]	13
Table 2 : Implication de la lamine A dans les diverses étapes de réplifications de l'ADN	23
Table 3 : Implication de la lamine A dans les diverses étapes de transcription de l'ADN.....	23

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de demande d'accès au traitement.....	89
Annexe 2 : Fiche d'arrêt définitif de traitement	92

INTRODUCTION

Les maladies génétiques rares représentent une composante significative de la diversité pathologique humaine. D'après le rapport d'activité 2021 des filières de santé maladies rares disponible sur le site de Santé Gouv, il existe 7000 maladies rares dans le monde, dont la majorité est d'origine génétique. En dépit de leur rareté, ces pathologies affectent collectivement 3 millions de personnes dans le monde soit 4,5% de la population [1]. Une maladie est généralement qualifiée de rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000. Cependant, ces chiffres masquent une réalité complexe : ces maladies sont souvent graves, chroniques, et nécessitent une prise en charge spécialisée tout au long de la vie du patient.

L'un des défis majeurs associés aux maladies rares est le manque de connaissances et d'expertise, tant au niveau du diagnostic que du traitement. En raison de la faible prévalence, ces pathologies sont souvent mal comprises et sous-diagnostiquées. Le parcours des patients est souvent long et semé d'embûches avant qu'un diagnostic précis ne soit posé. Cependant, au cours des dernières décennies, la science médicale a fait des progrès considérables dans la compréhension des bases génétiques de nombreuses maladies rares. Le séquençage du génome humain et les progrès en génétique moléculaire ont ouvert de nouvelles perspectives pour le diagnostic précoce et la mise au point de thérapies ciblées. Les traitements basés sur la thérapie génique, les médicaments orphelins, et les approches innovantes comme l'édition génétique, offrent des espoirs de plus en plus concrets pour les patients et leurs familles.

Dans ce manuscrit, j'ai décidé de mettre en évidence une maladie génétique rare, à mes yeux peu connus, appelée la progéria. La progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique extrêmement rare, caractérisée par un vieillissement accéléré chez les enfants. Affectant environ un enfant sur 20 millions de naissances [2] elle entraîne des complications graves, notamment des maladies cardiovasculaires, souvent fatales à un très jeune âge. L'étude de cette pathologie rare a suscité un grand intérêt scientifique, car elle offre un modèle unique pour comprendre les mécanismes du vieillissement chez l'être humain.

PARTIE I : DES LAMINES AUX LAMINOPATHIES

I) LES LAMINES

Les lamines, constituants fondamentaux du réseau protéique de la membrane nucléaire, sont essentielles pour assurer la stabilité, la rigidité et l'organisation du noyau cellulaire. Parmi elles, la lamine A, codée par le gène LMNA, se distingue par son rôle crucial dans le maintien de la morphologie nucléaire et dans l'organisation du génome.[3]

Dans le cadre de la progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, une mutation spécifique du gène LMNA entraîne la production d'une forme altérée de la lamine A, appelée progerine. Cette variante défectueuse perturbe gravement la structure du noyau, conduisant à une instabilité nucléaire et à une accumulation de dommages cellulaires. Ces anomalies sont responsables des manifestations pathologiques précoces observées chez les individus atteints, qui présentent des symptômes de vieillissement accéléré dès l'enfance.[4]

Ainsi, l'étude des lamines, et en particulier de la lamine A, est indispensable pour comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la progéria.

A) Généralités

Les lamines sont des protéines conservées au cours de l'évolution qui sont exprimées chez tous les mammifères, les oiseaux et les plantes.[5] Découvertes en 1975 par Aaronson et Blobel [6], les lamines sont décrites comme appartenant à la famille des filaments intermédiaires qui se composent en différentes classes et qui ont chacune leur spécificité d'expression (**Table 1**) :

- Classe I et II : les cytokératines
- Classe III : les desmines
- Classe IV : les neurofilaments
- Classe V : les lamines
- Classe VI : les nestines
- Autres : les filenstines

Parmi toutes ces protéines, les lamines sont les seules localisées dans le noyau [7] où elles forment principalement un réseau tapissant la face interne de la membrane nucléaire appelée lamina nucléaire[3].

Classe	Protéines	Spécificité d'expression
I	Kératines acides	Épithélium
II	Kératines neutres/basiques	Épithélium
III	Desmine	Muscles
	GFAP (glial fibrillary acidic protein)	Astrocytes
	Vimentine	Précurseurs embryonnaires
	Vérophorine	Neurones
IV	Neurofilaments	Neurones
	Interneutines	Neurones
V	Lamines	Ubiquitaire (compartiment nucléaire)
VI	Nectine	Cellules souches neuroépithéliales
Autres	Fibrésine, Phakine	Cristallin

Table 1 : Classification des protéines des filaments intermédiaires[8]

Ces protéines nucléaires filamenteuses sont divisées en deux groupes chez l'Homme selon leur expression, leur structure ainsi que leurs propriétés biochimiques : les lamines de type A (lamine A et lamine C) et les lamines de type B [9].

Les lamines de type A sont codées par le gène LMNA, localisé sur le chromosome 1 en position 1q21.1-21.2. Ce gène est composé de 12 exons et mesure environ 25 kilobases (kb)[10]. Les lamines A, la lamine A et la lamine C, sont les deux principales isoformes issues du gène LMNA et sont essentiellement exprimées dans les cellules différenciées [11]. Les lamines B sont divisées en deux types principaux : La lamine B1 codées par le gène LMNB1 et la lamine B2 codées par le gène LMNB2. Le gène LMNB1 est localisé sur le chromosome 5 en position 5q23.2 tandis que le gène LMNB2 est localisé sur le chromosome 19 en position 19p13.3. [12]. Les lamines de type B sont exprimées à tous les stades du développement.

B) Structure

Les lamines A et C sont des protéines filamenteuses nucléaires possédant une structure « tripartite » commune à celle des autres protéines des filaments intermédiaires. Elles sont composées de trois domaines principaux (**Figure 1**) :

- Domaine N-terminal (Head) : Petit domaine (10-20 résidus) correspondant à la « tête » globulaire de la lamine, impliqué dans les interactions avec d'autres protéines nucléaires.

- Domaine central (Rod) : Domaine central en hélice alpha correspondant à la « tige » constitué de quatre régions d'enroulement (1A, 1B, 2A et 2B).
- Domaine C-terminal (Tail) : Domaine correspondant à la « queue » globulaire de la lamine qui contient un domaine « Immunoglobuline-like ». Il contient également une séquence spécifique pour la localisation nucléaire (NLS). Nécessaire au transport dans le noyau, le NLS est constitué d'une séquence de 4 acides aminés Lys-Lys-Arg-Lys.

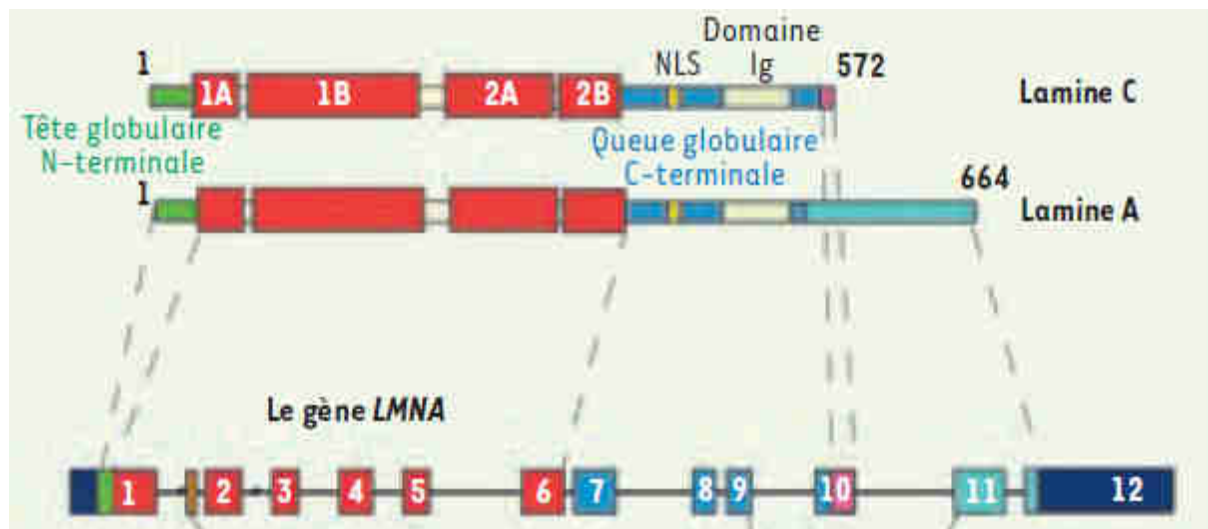


Figure 1 : Schéma de la structure des lamines A et C et du gène LMNA [13]

Les filaments intermédiaires, dont font parties les lamines, sont constitués de monomères qui s'associent successivement en dimères, puis en tétramères pour finalement donner un protofilament. Plusieurs protofilaments, au nombre de huit, vont ensuite s'assembler entre eux pour former un filament intermédiaire. Le nom « filament intermédiaire » reflète la taille spécifique de ces structures cytosquelettiques (8 à 10nm), qui se situent entre les microfilaments d'actine (5 à 8nm) et entre les microtubules (25nm de diamètres). Cependant, les filaments intermédiaires de lamines ne mesurent que 3.5nm de diamètre. (**Figure 2**)

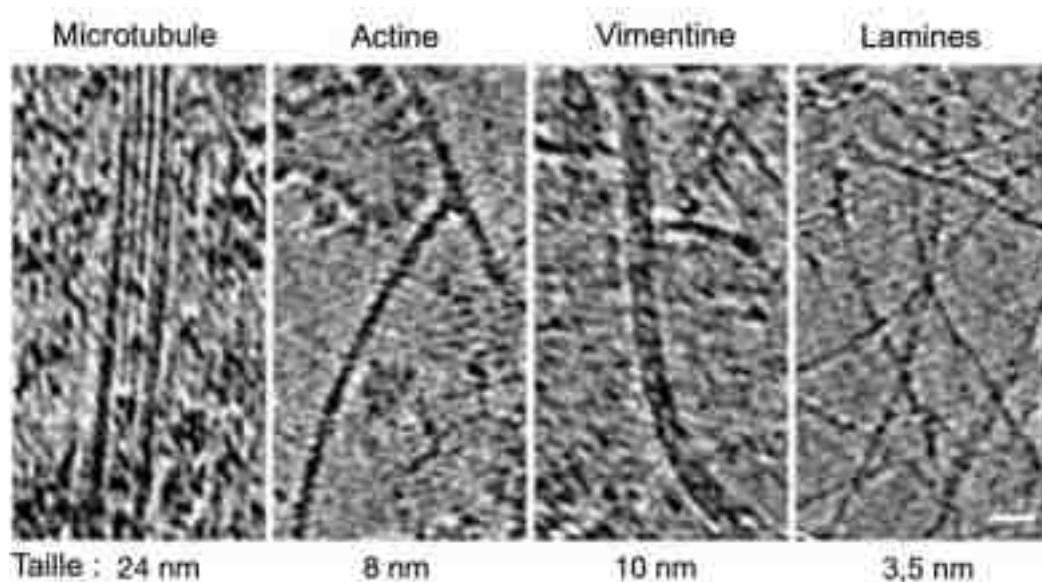


Figure 2 : Eléments du cytosquelette avec leur diamètre respectif : microtubule, actine, vimentine et lamine [14]

C) Localisation

Dans une cellule, l'enveloppe nucléaire permet de délimiter un volume correspondant au nucléoplasme, qui renferme presque la totalité de l'information génétique des cellules eucaryotes. Cependant, c'est dans la matrice nucléaire que l'on retrouve les lamines nucléaires. En effet, celles-ci sont soit enracinées à l'enveloppe nucléaire formant la lamina (= structure filamenteuse dense), soit dispersées dans le reste du noyau. [14]

La lamina nucléaire résulte d'une condensation de lamines au contact de l'enveloppe nucléaire. Elle contient les trois catégories de lamines citées au-dessus : les lamines B1 et B2, ancrées par leur groupement farnésyl au feuillet de la face nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire ; les lamines A et C, solubles, qui interagissent entre elles mais également avec les lamines B. Ce réseau fibreux se situe sur la face interne de la membrane nucléaire et contribue à stabiliser la forme du noyau, à protéger la chromatine et à participer au métabolisme de l'ADN [15]. (**Figure 3**)

En raison de la forte densité de la lamina, l'organisation exacte de cette dernière reste difficile à déterminer. Cependant, les lamines B étant farnésylées, elles sont majoritairement associées à la membrane interne du noyau tandis que les lamines A sont plutôt localisées proches de la chromatine périphérique [16].

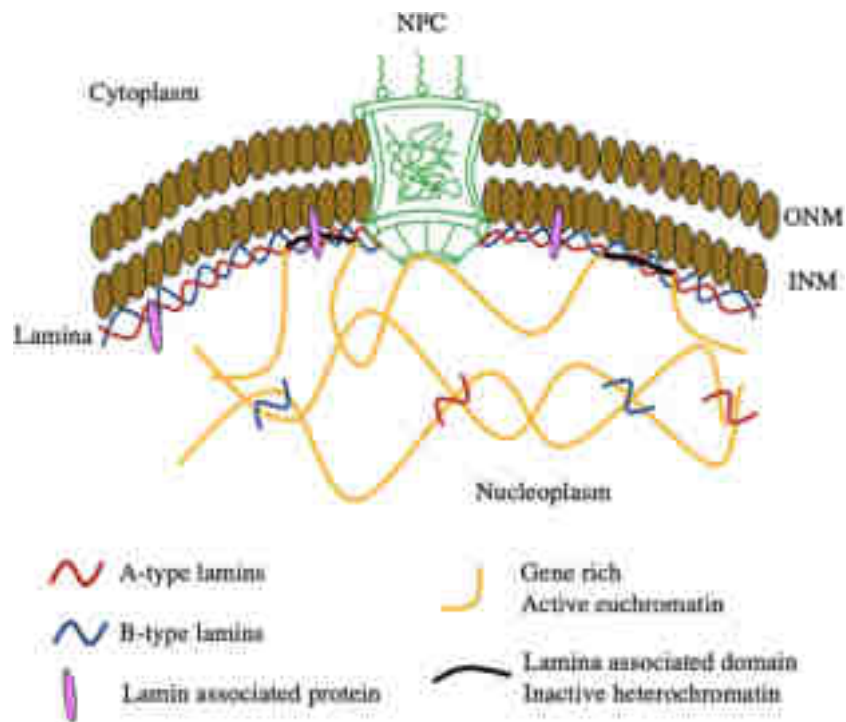


Figure 3 : Organisation des lamines nucléaires [16]

D) Synthèse des lamines

Les lamines A et C, sont produites à partir du même gène, LMNA, mais diffèrent par leurs processus de maturation lors de la synthèse et leurs propriétés post-traductionnelles.

Le gène LMNA code pour les précurseurs des lamines A et C. Il a une taille de 25 kilobases (kb) et contient 12 exons (**Figure 4**). L'épissage alternatif de ce gène génère 2 ARN messagers (ARNm) codant respectivement pour deux isoformes la lamine A et la lamine C.

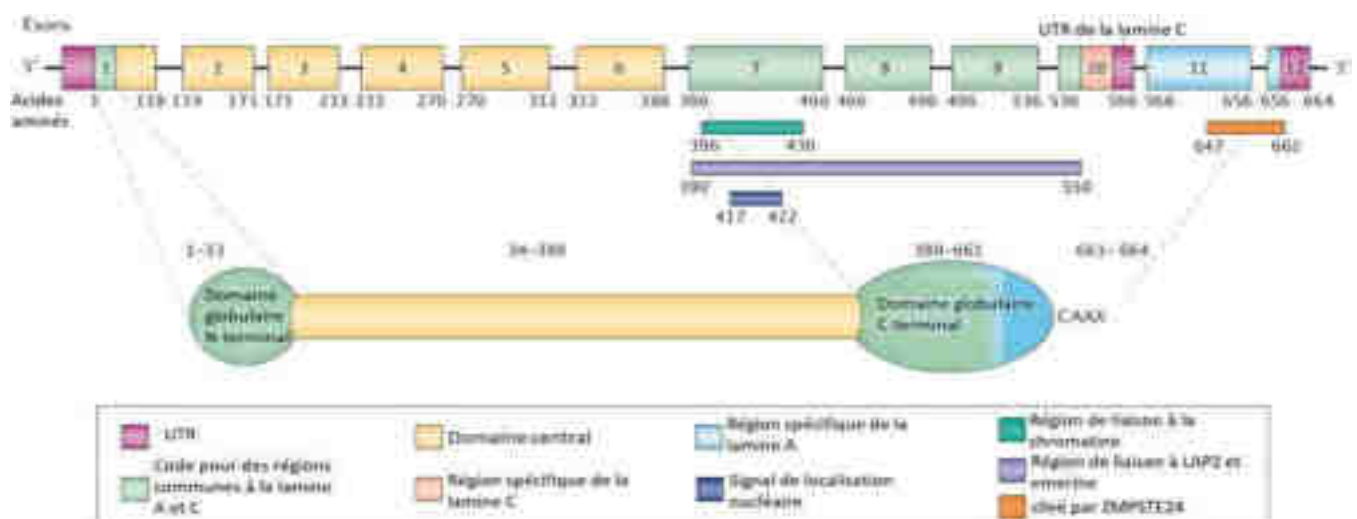


Figure 4 : Schéma de la structure du gène LMNA [17]

Concernant la lamine A, le gène LMNA est transcrit en pré-ARNm générant la pré-lamine A codée par les 12 exons du gène. Cette pré-lamine A va subir 4 étapes de maturation post-traductionnelle pour devenir mature et aboutir à la lamine A (**Figure 5**) :

- 1) Le motif CaaX (où « C » est une cystéine, « aa » deux acides aliphatiques et « X » un des acides aminés) de la pré-lamine A subi une modification appelée farnésylation. Dans cette étape, une enzyme appelée farnésyltransférase va ajouter un groupe farnésyl à la cystéine terminale du motif CaaX. Cette modification rend la pré-lamine A plus hydrophobe, ce qui lui permet de s'ancrer dans la membrane nucléaire interne.
- 2) Après la farnésylation, les trois derniers acides aminés du motif CaaX, c'est-à-dire « aaX » sont clivés par une enzyme spécifique appelée protéase ZMPSTE24 (= zinc metallopeptidase STE24) également connue sous le nom de FACE1. Ce clivage libère la cystéine farnésylée de l'extrémité C-terminale de la protéine.
- 3) La cystéine farnésylée restante est ensuite méthylée par une enzyme appelée protéine-S-isoprenylcystéine O-méthyltransférase (ICMT). Cette étape ajoute un groupe méthyl au groupe carboxyle de la cystéine farnésylée. Cette méthylation améliore encore l'hydrophobicité et la stabilité de l'ancrage de la pré-lamine A dans la membrane nucléaire.
- 4) La dernière étape de maturation, est le clivage final. L'enzyme ZMPSTE24/FACE1 clive la portion C-terminale farnésylée de la pré-lamine A, y compris la cystéine farnésylée. Ce clivage va libérer la lamine A mature qui devient soluble dans le noyau. La lamine A devenue soluble, va pouvoir être transportée dans le noyau pour former le réseau de filaments de la lamina nucléaire.

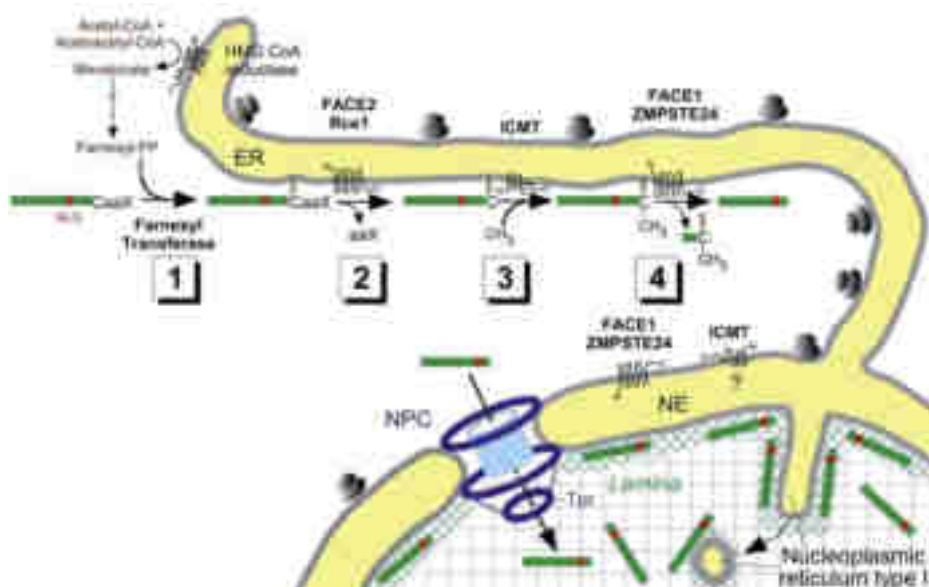


Figure 5 : Les étapes de maturation post-traductionnelles de la pré-lamine A [18]

La lamine C est également produite par épissage alternatif du gène LMNA, cependant seuls les 10 premiers exons sont utilisés pour codés la lamine C. Cette dernière ne possédant pas le motif C-terminal « CaaX », est synthétisée directement sous forme mature et soluble.

La lamine A est constituée de 646 acides aminés et possède un poids moléculaire de 70 kDa, alors que la lamine C est constituée de 572 acides aminés et possède un poids moléculaire de 65 kDa. Les 566 premiers acides aminés sont communs aux deux protéines (**Figure 6**). De plus, les lamine A et C portent toutes les deux un signal de localisation nucléaire (NLS) entraînant leur importation dans le noyau via les pores nucléaires [19].

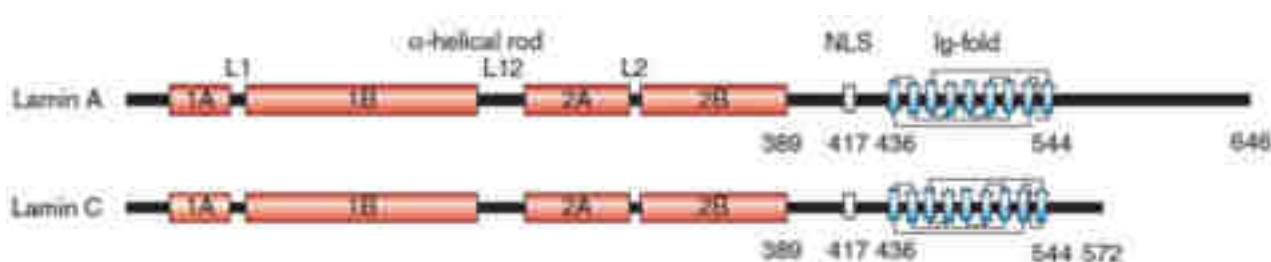


Figure 6 : Représentation schématique de la lamine A et de la lamine C [19]

E) Rôles et fonctions

En raison de leur structure en réseau de filaments sous l'enveloppe nucléaire, l'unique rôle attribué aux lamine a d'abord été structural dans le maintien de la forme du noyau et dans la résistance aux contraintes mécaniques. Cependant, il a été démontré que les lamine sont également présentes dans le nucléoplasme et remplissent d'autres fonctions allant de la régulation de la

transcription, aux réparations de l'ADN en passant par la communication entre le noyau et le cytosquelette [20](Figure 7).

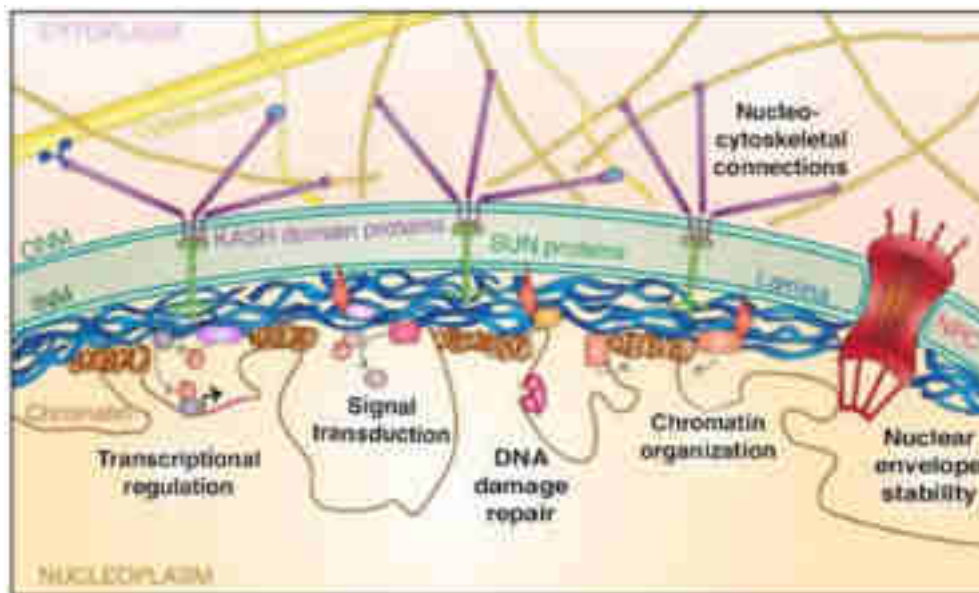


Figure 7 : Représentation schématique des diverses fonctions des lamines [20]

1) Architecture du noyau

La lamina nucléaire, qui tapisse la membrane interne du noyau, fournit un support mécanique essentiel pour l'enveloppe nucléaire, jouant un rôle crucial dans la forme, la taille et la rigidité du noyau, ainsi que dans la mécanotransduction (*Voir Partie I, Section E, Sous-partie 3*). En l'absence de lamines, les cellules sont plus déformables et fragiles que les cellules normales [21].

Ces déformations sont dues aux propriétés viscoélastiques du noyau, influencées par le rapport lamine A/lamine B : un faible rapport rend le noyau plus déformable et la cellule plus sensible aux contraintes mécaniques. Pour s'adapter aux exigences mécaniques des différents tissus, ce rapport est ajusté en fonction de leur élasticité [22]. Dans les tissus mous et élastiques (comme les tissus adipeux ou cérébraux), la lamine A est moins présente tandis que la lamine B est davantage exprimée, permettant ainsi de protéger le noyau contre les déformations mécaniques. En revanche, dans les tissus durs / rigides (muscles, os), la lamine A est exprimée en grande quantité pour réduire la déformation du noyau. Ainsi, la lamine A confère au noyau viscosité et rigidité, tandis que la lamine B lui apporte l'élasticité nécessaire pour retrouver sa forme après déformation [23]

2) Régulation de la chromatine

a) Organisation de la chromatine

L'euchromatine, qui est moins condensée et associée à des gènes actifs, est généralement localisée au centre du noyau, tandis que l'hétérochromatine, qui est plus compacte et transcriptionnellement inactive, est souvent située à la périphérie du noyau, proche de la lamina nucléaire (**Figure 8**). Les lamines jouent un rôle clé dans la compartimentation du noyau en aidant à organiser les domaines d'euchromatine et d'hétérochromatine [24]. Les lamines aident à maintenir cette organisation spatiale distincte, influençant ainsi l'expression des gènes et la régulation épigénétique.

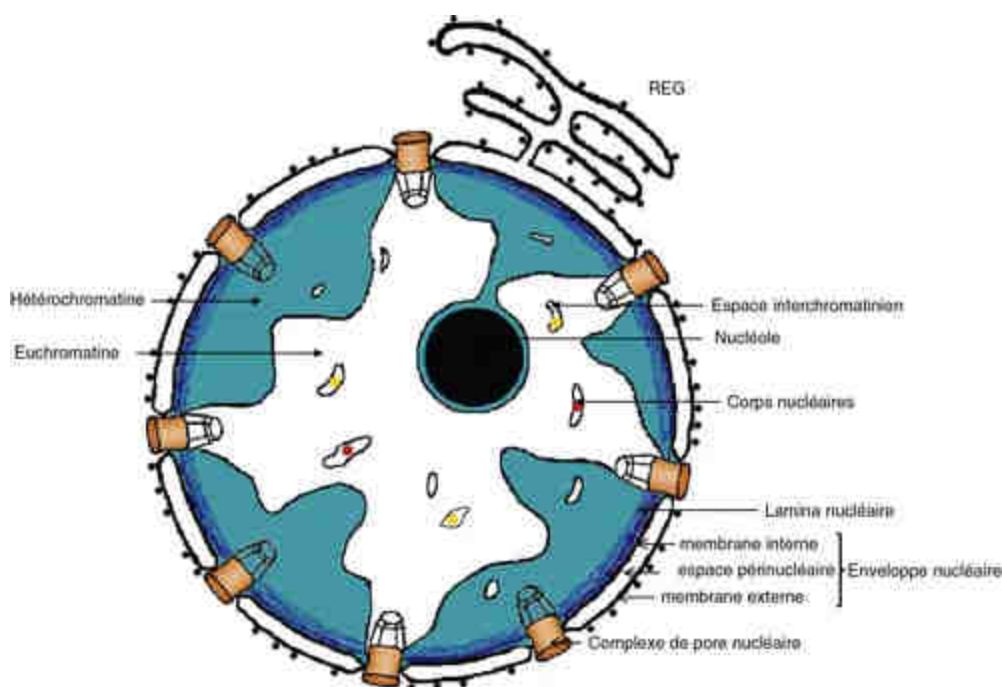


Figure 8 : Coupe transversale d'un noyau interphasique

Les lamines participent à l'organisation de la chromatine via les domaines associés à la lamina appelés « Lamina-Associated Domains » (LAD) avec lesquels elles interagissent. Ces LAD sont des segments d'ADN qui s'associent physiquement à la lamina nucléaire [25]. Chez l'Homme, on dénombre environ 1000 à 1500 LAD de taille comprise entre 10 kilobases et 10 mégabases, distribués tout le long des chromosomes. Ils couvrent environ 30 à 40% du génome dans les cellules humaines et se composent généralement de régions riches en hétérochromatine, transcriptionnellement inactives. En ancrant les LAD à la lamina nucléaire, les lamines contribuent à maintenir ces régions silencieuses dans un état condensé et réprimé. Cet état est dû à l'enrichissement de ces LAD en modifications répressives d'histones, comme la modification H3K9 que nous verrons dans le paragraphe 3, modifications des histones [26].

Tous ces facteurs contribuent alors à une conformation fermée de la chromatine et à une faible expression génique.

b) Dommages à l'ADN

Les dommages subit par l'ADN provoquant des cassures double-brins de l'ADN, peuvent être induits soit par des facteurs externes tels que des radiations ou des produits chimiques, soit par des facteurs internes comme les radicaux libres, les erreurs de réplifications ou encore l'action de certaines enzymes. Lorsque l'ADN subit des dommages, les cellules activent deux mécanismes permettant la réparation des cassures double-brins : la recombinaison homologue (HR) et la jonction d'extrémités non homologue (NHEJ).

La recombinaison homologue est basée sur la copie de l'information génétique d'une région homologue et est favorisée en phase S du cycle cellulaire, par la présence de chromatide sœur ainsi qu'en phase G2 du cycle cellulaire grâce aux séquences homologues répétées et dispersées dans l'ensemble du génome [27] (**Figure 9**). La réparation par jonction d'extrémités non homologues, dont les deux extrémités de la cassure sont directement fusionnées, se produit tout au long du cycle cellulaire mais principalement en phase G0/G1 et G2 [28].

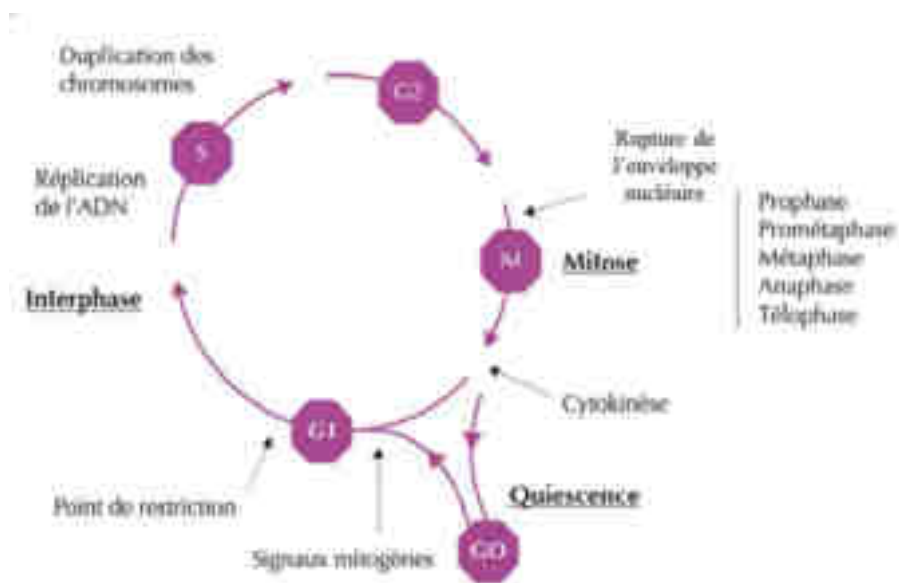


Figure 9 : Phases du cycle cellulaire [29]

L'absence de lamines A dans les fibroblastes murins provenant de souris *Zmpste24*^{-/-} (= souris knock-out pour le gène *ZMPSTE24*) est associée à une altération de la protéine 53BP1, une composante du nucléosquelette essentielle au recrutement des facteurs de réparation NHEJ au niveau des cassures de l'ADN [30]. De même, dans les fibroblastes humains dépourvus de lamines A/C, les niveaux de 53BP1 sont réduits, ce qui entraîne une augmentation des cassures double brin (CDB)

[31]. Les lamines A jouent également un rôle clé dans la réparation par recombinaison homologue (HR) ; en effet, l'expression de BRCA1 est diminuée dans les fibroblastes murins *Lmna*^{-/-}, ce qui limite la translocation de RAD51 et réduit l'efficacité de la réparation des dommages par HR [31]. Ainsi, les lamines A assurent une double fonction majeure dans la réparation des CDB en régulant des facteurs impliqués à la fois dans les voies NHEJ et HR. De plus, il a été démontré que les lamines interagissent avec la forme phosphorylée de l'histone H2AX (γ H2AX), un marqueur de dommages à l'ADN. Cette interaction devient d'autant plus importante lorsque les dommages augmentent, confirmant ainsi l'implication des lamines A dans la détection des lésions de l'ADN [32].

c) Réplication et transcription de l'ADN

Bien que les lamines soient étroitement liées au maintien de la stabilité du génome, peu d'études ont tenté de caractériser les effets de la perturbation de la fonction des lamines sur la réplication de l'ADN.

Le tableau ci-dessous résume les étapes et les rôles clés de la lamine A dans la réplication de l'ADN en lien avec divers facteurs / molécules (**Table 2**) :

Etapes	Facteurs / Molécules impactés	Rôle	Implication de la lamine A
1. Initiation[21]	Protéines d'initiation (ORC, CDC6)	Reconnaissent et se lient à l'origine de réplication, déclenchant l'assemblage du complexe de pré-réplication	Stabilise la structure du noyau pour faciliter l'accès aux origines de réplication
2. Séparation des brins d'ADN[22]	Hélicases (MCM)	Déplient l'ADN, créant des fourches de réplication	Les lamines A stabilisent l'environnement nucléaire, réduisant les risques de rupture d'ADN lors du dépliement.
3. Synthèse des nouveaux brins[31]	ADN polymérases (α , δ , ϵ)	Synthétisent les nouveaux brins d'ADN en ajoutant des nucléotides complémentaires.	Favorisent la progression des fourches en stabilisant la chromatine, permettant une réplication efficace.
4. Stabilisation des fourches de réplication[32]	Antigène nucléaire des cellules en prolifération (PCNA)	PCNA agit comme un anneau coulissant pour l'ADN polymérase, stabilisant la fourche de réplication.	Les lamines A interagissent avec PCNA pour assurer la stabilité des fourches et prévenir leur collapse.
5. Détection des dommages[30]	Histone phosphorylée γ H2AX,	γ H2AX marque les sites de dommages	Les lamines A se lient à γ H2AX, facilitant la détection des dommages à l'ADN et le recrutement des protéines de réparation.

6. Réparation NHEJ ou RH[28]	Complexe Ku70/80, Protéine 53BP1, Gène BRCA1	53BP1 recrute les protéines nécessaires pour la NHEJ et BRCA1 participe à la RH	Stabilise la présence de 53BP1 pour faciliter la réparation. Influence l'expression de BRCA1 pour favoriser une RH efficace
-------------------------------------	--	---	---

Table 2 : Implication de la lamine A dans les diverses étapes de réplifications de l'ADN

Les lamines A ont également plusieurs rôles clés dans la transcription de l'ADN (**Table 3**) :

Etapes	Facteurs / Molécules impactés	Rôle	Implication de la lamine A
1. Liaison des facteurs de transcription[33]	Facteurs de transcription : pRb, c-Fos, SREBP1	Se lie à des éléments régulateurs (enhancers, silenciers...) sur l'ADN pour initier la transcription.	Les lamines A interagissent avec ces facteurs, régulant leur libération de la lamina nucléaire en réponse à des signaux spécifiques.
2. Assemblage du complexe d'initiation[34]	ARN Polymérase II	Formation d'un complexe d'initiation pour commencer la transcription.	Les lamines A aident à stabiliser l'environnement nucléaire, facilitant l'assemblage du complexe d'initiation.
3. Ouverture de la double hélice d'ADN[35]	SP1, NF-kB	Séparent les brins d'ADN pour permettre l'accès à l'ARN polymérase.	Les lamines A contribuent à l'organisation de la chromatine, favorisant l'ouverture des brins d'ADN nécessaires pour la transcription.
4. Synthèse de l'ARN[36]	ARN Polymérase II	Synthétise un brin d'ARN complémentaire à partir de l'ADN.	Les lamines A peuvent influencer l'activité de l'ARN polymérase II en stabilisant les complexes de transcription.
5. Terminaison de la transcription[34]	Facteurs de terminaison	Signale la fin de la transcription et aide à libérer l'ARN nouvellement synthétisé.	Les lamines A peuvent interagir avec des facteurs de terminaison pour faciliter le processus et maintenir l'intégrité de la structure nucléaire.
6. Répression transcriptionnelle[33]	Lamine A	Lien avec les promoteurs géniques pour induire une répression de la transcription.	La liaison des lamines A aux promoteurs inhibe l'activité des gènes associés, régulant ainsi leur expression.

Table 3 : Implication de la lamine A dans les diverses étapes de transcription de l'ADN

d) Homéostasie des télomères

Les télomères sont les régions de séquences répétitives localisées aux extrémités des chromosomes qui participent au maintien de l'intégrité du génome. Les ADN polymérases ne peuvent répliquer les derniers nucléotides ce qui conduit à un raccourcissement progressif des chromosomes au cours des divisions cellulaires successives. L'homéostasie des télomères est principalement maintenue par les télomérases qui assurent l'allongement des télomères dans les cellules souches, germinales et cancéreuses [37]. Dans les cellules somatiques, son activité est faible voire nulle. L'homéostasie des télomères est également assurée par les lamines A. Sachant que 50% des télomères sont associés aux lamines A, l'absence de ces derniers conduits à des altérations de compartimentation, longueur, stabilité et d'architecture des télomères [38].

3) Mécanotransduction

La mécanotransduction est un processus essentiel par lequel les cellules convertissent des stimuli mécaniques en signaux biochimiques. Ce mécanisme permet aux cellules de percevoir et de réagir aux variations de leur environnement physique, notamment les forces mécaniques telles que la tension, la compression ou le cisaillement. Lorsqu'une cellule subit une pression mécanique, elle peut activer l'expression de gènes spécifiques en réponse à ces signaux, favorisant ainsi son adaptation à ces changements.

Les lamines, qui constituent la lamina nucléaire, jouent un rôle central dans ce processus. Cette structure, située juste en dessous de l'enveloppe nucléaire, offre un support rigide et est directement connectée au cytosquelette. Cette connexion se fait via des complexes appelés "Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton" (complexes LINC). Ces complexes sont essentiels pour la transmission des signaux mécaniques du cytosquelette vers le noyau. Ils sont composés de protéines comme la nesprine et la protéine SUN, qui relient les lamines à différentes composantes du cytosquelette, telles que l'actine, les microtubules et les filaments intermédiaires. **(Figure 10)** Cette interconnexion permet à la cellule de réagir de manière dynamique aux forces externes et de maintenir son intégrité structurelle et fonctionnelle dans des environnements mécaniques variés [23].

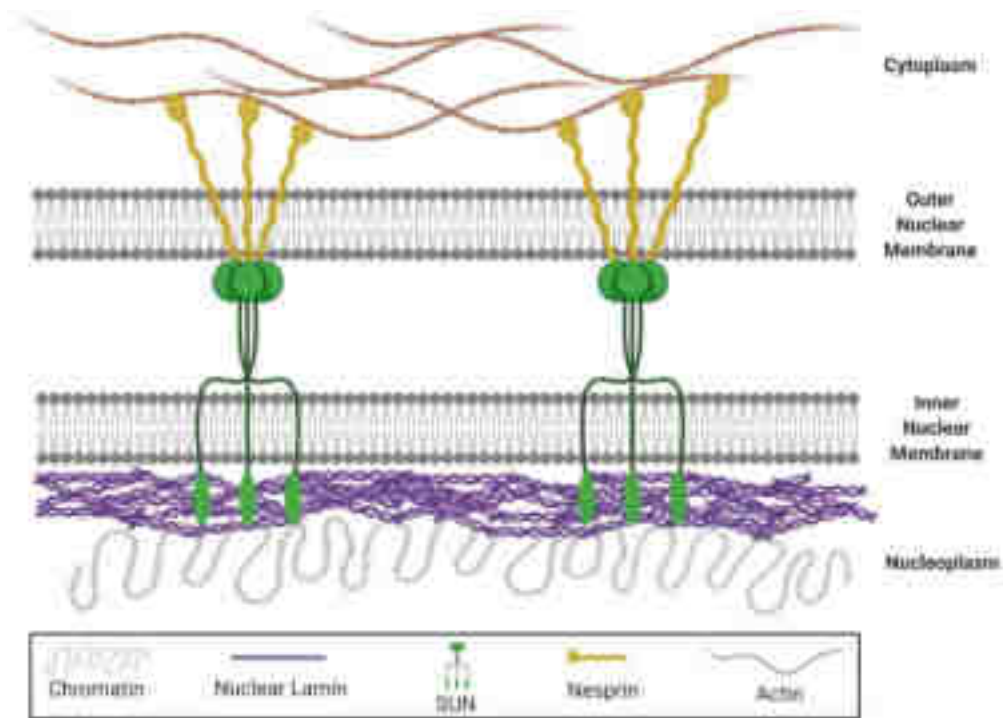


Figure 10 : Représentation des complexes LINC [39]

Les forces mécaniques appliquées à la membrane cellulaire (comme la tension, la compression ou encore l'étirement) sont transmises à travers le cytosquelette et le complexe LINC jusqu'à la lamina nucléaire. Les lamines agissent alors comme des amortisseurs, absorbant et redistribuant ces forces pour protéger l'intégrité du noyau et moduler les réponses mécaniques.

Cependant, en réponse à ces forces mécaniques, les lamines peuvent également subir des changements de conformation, de réorganisations ou des modifications post-traductionnelles, telle que la phosphorylation. En effet, le niveau de phosphorylation des lamines conduit à une modification de leur structure moléculaire ainsi que de la lamina [40]. Ces réarrangements ont un impact sur la structure de la chromatine et par conséquent, sur l'expression génique. Ce mécanisme permet une réponse de la cellule aux contraintes de son environnement en fonction des signaux reçus via l'activation de voies impliquées notamment dans la protection nucléaire, la mobilité cellulaire ou la différenciation [41]. En présence de mutations dans les lamines nucléaires, ces voies de signalisations sont altérées ce qui confirme le rôle des lamines dans la mécanotransduction [38].

II) LES LAMINOPATHIES

Les laminopathies sont un groupe de maladies génétiques rares causées par des mutations dans le gène LMNA exclusivement. Plus de 500 mutations du gène LMNA ont été mises en évidence jusqu'à présent et sont responsables d'une dizaine de pathologies extrêmement variées, allant de l'atteinte

d'un tissu de manière isolée (muscle strié, tissu adipeux, nerf périphérique) à des atteintes multi systémiques dans les syndromes de vieillissement prématuré [42](**Figure 11**).

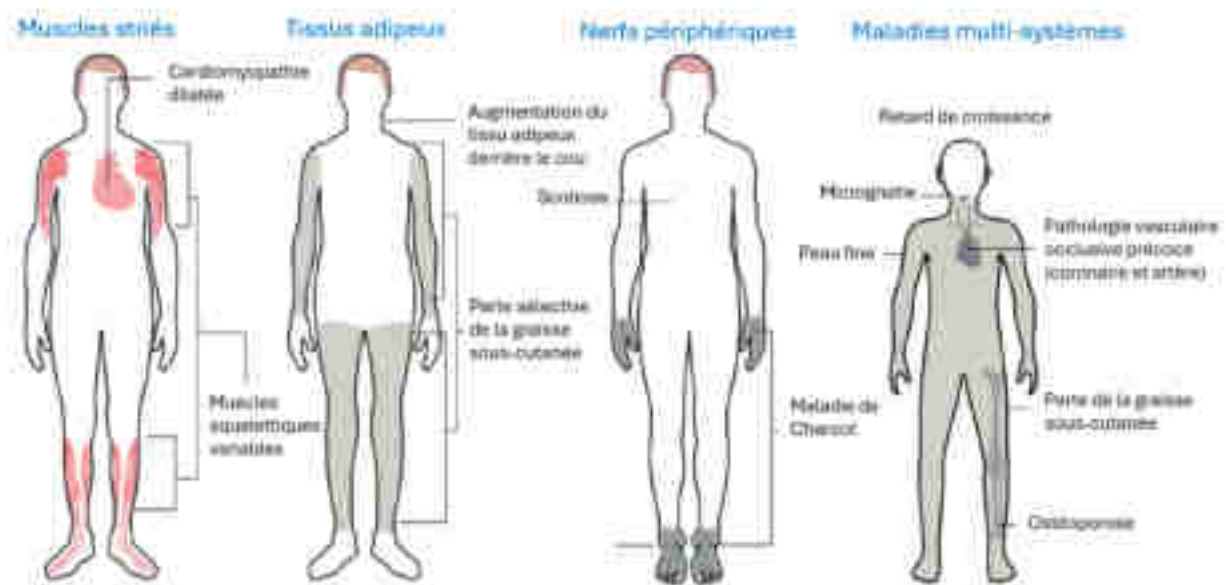


Figure 11 : Représentation schématique des 4 groupes regroupant les diverses laminopathies (Adapté de Worman « Nuclear lamins and laminopathies » Journal of Pathology 2012)[43]

Les laminopathies multi-systémiques sont des pathologies rares dues à des mutations soit directement du gène LMNA (laminopathie primaire), soit du gène ZMPSTE24 impliqué dans la maturation des lamines (laminopathies secondaires).

A) Laminopathies des muscles striés

Les laminopathies des muscles striés font partie des laminopathies qui touchent spécifiquement les muscles squelettiques (muscles striés) et/ou le muscle cardiaque (syncytium cardiaque). Trois principaux phénotypes de dystrophie musculaire sont liés à des mutations du gène LMNA et peuvent être associés à des anomalies cardiaques dont l'âge de survenu est plus ou moins tardif selon les patients [42].

1) La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD)

La première description d'un de ces phénotypes remonte à 1966 avec la découverte de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD). Cependant, la mutation du gène LMNA responsable de l'EDMD sera mise en évidence en 1999 par l'équipe de recherche de Gisèle BONNE (Centre de Recherche en Myologie INSERM, UMRS 974, Université Santé Sorbonne, Pitié Salpêtrière, Paris). L'EDMD est caractérisée sur le plan clinique par des rétractations tendineuses

précoces, au niveau des coudes, des tendons d'Achille et de la colonne vertébrale, une atrophie et une faiblesse musculaire des muscles huméro-péroneaux dès l'enfance et le développement à l'âge adulte d'une cardiomyopathie, souvent dilatée, associé à des troubles de rythme et/ou de conduction pouvant provoquer une mort subite. Le mode de transmission de l'EDMD est autosomique dominant dans la plupart des cas mais peut-être récessif ou être issu d'un mosaïcisme [44].

2) La dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (« *limb girdle muscular dystrophy* » (LGMD1B))

La dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (LGMD1B) est caractérisée par une atrophie musculaire spécifique des ceintures pelviennes et scapulaires, qui s'accroît sur les muscles distaux. L'âge de survenue se situe entre 30 et 40 ans. Tout comme l'EDMD, l'une des caractéristiques distinctives de cette pathologie est l'atteinte cardiaque. La LGMD1B est transmise de manière autosomique dominante [45].

3) Les cardiomyopathies dilatées

Le troisième phénotype regroupe les pathologies appelées « cardiomyopathies dilatées » qui représente 5 à 9% des cardiomyopathies. Il s'agit d'une affection qui touche principalement le muscle cardiaque, entraînant une dilatation des cavités cardiaques et une diminution de la capacité du cœur à pomper efficacement le sang. Cela peut conduire à une insuffisance cardiaque et à des arythmies sévères. Ces cardiomyopathies dilatées ont une mode de transmission autosomique dominant [46].

B) Laminopathies avec lipodystrophies

Les laminopathies du tissu adipeux ou appelées également laminopathies avec lipodystrophies constituent un sous-groupe de laminopathies. La lipodystrophie se manifeste généralement à la puberté ou autour de celle-ci, par une perte de tissu adipeux sous-cutané qui affecte le tronc, les fesses et les membres, suivie d'une accumulation progressive de graisse au niveau du visage, du cou et des régions axillaires, conférant au patient un aspect cushingoïde [47].

L'un des syndromes les plus connus est la lipodystrophie familiale partielle de type 2 (ou syndrome de Dunnigan), causée par des mutations dominantes dans le gène LMNA. Dans ce syndrome, la perte de tissu adipeux commence généralement à la puberté et affecte principalement les extrémités et la partie inférieure du corps, tandis que le visage et le cou peuvent présenter une accumulation anormale de graisse. Ce syndrome comporte également des anomalies métaboliques de type insulino-résistance, intolérance au glucose, et souvent le développement d'un diabète de type 2. Ce syndrome est transmis par un mode de transmission autosomique dominant [48].

C) Laminopathies du nerf périphérique

Des mutations du gène LMNA ont été décrites chez certains individus atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (Charcot-Marie-Tooth Disorder Type 2) [49]. C'est actuellement la seule laminopathie du nerf périphérique connue. Elle est transmise par un mode autosomique dominant.

Les patients peuvent développer des contractures musculaires (rétrécissement des muscles autour des articulations), ce qui peut réduire leur mobilité et exercer une pression sur les nerfs périphériques, entraînant des douleurs ou une perte de sensation. Bien que les laminopathies ne provoquent généralement pas directement des neuropathies périphériques (atteintes des nerfs périphériques), les dommages musculaires peuvent indirectement affecter les nerfs. Dans certains cas, une neuropathie périphérique peut se développer en raison de :

- Faiblesse musculaire et atrophie qui peuvent entraîner une diminution de la stimulation nerveuse, entraînant des dommages progressifs aux nerfs qui innervent ces muscles affaiblis.
- Compression nerveuse due aux contractures ou à la déformation squelettique qui peuvent engendrer des douleurs, des engourdissements ou des faiblesses dans les membres affectés.
- Diminution de la circulation provoquée par les problèmes musculaires et cardiovasculaires

Lorsque les nerfs périphériques sont affectés, les symptômes ressentis peuvent inclure des engourdissements/fourmillements, des douleurs nerveuses appelées également douleurs neuropathiques, une perte de sensibilité, une faiblesse musculaire qui s'installe de manière progressive et qui peut aboutir sur une perte de coordination [43].

D) Laminopathies multi-systémiques

Cette dernière classe de laminopathies regroupe des syndromes qui affectent plusieurs systèmes. Ces laminopathies multi-systémiques, autrement appelées syndromes progéroïde, se caractérisent par l'atteinte simultanée de plusieurs organes ou systèmes, ce qui provoque une diversité de symptômes qui peuvent varier en sévérité selon les individus. De plus, ces laminopathies sont caractérisées par un vieillissement prématuré. Parmi eux, le plus étudié est le syndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) qui sera décrit dans la prochaine section (*cf. Partie II : Le syndrome de Hutchinson-Gilford*)

Le syndrome de Werner atypique (**Figure 12**) est similaire à celui HGPS avec généralement une ostéoporose, de l'athérosclérose, une lipodystrophie, une atrophie cutanée ainsi qu'une petite taille [50]. Enfin, la dermopathie restrictive se caractérise par un retard de croissance prénatal qui conduit à une détresse pulmonaire et à décès des patients en période néonatale [13].



Figure 12 : Homme atteint du syndrome atypique de Werner

PARTIE II : LE SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD OU PROGERIA

I) État des lieux et des connaissances sur la maladie / Généralités

A) Qu'est-ce que vieillir ?

Vieillir est un processus naturel et inévitable chez toutes les espèces présentes sur Terre qui se produit au fil du temps dans la vie de tous les êtres vivants.

Le vieillissement est un processus continu et progressif d'altérations naturelles qui commence tôt dans l'âge adulte. En effet, vieillir implique une série de changements physiologiques, psychologiques et sociaux qui s'accroissent progressivement au fur et à mesure que les années passent [51].

1) Vieillissement physiologique

Le vieillissement physiologique également connu sous le nom de vieillissement biologique, se réfère aux changements progressifs et inévitables qui se produisent dans le corps au fil du temps. Ces changements sont universels et affectent tous les individus à un certain degré. Ce vieillissement biologique impacte différents systèmes dans le corps humain [52].

L'impact sur le système musculosquelettique se traduit par une perte de masse musculaire, appelée sarcopénie et une diminution de la force musculaire.

L'ostéoporose associée au vieillissement fait perdre ces qualités mécaniques à l'os et augmente le risque de fractures.

Le système cardiovasculaire est notamment impacté par la diminution de l'élasticité des artères, c'est-à-dire que celles-ci se rigidifient, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle (post charge) qui induit une hypertrophie cardiaque qui diminue la capacité à faire de longs efforts et peut évoluer vers une insuffisance cardiaque. Le cœur perd également des cellules musculaires, les myocytes lors du processus de vieillissement physiologique [53].

Tout comme le système cardiovasculaire, le système respiratoire est impacté par le processus de vieillissement. La capacité ventilatoire diminue par modification de la cage thoracique (thorax plus court et élargi, rigidité thoracique, tassements vertébraux...). La capacité vitale (expiration maximum d'air) est diminuée, les muscles respiratoires sont amoindris et une diminution d'élasticité du tissu pulmonaire entraîne une diminution de l'efficacité respiratoire qui n'est toutefois notable que lors d'exercices soutenus chez une personne en bonne forme physique [54].

Vieillir rend également l'être vivant plus vulnérable face aux diverses maladies et infections car la réponse immunitaire peut être plus au moins altérée.

Le système digestif est quant à lui impacté par un ralentissement du transit intestinal pouvant causer une digestion moins efficace et provoquer des problèmes de constipation.

Le vieillissement du système nerveux amène à une diminution de la coordination des membres, de l'équilibre ainsi que de la réactivité. L'atrophie des neurones dendrites implique la réduction des performances cognitives et mnésiques. Les acquisitions anciennes et l'expérience se maintiennent longtemps alors que les capacités attentionnelles, la vitesse d'exécution et l'adaptation aux situations nouvelles se dégradent plus précocement [55].

L'impact sur le système endocrinien se traduit par la diminution de la production de certaines hormones, telles que l'insuline et les hormones sexuelles, ce qui peut affecter le métabolisme et la régulation des fonctions corporelles.

Le vieillissement naturel a également un impact sur le système sensoriel qui se traduit le plus souvent par une perte d'acuité visuelle et auditive, ainsi que des changements dans la perception des goûts et des odeurs.

La peau, quant à elle, est très souvent le premier marqueur de vieillesse car est la partie la plus visible. Le vieillissement de la peau se traduit par une diminution de l'élasticité de la peau, une perte de collagène et d'élastine, ce qui entraîne des rides et une peau moins tonique. La peau peut également présenter des troubles pigmentaires : lentigo qui est une hyperpigmentation ou encore une leucodermie en goutte qui est une hypopigmentation [56].

2) Vieillissement psychologique

Le vieillissement psychologique fait référence aux changements qui se produisent au niveau des fonctions mentales et émotionnelles à mesure que les individus avancent en âge. Il englobe une gamme de transformations cognitives, émotionnelles et comportementales qui peuvent varier d'une personne à l'autre [57].

Le vieillissement psychologique touche surtout la cognition, dont la mémoire est une des composantes. En effet, il peut y avoir des changements dans la mémoire contextuelle (ou épisodique) ainsi que la mémoire à court terme (ou de travail). La mémoire à long terme peut rester relativement stable durant le vieillissement. La vitesse de traitement de l'information a tendance à ralentir avec l'âge tandis que les capacités exécutives, comme la prise de décision ou encore la planification, peuvent être affectées et montrer des variations [58].

L'intelligence se décrit sous deux formes : l'intelligence cristallisée et l'intelligence fluide. L'intelligence cristallisée correspond à la capacité à pouvoir utiliser ses connaissances, son expérience et ses compétences dans les situations de la vie courante. Cette intelligence cristallisée ne décline pas forcément au cours du vieillissement. L'intelligence fluide, quant à elle, est la capacité d'apprendre de nouvelles informations. Celle-ci a tendance à décliner en vieillissant [59].

Il est important de noter que bien que ces changements physiques et psychologiques soient inévitables, ils peuvent survenir plus au moins tôt en fonction de chaque individu. Un mode de vie sain, une alimentation équilibrée, l'exercice physique régulier et d'autres facteurs peuvent influencer la manière dont le vieillissement physiologique se manifeste chez une personne. De plus, la génétique joue également un rôle dans la manière dont chaque individu vieillit.

B) Découverte de la maladie

La progéria, également connue sous le nom syndrome de Hutchinson-Gilford est une maladie génétique rare caractérisée par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale.

Progéria vient du grec « geron », qui signifie « le vieillard » et cette dénomination s'explique par les symptômes de la maladie semblables à ceux retrouvés chez les personnes âgées.

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1886 par le médecin britannique Jonathan Hutchinson, qui a observé des cas de vieillissement prématuré chez des enfants. En 1904, le dermatologue américain Hastings Gilford a rapporté des cas similaires et a contribué à la compréhension de la maladie. Cependant, l'origine de la progéria a longtemps été une énigme. Les premières études réalisées ont été dirigées vers les hormones de croissances qui n'ont finalement révélé aucunes anomalies car elles présentaient un niveau normal chez les patients atteints [60].

C'est en 2003, plus d'un siècle et demi après sa découverte, qu'une équipe française dirigée par le docteur Nicolas Lévy (unité Inserm UMRS910 Génétique médicale et génomique fonctionnelle, faculté de médecine Timone – Université de la méditerranée) a découvert la version mutée du gène impliquée dans plus de 90% des cas connus de progéria, le gène LMNA qui comme nous l'avons vu code pour les lamines A. Une mutation de ce gène produit une protéine tronquée, baptisée progérine, qui reste ancrée dans la membrane du noyau des cellules, s'y accumule et entraîne finalement sa déformation et des dysfonctions [61].

C) Epidémiologie

Les enfants atteints de progéria présentent des caractéristiques physiques qui ressemblent à celle des personnes âgées, telles que la perte des cheveux, la peau fine, l'apparition de rides et une

croissance réduite. L'espérance de vie est considérablement réduite par rapport à la population générale en raison des complications médicales associées à cette maladie [62].

Cette maladie génétique extrêmement rare dont l'incidence est estimée à 1 naissance sur 20 millions, touche les enfants des deux sexes et ne présente aucune préférence géographique ou ethnique particulière. En effet, les experts estiment qu'il y aurait entre 350 et 450 enfants atteints de progéria dans le monde avec environ 200 cas qui n'auraient pas encore été diagnostiqués. En 2017, seulement 3 cas sont connus en France, 25 cas en Europe et une centaine dans le monde [2].

En juin 2024, la fondation pour la recherche pour la progéria « Progeria Research Foundation » rapporte 154 enfants et jeunes adultes atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria dans un total de 52 pays à travers le monde (**Figure 13**).



Figure 13 : Représentation à l'échelle mondiale des patients identifiés par le PRF « Progeria Research Foundation » comme vivant avec la progéria ou avec un syndrome progéroïde [2]

D) Description clinique de la maladie

La progéria est une pathologie indécélable à la naissance, mais qui se développe très tôt, dès la première année de vie. Les enfants atteints présentent des symptômes évoquant un vieillissement prématuré et accéléré. Celui-ci est caractérisé par certains traits physiques : Les enfants ont un visage disproportionné par rapport à la tête, des yeux anormalement proéminents, une arête et une pointe nasale étroites, une petite mâchoire provoquant un encombrement dentaire. [63] Cette dernière est une anomalie congénitale caractérisée par une hypoplasie de la mâchoire inférieure. L'alopécie ou la perte de cheveux sont deux caractéristiques typiques de la progéria. Les enfants ont également une peau

fine et ridée, sans graisse sous-cutanée et leurs ongles sont peu développés. Ils subissent une croissance lente provoquant des troubles osseux et musculaires (perte des cellules musculaires lisses) impactant la pousse des dents. Ces enfants peuvent également ressentir des douleurs au niveau des articulations et présenter des troubles cardiovasculaires, qui sont dans la plupart des cas la cause du décès. Cependant, en comparaison avec le vieillissement physiologique, le développement moteur et mental des enfants atteints de HGPS sont normaux (**Figure 14**) [64].

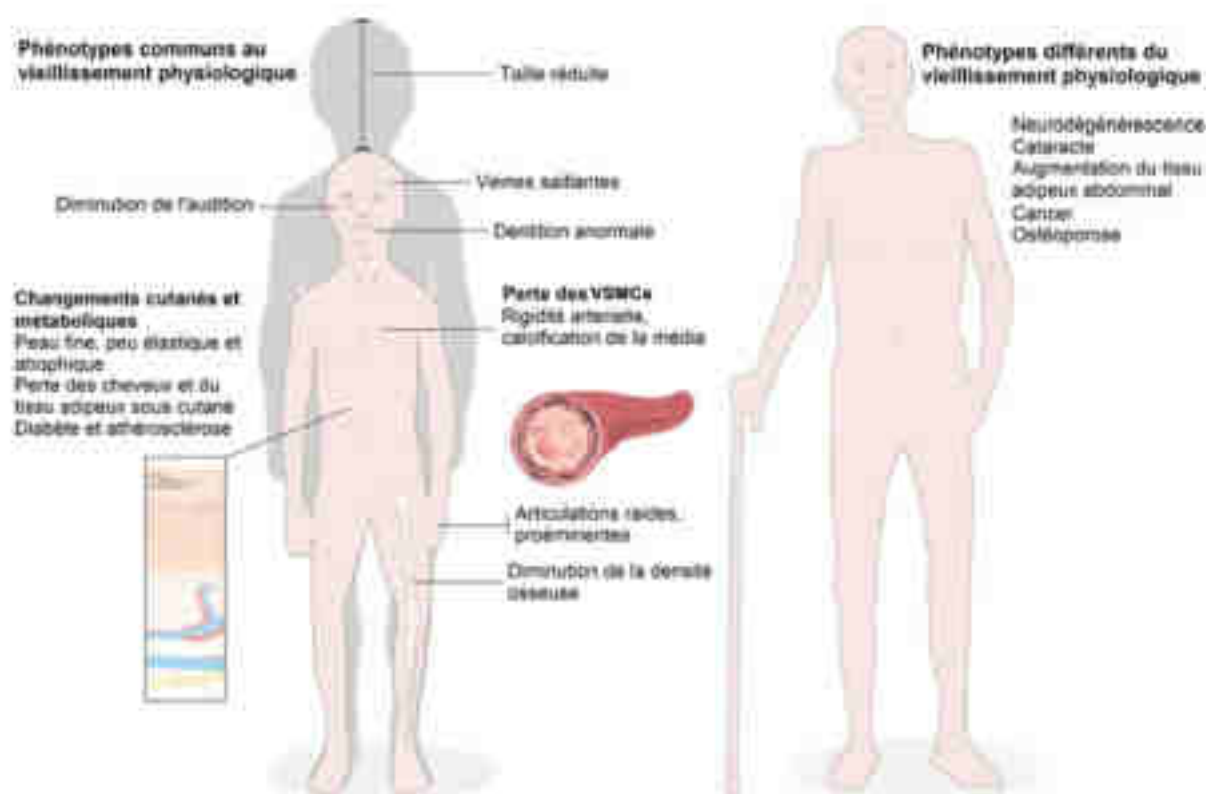


Figure 14 : Phénotypes cliniques de la progéria de Hutchinson-Gilford communs et différents du vieillissement physiologique. (Modifié à partir de Gonzalo et al., 2017; Ullrich and Gordon, 2015).

En effet, entre 6 et 20 ans, la mort survient à la suite de complications cardiovasculaires telles qu'une athérosclérose grave, un infarctus du myocarde ou encore d'une maladie cérébrovasculaire tel qu'un accident vasculaire cérébral (AVC). L'espérance de vie moyen d'un enfant atteint de progéria se situe aux environs de 13 ans [65].

1) Physiopathologie de la Progéria

La mutation du gène LMNA apparaît de manière spontanée, sans antécédents familiaux particuliers. Cette mutation c.1824C>T se produit dans l'exon 11 du gène. Il s'agit d'une substitution d'une cytosine par une thymidine. Cette mutation entraîne la création d'un site cryptique d'épissage

généralant un transcrit anormal de la pré-lamine A. L'ARNm obtenu présente une perte de 150 nucléotides et est donc plus court. La protéine traduite à partir de cet ARNm est tronquée de 50 acides aminés (dans sa partie C-terminale). Les acides aminés perdus contiennent le site de clivage ZMPSTE24/FACE1 permettant la réalisation de la dernière étape de maturation de la pré-lamine A en lamine A. La perte de cette séquence entraîne la production d'une pré-lamine A tronquée et farnésylée appelée « progérine » qui conserve un signal de localisation nucléaire, ce qui entraîne son importation dans le noyau via les pores nucléaires. Dans le noyau, la progérine va rester ancrée à l'enveloppe nucléaire en raison de la persistance du groupement farnésyl, exerçant des effets toxiques dose-dépendants. (**Figure 15**) [63].

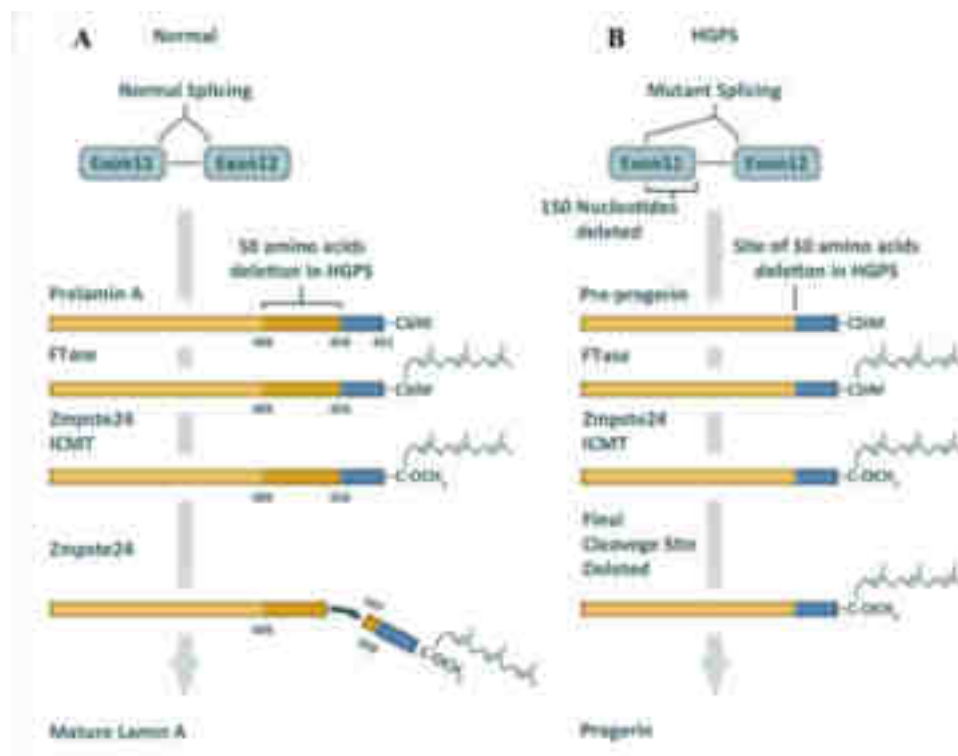


Figure 15 : Comparaison de la synthèse de la lamine A mature chez un individu normal (A) et chez un individu atteint de Progéria (B) [63]

2) Conséquence du Mosaïsme parental dans la transmission de la Progéria

Le mosaïcisme génétique se réfère à la présence de deux ou plusieurs populations de cellules génétiquement distinctes au sein d'un même individu. On distingue deux types de mosaïcisme, le mosaïcisme somatique et le mosaïcisme germlinal.

Le mosaïcisme somatique se produit lorsqu'une mutation génétique survient après la fécondation, affectant une proportion des cellules de l'organisme. Cette mutation est présente dans certaines cellules somatiques (non reproductrices) mais pas dans toutes les cellules du corps. Le

mosaïscisme germlinal survient lorsqu'une mutation est présente dans une partie des cellules germinales (celles qui produisent les gamètes, c'est-à-dire les spermatozoïdes ou les ovules) d'un parent. Cette mutation n'est pas nécessairement présente dans les cellules somatiques du parent, donc le parent ne présente pas les symptômes de la maladie [66].

Dans de rares cas de transmission de progéria, un parent peut être mosaïque pour la mutation LMNA. Cela signifie que certaines de ces cellules germinales contiennent la mutation, tandis que d'autres non. Ce parent n'aura pas de symptôme de la maladie mais pourra transmettre la mutation à sa descendance, ce qui pourra résulter en plusieurs enfants atteints de la maladie au sein d'une même famille [67]. (**Figure 16**)

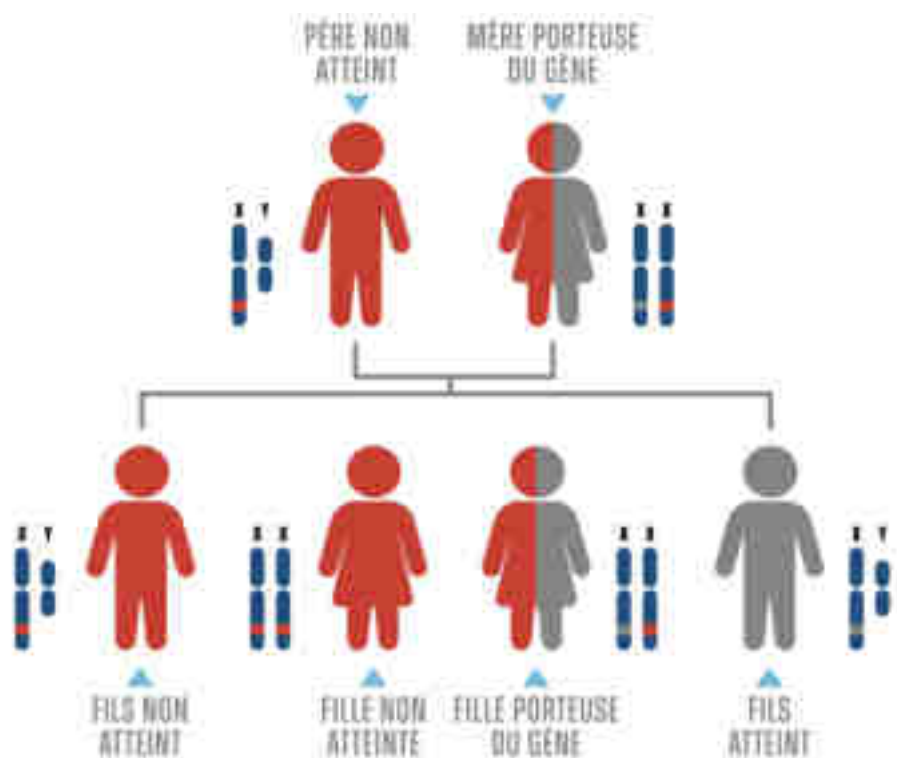


Figure 16 : Transmission de la progéria par mosaïscisme germlinal [68]

3) Conséquence de l'accumulation de la progérine chez les patients atteints de Progéria

L'accumulation de cette protéine tronquée, la progérine, a des conséquences profondes et variées dans l'évolution du syndrome de Hutchinson-Gilford.

L'accumulation de la progérine impacte, selon Carlos Lopez-Otin [69], 9 caractéristiques associées au vieillissement (**Figure 17**) :

- ✓ L'instabilité génomique
- ✓ Le raccourcissement des télomères
- ✓ Les altérations épigénétiques
- ✓ La perte de l'homéostasie protéique
- ✓ La dérégulation de la détection des nutriments
- ✓ Le dysfonctionnement mitochondrial
- ✓ La sénescence cellulaire
- ✓ L'épuisement des cellules souches
- ✓ La dérégulation de la communication intracellulaire

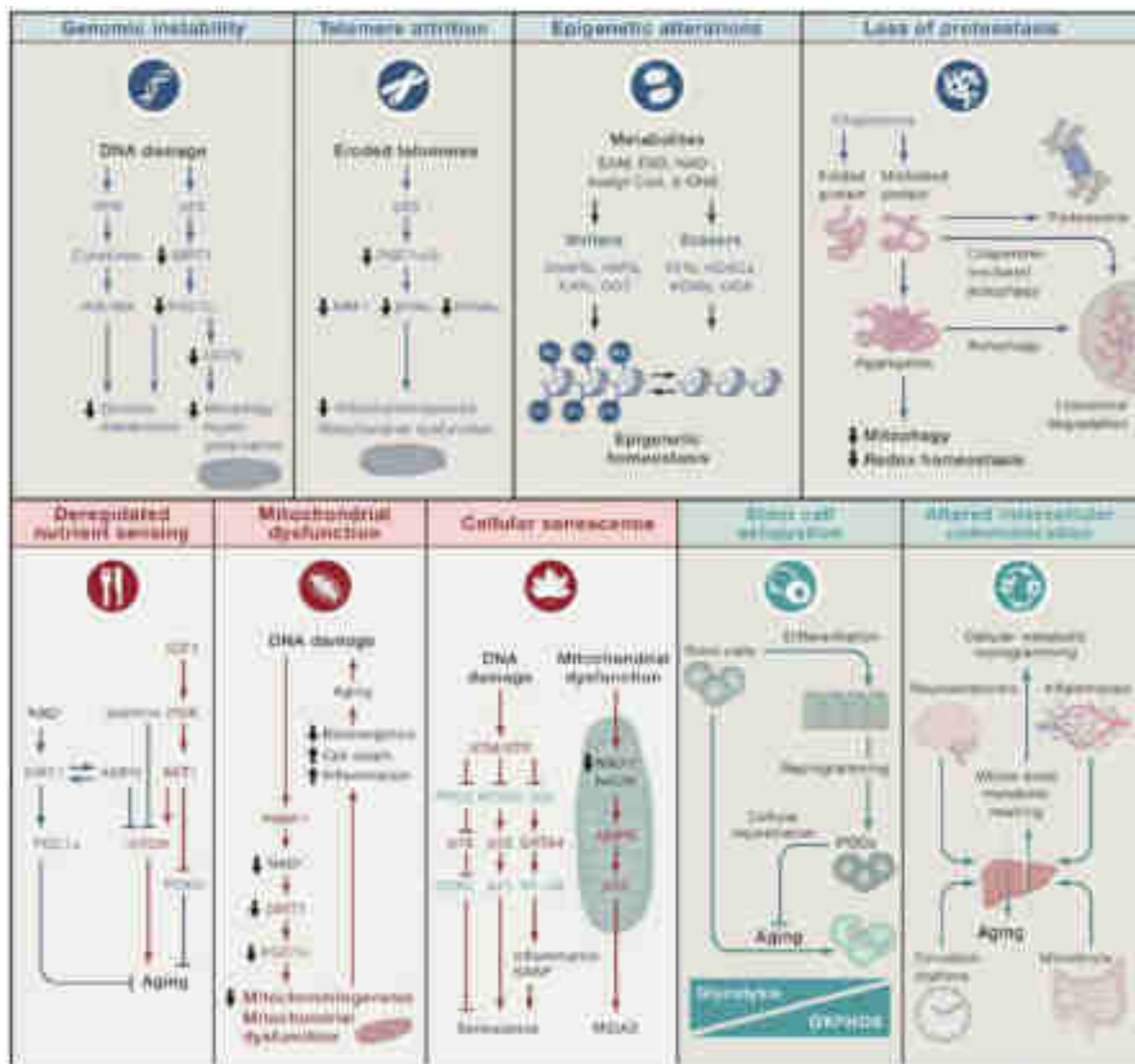


Figure 17 : Résumé des caractéristiques associées au vieillissement [69]

Ces caractéristiques sont retrouvées chez les patients atteints de Progeria et sont dues à l'accumulation de progerine.

a) L'instabilité génomique

L'accumulation de progérine provoque au sein des cellules, des cassures chromosomiques, des anomalies de la chromatine et des défaillances dans la réparation de l'ADN. Cette dernière étant compromise, l'apparition de mutation génétique augmente et contribue à une instabilité génomique.

La progérine, en s'incorporant de manière anormale dans la lamina nucléaire, perturbe l'intégrité de cette structure. De plus, les noyaux des cellules accumulant cette protéine tronquée, présentent souvent des formes irrégulières et déformées. Cette déformation peut alors entraîner une distribution anormale de la chromatine, ce qui augmente le risque de cassures chromosomiques et de réarrangements incorrects lors de la division cellulaire [17].

b) Le raccourcissement des télomères

Les télomères sont des structures nucléoprotéiques protectrices situées à l'extrémité des chromosomes, composées de séquences répétitives d'ADN protégeant les chromosomes des phénomènes de dégradations et de fusions. Au cours de leur cycle cellulaire, les télomères se raccourcissent progressivement jusqu'à atteindre une longueur critique (ou seuil critique) qui provoque l'arrêt de la division cellulaire (**Figure 18**). Dans les fibroblastes HGPS, l'augmentation de la progérine perturbe la structure nucléaire et affaiblit la stabilité du noyau. Cette instabilité expose l'ADN à davantage de stress oxydatif qui rend donc les télomères plus vulnérables aux dommages, entraînant un raccourcissement accéléré au fil des divisions cellulaires. Ce raccourcissement accéléré provoque une sénescence prématurée, c'est-à-dire que les cellules arrêtent de se diviser et entrent dans un état de dysfonctionnement plus tôt que la normale. Cette sénescence va se traduire par des signes de vieillissement prématuré, tels que la perte de la capacité de régénération des tissus, des anomalies cutanées et une diminution de la fonction des organes [70].

Par ailleurs, les télomères étant des régions enrichies en marques H3K9me3, des changements dans la méthylation des histones de ces télomères pourraient être, en partie, la cause du raccourcissement des télomères observés dans les cellules HGPS [19].

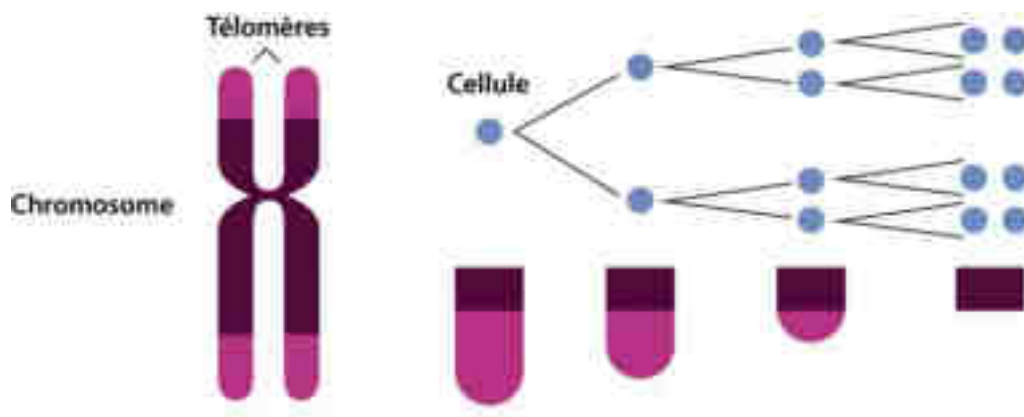


Figure 18 : Raccourcissement des télomères [71]

c) Les altérations épigénétiques

Les altérations épigénétiques sont des modifications induites par l'environnement au sens large : la cellule reçoit en permanence toutes sortes de signaux l'information sur son environnement, de manière qu'elle se spécialise au cours de son développement ou ajuste son activité à la situation. Il s'agit de modification chimique de la structure de l'ADN et des histones qui permettent le maintien de la structure de l'ADN. Les altérations épigénétiques se produisent dans l'organisme lorsque des groupes chimiques appelés groupes méthyles sont ajoutés ou supprimés à l'ADN (méthylation / déméthylation) ou lorsque des modifications (acétylations, méthylation, phosphorylations) sont apportées aux protéines appelées histones qui se lient à l'ADN dans les chromosomes.

L'accumulation de progérine dans la progéria provoque une cascade d'altérations épigénétiques qui contribuent au vieillissement prématuré observé chez les patients atteints de la progéria. En raison de la mutation dans le gène LMNA, une forme anormale de la lamina nucléaire, la progérine, s'accumule, provoquant des modifications structurelles et fonctionnelles au niveau du noyau cellulaire. Ces perturbations sont accompagnées de changements épigénétiques, avec des impacts notables sur la méthylation de l'ADN, les modifications d'histones et la structure de la chromatine (**Figure 19**).

- **Méthylation de l'ADN**

L'ADN est formé de nucléotides nommé A (adénine), T (thymine), G (guanine) et C (cytosine) qui forment la séquence de l'ADN C'est l'un des principaux mécanismes épigénétiques : il passe par l'addition de "groupes méthyles" sur les cytosines des dinucléotides CpG. Une faible méthylation favorise l'activité des gènes, mais une forte méthylation l'inhibe [72].

La progéria est associée à une hyperméthylation globale de l'ADN, en particulier dans des régions critiques pour la régulation des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et le cycle

cellulaire. Cette hyperméthylation entraîne une répression de ces gènes qui aggrave la sensibilité des cellules aux dommages de l'ADN. Selon l'étude de Shumaker et al. (2006)[73], cette méthylation anormale limite la capacité des cellules à répondre efficacement aux stress cellulaires, favorisant l'accumulation de mutations et de dommages non réparés.

- **Modifications des histones**

Les modifications post-traductionnelles des histones, telles que la méthylation de l'histone H3 sur la lysine 9 (H3K9) et l'acétylation de l'histone H3 sur la lysine 27 (H3K27ac), sont significativement perturbées dans les cellules exprimant la progérine [74]. En particulier, la perte de méthylation H3K9, normalement associée à la répression de la chromatine, a été observée, ce qui conduit à une expression anormale de gènes impliqués dans le vieillissement et la sénescence. Ces marques épigénétiques, essentielles pour le contrôle de l'hétérochromatine, sont perturbées, rendant la chromatine plus instable et altérant le paysage génomique des cellules.

- **Structure de la chromatine**

L'ADN est enroulé autour de protéines, les histones, pour former de petites billes. L'ajout de groupes chimiques sur ces histones conditionne ces enroulements et peut modifier l'accessibilité de certains gènes, qui sont alors traduits ou non en protéines [72].

L'accumulation de progérine perturbe également l'organisation de la chromatine en induisant une rigidification de la lamina nucléaire, ce qui limite la flexibilité de la chromatine et compromet l'accessibilité des facteurs de transcription [75]. De plus, cette rigidité empêche certains gènes de s'exprimer correctement, en particulier ceux qui sont nécessaires à la prolifération et au renouvellement cellulaire. Cette restriction physique induit une hétérochromatinisation (= *Transformation ou l'étendue de la transformation de l'euchromatine génétiquement active en hétérochromatine inactive*) de certaines régions de l'ADN et limite la dynamique transcriptionnelle, ce qui conduit à un déséquilibre dans les processus de réparation de l'ADN.

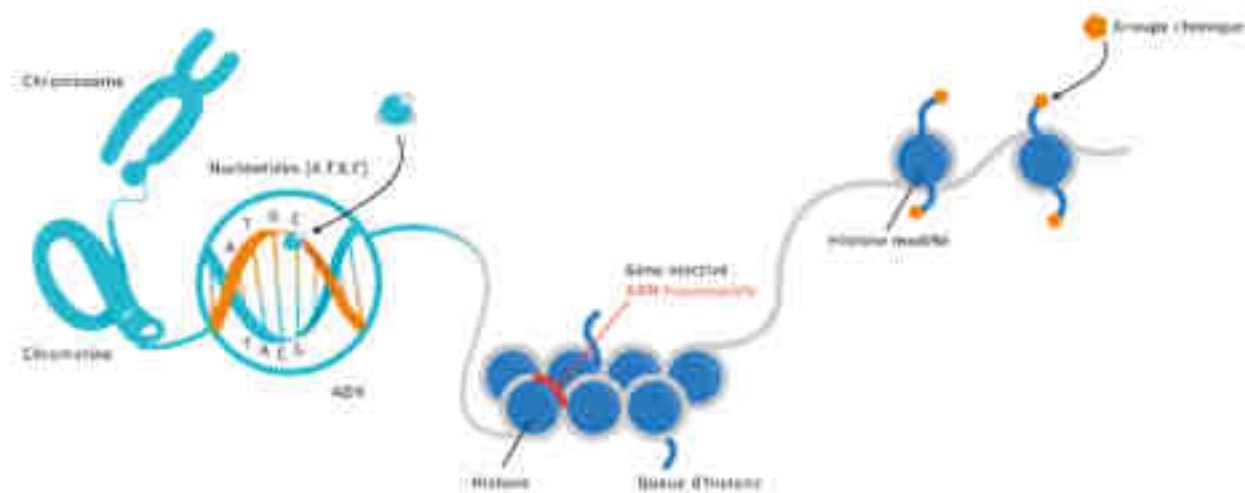


Figure 19 : Mécanismes conduisant aux altérations épigénétiques [72]

d) La perte de l'homéostasie protéique

L'homéostasie protéique, ou protéostasie, fait référence à l'ensemble des processus qui régulent la production, le repliement, la dégradation et la fonction des protéines dans les cellules. La perte de l'homéostasie protéique est un facteur central dans la progéria, exacerbée par l'accumulation de progérine. Cette perturbation entraîne un stress protéotoxique qui peut endommager les protéines, les lipides et l'ADN exacerbant encore le dysfonctionnement cellulaire, un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la qualité des protéines, et une sénescence cellulaire prématurée [76].

Le repliement correct des protéines est essentiel pour leur fonction. La progérine, en perturbant la structure de la lamina nucléaire, donc le noyau, affecte le repliement des protéines nucléaires. L'accumulation de ces protéines anormales, peut former des agrégats toxiques dans les cellules, un phénomène souvent associé à des maladies neurodégénératives et au vieillissement [74].

Chez les patients HGPS, l'accumulation de progérine va créer un stress protéotoxique, et saturer le système Ubiquitine-Protéasome (UPS), responsable de la dégradation des protéines endommagées ou mal repliée [77]. Le processus d'autophagie, qui régule la composition intracellulaire en dégradant/recyclant les composants du cytoplasme, peut également être perturbé par ce stress protéotoxique. La progérine interfère avec les étapes clés de l'autophagie, ce qui empêche la dégradation des protéines et des organites dysfonctionnels, contribuant ainsi à la détérioration cellulaire progressive liée au vieillissement accéléré observé dans la progéria [78]. Au niveau des tissus, la perte de la protéostasie entraîne une diminution de la fonction des organes, comme les vaisseaux sanguins et la peau, qui sont particulièrement touchés chez les patients atteints de progéria [76].

e) La dérégulation de la détection des nutriments

Les cellules utilisent plusieurs voies de signalisation pour détecter la disponibilité des nutriments et réguler les processus métaboliques en conséquence. Parmi ces voies, la voie mTOR (mammalian Target of Rapamycin) est essentielle pour réguler la croissance cellulaire, l'autophagie, et la synthèse des protéines en fonction des niveaux de nutriments disponibles, comme les acides aminés, le glucose et les lipides [63]. La voie de signalisation l'AMPK (AMP-activated protein kinase) et mTOR ajustent l'activité cellulaire en réponse à l'état énergétique et aux nutriments. En cas de faible énergie (basse concentration d'ATP (adénosine triphosphate)) AMPK est phosphorylé sur un résidu thréonine, est activé et favorise les processus cataboliques qui génèrent l'énergie, tout en inhibant les processus anaboliques consommateurs d'énergie.

Dans la progéria, l'accumulation de progérine dans les cellules altère la signalisation de la mTOR qui est suractivée. Cette perturbation entraîne une régulation anormale de la croissance cellulaire, de l'autophagie et du métabolisme des nutriments. Cela peut provoquer une croissance cellulaire inadéquate, une réponse altérée au stress et un vieillissement prématuré. La progérine affecte également le métabolisme énergétique en perturbant la détection des niveaux d'ATP, ce qui peut conduire à une activation anormale de l'AMPK [79]. Cela réduit la capacité des cellules à répondre aux changements des teneurs en nutriments cellulaire, entraînant un déséquilibre métabolique et contribuant à la sénescence cellulaire.

En raison de la dérégulation des voies métaboliques en réponse à la détection des nutriments, les enfants atteints de progéria présentent un retard de croissance. Leur corps est incapable de répondre de manière adéquate aux signaux de croissance, même en présence de nutriments suffisants, ce qui conduit à un développement physique retardé et à des proportions corporelles atypiques. De plus, des anomalies dans le métabolisme des lipides et des glucides peuvent apparaître affectant la production d'énergie, le stockage des graisses et l'utilisation du glucose [80]. Chez les patients, des symptômes tels que la perte de graisse sous-cutanée ou des troubles du métabolisme énergétique peuvent être observés.

Cette dérégulation contribue également à des complications cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose. La mauvaise régulation du métabolisme lipidique, notamment l'homéostasie du cholestérol et la réponse inflammatoire exacerbée sont des conséquences directes qui augmentent le risque de maladies cardiaques chez ces patients [81].

f) Le dysfonctionnement mitochondrial

Les mitochondries, souvent appelées « centrales énergétiques », sont les organites cellulaires responsables de la production d'énergie sous forme d'ATP, mais également de la régulation du métabolisme cellulaire et du contrôle de l'apoptose (mort cellulaire programmée) [82].

Les mitochondries sont responsables de la production d'ATP via la phosphorylation oxydative dans la chaîne respiratoire. Cette chaîne est un ensemble de complexes enzymatiques qui produisent des radicaux libres oxygénés (ROS), et qui apportent à l'ATP synthase les éléments essentiels à la production d'ATP par phosphorylation oxydative. En conditions physiologiques, les ROS sont indispensables car ils jouent un rôle de signalisation (par exemple, le monoxyde d'azote intervient dans la communication intercellulaire). Cependant, l'accumulation de ROS entraîne un 'stress oxydant, pouvant induire une sénescence prématurée [70].

Les mitochondries contrôlent également l'apoptose en libérant des facteurs pro-apoptotiques tels que le cytochrome c, les protéines Bax, Bak, Smac/DIABLO, AIF ou encore l'endonucléase G en réponse à des signaux de stress. Cependant, dans la progéria, l'accumulation de progérine perturbe les fonctions mitochondriales entraînant une fragmentation des mitochondries. Ces mitochondries alors dysfonctionnelles ne sont plus capables de contrôler l'apoptose et provoque une élimination prématurée des cellules, contribuant à la perte de tissus et à l'apparition précoce de signes de vieillissement [83].

g) La sénescence cellulaire

La sénescence cellulaire se définit par un état irréversible dans lequel les cellules sénescentes ne se divisent plus, bien qu'elles restent métaboliquement actives [84]. Cet état correspond à un arrêt irréversible du cycle cellulaire en phase G1. Les cellules sénescentes sécrètent alors une variété de cytokines, de chimiokines, de facteurs de croissance, et de protéases, collectivement appelés Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) [85] (**Figure 20**). Ce phénotype induit une inflammation chronique locale et systémique, appelée « inflammaging » et contribue au vieillissement accéléré.

Contrairement à la quiescence dont l'arrêt du cycle cellulaire est réversible, la sénescence, qu'elle soit répllicative ou post mitotique, conduit à un arrêt irréversible du cycle cellulaire en tant que suppresseur de tumeurs. L'entrée en sénescence dépend des protéines p53 et pRb. En effet, à la suite d'un stress génotoxique, une activation de la voie ATM/ATR va permettre l'inhibition des cyclines dépendantes des kinases (CDK1 et CDK2) entraînant un arrêt transitoire du cycle cellulaire. En

parallèle, ATM via p53 induit une augmentation de p21, permettant l'inhibition de CDK1. Cela tend à bloquer la réplication et la mitose par l'inactivation de pRb assurant l'irréversibilité de l'arrêt [86].

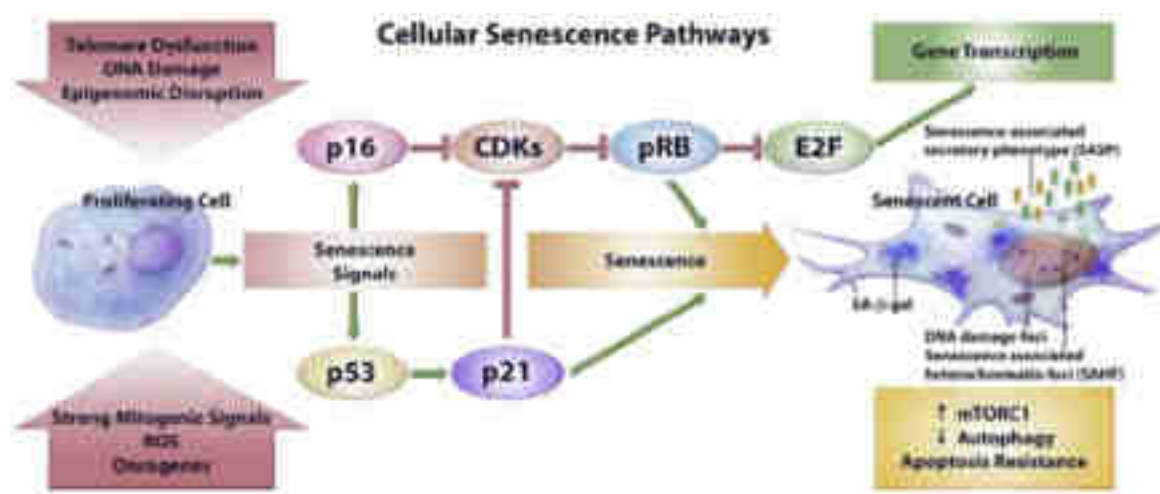


Figure 20 : Les divers stimuli responsables de la sénescence cellulaire [85]

Chez les patients HGPS, les cellules exposées à la progérine subissent un stress cellulaire accru, ce qui induit une sénescence prématurée. Ce phénomène se traduit par un arrêt du cycle cellulaire et des changements morphologiques caractéristiques, avec une augmentation de la taille cellulaire et l'expression de marqueurs de sénescence tels que p16INK4a et p53. En conséquence, les fibroblastes et autres cellules deviennent incapables de se diviser, ce qui limite la régénération des tissus [87].

Parallèlement, les cellules sénescentes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, contribuant à un état d'inflammation chronique connu sous le nom de Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP). Cette inflammation, souvent désignée comme inflammaging, affecte le microenvironnement cellulaire, provoquant des réactions inflammatoires dans les tissus environnants et perturbant la fonction immunitaire. Ce processus augmente la vulnérabilité des patients à diverses maladies, notamment aux infections et aux maladies auto-immunes [88].

h) L'épuisement des cellules souches adultes

Les cellules souches adultes (ou cellules progéniques) assurent le remplacement des cellules non fonctionnelles ou sénescents dans de nombreux tissus. Leur quantité ainsi que leur capacité de régénération diminuent de manière physiologique avec l'âge [89].

L'implication de la progérine dans l'épuisement des cellules souches adultes chez les patients atteints de progéria est étroitement liée à son effet sur divers mécanismes cellulaires, y compris des

voies de signalisation spécifiques et des facteurs moléculaires. L'accumulation de progérine provoque un stress cellulaire et une dysrégulation qui affectent la fonction et la longévité des cellules souches [74].

L'une des premières conséquences de l'accumulation de progérine est l'augmentation du stress oxydatif, qui est lié à la production excessive de ROS. Ce stress entraîne des dommages à l'ADN, activant des voies de réponse au stress, telles que la voie p53. Cette voie joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire et de la sénescence cellulaire. L'activation de p53 conduit à l'expression de gènes comme p21CIP1 et p16INK4a, qui sont des inhibiteurs du cycle cellulaire, limitant ainsi la capacité des cellules souches à se diviser [90]

L'activation de la voie p16INK4a est particulièrement significative dans le contexte des cellules souches. Ce facteur est impliqué dans l'induction de la sénescence répllicative, qui est un mécanisme clé de l'épuisement cellulaire. L'expression accrue de p16INK4a inhibe l'activité des cyclines D, ce qui empêche les cellules de progresser dans le cycle cellulaire et contribue à leur arrêt dans un état sénescence [91]. Cela a des répercussions sur la capacité des cellules souches à se régénérer, particulièrement dans les tissus comme la moelle osseuse et la peau.

L'accumulation de progérine affecte également la niche des cellules souches, perturbant les interactions entre les cellules souches et leur environnement. Cette altération peut influencer des facteurs de croissance et des molécules signalétiques, comme les facteurs de croissance dérivés des plaquettes et les cytokines, qui sont essentiels pour la survie et la prolifération des cellules souches. En particulier, des cytokines pro-inflammatoires telles que Interleukine-6 (IL-6) et TNF- α peuvent être sécrétées en raison de l'inflammation induit par la progérine, exacerbant encore la perte de fonction des cellules souches [88].

Dans les cellules souches hématopoïétiques, la progérine perturbe la régulation des facteurs de transcription tels que Notch et Wnt, qui sont cruciaux pour la régénération et la différenciation des cellules sanguines. Ces voies sont essentielles pour maintenir l'équilibre entre la prolifération et la différenciation des cellules souches. De même, les cellules souches mésenchymateuses montrent une capacité réduite à se différencier en cellules osseuses, cartilagineuses ou adipeuses, ce qui compromet davantage les mécanismes de réparation des tissus [87]. Ce manque de réparation des tissus se traduit par exemple par une peau fine chez les enfants atteints de progéria.

i) La dérégulation de la communication intercellulaire

La dérégulation de la communication intercellulaire due à l'accumulation de progérine est un phénomène complexe impliquant une cascade de perturbations à plusieurs niveaux de la biologie cellulaire.

Sur le plan moléculaire, l'accumulation de progérine modifie l'organisation de la chromatine et dérégule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la signalisation cellulaire. Ce dysfonctionnement a des répercussions majeures sur les voies de signalisation paracrine et autocrine, ce qui altère la coordination des réponses cellulaires au sein des tissus. Des études ont montré que cela conduit à une perturbation de la signalisation des voies comme TGF- β , Notch, et Wnt, toutes cruciales pour la prolifération cellulaire, la différenciation et la régénération tissulaire [17].

L'accumulation de progérine dérégule profondément les réseaux de communication intercellulaire, en perturbant la signalisation nécessaire à la régénération et à la réparation des tissus, contribuant ainsi au phénotype de vieillissement accéléré observé dans des maladies comme la progéria [76]. Les tissus, incapables de coordonner efficacement leurs réponses aux dommages, accumulent des défauts structurels, ce qui entraîne des pathologies systémiques graves telles que l'athérosclérose, l'ostéoporose et la fibrose (**Figure 21**).

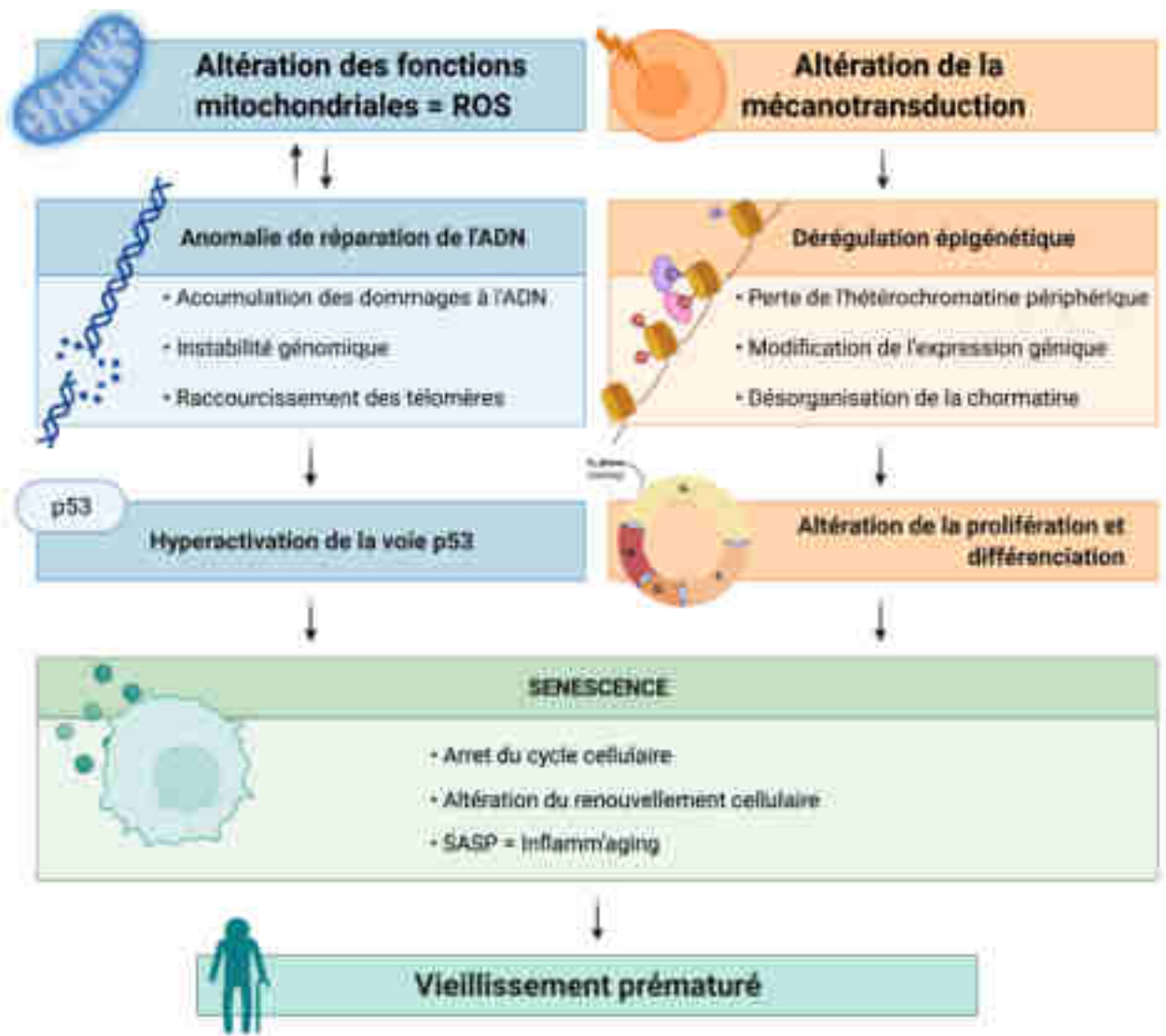


Figure 21 : Résumé schématique des mécanismes moléculaires à l'origine du vieillissement prématuré dans la pathologie HGPS [92]

II) Diagnostic et prise en charge de la progéria

A) Méthodes de diagnostic de la progéria

1) L'examen clinique

Le diagnostic du syndrome de Hutchinson-Gilford est préétabli à partir des symptômes de la maladie et notamment l'apparence de l'enfant. En effet, le premier point réalisé par le médecin est une évaluation physique : les enfants atteints de la progéria ont un physique peu commun caractérisé par un retard de croissance, une perte de cheveux, un visage disproportionné par rapport à la taille du crâne ou encore par la perte de graisse sous-cutanée. L'examen de la peau est également essentiel car les enfants atteints ont souvent une peau fine et ridée. De plus, certaines anomalies cutanées peuvent apparaître comme des tâches de pigmentation ou encore des verrues. Un des signes marquant de la

maladie est le retard de croissance observé chez ces enfants. En effet, ils sont plutôt de petites tailles par rapport aux enfants du même âge et ne sont pas dans la courbe « normale » de croissance. Ces enfants mesurent en général au maximum 1m20 pour environ 30 kilos. Il est donc important qu'un médecin effectue tous les examens nécessaires pour détecter toute autre anomalie de développement [93].

Bien que l'examen clinique permette de poser le diagnostic de la maladie, il est préférable de le combiner à d'autres tests et méthodes de diagnostic pour confirmer le tableau clinique de la maladie.

2) L'imagerie médicale, électrocardiogramme (ECG) et échographie

Les enfants souffrant de cette pathologie ont très souvent une posture dite en position « d'équitation », c'est-à-dire qu'ils ont les épaules effacées et légèrement tombantes avec le buste vers l'avant qui peut engendrer des problèmes musculosquelettiques. C'est pour cela que le médecin peut effectuer plusieurs examens d'imagerie médicale [94]. Des radiographies osseuses peuvent être réalisées pour détecter les anomalies squelettiques, comme des anomalies aux niveaux des hanches, anomalies fréquemment observées chez les enfants atteints de progéria.

Il est également important de réaliser des imageries par résonance magnétique (IRM) et scanners chez ses enfants, car en raison du risque accru de maladies cardiovasculaires, il est nécessaire d'évaluer l'état des organes internes comme le cœur et les vaisseaux sanguins [95].

Une surveillance de l'activité cardiaque approfondie est nécessaire car la progéria peut engendrer des perturbations de l'activité électrique du cœur. Cet examen doit être couplé à l'auscultation cardiaque, la mesure de la pression artérielle, ou encore une échographie cardiaque pour déceler d'éventuelles anomalies fonctionnelles du cœur [96].

3) Tests génétiques

La confirmation du diagnostic de progéria, se base aujourd'hui sur un test ADN permettant d'identifier une mutation spécifique du LMNA, qui est responsable de la maladie [17].

Dans plus de 90% des cas de progéria, ce test ADN révèle une mutation unique, spécifique et récurrente dans le gène LMNA appelée G608G. Il s'agit d'une mutation silencieuse au niveau du codon 608 dans l'exon 11 du gène LMNA où une cytosine est remplacée par une thymine [61].

Pour mettre en évidence cette mutation, plusieurs techniques de diagnostic génétique peuvent être utilisées, comme le séquençage de l'ADN, le test de génotypage par réaction en chaîne par polymérase (PCR) quantitative ou encore l'utilisation d'enzyme de restriction.

Dans certains cas, des tests prénataux peuvent être proposés aux parents ayant déjà eu un enfant atteint de progéria, bien que la mutation soit de novo dans la majorité des cas.

B) Prise en charge médicale multidisciplinaire

La gestion des symptômes et des complications liées à la progéria vise principalement à améliorer la qualité de vie des patients et à ralentir la progression des complications, notamment cardiovasculaire. Étant donné que la progéria est une maladie génétique rare, sans traitement curatif, l'approche thérapeutique est multidisciplinaire, avec un suivi médical régulier et des traitements ciblant les symptômes spécifiques.

1) Cardiologie

L'insuffisance cardiaque est la cause la plus fréquente de décès dans la progéria. Les enfants atteints du syndrome de HGPS présentent un risque élevé d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral à tout âge. Les observations suggèrent que la maladie cardiovasculaire athérosclérotique de la progéria se caractérise par une rigidité vasculaire progressive avec des schémas variables d'occlusion des vaisseaux, surtout artères de la tête et du cou. L'hypertension franche semble moins fréquente que la labilité extrême de la pression artérielle [97]. La mesure de la pression artérielle dans les deux bras et les deux jambes, au repos dans un environnement calme, est particulièrement importante pour cette population. Si une artère est obstruée, la pression artérielle chute au-delà de la sténose. La plupart des enfants atteints d'HGPS ont une fonction ventriculaire gauche normale ou hyperdynamique, bien qu'ils présentent souvent des signes échographiques de dysfonction diastolique (le cœur est rigide et ne se remplit pas correctement de sang) débutant dans la petite enfance et progressant avec l'âge. La calcification des valves mitrale et/ou aortique avec obstruction survient généralement plus tard dans l'enfance et peut s'accompagner d'une hypertrophie ventriculaire, d'une hypertrophie auriculaire ou d'une insuffisance valvulaire, avec en fin de compte une insuffisance cardiaque gauche [98]. Les tests annuels sont souvent le meilleur moyen de détecter tout changement important dans la santé cardiaque, en particulier pour tous les enfants atteints de progéria avec ou sans maladie cardiovasculaire identifiée. Les tests suivants devraient être envisagés pour tous les patients atteints de la progéria :

- ✓ Visite régulière chez le cardiologue avec un examen physique comprenant la prise des pouls et la prise manuelle de la tension artérielle aux quatre extrémités.

- ✓ Réalisation d'échographie comprenant une évaluation anatomique du cœur avec une attention particulière portée sur le ventricule gauche. Ces échographies permettent de mettre en évidence la présence de calciphylaxie.
- ✓ Réalisation d'ECG permettant de surveiller l'apparition d'hypertrophie auriculaire, d'hypertrophie ventriculaire ou encore des anomalies de la conduction.

Les traitements des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de la progéria sont essentiels. En effet, la progéria provoque un vieillissement prématuré des artères un dysfonctionnement métabolique et endothéliale conduisant à l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou encore des AVC ou accidents ischémiques transitoires (AIT). Plusieurs médicaments peuvent être alors instaurés pour diminuer ces risques.

2) Neurologie

Les accidents vasculaires cérébraux et les maladies cérébro-vasculaires sont les principales causes de morbidité chez les enfants atteints de Progéria. Ils s'agit généralement d'évènements thrombotiques. Dans certains cas, les crises d'épilepsie sont le symptôme principal de l'AVC [67].

Pour tenter de fournir des indices sur la susceptibilité accrue aux accidents vasculaires cérébraux, une série d'enfants atteints de progéria ont été étudiés pour évaluer les types de changements qui se produisent dans les vaisseaux sanguins de la tête et du cou avec l'âge. La constatation la plus fréquente est le rétrécissement des artères carotides internes. La circulation sanguine est ralentie par la sténose et la formation de plaques peut constituer un point de thrombose. Il existe une néovascularisation chez ces patients atteint de progéria qui peut pallier au déficit de circulation sanguine dans certains territoires cérébraux. Toutefois, ces nouveaux vaisseaux sanguins sont plus petits et plus fragiles que les vaisseaux sanguins normaux et sont sensibles aux variations de la pression artérielle et de l'hydratation [62].

Chez les enfants atteints de progéria, le premier symptôme d'une maladie cérébrovasculaire est souvent un AVC ou un AIT. Au moment où les enfants présentent des symptômes neurologiques dus à un accident vasculaire cérébral, il existe souvent des preuves IRM d'accidents vasculaires cérébraux antérieurs dits « silencieux » qui se sont produits dans le passé. Les AVC silencieux sont ceux qui se produisent dans des régions du cerveau qui peuvent ne pas produire de symptômes cliniques, mais qui, avec le temps, peuvent s'accumuler et provoquer des symptômes plus permanents. En cas d'AVC présentant de nouveaux symptômes cliniques, il est impératif de prendre en charge la tension artérielle. Dans le cas d'un accident vasculaire cérébral plus important, une surveillance en unité de soins intensifs est souvent indiquée jusqu'à ce que l'état de l'enfant soit stabilisé [99].

Pour prévenir l'apparition de ces AVC, un traitement anticoagulant peut être instauré. En effet, un médicament antiplaquettaire tel que l'aspirine est souvent administré pour prévenir de futur AVC.

3) Ophtalmologie

La plupart des patients atteints de progéria peuvent présenter plusieurs problèmes oculaires tels qu'une photophobie, qui est une sensibilité excessive à la lumière et une aversion pour la lumière du soleil ou les endroits bien éclairés, ou une sécheresse oculaire. En effet, les yeux pleurent fréquemment, ce qui est probablement dû à cette sécheresse oculaire causée par une peau tendue et un coussinet adipeux peu abondant dans lequel le globe oculaire peut se loger. Ce manque de graisse sous-cutanée est visible chez les enfants durant leur sommeil : les yeux sont légèrement ouverts. De plus, le peu voire l'absence de sourcils et de cils entrave la protection de l'œil contre la poussière et les irritants [100].

La sécheresse oculaire augmente le risque de kératite d'exposition et d'infections de la cornée. Ce phénomène se traduit par une opacification de l'œil, qui commence par de petites lésions, mais qui peut s'étendre avec le temps et bloquer la vue. Il s'agit d'un événement grave qui nécessite l'intervention immédiate d'un ophtalmologiste. Pour réduire le risque de kératite, il est important de garder l'œil humide. Pour cela, il est recommandé d'administrer des larmes artificielles plusieurs fois par jour. Une pommade lubrifiante peut également être placée dans l'œil durant la nuit pour humidifier et protéger l'ouverture de l'œil [101].

Les enfants peuvent également présenter une hypermétropie légère à modérée, ainsi qu'une diminution de l'accommodation. Il est recommandé d'évaluer l'acuité visuelle de près ainsi que la rétinoscopie dynamique et, en cas de réduction, d'envisager la prescription de lunettes pour corriger l'erreur de réfraction et la diminution de l'accommodation. Les patients atteints de progéria ne développent pas de glaucome, de cataracte ou de dégénérescence rétinienne qui sont généralement associés au vieillissement normal. Une évaluation ophtalmologique complète est recommandée au moment du diagnostic et chaque année par la suite. En cas de maladie de la cornée, des suivis plus fréquents peuvent être nécessaires [102].

4) L'audition

Les enfants atteints de progéria présentent des caractéristiques physiques spécifiques, y compris des changements au niveau de leurs oreilles, en raison du vieillissement prématuré affectant différents tissus corporels. Les oreilles de enfants sont souvent fines, avec peu ou pas de graisse sous-cutanée, ce qui leur donne un aspect osseux et fragile (**Figure 22**). De plus, en raison de la perte de graisse faciale, rendant les structures osseuses du crâne plus visibles et accentuées, les oreilles

peuvent apparaître de manière proéminente. En raison de la forme de l'oreille et de la perte de souplesse de la peau, le pavillon auriculaire peut être très sensible à la pression. Cette sensibilité pose une difficulté particulière lors de l'évaluation de l'audition car les enfants atteints de progéria peuvent ressentir une gêne lors du placement d'écouteur dans le pavillon de l'oreille [103].

Malgré les changements morphologiques, l'audition des enfants atteints de progéria ne présente généralement pas de problèmes majeurs au début de la vie. Cependant, dans certains cas des problèmes d'ossification anormale, affectant les os de l'oreille moyenne peuvent entraîner des pertes auditives. A la longue, la calcification prématurée des os peut entraîner des difficultés dans la transmission des sons, conduisant à des pertes auditives de type conduction. Les infections de l'oreille (otites) en raison de la fragilité des tissus et du changement anatomique sont également plus fréquentes chez les patients atteints de progéria [104].

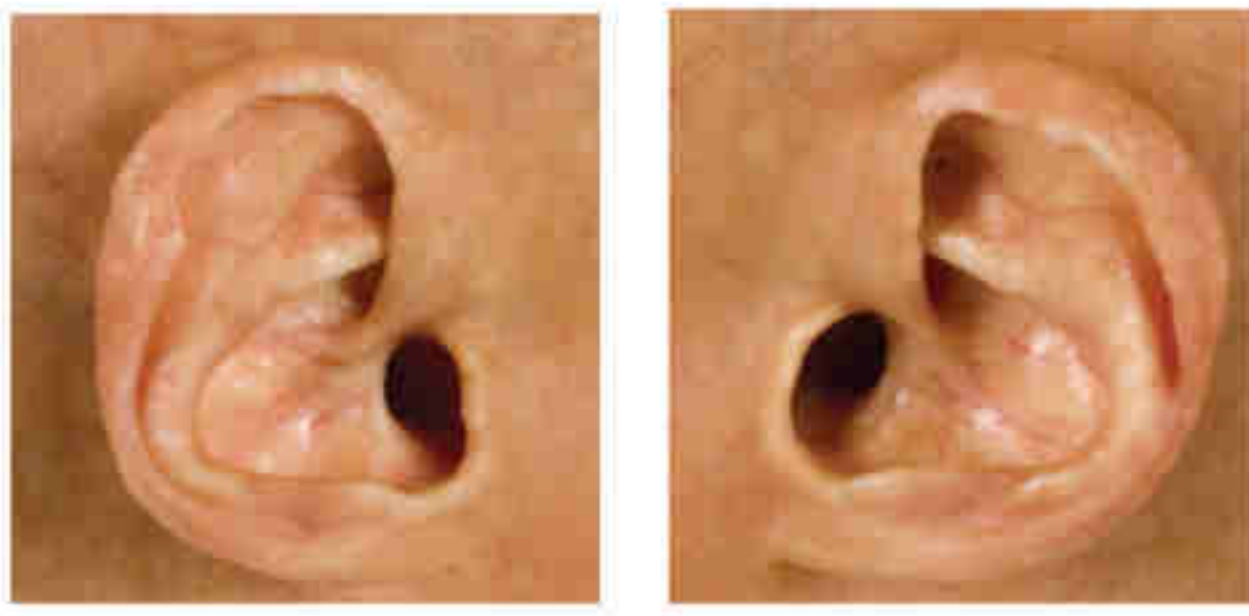


Figure 22 : Oreilles d'un enfant atteint de progéria

Des soins particuliers doivent être éventuellement apporter et une surveillance accrue doit être apportée par un spécialiste en ORL (= oto-rhino-laryngologie) pour détecter toutes éventuelles infections ou problèmes auditifs.

5) Dentaire

Les patients présentent souvent plusieurs problèmes dentaires en raison du vieillissement prématuré qui affecte les structures buccales. Un des premiers problèmes rencontrés par ces patients est le retard de l'éruption dentaire des dents primaires (dit de lait) et des dents définitives. Les dents peuvent, en effet, apparaître plus tard que prévu et engendrer des problèmes au niveau de la

mastication et du développement buccal global. De plus, en raison de la petite taille de mâchoire (= micrognathie) de ces enfants, les dents mal alignées sont fréquentes. On parle alors de malocclusion qui peut entraîner des chevauchements dentaires, des problèmes d'occlusion et des difficultés à fermer la bouche correctement. Les dents peuvent également être très espacées ou mal positionnées [4] (**Figure 23**).

Les problèmes affectant les gencives sont également présents chez ces enfants. La maladie peut provoquer une récession gingivale, c'est-à-dire un retrait des gencives, où celles-ci vont se détacher des dents et exposer les racines dentaires. Cela rend les dents plus sensibles au chaud / froid et vulnérables aux infections mais peut également provoquer une instabilité dentaire voir une perte prématurée des dents entraînant des lacunes dentaires chez ces jeunes patients [105] (**Figure 24**).

Dans certains cas, les enfants peuvent ne pas développer toutes leurs dents permanentes après la chute des dents de lait. Cela est due à des anomalies dans le développement des bourgeons dentaires, conduisant à un manque de certaines dents appelé hypodontie [106].



Figure 23 : Encombrement avec malposition des dents permanentes



Figure 24 : Enfant atteint de progéria présentant des lacunes dentaires

Une prise en charge spécialisée par un dentiste pédiatrique ou un orthodontiste est nécessaire pour gérer ces problèmes dentaires. En cas de perte prématurée des dents, des prothèses temporaires peuvent être envisagées pour restaurer la fonction et l'apparence dentaire. L'orthodontiste pourra proposer la mise en place d'un appareil dentaire pour corriger les malocclusions ou les malpositions dentaires. Cependant, les soins dentaires préventifs et une bonne hygiène restent primordiaux pour assurer une bonne qualité de vie [106].

6) Dermatologie

Les modifications de la peau peuvent être le premier signe d'un problème chez les enfants atteints de progéria. Les anomalies cutanées peuvent parfois être observées à la naissance, mais les changements sont le plus souvent remarqués au cours de la première année de vie. La peau est tendue et peut limiter les mouvements. Le resserrement de la peau peut être presque inexistant chez certains enfants, ou peut-être grave et restreindre les mouvements de la paroi thoracique et la capacité gastrique chez d'autres. En effet, l'accumulation de progérine dans entraîne une rigidité accrue dans tissus y compris les tissus conjonctifs et musculaires de l'estomac et de la paroi abdominale. Cette rigidité diminue l'élasticité nécessaire pour que l'estomac puisse se dilater normalement, ce qui réduit donc la capacité à s'étirer et à accueillir des volumes normaux de nourriture [107]. Les signes cutanés varient en gravité et comprennent des taches sombres sur la peau, une peau tendue et de petites zones (1-2 cm) de peau molle et bombée, en particulier sur l'abdomen (**Figure 25**). La peau peut devenir sèche et démanger. Des nettoyeurs doux et des crèmes en vente libre peuvent parfois y remédier. De plus, les callosités sont fréquentes sur les pieds en raison de la perte de graisse [108].

La calcinose (dépôts de cristaux d'hydroxyapatite entouré de tissu inflammatoire) sous cutanée a été observée chez environ 5 à 10 % des enfants atteints de progéria, au niveau des doigts distaux, du talon, du tronc, du haut et du bas de la jambe, de la poitrine et de l'abdomen (**Figure 26**). La diffraction des rayons X a montré qu'elles sont composées d'hydroxyapatite semblable à de l'os. Il est donc probable que les enfants atteints de progéria souffrent d'un dysfonctionnement du calcium [109]. En raison de cette constatation et de la présence de calcifications extra squelettiques à la radiographie, l'apport de calcium par voie alimentaire est probablement la stratégie d'apport la plus sûre pour ces jeunes patients, tandis qu'une supplémentation en calcium à long terme n'est pas recommandée. En effet, une supplémentation excessive en calcium, surtout sous forme de compléments, peut mener à une hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) et à une hypercalciurie (taux élevé de calcium dans les urines). Ces conditions peuvent provoquer des problèmes rénaux, comme des calculs rénaux, et sont donc à éviter, surtout chez ces patients dont le métabolisme de base est altéré [110].



Figure 25 : Abdomen d'un patient atteint de progeria



Figure 26 : Calcinose cuticulaire

Les cheveux ont souvent un aspect normal à la naissance, mais ils commencent à tomber progressivement au cours des deux premières années de la vie. La perte de cheveux commence généralement à l'arrière ou à la périphérie du cuir chevelu. La partie supérieure est généralement la dernière à disparaître (**Figure 27**). Tous les cheveux matures sont perdus sur la tête et il reste des cheveux fins et clairsemés. Les sourcils disparaissent également au cours des premières années, laissant derrière eux de très légers sourcils blonds. Les cils ne disparaissent généralement pas, mais peuvent être rares [111].

Les ongles des mains et des pieds finissent par prendre une forme anormale, poussent lentement et se fissurent parfois (**Figure 28**). Cela n'entraîne généralement pas de problèmes fonctionnels, mais il faut faire attention aux ongles incarnés qui peuvent s'infecter. Il n'existe pas de traitement spécifique pour prévenir ces changements dermatologiques [67].



Figure 27 : Chevelure clairsemée d'un enfant atteint de progéria [112]12/11/2024

17:52:00



Figure 29 : Dystrophie d'un ongle d'un enfant atteint de progéria [112]

7) Orthopédie

Les enfants atteints de progéria ont des os plus petits et une densité minérale osseuse plus faible que les enfants de leur âge [113]. Comme leurs os sont plus petits, ils sont relativement plus faibles (niveau force par exemple) que les enfants non atteints de progéria. Les fractures spontanées sont inhabituelles et ces enfants ne semblent pas souffrir de fractures plus fréquemment que les enfants non atteints de progéria. Lorsque des fractures se produisent, les os guérissent correctement. En général, les activités réalisées « au poids de corps » (par exemple, marcher, courir, sauter) sont bonnes pour le maintien de la densité minérale osseuse et doivent être encouragées. Il convient d'être raisonnablement prudent lorsque l'enfant joue avec des camarades plus grands que lui, car les amis qui pèsent plus lourd que les enfants atteints de progéria risquent de se blesser par inadvertance pendant le jeu [112].

Afin de maintenir la meilleure santé osseuse possible, il est important que les enfants reçoivent suffisamment de calcium et de vitamine D dans leur alimentation [110]. L'objectif de l'apport en calcium est de 1 000 à 1 200 mg par jour (3 à 4 tasses de lait ou d'autres aliments ou boissons riches en calcium). Afin de faciliter l'absorption du calcium alimentaire pour une bonne croissance osseuse, il est recommandé que les enfants ingèrent au moins 400 UI de vitamine D par jour. Étant donné qu'il peut être difficile d'obtenir une quantité suffisante de vitamine D uniquement par l'alimentation, l'Académie américaine de pédiatrie recommande l'administration d'un supplément de vitamine D (par exemple, un comprimé multivitaminé pour enfants ou un supplément de vitamine D) [114].

Cependant, la supplémentation en calcium n'est pas recommandée car, contrairement à l'alimentation, les suppléments de calcium peuvent favoriser la calcification vasculaire et/ou extra squelettique [110].

Les patients HGPS doivent également subir un dépistage osseux périodique par imagerie à faible rayonnement (analyse aux rayons X à double énergie) régulièrement. Celui-ci est utilisé pour mesurer la masse minérale osseuse. De nombreux enfants atteints de progéria développent une arthrose de la hanche prématurée. Bien que la plupart des enfants atteints de progéria finissent par présenter des signes radiographiques d'arthrose, seule une minorité d'entre eux développe une douleur persistante et importante [105].

La luxation de la hanche et de l'épaule sont des incidents probables chez les enfants atteints de progéria. En effet, le raccourcissement de la clavicule (**Figure 29**) est la principale source de luxation de l'épaule tandis que les changements dans la forme de l'os de la jambe dans la cavité de la hanche est source de luxation de la hanche. Ces phénomènes peuvent être douloureux et nécessitent généralement un séjour à l'hôpital pour remettre l'épaule ou la hanche en place [112].

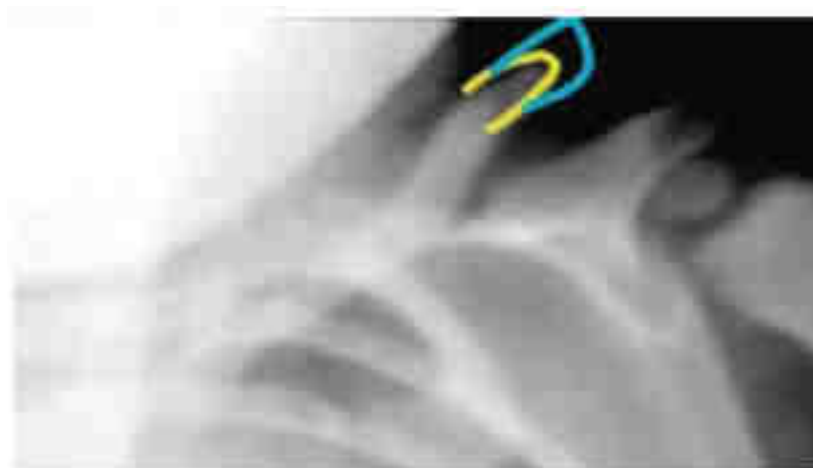


Figure 27 : Raccourcissement de la clavicule chez un patient atteint de progéria [112]

8) Soins des pieds

Plusieurs facteurs contribuent aux difficultés rencontrées par les enfants atteints de progéria en matière de soins des pieds. Il s'agit notamment d'un manque de rembourrage graisseux, d'anomalies cutanées, d'une dystrophie des ongles d'orteil et d'une limitation de l'amplitude articulaire de la cheville. Ces problèmes entraînent des callosités (cors), des ampoules, une gêne au niveau du talon et une incapacité à marcher sur des surfaces dures sans chaussures ou pantoufles. Une évaluation annuelle par un podologue est donc recommandée [112].

Les callosités peuvent être traitées avec de la moleskine ou d'autres rembourrages. Des massages doux avec des lotions hydratantes peuvent aider à soulager la douleur. Les enfants atteints

de progéria présentent une déviation de la démarche typique d'une personne dont les mouvements du pied sont limités. Le pied normal est capable de s'adapter à un terrain accidenté car les tissus mous du pied permettent à l'arrière-pied, au médio-pied et à l'avant-pied de fonctionner indépendamment l'un de l'autre. Comme les tissus mous du pied des enfants atteints de progéria sont nettement diminués, la marche est instable pour ces enfants [115].

À l'examen clinique, le rembourrage normal associé à la surface plantaire du pied n'est pas présent, de sorte qu'il est difficile d'adapter la longueur du pied à une chaussure. Le pied d'un enfant atteint de progéria est très étroit. L'absence de rembourrage rend la marche douloureuse car les os du pied absorbent tous les chocs de la marche.[112] Il est recommandé d'utiliser des semelles orthopédiques sur mesure. Elles sont souvent fournies par le podologue de l'enfant. Un matériau bien rembourré, souple mais offrant un bon soutien, est utilisé pour aider à stabiliser le pied. Une empreinte est d'abord réalisée à l'aide d'un moulage. Celle-ci est ensuite utilisée pour réaliser un moule positif du pied de l'enfant. Un matériau trilaminé est ensuite chauffé pour devenir flexible et formé sous vide sur les moules. Comme ce matériau permet d'absorber une partie du volume à l'intérieur de la chaussure, très peu de matériau est découpé pour combler l'espace supplémentaire afin que les pieds ne glissent pas dans la chaussure [116].

C) Implications éthiques et sociales

1) Progeria Research Foundation

La Progeria Research Foundation (PRF), fondée en 1999 par le Dr Leslie Gordon et Scott Berns, parents d'un enfant atteint de progéria, est une organisation à but non lucratif dédiée à la recherche et à l'amélioration de la vie des enfants touchés par le syndrome de Hutchinson-Gilford. La PRF (**Figure 28**) soutient activement la recherche scientifique sur les mécanismes de cette maladie rare et sur les mutations génétiques responsables, en finançant des études pour développer des traitements. L'organisation gère également un registre mondial des enfants atteints, ainsi qu'une banque de cellules et de tissus, offrant des ressources précieuses pour les chercheurs. En plus de son soutien scientifique, la PRF aide les familles en leur fournissant des ressources éducatives et un accès aux soins. Les familles peuvent s'appuyer sur le *Progeria Handbook* [110], un manuel/guide utilisateur pour aider les enfants malades et leurs familles dans leurs vies quotidiennes.

L'organisation a également contribué au développement du ZOKINVY (lonafarnib), un médicament qui a montré des résultats prometteurs en ralentissant la progression de la maladie et en prolongeant l'espérance de vie. Par ailleurs, elle mène des campagnes de sensibilisation publique et organise des conférences pour encourager la collaboration scientifique. Les avancées de la PRF en

matière de compréhension de la progéria offrent aussi des perspectives sur le vieillissement cellulaire, pouvant bénéficier à la recherche sur d'autres maladies liées à l'âge.



Figure 28 : Logo Progeria Research Foundation

2) Conséquences de la progéria sur la qualité de vie

La qualité de vie des patients souffrant de la progéria est très affectée tout comme celle de leur entourage. Celle-ci est marquée par de nombreuses contraintes physiques, médicales et sociales qui rendent leur quotidien particulièrement difficile. [117]

Les enfants atteints de progéria sont souvent conscients qu'ils ne vieillissent pas comme les autres enfants de leur âge. En effet, dès un très jeune âge, ils commencent à ressentir un décalage entre leur âge biologique et leur apparence physique, ce qui peut être troublant. Les enfants peuvent avoir du mal à accepter leur apparence physique, notamment marquée par une perte précoce de cheveux, une peau fine et ridée, et une petite taille. Cela peut affecter leur estime de soi et leur confiance en eux. De plus, cette différence physique est souvent perçue très tôt, ce qui peut entraîner un sentiment d'exclusion. Leur petite taille et leur faible masse corporelle, en raison de la croissance limitée, compliquent la participation à des activités physiques régulières. Même des tâches simples, comme marcher ou monter des escaliers peuvent devenir épuisantes à cause de la raideur et de la douleur articulaire. Ces limitations physiques affectent leur autonomie et nécessitent souvent une assistance pour des activités de la vie quotidienne, comme s'habiller ou se déplacer. De manière générale, les enfants atteints de progéria sont conscients de leur apparence différente et de leur difficulté dans les tâches quotidiennes, ce qui peut susciter des interrogations sur leur identité et leur place dans la société [118].

Sur le plan médical, les enfants doivent faire face à des soins constants et à un suivi rigoureux. Les rendez-vous fréquents avec des spécialistes, les examens médicaux réguliers et parfois les traitements expérimentaux imposent un rythme de vie très médicalisé. Cela peut être épuisant pour les enfants, qui passent beaucoup de temps dans des hôpitaux ou des cliniques. De plus, la progéria expose ces enfants à des risques accrus de complications graves, comme les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, et les crises cardiaques, ce qui génère une anxiété constante chez les patients et leur entourage autour de leur santé. Ils doivent souvent prendre des médicaments ou suivre des thérapies pour tenter de ralentir la progression des symptômes, mais ces traitements ne sont pas toujours efficaces et peuvent aussi avoir des effets secondaires [62].

La vie sociale des enfants atteints de progéria est également profondément impactée par leur condition. Leurs caractéristiques physiques inhabituelles peuvent les exposer à des réactions d'étonnement ou de rejet de la part de leurs pairs. À l'école ou dans d'autres environnements sociaux, ils peuvent être victimes de stigmatisation ou d'intimidation, ce qui affecte leur estime de soi et leur bien-être psychologique. Ils peuvent avoir du mal à se faire des amis, car leurs différences physiques et leurs limitations les séparent souvent des activités normales de l'enfance. Cela peut entraîner un isolement social, aggravé par le fait que leurs activités sont souvent limitées en raison de leur état de santé [119].

Le soutien social est donc un facteur crucial dans le développement émotionnel de ces enfants. Malheureusement, leur différence peut être source de difficultés pour maintenir des interactions sociales régulières et se faire des amis. Certains enfants peuvent être confrontés à des moqueries ou à de l'intimidation à cause de leur physique, qui peuvent malheureusement conduire à un grand mal-être émotionnel. Cette forme de rejet social peut entraîner une méfiance, une perte de confiance en soi et une réticence à interagir avec les autres. Face à ces difficultés sociales, de nombreux enfants peuvent alors se retrouver isolés. Le sentiment de solitude peut s'aggraver et accroître ce mal-être.

Pour pallier ce manque de vie sociale, les enfants développent des liens très forts avec leur famille proche, qui devient un système de soutien majeur et essentiel. En effet, l'impact des proches sur un patient atteint de progéria est immense et se manifeste dans plusieurs dimensions de sa vie quotidienne. Le soutien émotionnel des parents, des frères et sœurs, ainsi que du cercle familial élargi, joue un rôle central dans le bien-être général du patient. Face aux défis imposés par la maladie, les proches offrent un réconfort constant, une présence sécurisante qui permet au patient de se sentir aimé, compris et entouré. Ils aident à atténuer l'anxiété, la tristesse ou le découragement, en fournissant des encouragements et en créant un environnement de bienveillance. Leur attitude positive et rassurante permet souvent au patient de mieux accepter sa condition et de développer une résilience face aux difficultés [120].

Sur le plan social, les proches jouent un rôle clé dans l'intégration du patient au sein de la société. Ils facilitent ses interactions avec le monde extérieur en expliquant la maladie aux autres et en veillant à ce qu'il soit traité avec respect et empathie. Les proches jouent souvent le rôle de médiateurs dans les relations sociales, en créant des opportunités pour que le patient puisse participer à des activités normales, que ce soit à l'école ou dans des contextes de loisirs. En faisant en sorte que le patient soit inclus et accepté dans ces environnements, ils réduisent le sentiment d'isolement qui pourrait autrement se développer [112].

En outre, les proches assument la responsabilité des aspects pratiques et logistiques liés à la gestion de la maladie. Ils coordonnent les soins médicaux, organisent les rendez-vous fréquents avec des spécialistes, et veillent à ce que le patient bénéficie des meilleurs traitements disponibles. Cela inclut souvent des ajustements importants dans la vie quotidienne pour répondre aux besoins spécifiques du patient, qu'il s'agisse d'aménager la maison ou de réorganiser le rythme familial. Ce soutien est indispensable, car il permet de soulager le patient des contraintes liées à sa maladie et de lui offrir un quotidien plus harmonieux [120].

Ainsi, la présence des proches est déterminante pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de progéria. Grâce à leur soutien affectif, social et pratique, ils permettent au patient de mieux affronter la maladie et de mener une existence aussi normale que possible, malgré les nombreux obstacles.

3) Impact sur l'entourage

L'impact de la progéria sur l'entourage est profond et complexe, affectant chaque membre de la famille et les proches du patient à différents niveaux. Sur le plan émotionnel, la maladie impose un poids considérable. Les parents, en particulier, sont confrontés à un choc initial en apprenant le diagnostic d'une maladie rare, incurable et marquée par un vieillissement prématuré. Ce bouleversement entraîne souvent un processus de deuil anticipé, car ils sont conscients que leur enfant aura une espérance de vie réduite [117]. Ce stress émotionnel constant peut provoquer un épuisement mental et un sentiment d'impuissance. Les proches doivent apprendre à vivre avec cette incertitude quotidienne, tout en essayant de maintenir une certaine normalité pour l'enfant atteint ainsi que pour les autres membres de la famille [121].

La maladie entraîne également une charge logistique et financière importante. Les soins médicaux spécialisés, les déplacements fréquents et les traitements parfois coûteux représentent un fardeau financier non négligeable. De plus, la gestion des soins peut obliger un parent à réduire son activité professionnelle, voire à quitter son emploi, ce qui accentue la pression économique sur la

famille [122]. Cette réorganisation de la vie quotidienne, où chaque décision doit tenir compte des besoins spécifiques de l'enfant malade, peut affecter le bien-être global de la famille [123].

Malgré ces difficultés, de nombreuses familles développent une résilience remarquable. L'entourage se mobilise souvent pour offrir un soutien émotionnel fort, en cherchant des moyens de rester unis face à la maladie. Les réseaux sociaux et les groupes de soutien pour les familles de patients atteints de progéria jouent aussi un rôle crucial en fournissant un espace pour partager les expériences et trouver des ressources, ce qui peut aider à alléger le poids émotionnel et pratique de la maladie [124]. Néanmoins, l'impact global sur l'entourage reste immense, car la progéria transforme non seulement la vie de l'enfant malade, mais aussi celle de chaque personne qui l'accompagne dans son parcours.

4) Accès aux soins et aux traitements pour les patients

L'accès aux soins et aux traitements pour les patients atteints de progéria est souvent complexe en raison de la rareté de la maladie et de la spécificité des soins requis. La progéria affecte environ un enfant sur 20 millions, ce qui fait qu'elle est mal connue du grand public et parfois même des professionnels de la santé. Cela engendre des difficultés dès le diagnostic, qui peut prendre du temps à être posé, les premiers symptômes étant parfois confondus avec d'autres troubles. Une fois le diagnostic établi, l'accès aux soins devient un défi majeur [125].

Sur le plan géographique, l'accès aux soins est fortement influencé par la localisation du patient. Dans les pays développés, où les infrastructures médicales sont plus avancées, il existe des centres spécialisés capables de diagnostiquer et de traiter des maladies rares comme la progéria. Cependant, même dans ces pays, les familles peuvent être obligées de parcourir de longues distances pour accéder à ces centres, car les spécialistes en progéria sont peu nombreux et souvent concentrés dans des établissements de recherche de pointe. Les essais cliniques, qui offrent des traitements expérimentaux comme les inhibiteurs de farnésyltransférase (FTI), se déroulent généralement dans des hôpitaux ou des instituts situés dans des grandes villes ou des pays spécifiques (États-Unis, Europe), ce qui complique l'accès pour les patients vivant dans des zones rurales ou dans des pays moins équipés [126].

Dans les pays en développement ou dans les régions où les infrastructures de santé sont moins développées, les défis sont encore plus importants. Les médecins locaux peuvent ne pas être suffisamment formés pour reconnaître les symptômes de la progéria ou pour orienter les familles vers des spécialistes compétents. Le diagnostic peut ainsi être retardé ou erroné, privant les enfants de traitements précoces qui pourraient améliorer leur qualité de vie. De plus, les ressources pour traiter

et gérer les complications de la progéria, comme les maladies cardiovasculaires, peuvent être limitées dans ces régions, réduisant ainsi les options de soins disponibles [127].

Les disparités socio-économiques viennent aggraver ces inégalités. Les traitements expérimentaux, les consultations avec des spécialistes, et les soins médicaux de routine peuvent représenter un coût considérable pour les familles. Dans les pays disposant de systèmes de santé publics robustes, certains coûts peuvent être pris en charge, mais ce n'est pas le cas partout. De nombreuses familles doivent couvrir une partie ou la totalité des frais liés aux traitements, aux déplacements pour voir des spécialistes, et aux adaptations nécessaires pour prendre soin de l'enfant à la maison. Cela peut représenter une charge financière énorme, notamment pour les familles issues de milieux modestes. Par exemple, le coût pour une prise en charge d'une année pour le seul et unique traitement approuvé par la Food Drug Administration (FDA) dans l'indication de la Progéria, le Zokinvy, s'élève à plus d'un million de dollars aux USA [128].

Ces disparités géographiques et socio-économiques influencent profondément la qualité des soins que les patients atteints de progéria peuvent recevoir. Alors que certaines familles bénéficient d'un accès relativement rapide à des traitements de pointe et à un réseau de soutien bien développé, d'autres sont confrontées à des obstacles majeurs pour obtenir des soins appropriés, ce qui affecte considérablement l'espérance de vie et la qualité de vie des enfants atteints de cette maladie. Réduire ces inégalités nécessite des efforts coordonnés à l'échelle mondiale pour améliorer l'accès aux soins, renforcer la sensibilisation et offrir un soutien financier et logistique aux familles les plus démunies.

III) Approches pharmacologiques et non pharmacologiques

A) Approches pharmacologiques : traitements médicamenteux

1) Zokinvy

Le traitement symptomatique de la progéria vise à gérer les complications associées à cette maladie rare, plutôt qu'à en traiter directement la cause génétique.

Zokinvy, dont le principe actif est le lonafarnib (**Figure 29**), est un traitement pharmacologique qui a marqué une avancée significative dans la prise en charge de la progéria, une maladie génétique extrêmement rare caractérisée par un vieillissement prématuré. Ce médicament a été officiellement approuvé par la FDA en novembre 2020, devant ainsi le premier, et à ce jour, le seul traitement approuvé scientifiquement pour la progéria et les syndromes progéroïdes apparentés [129].

Zokinvy se présente sous la forme de capsules à prendre par voie orale et est disponible en deux dosages différents : 50mg et 75mg.



Figure 29 : Packaging du Zokinvy 50mg et 75mg

a) Origine du Zokinvy

L'origine de Zokinvy remonte à plusieurs décennies de recherche visant à comprendre les mécanismes génétiques à l'origine de la progéria. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que bloquer la mauvaise farnésylation pourrait empêcher la progérine de causer des dommages. C'est dans ce contexte qu'a émergé l'idée d'utiliser des FTI, une classe de médicament initialement développés pour traiter certains types de cancers, car ils ciblent la même voie biochimique [76].

Le lonafarnib, un inhibiteur de farnésyltransférase, a alors été étudié pour son potentiel à traiter la progéria. Il agit en bloquant l'ajout de la molécule de farnésyl à la progérine, empêchant ainsi cette dernière de se fixer à la membrane nucléaire et réduisant les effets délétères sur les cellules [130].

b) Développement du Zokinvy

- **1^{er} essai clinique 2007-2012**

Le développement du Zokinvy aura duré 14 années durant lesquelles plusieurs essais cliniques ont été réalisés. Ces essais cliniques ont joué un rôle crucial dans l'approbation de ce médicament.

Le premier essai clinique du lonafarnib, qui a débuté en 2007, a été un tournant dans le traitement de la progéria. Cet essai de phase II a été mené à l'hôpital pour enfants de Bostons sous la direction du Dr. Leslie Gordon, cofondatrice de la Progeria Research Foundation et mère d'un enfant

atteint de progéria. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du lonafarnib chez les enfants atteints de progéria. Le médicament, initialement développé pour traiter certains cancers, a été testé pour voir s'il pouvait ralentir ou atténuer les symptômes du vieillissement prématuré.

Cet essai incluait 28 enfants atteints de progéria, provenant de 16 pays différents (**Figure 30**). Ils ont été suivis pendant une période de 24 à 30 mois et ont tous reçu une dose quotidienne de lonafarnib.



Figure 30 : Photos des enfants ayant participé à l'étude de phase II en 2007 [131]

Les résultats de cet essai clinique ont été publiés en 2012 [105] et ont montré des bénéfices significatifs sur différents points. Tout d'abord, les enfants traités par le lonafarnib ont montré une réduction de la rigidité des artères, ce qui est un indicateur important car l'athérosclérose est l'une des principales causes de mortalité chez ces patients. Les patients ont également vu une avancée sur leur poids. Certains d'entre eux ont vu leur poids se stabiliser et d'autres ont pu noter une légère augmentation du poids. Le lonafarnib a également fait ses preuves concernant la rigidité osseuse car certains patients ont montré une amélioration de la mobilité articulaire et une réduction des douleurs.

Ce premier essai a donc démontré que le lonafarnib pouvait ralentir la progression des complications liées à la progéria, en particulier les affections cardiovasculaires, sans effets secondaires graves, ouvrant ainsi la voie à des essais cliniques plus larges.

- **2^{ème} essai clinique (2014)**

À la suite des résultats plus qu'encourageant du premier essai clinique, un second essai de phase II a été lancé en 2014, toujours mené par la PRF et l'hôpital pour enfants de Boston. Cette fois-ci, l'objectif était d'élargir la compréhension des effets du lonafarnib sur la survie des patients atteints de progéria et d'explorer d'autres paramètres de santé, comme la croissance osseuse et le développement physique.

Cet essai a inclus un plus grand nombre de patients, environ 40 enfants, qui ont été suivis pendant une période plus longue (jusqu'à 4 ans). Certains enfants avaient déjà participé au premier essai clinique et ont poursuivi leur traitement, tandis que d'autres ont été ajoutés au groupe.

Les résultats ont été publiés en 2014 [76], et ont confirmé et élargi les découvertes du premier essai : L'étude a révélé que les enfants traités avec le lonafarnib vivaient en moyenne 1.6 an de plus que ceux qui ne recevaient pas le médicament. De plus, les patients sous traitement ont montré une réduction significative du risque de développer des maladies cardiovasculaires graves, notamment des accidents vasculaires cérébraux et des crises cardiaques. Ce deuxième essai a également confirmé les premiers éléments du premier essai clinique au sujet de certains aspects fonctionnels, comme la mobilité et le bien-être général.

- **3^{ème} essai clinique (2018)**

En 2018, autre étude de suivi a été menée pour évaluer l'impact à plus long terme du traitement par lonafarnib sur la survie et la santé globale des enfants atteints de progéria. Cette étude a intégré les données de patients provenant des deux premiers essais cliniques, ainsi que des nouveaux participants. L'objectif de cet essai était d'évaluer si la thérapie à long terme avec le lonafarnib pouvait continuer à prolonger la survie et améliorer les paramètres cliniques des patients.

L'étude a porté sur un groupe de 63 patients atteints de progéria, suivis pendant une période prolongée, avec une administration continue de lonafarnib. Les résultats ont, une fois de plus, été concluant : une amélioration significative de l'espérance de vie, avec une moyenne de 2.5 ans supplémentaires par rapport aux enfants qui ne recevaient pas de traitement. Cette prolongation de la vie est particulièrement remarquable, car les patients atteints de progéria ont une espérance de vie moyenne de 14 à 15 ans.

L'incidence des crises cardiaques, des AVC et des autres complications cardiovasculaires majeures a été réduite de manière significative chez les patients traités par Zokinvy. De plus, le médicament a continué à être bien toléré par la majorité des patients. Les effets secondaires les plus

courants étaient gastro-intestinaux, notamment des diarrhées, des nausées, des vomissements, mais ils étaient généralement légers à modérés [132].

Les essais cliniques du lonafarnib ont clairement démontré son efficacité à ralentir la progression des complications associées à la progéria, en particulier les maladies cardiovasculaires. Le médicament a permis de prolonger la vie des patients de plusieurs années, améliorant ainsi leur qualité de vie globale. Ces résultats ont alors conduit à l'approbation historique de Zokinvy par la FDA en 2020 [129]. En effet, ces essais ont démontré que Zokinvy réduisait de 60% le risque de décès chez les patients et les complications cardiovasculaires associées, qui sont la principale cause de mortalité dans cette population. Zokinvy est une avancée historique permettant d'offrir un traitement aux patients atteints de cette maladie rare pour la première fois dans l'histoire médicale.

c) Mécanisme d'action de Zokinvy

Le mécanisme d'action de Zokinvy (lonafarnib) repose sur l'inhibition d'une enzyme appelée farnésyltransférase, essentielle dans le processus de modifications post-traductionnelles des protéines, notamment de la progérine, une protéine clé dans la progéria [130].

La progérine subit une modification chimique post-traductionnelle appelée farnésylation, qui consiste en l'ajout d'un groupe farnésyl à l'extrémité C-terminale de la protéine. Ce groupe farnésyl est de nature lipidique et qui permet à la progérine de s'ancrer à la membrane interne du noyau cellulaire.

Chez les cellules normales, après cette farnésylation, la lamina A subit une série de modifications supplémentaires, y compris un clivage qui retire ce groupe farnésyl, permettant à la lamina A mature de se détacher de la membrane nucléaire et de remplir correctement son rôle dans la structure du noyau. Cependant, dans le cas de la progérine, ce processus final de clivage est bloqué en raison de la mutation génétique, laissant la progérine farnésylée attachée de manière permanente à la membrane nucléaire [63].

Cette attache permanente de la progérine à la membrane nucléaire cause des déformations dans la structure du noyau. Dans la **figure 31**, l'enveloppe nucléaire du fibroblaste droit est très déformée et présente des hernies ; le noyau montre une accumulation d'amas protéiques, correspondant à de la lamina A tronquée ce qui entraîne une fragilisation de la cellule, des défauts dans la division cellulaire, et une accélération des phénomènes de vieillissement cellulaire. C'est cette accumulation progressive de cellules déformées et dysfonctionnelles qui provoque les symptômes cliniques de la progéria, tels que les maladies cardiovasculaires précoces, la rigidité articulaire et l'ostéoporose [133].

Zokinvy (lonafarnib) est un inhibiteur de farnésyltransférase. Son mécanisme d'action consiste à bloquer l'enzyme farnésyltransférase, qui est responsable de l'ajout du groupe farnésyl à la progérine. En inhibant cette enzyme, Zokinvy empêche la progérine d'être farnésylée, ce qui empêche la protéine anormale de se fixer à la membrane nucléaire. Cette absence de fixation à la membrane permet au noyau cellulaire de maintenir une forme plus normale et plus stable. Cela limite les dommages structurels aux cellules, réduit les anomalies dans la division cellulaire, et ralentit le processus de vieillissement cellulaire [76].

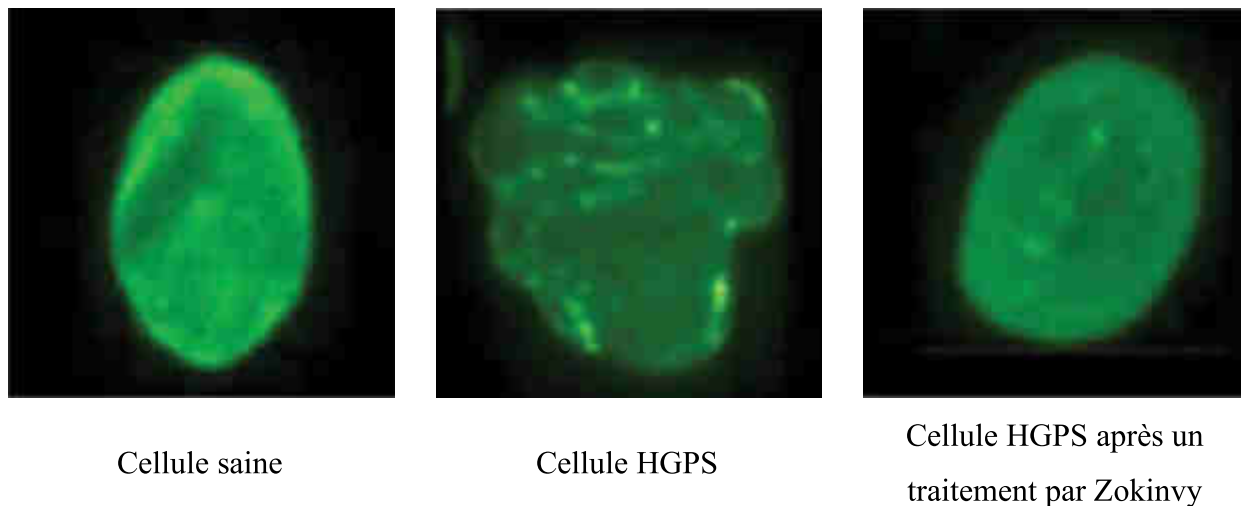


Figure 31 : Image d'un noyau de fibroblastes de sujets normaux (à gauche), d'un noyau de fibroblaste de sujets atteints de Progéria (au milieu) et d'un noyau de fibroblaste atteint de progéria ayant été traité par Zokinvy (à droite) [133]

d) Effets cliniques de Zokinvy

Grâce à son mécanisme d'action, le lonafarnib a montré des effets significatifs dans les essais cliniques :

- ✓ **Réduction des complications cardiovasculaires :** L'inhibition de la farnésylation par Zokinvy réduit le risque de maladies cardiaques (athérosclérose prématurée), qui sont la principale cause de décès chez les enfants atteints de progéria. Les essais cliniques ont montré une amélioration de la fonction artérielle, une réduction de la rigidité vasculaire, et un risque plus faible de crises cardiaques et d'AVC [105].
- ✓ **Prolongation de l'espérance de vie :** En ralentissant l'accumulation de progérine toxique dans les cellules, Zokinvy prolonge la durée de vie des patients atteints de progéria. Les essais cliniques ont montré que le traitement par Zokinvy prolongeait l'espérance de vie des patients de plusieurs années (jusqu'à 2,5 ans en moyenne) [76].

- ✓ **Amélioration de la qualité de vie :** Le médicament permet aussi d'atténuer certains symptômes du vieillissement prématuré, tels que la raideur articulaire, la perte osseuse et la prise de poids insuffisante. Les enfants sous traitement montrent souvent une meilleure croissance pondérale et des améliorations fonctionnelles, notamment au niveau de la mobilité [132].

Cependant, comme tout médicament, Zokinvy peut provoquer des effets secondaires. Ceux-ci sont généralement légers à modérés et affectent principalement le système gastro-intestinal. Les effets les plus courants sont : la diarrhée, les nausées et vomissement, la fatigue ou encore la diminution de l'appétit. Ces effets sont souvent résolus par des ajustements de la dose ou d'autres mesures de soutien (ex : médicament anti-vomitif) [130].

e) Zokinvy en France

Le traitement Zokinvy a été approuvée par la FDA en novembre 2020 et est commercialisé par le laboratoire Eiger BioPharmaceuticals à travers le monde entier. Ce traitement est actuellement disponible sur ordonnance aux Etats-Unis, permettant aux enfants et aux jeunes adultes atteints de progéria d'y avoir accès plus simplement car au préalable, pour avoir accès au traitement, les patients devaient faire partis d'un essai clinique. Cependant, pour les enfants et les jeunes adultes atteints de progéria qui vivent en dehors des Etats-Unis, les voies d'accès au traitement suivent un programme d'accès qui dépend en partie du pays où vit le patient.

En France, Zokinvy a obtenu une Autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) le 18 juillet 2022 dans l'indication suivante : « ZOKINVY est indiqué pour le traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathies progéroïdes présentant une mutation LMNA inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote. » [128] Le statut d'AMMc a été donné au produit car peu de données à long terme sur l'efficacité et la sécurité du médicament ne sont disponibles.

Cependant, le traitement ne faisant pas encore lieu de remboursement en France sous le statut de l'AMM, un statut particulier a été octroyée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour celui-ci le 8 septembre 2022. Il s'agit de l'autorisation d'accès précoce post-AMM (AAP) [134]. Une AAP permet à des personnes qui en ont un besoin urgent de prendre un médicament sans attendre qu'il ait franchi les dernières étapes. C'est une solution pour qu'une personne atteinte d'une maladie grave, rare ou invalidante puisse recevoir rapidement un médicament lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement approprié pour elle et que son état de santé ne permet pas d'attendre. Les médicaments prescrits en AAP sont présumés innovants et sont susceptibles d'apporter un changement positif

important aux personnes qui le prennent. Il s'agit par exemple du premier médicament disponible pour soigner cette maladie ou d'une nouvelle façon de prendre un traitement (par exemple des comprimés plutôt qu'une perfusion) [135]

Le lonafarnib est donc fabriqué par le laboratoire Eiger BioPharmaceuticals mais distribué par le laboratoire Intsel-Chimos en France, qui est l'exploitant de l'AMM américaine. Ce dernier a pour devoir d'évaluer les demandes d'accès précoces et de donner son accord ou non (**Figure 32**). De plus, ce médicament fait l'objet d'une AAP subordonnée au respect d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et Recueil des Données (PUT-RD), dont les objectifs sont les suivants [136] :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. Pour cela plusieurs documents sont mis à leur disposition en français : le résumé caractéristique du produit (RCP), la notice du médicament ainsi que des conditions d'utilisations et de prescription.
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières.
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien de l'autorisation d'accès précoce susvisée. L'analyse de ces données permettra également, à termes, de contribuer à l'évaluation de ce médicament par la commission de la transparence en vue de sa prise en charge pérenne par l'Assurance maladie. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires. Une convention entre le titulaire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données. Ces données sont recueillies au travers de diverses fiches : fiche de demande d'accès au traitement et fiche d'arrêt définitif de traitement (**Annexes 1 et 2**).

Ces données sont alors retranscrites dans un rapport transmis aux divers prescripteurs, pharmaciens et Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ainsi que dans un résumé publié sur le « référentiel des spécialités en accès dérogatoires de l'ANSM » [137]

Le dernier rapport en date a été publié le 23 février 2024 est retranscrit une période de 9 mois allant du 08/09/2022 au 22/03/2023. Pendant cette période, 3 patients ont été exposés au Zokinvy en

France et leurs informations sont synthétisées dans ce résumé. À la suite de cette période de recueil, le profil bénéfice/risque du lonafarnib reste inchangé [138].

En parallèle de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données, l'inclusion des patients dans le registre « Progeria Research Foundation International Registry » est fortement recommandée pour le suivi des patients à long terme [139].



Figure 32 : Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients [136]

2) Autres traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique de la progéria vise à gérer les complications associées à cette maladie rare, plutôt qu'à en traiter directement la cause génétique. La progéria entraîne un vieillissement accéléré, et les patients sont confrontés à diverses complications médicales, notamment des problèmes cardiovasculaires, des douleurs articulaires, une raideur musculaire, et une perte osseuse. Les médicaments symptomatiques permettent donc de traiter ces effets secondaires pour améliorer la qualité de vie des patients.

a) Les Statines

Les statines sont des médicaments bien connus pour leur rôle dans la réduction du LDL cholestérol (Low density Lipoprotéine : LDLc) sanguin et la prévention des maladies

cardiovasculaires. Elles ont également été explorées dans le traitement de la progéria, telle que la pravastatine (**Figure 33**), en raison de leur potentiel à atténuer certaines des complications cardiovasculaires qui sont courantes chez les patients atteints de cette maladie [140].

Les statines agissent en inhibant une enzyme clé, la HMG-CoA réductase, qui joue un rôle central dans la synthèse du cholestérol dans le foie. En bloquant cette enzyme, les statines réduisent la production de cholestérol et augmentent l'élimination du LDLc (forme d'apport du cholestérol dans la cellule) de la circulation sanguine. Cela diminue l'accumulation de plaques d'athérome dans les artères, réduisant ainsi d'accidents cardiovasculaires [141].



Figure 33 : Boîte de Pravastatine commercialisée en France

En combinaison avec des inhibiteurs de la farnésylation comme le lonafarnib, elles peuvent offrir une protection supplémentaire contre les complications vasculaires et prolonger la survie des patients. Toutefois, les statines ne traitent pas directement les autres aspects du vieillissement prématuré observé dans la progéria, comme les problèmes osseux ou les anomalies métaboliques [142].

b) L'Aspirine

L'aspirine (**Figure 34**) est un médicament couramment utilisé pour ses propriétés antipyrétiques, analgésiques, et surtout comme antiagrégant (antiagrégant plaquettaire). L'aspirine appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais elle se distingue par son effet prolongé sur la fonction plaquettaire. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible d'une enzyme clé, la cyclo-oxygénase (COX), en particulier la COX-1, responsable de la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes qui promeuvent l'agrégation des plaquettes sanguines [143].

L'aspirine à faible dose est couramment prescrite pour son effet anticoagulant, afin de prévenir la formation de caillots sanguins chez les patients atteints de progéria. Ce traitement symptomatique

est essentiel pour limiter les complications graves liées aux maladies cardiovasculaires et peut également être utilisé en association avec des statines et du lonafarnib [144].

Toutefois, comme avec tout médicament anticoagulant, l'aspirine doit être utilisée avec prudence et sous surveillance médicale étroite, en particulier pour minimiser les risques de saignements et d'ulcères gastriques.



Figure 34 : Boîte d'Aspirine commercialisée en France

c) Les bisphosphates

Les bisphosphates sont une classe de médicaments principalement utilisés pour traiter les maladies osseuses telles que l'ostéoporose, en réduisant la perte osseuse. Les bisphosphates agissent en inhibant l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse (processus par lequel le tissu osseux est décomposé, libérant du calcium dans le sang et permettant la régénération du tissu osseux). En bloquant ces cellules, les bisphosphates réduisent la résorption osseuse ce qui permet aux préserver la structure de l'os de maintenir sa densité. Ils augmentent la minéralisation osseuse en ralentissant la résorption osseuse et la rétention du calcium et des autres minéraux dans l'os [145].

Les bisphosphates, tels que le zoledronate et l'alendronate (**Figure 35**), jouent un rôle clé dans la gestion de la fragilité osseuse associée à la progéria. En inhibant la résorption osseuse, ces médicaments aident à prévenir les fractures, à améliorer la densité osseuse et à réduire la douleur osseuse. Leur administration nécessite cependant une surveillance pour minimiser les effets secondaires potentiels, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire et les douleurs osseuses transitoires [142].



Figure 35 : Boîte d'alendronate commercialisée en France

d) Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont une classe de médicaments largement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques (réduction de la fièvre), et analgésiques (soulagement de la douleur). Dans le contexte de la progéria, bien que les AINS ne soient pas spécifiques à la maladie, ils sont souvent employés pour soulager certaines douleurs chroniques et inflammations associées aux complications de cette affection, en particulier les douleurs articulaires et musculaires [112]

Les AINS agissent en inhibant les enzymes appelées cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), qui sont responsables de la production des prostaglandines, des médiateurs impliqués dans l'inflammation, la douleur, et la fièvre. En réduisant la production de ces prostaglandines, les AINS diminuent l'inflammation et soulagent la douleur. Les prostaglandines jouent également un rôle dans la protection de la muqueuse de l'estomac et la régulation de la fonction rénale, ce qui explique certains des effets secondaires potentiels des AINS [146].

Les patients atteints de progéria, en raison du vieillissement prématuré et de l'arthrose accélérée, peuvent souffrir de douleurs articulaires et musculaires importantes. Les AINS sont utilisés pour aider à soulager ces douleurs, en particulier lors des périodes de poussées inflammatoires. Les AINS couramment utilisés incluent l'ibuprofène (**Figure 36**) et le naproxène. Cependant, l'utilisation à long terme des AINS chez les patients atteints de progéria doit être surveillée attentivement en raison de leurs effets secondaires potentiels. Les AINS, en inhibant les prostaglandines protectrices, peuvent entraîner des irritations gastriques, des ulcères, et même des saignements gastro-intestinaux [112].

Un autre effet secondaire potentiel concerne le système cardiovasculaire, car certains AINS peuvent augmenter le risque de problèmes cardiaques, tels que les crises cardiaques ou les AVC. Chez les patients atteints de progéria, déjà à haut risque cardiovasculaire, l'utilisation des AINS doit donc être soigneusement évaluée [147]

Dans l'ensemble, les AINS offrent une solution efficace pour la gestion des douleurs liées à l'inflammation chez les patients atteints de progéria, mais leur utilisation doit être équilibrée avec une surveillance régulière pour minimiser les risques de complications gastro-intestinales, rénales et cardiovasculaires.



Figure 36 : Boîte d’Ibuprofène commercialisée en France

e) Inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (IEC)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont une classe de médicaments largement utilisés pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, ainsi que pour protéger les reins lors de l'augmentation de l'angiotensine II. Chez les patients atteints de progéria, qui présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires en raison du vieillissement prématuré de leurs artères, les IEC tel que le ramipril (**Figure 37**) ou encore l'énalapril jouent un rôle important dans la gestion des complications cardiaques [98].

Le mécanisme d'action des IEC repose sur l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui est responsable de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur. En inhibant cette conversion, les IEC entraînent une dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), ce qui réduit la pression artérielle. De plus, l'angiotensine II stimule la libération d'aldostérone, une hormone qui favorise la rétention de sodium et d'eau,

augmentant ainsi la pression sanguine. Les IEC réduisent donc également cette rétention, entraînant une diminution de la charge de travail du cœur et une baisse de la pression artérielle [148].



Figure 37 : Boîte de Ramipril commercialisée en France

B) Approches non pharmacologiques

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour la progéria, mais des approches non pharmacologiques peuvent aider à améliorer la qualité de vie des patients et à retarder certains des symptômes associés à cette maladie.

1) Prise en charge nutritionnelle

Le régime alimentaire des patient atteint de progéria doit être hypercalorique et hyperprotéique pour compenser la faible prise de poids et soutenir la croissance. Les enfants malades ont souvent une dépense énergétique de base plus élevée que la moyenne. Les chercheurs suggèrent que ce phénomène est probablement dû aux anomalies métaboliques associées à la maladie, notamment la dégradation accrue des tissus et l'inflammation chronique, qui augmentent les besoins caloriques pour maintenir un équilibre énergétique stable. Un apport calorique supplémentaire est alors nécessaire. Celui-ci peut être atteint en intégrant des repas plus fréquents et des collations riches en calories. Les protéines jouent également un rôle crucial dans le soutien de la croissance musculaire, ce qui signifie qu'il est essentiel d'inclure des sources de protéines de haute qualité telles que la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers et les légumineuses. L'ajout de graisses saines, comme celles trouvées dans les avocats, les noix et les huiles végétales, peut également aider à augmenter l'apport calorique tout en soutenant la santé cardiovasculaire [112]

Le suivi nutritionnel s'intéresse également à la gestion des micronutriments. Les enfants atteints de progéria sont souvent sujets à des carences en vitamines et minéraux essentiels dû à une

diminution des apports alimentaires, d'un métabolisme énergétique de base accéléré et à des difficultés digestives. Le calcium et la vitamine D, par exemple, sont cruciaux pour la santé osseuse, car la maladie entraîne souvent une fragilité osseuse accrue. Il est donc important d'intégrer des aliments riches en calcium et de surveiller les niveaux de vitamine D, parfois via une supplémentation. Les antioxydants comme les vitamines A, C et E jouent aussi un rôle dans la réduction du stress oxydatif, un facteur souvent élevé chez ces patients. L'apport en oméga-3, trouvé dans les poissons gras, les noix et les graines de lin, est également bénéfique pour réduire l'inflammation et soutenir le système cardiovasculaire [149].

Dans certains cas, des compléments alimentaires peuvent être nécessaires pour garantir que l'enfant reçoit tous les nutriments dont il a besoin. Des « shakers » nutritionnels ou des suppléments riches en protéines, en vitamines ou en antioxydants peuvent être utilisés pour compenser les apports insuffisants par l'alimentation seule, après une évaluation par un professionnel de santé.

L'hydratation est également un autre point essentiel du suivi nutritionnel. Il est important de s'assurer que l'enfant reste bien hydraté, surtout s'il éprouve des difficultés à boire de grandes quantités de liquide. Les soupes, les jus de fruits naturels et les boissons enrichies peuvent contribuer à maintenir un bon niveau d'hydratation tout en apportant des calories et des nutriments supplémentaires [112].

Enfin, il est essentiel de suivre les progrès de l'enfant en collaboration avec une équipe médicale, incluant des diététiciens, pédiatres et, si nécessaire, des gastroentérologues. Cela permet d'assurer une surveillance régulière de la croissance et des besoins nutritionnels, tout en ajustant le régime alimentaire et les compléments si nécessaire pour garantir que l'enfant reçoit une nutrition optimale, malgré les défis posés par la progéria.

2) Kinésithérapie et exercices de rééducation

La kinésithérapie est une discipline de la santé qui vise à évaluer, traiter et prévenir les troubles du mouvement et les dysfonctionnements physiques causés par des blessures, des maladies ou des handicaps. Elle utilise des techniques manuelles, des exercices thérapeutiques, et des modalités physiques comme la chaleur, le froid, l'électrothérapie et l'hydrothérapie pour améliorer la mobilité, réduire la douleur, restaurer les fonctions physiques et promouvoir la récupération. Le kinésithérapeute élabore un programme de soins personnalisé pour chaque patient, en tenant compte de ses besoins spécifiques afin d'optimiser la rééducation et la qualité de vie [150].

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour déterminer l'efficacité des interventions de kinésithérapie sur l'activité physique des enfants atteints de progéria, les recommandations sont

basées sur des observations cliniques et des discussions avec les patients et leurs prestataires de soins de santé. En fonction des questions en jeu et de la disponibilité des spécialistes pour les familles, le prestataire de soins peut être un kinésithérapeute, un chirurgien orthopédique, un chiropraticien ou un autre professionnel de la santé [112].

La kinésithérapie et les exercices physiques visent à maintenir la mobilité, améliorer la qualité de vie et prévenir les complications musculosquelettiques liées au vieillissement prématuré. Les programmes de rééducation sont conçus pour renforcer les muscles, préserver la souplesse articulaire et soutenir les fonctions motrices globales. Les exercices physiques incluent des étirements doux pour prévenir les raideurs et les contractures, qui peuvent limiter les mouvements et aggraver les douleurs articulaires. Les séances de renforcement musculaire ciblent les muscles affaiblis en utilisant des techniques adaptées, telles que des mouvements de faible intensité et de résistance modérée, pour éviter la fatigue excessive et les blessures [112].

3) Accompagnement psychosocial

Le soutien psychosocial joue un rôle fondamental dans la prise en charge de la progéria, car il vise à améliorer le bien-être émotionnel des patients et à les aider à faire face aux défis psychologiques et sociaux liés à la maladie. Le vieillissement prématuré et les limitations physiques peuvent engendrer des sentiments de frustration, d'isolement et d'anxiété, ainsi que des difficultés d'adaptation au quotidien. Un accompagnement psychologique permet de gérer ces aspects émotionnels en offrant un espace de parole où l'enfant et sa famille peuvent exprimer leurs préoccupations et être soutenus dans la gestion du stress et des émotions négatives. Les thérapeutes peuvent aussi aider à développer des stratégies pour renforcer la résilience et favoriser l'acceptation de la maladie [118].

L'accompagnement au quotidien inclut un soutien pour maintenir une routine aussi normale que possible, tout en tenant compte des limitations physiques et des besoins spécifiques de l'enfant. Il peut s'agir d'adapter les tâches ménagères, d'organiser les soins médicaux, ou de faciliter l'accès aux activités de loisir. Le but est de promouvoir l'indépendance et de permettre à l'enfant de participer activement à sa vie quotidienne. Des conseils sont donnés aux parents et aux proches pour les aider à adapter l'environnement familial afin de minimiser les risques et faciliter les déplacements de l'enfant.

L'accès à l'école et aux activités extrascolaires est également crucial pour le développement social et cognitif des enfants atteints de progéria. Le soutien psychosocial inclut souvent la coordination avec l'école pour mettre en place des aménagements qui permettent à l'élève de suivre les cours dans des conditions adaptées, comme l'ajustement de la durée des cours, l'accès à des équipements spécialisés, ou la possibilité de suivre certains cours à distance si nécessaire. La

participation à des activités récréatives ou sportives adaptées est encouragée pour renforcer les interactions sociales et l'estime de soi [112].

Ces interventions visent à maintenir un équilibre entre la gestion des besoins spécifiques liés à la maladie et l'intégration sociale de l'enfant, en mettant l'accent sur la qualité de vie, l'épanouissement personnel et l'inclusion dans la société.

IV) Traitements et perspectives thérapeutiques

A) Thérapies géniques : corriger la mutation à la source

1) Technique CRISPR-Cas9 et éditeurs de base (ABE)

La technique CRISPR-Cas9 est une technologie révolutionnaire d'édition génétique qui permet de modifier de façon précise et ciblée le génome d'un organisme. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) est un système de séquences répétées présentes dans l'ADN de certaines bactéries, qui leur permet de se défendre contre les virus. Cas9 est une enzyme associée au système CRISPR, qui agit comme des "ciseaux moléculaires" pour couper l'ADN à des endroits spécifiques. En laboratoire, les chercheurs utilisent cette technologie pour cibler une séquence d'ADN précise et effectuer des modifications, telles que l'ajout, la suppression ou la correction de gènes spécifiques [151].

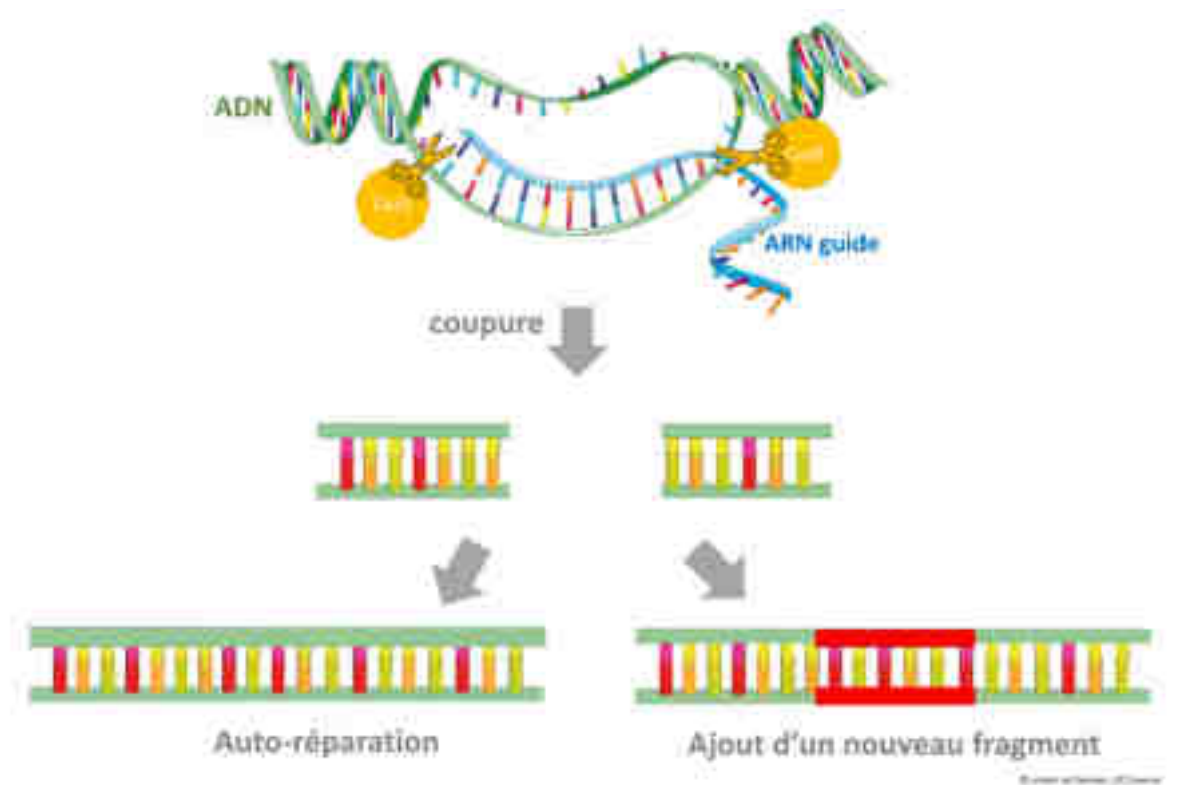


Figure 38 : Processus de la technique CRISPR-Cas9

Le processus (**Figure 38**) commence par l'introduction du complexe CRISPR/Cas9 dans les cellules, où l'ARN guide conduit Cas9 vers la mutation ciblée dans LMNA. Une fois que Cas9 coupe l'ADN à cet endroit, la cellule active ses mécanismes de réparation de l'ADN. Il existe deux voies principales de réparation : l'une est la jonction d'extrémités non homologues (NHEJ), qui répare la coupure de façon imprécise et peut conduire à l'inactivation du gène en insérant ou en supprimant des bases, et l'autre est la recombinaison homologe (HR), un mécanisme plus précis qui utilise une séquence d'ADN modèle pour réparer la cassure de manière fidèle, en corrigeant la mutation génétique [152].

Une approche possible serait d'utiliser CRISPR-Cas9 pour introduire une modification dans l'ADN qui bloque la production de progérine tout en permettant la production normale de lamina A. Cela pourrait réduire l'accumulation de progérine dans les fibroblastes, limitant ainsi les dommages cellulaires associés au vieillissement prématuré. Une autre stratégie serait d'éliminer ou d'inactiver la séquence mutée du gène LMNA, empêchant ainsi la synthèse de la progérine [153]

Cependant, cette technologie peut induire des effets « hors cible » (off target) où Cas9 coupe des séquences d'ADN similaires mais non ciblées qui entraîne des mutations indésirables liées à d'autres risques de cancers ou maladies [154]. Pour éviter cela, une autre technique peut être utilisée : l'édition de base.

Cette technique utilise une version modifiée de l'enzyme Cas9 appelée Cas9 « nickase », qui ne coupe qu'un seul brin de l'ADN au lieu de couper les deux brins. Les éditeurs de base sont des agents d'édition du génome qui convertissent directement les paires de bases ciblées sans provoquer de cassure double brin de l'ADN. Les éditeurs de base cytosine (CBE) convertissent C-G en T-A, tandis que les éditeurs de base adénine (ABE) convertissent A-T en G-C. Les ABE utilisent une désoxyadénosine désaminase évoluée en laboratoire pour convertir l'adénine en inosine (qui s'apparie comme la guanine) dans une petite fenêtre de ~4-5 nucléotides à un locus spécifié par la protéine Cas, et incitent la cellule à remplacer la thymine complémentaire par de la cytosine par l'encoche et la stimulation de la réparation du brin non édité [155].

Il a été montré que dans des fibroblastes de patients HGPS, l'ABE est capable de reverser la mutation LMNA c.1824 C>T dans 90% des cas [156].

2) Thérapie par ARN antisens

La thérapie par ARN antisens est une approche thérapeutique innovante visant à moduler l'expression des gènes en utilisant des oligonucléotides antisens (OAS), de courts brins d'ARN ou d'ADN synthétiques. Ces OAS sont conçues pour être complémentaires à une séquence spécifique

d'ARN messenger (ARNm), leur permettant de se lier à cet ARNm cible et d'interférer avec ses fonctions. Dans le cadre de la progéria, cette thérapie a pour objectif de bloquer l'épissage aberrant de l'ARNm du gène LMNA, empêchant ainsi la production de progérine, une protéine défectueuse responsable du vieillissement prématuré.

Le mécanisme d'action des OAS repose sur la capacité à se lier de manière spécifique à l'ARNm mutant, ce qui perturbe son traitement normal. Dans la progéria, la mutation dans le gène LMNA génère un site d'épissage cryptique qui conduit à l'expression de la progérine au lieu de la lamine A normale. Un site d'épissage cryptique est un site d'épissage alternatif qui ne correspond pas aux sites d'épissage classiques (généralement situés à des positions spécifiques dans l'ARN pré-messager), mais qui peut être utilisé de manière anormale ou rare dans certaines conditions. En effet, en raison de mutations, de modifications de la structure de l'ARN, ou d'autres changements cellulaires, ces sites peuvent devenir accessibles et être utilisés à la place des sites d'épissage classiques. Cela peut entraîner des erreurs d'épissage, avec des conséquences sur la fonction de la protéine produite et potentiellement des maladies génétiques [157]

Les OAS sont conçus pour bloquer ce site d'épissage anormal, permettant ainsi à l'ARNm de suivre la voie correcte, conduisant à la production de lamines A normales et fonctionnelles, tout en réduisant ou en éliminant la production de progérine (**Figure 39**). Cela contribue à restaurer une morphologie et une fonction cellulaires normales [158].

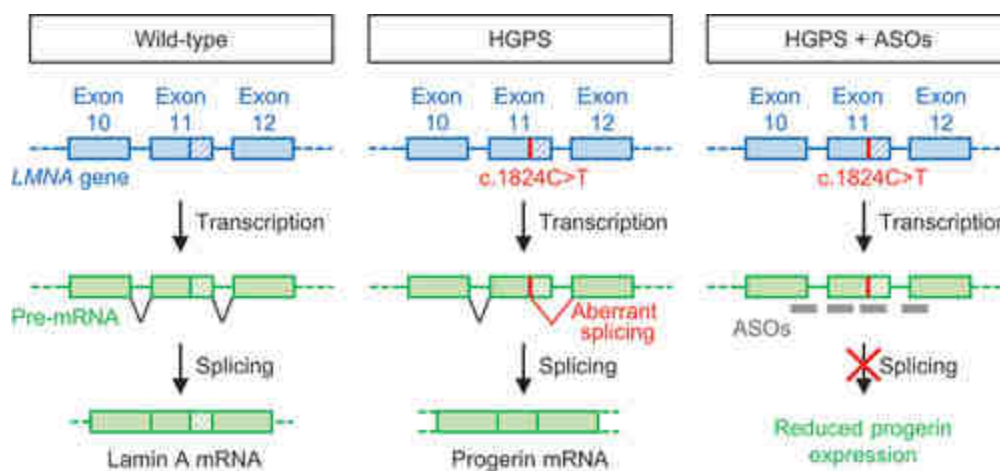


Figure 39 : Approches basées sur les oligonucléotides antisens (OAS) pour traiter l'HGPS [158]

Les OAS peuvent également influencer le comportement de l'ARNm cible de plusieurs manières, notamment en empêchant la traduction de l'ARNm en protéine ou en favorisant la dégradation de l'ARNm mutant par le système cellulaire de contrôle de la qualité. Dans le cas de la progéria, le but est essentiellement de corriger l'épissage plutôt que de dégrader l'ARNm, car l'objectif est de permettre la production de la lamine A saine [159].

L'un des avantages de la thérapie par ARN antisens est sa spécificité. En étant conçus pour cibler uniquement l'ARNm mutant sans affecter l'ARNm sain, les OAS réduisent le risque d'effets hors cible ou d'interférences avec d'autres fonctions cellulaires. Cette spécificité repose sur la complémentarité entre l'OAS et la séquence de l'ARNm ciblé, ainsi que sur la capacité des cellules à tolérer ces petites molécules sans déclencher des réponses immunitaires importantes [160].

Cette approche a été testée *in vitro* sur des cellules HGPS montrant une diminution des anomalies cellulaires, et *in vivo* sur des modèles de souris *Lmna*^{G609G/G609G} montrant une augmentation de la longévité de ces souris. En effet, le traitement de ces souris par OAS a réduit la synthèse d'ARNm et par conséquent, de progérine, ce qui a permis d'améliorer la longévité [161].

En résumé, la thérapie par ARN antisens est une stratégie prometteuse pour traiter la progéria en ciblant directement le processus aberrant d'épissage de l'ARNm LMNA. En bloquant la production de progérine, cette approche pourrait ralentir ou inverser certains des effets délétères de cette maladie, offrant ainsi une nouvelle option thérapeutique pour une maladie actuellement incurable.

B) L'autophagie : stimuler la dégradation de la progérine

1) Association d'Everolimus et de Lonafarnib

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR qui joue un rôle crucial dans la régulation de l'autophagie. Dans le contexte de la progéria, l'évérolimus suscite un intérêt croissant en raison de ses effets potentiels sur les voies de signalisation cellulaire impliquées dans le vieillissement [162].

En inhibant mTOR, l'évérolimus déclenche l'activation des voies autophagiques, augmentant ainsi la dégradation des protéines et des organites endommagés, ce qui pourrait atténuer l'accumulation de progérine. Ce processus est essentiel pour maintenir l'homéostasie cellulaire, surtout dans les cellules vieillissantes qui ont tendance à accumuler des déchets et des agrégats protéiques réduisant les effets néfastes du vieillissement prématuré observé dans la progéria [163].

La Progeria Research Foundation est la seule organisation à but non lucratif au monde consacrée à la recherche sur la progéria. En association avec l'hôpital pour enfant de Boston, un essai clinique de phase I/II a débuté en 2016 ayant pour objectif de mettre en évidence la synergie de deux molécules dans le ralentissement de la progéria : l'évérolimus et le lonafarnib. Alors que le lonafarnib peut bloquer le développement de la progérine toxique, l'évérolimus semble permettre aux cellules d'éliminer plus rapidement la progérine. Ainsi, avec ce médicament ciblant une voie différente de celle du lonafarnib, la combinaison peut s'avérer être un « coup de poing » pour contre la progression de la progéria [164].

2) L'inhibition du protéasome

Dans le cadre de la progéria, l'inhibition du protéasome vise à altérer la dégradation protéique en impactant les niveaux de deux facteurs d'épissage riches en sérine/arginine : diminution de SRSF-1 et augmentation de SRSF-5 qui peuvent aider à compenser les effets néfastes de la progérine. En effet, les cellules des patients atteints de progéria sont souvent en déséquilibre, avec une accumulation de protéines toxiques. En utilisant des inhibiteurs du protéasome, il est possible de perturber le processus de dégradation des protéines, ce qui pourrait théoriquement diminuer la charge de progérine [165].

En 2017, des chercheurs ont mis en évidence la molécule MG-132, un inhibiteur du protéasome permettant de réduire considérablement la production de progérine et de la dégrader de manière simultanée [166]. Il a été découvert que le MG132 induisait la clairance de la progérine dans le cas du syndrome HGPS classique par le biais de l'activation de l'autophagie et de la régulation de l'épissage. Ils ont montré que le MG132 induit une clairance aberrante de la prélamine A et améliore les phénotypes cellulaires dans les cellules de patients HGPS-like autres que ceux décrits précédemment dans la HGPS classique. Ces résultats fournissent une preuve de principe préclinique pour l'utilisation d'une classe prometteuse de molécules en vue d'un traitement potentiel des enfants atteints de HGPS-like ou de HGPS classique.

C) Cibler le stress oxydatif et l'inflammation

Le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle crucial dans le vieillissement prématuré associé à la progéria. L'accumulation de progérine génère des niveaux élevés de stress oxydatif dans les cellules, contribuant à leur dysfonctionnement et à la sénescence.

1) Antioxydants

L'utilisation d'antioxydants dans le traitement de la progéria est une approche thérapeutique qui vise à atténuer les effets du stress oxydatif, un phénomène qui contribue de manière significative au vieillissement prématuré observé dans cette maladie. La progéria est associée à une augmentation du stress oxydatif au niveau cellulaire, en raison de la présence de progérine, qui entraîne des dommages aux lipides, aux protéines et à l'ADN. Les antioxydants sont des molécules capables de neutraliser les radicaux libres, réduisant ainsi les dommages oxydatifs et protégeant les cellules contre le vieillissement prématuré.

Divers types d'antioxydants peuvent être envisagés pour le traitement de la progéria. Les vitamines C et E, par exemple, sont des antioxydants bien connus qui aident à scinder les radicaux libres et à régénérer d'autres antioxydants dans le corps. De plus, des composés comme le resvératrol, présent

dans la peau des raisins, ont montré des propriétés antioxydantes prometteuses et peuvent activer des voies de signalisation impliquées dans la protection cellulaire [167].

2) Agents anti-inflammatoires

L'utilisation potentielle d'agents anti-inflammatoires dans la progéria est une approche thérapeutique qui vise à atténuer l'inflammation chronique observée dans cette maladie rare. Une caractéristique importante de la progéria est l'activation persistante de voies inflammatoires, qui contribue aux dommages cellulaires et au déclin fonctionnel observé chez les patients.

L'inflammation est souvent associée à l'accumulation de progérine, qui provoque une réponse inflammatoire dans les cellules, entraînant une production accrue de cytokines telles que TNF- α , Interleukine IL-6 et Interleukine-1 β et de molécules pro-inflammatoires telles que les protéines chocs thermiques HSPs ou les facteurs de transcription comme NF- κ B. Par conséquent, l'utilisation d'agents anti-inflammatoires pourrait aider à réduire cette inflammation et ses effets délétères sur les cellules. Des médicaments comme les corticostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des molécules ciblées, comme les inhibiteurs de la voie NF- κ B ou des agents bloquant les cytokines pro-inflammatoires, pourraient être envisagés [168]

Des études précliniques ont montré que la modulation de l'inflammation par ces agents pouvait améliorer la fonctionnalité cellulaire et diminuer les marqueurs de sénescence dans des modèles cellulaires de progéria. Par exemple, l'utilisation d'inhibiteurs de NF- κ B a montré un potentiel pour atténuer les réponses inflammatoires excessives, ce qui pourrait conduire à une réduction des symptômes associés à la progéria. De plus, des agents comme le méthotrexate ou les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) ont été explorés pour leur capacité à réduire l'inflammation systémique et pourraient avoir un effet bénéfique dans la gestion des complications inflammatoires [169]

D) Cibler la sénescence cellulaire

Cibler la sénescence cellulaire représente une approche thérapeutique prometteuse dans la progéria, où l'accumulation de cellules sénescents contribue aux caractéristiques du vieillissement prématuré.

Pour cibler la sénescence cellulaire, l'utilisation de sénolytiques seraient une bonne approche thérapeutique. Les sénolytiques sont des composés pharmacologiques qui ciblent et éliminent les cellules sénescents, qui sont souvent associées à des pathologies liées au vieillissement [170], dont la progéria. Ces cellules contribuent à l'inflammation chronique et au dysfonctionnement tissulaire via leur phénotype sécrétoire associé à la sénescence. En réduisant le fardeau des cellules sénescents, les sénolytiques pourraient potentiellement atténuer certaines manifestations de la progéria.

Une de ces molécules utilisées pour cibler la sénescence cellulaire est le dasatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase qui, lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la quercétine, un flavonoïde aux propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, a montré une capacité à éliminer les cellules sénescents. Cette combinaison a été démontrée pour réduire la charge de cellules sénescents dans des modèles précliniques, suggérant que ces agents peuvent contribuer à restaurer la santé cellulaire et à diminuer les signes de vieillissement [171].



Figure 40 : Résumé des molécules thérapeutiques étudiées dans la HGPS (Adaptée de Guilbert et al., 2020 et Thèse d'exercice de Mme Cardoso 2023)

Pour conclure, il existe un grand nombre de thérapies innovantes et prometteuses capables d'atténuer les phénotypes associés au vieillissement, accélérer voire d'allonger la longévité pour certains. A noter que toutes les thérapies potentielles résumées dans la **figure 40** n'ont pas été abordées.

Bien que ZOKINVY ait eu une approbation de mise sur le marché et est un grand pas dans la recherche pour cette maladie, les résultats ne sont pas suffisants pour les patients atteints de progéria. La recherche est donc essentielle pour trouver au plus vite un traitement curatif.

E) Limites et défis de la recherche

La recherche sur la progéria, bien que prometteuse, est confrontée à plusieurs limites et défis qui peuvent entraver les progrès dans la compréhension et le traitement de cette maladie rare.

Un des principaux défis réside dans la rareté de la maladie elle-même. La progéria affecte un très petit nombre de personnes dans le monde, ce qui complique la constitution de cohortes suffisamment grandes pour mener des essais cliniques robustes. Cette rareté rend également difficile la collecte de données biologiques et cliniques, limitant ainsi la capacité des chercheurs à établir des liens entre les mécanismes moléculaires et les manifestations cliniques de la maladie [172]c.

Un autre obstacle majeur est la complexité biologique de la progéria. Bien que la mutation du gène LMNA soit connue pour être à l'origine de la maladie, les voies biologiques impliquées dans le vieillissement prématuré et les dysfonctionnements associés sont multiples et interconnectées. Comprendre comment ces voies s'entrelacent et comment la progérine influence divers processus cellulaires représente un défi important pour les chercheurs.

De plus, la modélisation de la maladie pose un problème. Les modèles animaux utilisés pour étudier la progéria, comme les souris transgéniques, ne reproduisent pas toujours fidèlement les caractéristiques de la maladie humaine. Cela peut rendre difficile l'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies, car les résultats observés dans les modèles animaux ne se traduisent pas toujours par des résultats similaires chez les humains [173].

La variabilité individuelle parmi les patients atteints de progéria peut également compliquer les recherches. Bien que la plupart des cas soient causés par la même mutation, les manifestations cliniques peuvent varier d'un patient à l'autre, ce qui rend difficile l'établissement de traitements standardisés.

Enfin, il existe des défis réglementaires et éthiques associées aux essais cliniques sur des populations pédiatriques et vulnérables, telles que les enfants atteints de progéria. Les protocoles de recherche doivent être conçus avec soin pour protéger les patients tout en garantissant que les résultats obtenus soient significatifs et applicables. De plus, ces protocoles sont encadrés par des guidelines [174].

En résumé, bien que la recherche sur la progéria ait fait des progrès significatifs, elle est confrontée à des limites et des défis qui nécessitent des solutions innovantes et une collaboration étroite entre chercheurs, cliniciens et communautés de patients pour faire avancer la compréhension et le traitement de cette maladie complexe.

CONCLUSION

La progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, représente un défi fascinant et complexe dans le domaine de la recherche biomédicale. En tant que modèle de vieillissement prématuré, elle met en lumière les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents qui régulent le vieillissement et les pathologies associées. La compréhension des implications de la mutation du gène LMNA et de la production de la protéine toxique progérine a ouvert de nouvelles avenues pour des interventions thérapeutiques. Les progrès récents dans ce domaine, tels que l'exploration de l'édition génique, de l'utilisation d'antioxydants, de l'inhibition du protéasome, et du ciblage de la sénescence cellulaire, montrent un potentiel prometteur pour atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients.

Les stratégies thérapeutiques actuelles mettent en évidence l'importance d'une approche multifactorielle. Par exemple, les agents anti-inflammatoires ciblent l'inflammation chronique associée à l'accumulation de progérine, tandis que les inhibiteurs de CDK visent à réduire la charge de cellules sénescents. Ces différentes approches, qui se concentrent sur des aspects spécifiques de la pathologie, peuvent être complémentaires et offrir une synergie dans le traitement de la progéria. La possibilité d'utiliser des thérapies combinées pourrait se traduire par une amélioration significative de la fonction cellulaire et une diminution des complications associées à la maladie.

Les défis réglementaires et éthiques associés aux essais cliniques dans des populations pédiatriques vulnérables, comme les enfants atteints de progéria, constituent également un obstacle majeur. Les protocoles de recherche doivent être soigneusement conçus pour protéger ces patients tout en garantissant que les résultats soient significatifs et applicables. La transparence et la collaboration entre les chercheurs, les cliniciens et les familles sont essentielles pour naviguer dans ces considérations éthiques et pour maximiser les bénéfices des traitements potentiels.

En conclusion, bien que la progéria demeure une maladie rare, elle offre une fenêtre unique sur les processus de vieillissement et les dysfonctionnements cellulaires. Les recherches en cours ont le potentiel de non seulement améliorer la compréhension de cette pathologie, mais aussi de fournir des insights précieux qui pourraient bénéficier à la recherche sur le vieillissement et les maladies associées à l'âge. Les avancées dans la recherche sur la progéria pourraient également ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement de diverses pathologies liées au vieillissement, y compris les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et métaboliques.

Il est impératif de poursuivre ces efforts, car chaque avancée dans la recherche sur la progéria pourrait contribuer à améliorer les traitements pour cette maladie dévastatrice et, potentiellement,

pour d'autres conditions liées au vieillissement. En fin de compte, la recherche sur la progéria pourrait non seulement changer la vie des patients touchés par cette maladie, mais aussi enrichir notre compréhension des mécanismes du vieillissement, apportant des bénéfices à l'ensemble de la société.



Hommage à Monsieur Sammy Basso, biologiste italien atteint de progéria, décédé le 6 octobre 2024 à l'âge de 28 ans.

ANNEXE 1 : FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Fiche de demande d'accès au traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Date de la demande : __/__/__

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

Date de naissance : __/__/__ (MM/AAAA) Poids (kg) : | _ | _ | _ | Taille (cm) : | _ | _ | _ |

Sexe : M ☐ F ☐

Si femme en âge de procréer, se référer au paragraphe 4.6 du RCP

L'accès précoce ne remplace pas l'essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n'est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France. Pour plus d'information consulter <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ou <https://clinicaltrials.gov/>.

Possibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans l'indication qui fait l'objet de l'accès précoce ? ☐

Oui ☐ Non ☐

| Si oui, orientez le patient vers l'essai clinique.

MALADIE

Diagnostic et état du patient

- ☐ Syndrome de Hutchinson-Gilford (Progeria)
- ☐ Laminopathies progéroïdes présentant une mutation LMNA inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote

Date du diagnostic : __/__/__

Comorbidités

| Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer au RCP du médicament.

TRAITEMENT PAR NOM DU MEDICAMENT

| Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer au RCP du médicament.

Posologie et durée envisagée

La dose initiale recommandée est de 115 mg/m² deux fois par jour. Pour l'administration du médicament, la formule de DuBois a été utilisée dans les essais cliniques et doit être utilisée pour calculer la surface corporelle.

Les doses quotidiennes doivent être arrondies au palier de 25 mg le plus proche et divisées en deux doses égales ou presque égales. Les doses quotidiennes doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir).

_____ mg/m² 2 x par jour

Traitements concomitants et/ou soins de support

Le patient a-t-il des traitements concomitants : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Médicament (DCI)	Indication	Date de début	Posologie
_____	_____	--/---/----	_____
_____	_____	--/---/----	_____
_____	_____	--/---/----	_____

ENGAGEMENT DU PRESCRIPTEUR

Critères d'éligibilité

Pour être éligible à l'accès précoce, le patient doit remplir l'ensemble des critères suivants :

- Diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathies progéroïdes présentant une mutation LMNA inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote.
- Le patient est âgé de 12 mois ou plus.

Critères de non-éligibilité

Le patient est non éligible à l'accès précoce s'il remplit l'un des critères ci-dessous :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Hypersensibilité à tout autre médicament de la classe des farnésyltransférases.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4
- Utilisation concomitante de midazolam
- Utilisation concomitante de lovastatine, de simvastatine et d'atorvastatine
- Utilisation concomitante de millepertuis
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Je certifie que le patient remplit les critères d'éligibilité ci-dessus :

☐ Oui ☐ Non

J'ai remis les documents d'information au patient (disponibles en annexe III) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles : ☐ Oui ☐ Non

Médecin prescripteur Nom/Prénom : _____ Spécialité : _____	Pharmacien Nom/Prénom : _____ N° RPPS : _____
---	--

N° RPPS : _____ Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé Numéro FINESS : _____ Tél : Numéro de téléphone. E-mail : xxx@domaine.com Date : __/__/_____ Cachet et signature du médecin :	Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé Numéro FINESS : _____ Tél : Numéro de téléphone. E-mail : xxx@domaine.com Date : __/__/_____ Cachet et signature du pharmacien :
--	--

En tant que professionnel de santé impliqué dans le programme ZOKINVY, vos données personnelles font l'objet d'un traitement par IQVIA, qui agit en tant que responsable de traitement au sens de la réglementation relative aux données personnelles. Vous pouvez à tout moment accéder à vos données ou demander leur rectification. Vous pouvez également demander la limitation du traitement. En revanche, vous ne pourrez pas vous opposer au traitement de vos données, demander leur effacement ou leur portabilité.

Encadré réservé au laboratoire (si absence de plateforme électronique) :

☐ Demande acceptée Numéro patient d'accès précoce : _____

☐ Demande refusée Motif du refus : _____

Date : __/__/_____

ANNEXE 2 : FICHE D'ARRET DEFINITIF DE TRAITEMENT

Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Date de l'arrêt définitif de traitement : __/__/__

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

N° patient d'accès précoce : | _ | _ | _ |

Posologie à l'arrêt du traitement : _____

Traitement ultérieur initié le cas échéant : _____

RAISONS DE L'ARRET DU TRAITEMENT

☐ Fin de traitement (définie dans le RCP)

☐ Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement

Procéder à sa déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

☐ Progression de la maladie

☐ Effet thérapeutique non satisfaisant

☐ Décès

➔ Date du décès : __/__/__

➔ Raison du décès : ☐ Décès lié à un effet indésirable

Procéder à sa déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

☐ Décès lié à la progression de la maladie

☐ Autre raison : _____

☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement

☐ Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : __/__/__

☐ Ne remplit plus les critères d'éligibilité, préciser : _____

☐ Autre, préciser : _____

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital : _____
Hôpital : _____	☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé
☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé	N° FINESS : _____
N° FINESS : _____	Tél : Numéro de téléphone.
Tél : Numéro de téléphone.	E-mail : <u>xxx@domaine.com</u>
E-mail : <u>xxx@domaine.com</u>	
Date : __/__/____	Date : __/__/____
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Santé Gouv, « Rapport d'activité 2021 Filière de Santé Maladies Rares ». [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
- [2] Progeria Research Foundation, « PRF By The Numbers - 2024 », 30 juin 2024.
- [3] J. L. V. Broers, F. C. S. Ramaekers, G. Bonne, R. B. Yaou, et C. J. Hutchison, « Nuclear Lamins: Laminopathies and Their Role in Premature Ageing », *Physiol. Rev.*, vol. 86, n° 3, p. 967-1008, juill. 2006, doi: 10.1152/physrev.00047.2005.
- [4] M. Eriksson *et al.*, « Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson–Gilford progeria syndrome », *Nature*, vol. 423, n° 6937, p. 293-298, mai 2003, doi: 10.1038/nature01629.
- [5] S. Melcer, Y. Gruenbaum, et G. Krohne, « Invertebrate lamins », *Exp. Cell Res.*, vol. 313, n° 10, p. 2157-2166, juin 2007, doi: 10.1016/j.yexcr.2007.03.004.
- [6] R. P. Aaronson et G. Blobel, « Isolation of nuclear pore complexes in association with a lamina. », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 72, n° 3, p. 1007-1011, mars 1975, doi: 10.1073/pnas.72.3.1007.
- [7] H. Herrmann et U. Aebi, « Intermediate Filaments: Structure and Assembly », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 8, n° 11, p. a018242, nov. 2016, doi: 10.1101/cshperspect.a018242.
- [8] F. C. A. Gomes, D. Paulin, et V. Moura Neto, « Glial fibrillary acidic protein (GFAP): modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation », *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 32, n° 5, p. 619-631, mai 1999, doi: 10.1590/S0100-879X1999000500016.
- [9] N. Stuurman, S. Heins, et U. Aebi, « Nuclear Lamins: Their Structure, Assembly, and Interactions », *J. Struct. Biol.*, vol. 122, n° 1-2, p. 42-66, 1998, doi: 10.1006/jsbi.1998.3987.
- [10] K. L. Wydner, J. A. McNeil, F. Lin, H. J. Worman, et J. B. Lawrence, « Chromosomal Assignment of Human Nuclear Envelope Protein Genes LMNA, LMNB1, and LBR by Fluorescence in Situ Hybridization », *Genomics*, vol. 32, n° 3, p. 474-478, mars 1996, doi: 10.1006/geno.1996.0146.
- [11] B. M. Machiels *et al.*, « An Alternative Splicing Product of the Lamin A/C Gene Lacks Exon 10 », *J. Biol. Chem.*, vol. 271, n° 16, p. 9249-9253, avr. 1996, doi: 10.1074/jbc.271.16.9249.
- [12] A. Mayeda et A. R. Krainer, « Regulation of alternative pre-mRNA splicing by hnRNP A1 and splicing factor SF2 », *Cell*, vol. 68, n° 2, p. 365-375, janv. 1992, doi: 10.1016/0092-8674(92)90477-T.
- [13] C. L. Navarro, Y. Poitelon, et N. Lévy, « Lamines A et syndromes progéroïdes: Une farnésylation persistante aux conséquences dramatiques », *médecine/sciences*, vol. 24, n° 10, p. 833-840, oct. 2008, doi: 10.1051/medsci/20082410833.
- [14] Y. Turgay *et al.*, « The molecular architecture of lamins in somatic cells », *Nature*, vol. 543, n° 7644, p. 261-264, mars 2017, doi: 10.1038/nature21382.
- [15] T. Shimi *et al.*, « Structural organization of nuclear lamins A, C, B1, and B2 revealed by superresolution microscopy », *Mol. Biol. Cell*, vol. 26, n° 22, p. 4075-4086, nov. 2015, doi: 10.1091/mbc.E15-07-0461.
- [16] A. Vahabikashi, S. A. Adam, O. Medalia, et R. D. Goldman, « Nuclear lamins: Structure and function in mechanobiology », *APL Bioeng.*, vol. 6, n° 1, p. 011503, mars 2022, doi: 10.1063/5.0082656.
- [17] B. C. Capell et F. S. Collins, « Human laminopathies: nuclei gone genetically awry », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 7, n° 12, p. 940-952, déc. 2006, doi: 10.1038/nrg1906.
- [18] P. Cau *et al.*, « Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective », *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 29, p. 125-147, mai 2014, doi: 10.1016/j.semcdb.2014.03.021.
- [19] T. Dechat, S. A. Adam, P. Taimen, T. Shimi, et R. D. Goldman, « Nuclear Lamins », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 2, n° 11, p. a000547-a000547, nov. 2010, doi: 10.1101/cshperspect.a000547.

- [20] E. S. Bell et J. Lammerding, « Causes and consequences of nuclear envelope alterations in tumour progression », *Eur. J. Cell Biol.*, vol. 95, n° 11, p. 449-464, nov. 2016, doi: 10.1016/j.ejcb.2016.06.007.
- [21] J. Camps *et al.*, « Loss of lamin B1 results in prolongation of S phase and decondensation of chromosome territories », *FASEB J.*, vol. 28, n° 8, p. 3423-3434, août 2014, doi: 10.1096/fj.14-250456.
- [22] J. Swift *et al.*, « Nuclear Lamin-A Scales with Tissue Stiffness and Enhances Matrix-Directed Differentiation », *Science*, vol. 341, n° 6149, p. 1240104, août 2013, doi: 10.1126/science.1240104.
- [23] J. Lammerding *et al.*, « Lamins A and C but Not Lamin B1 Regulate Nuclear Mechanics », *J. Biol. Chem.*, vol. 281, n° 35, p. 25768-25780, sept. 2006, doi: 10.1074/jbc.M513511200.
- [24] N. Briand et P. Collas, « Laminopathy-causing lamin A mutations reconfigure lamina-associated domains and local spatial chromatin conformation », *Nucleus*, vol. 9, n° 1, p. 216-226, déc. 2018, doi: 10.1080/19491034.2018.1449498.
- [25] H. Pickersgill, B. Kalverda, E. De Wit, W. Talhout, M. Fornerod, et B. Van Steensel, « Characterization of the *Drosophila melanogaster* genome at the nuclear lamina », *Nat. Genet.*, vol. 38, n° 9, p. 1005-1014, sept. 2006, doi: 10.1038/ng1852.
- [26] B. Van Steensel et A. S. Belmont, « Lamina-Associated Domains: Links with Chromosome Architecture, Heterochromatin, and Gene Repression », *Cell*, vol. 169, n° 5, p. 780-791, mai 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.04.022.
- [27] S. P. Jackson et J. Bartek, « The DNA-damage response in human biology and disease », *Nature*, vol. 461, n° 7267, p. 1071-1078, oct. 2009, doi: 10.1038/nature08467.
- [28] S. Gonzalo, « DNA Damage and Lamins », in *Cancer Biology and the Nuclear Envelope*, vol. 773, E. C. Schirmer et J. I. De Las Heras, Éd., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 773., New York, NY: Springer New York, 2014, p. 377-399. doi: 10.1007/978-1-4899-8032-8_17.
- [29] P. Carassou, L. Meijer, S. Le Moulec, J. Aoun, et L. Bengrine-Lefèvre, « Le cycle cellulaire et ses cibles : inhibition des CDK », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 99, n° 2, p. 163-171, févr. 2012, doi: 10.1684/bdc.2011.1383.
- [30] B. Liu *et al.*, « Genomic instability in laminopathy-based premature aging », *Nat. Med.*, vol. 11, n° 7, p. 780-785, juill. 2005, doi: 10.1038/nm1266.
- [31] A. B. Redwood *et al.*, « A dual role for A-type lamins in DNA double-strand break repair », *Cell Cycle*, vol. 10, n° 15, p. 2549-2560, août 2011, doi: 10.4161/cc.10.15.16531.
- [32] R. Mahen, H. Hattori, M. Lee, P. Sharma, A. D. Jeyasekharan, et A. R. Venkitaraman, « A-Type Lamins Maintain the Positional Stability of DNA Damage Repair Foci in Mammalian Nuclei », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 5, p. e61893, mai 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0061893.
- [33] S. Patil et K. Sengupta, « Role of A- and B-type lamins in nuclear structure–function relationships », *Biol. Cell*, vol. 113, n° 7, p. 295-310, juill. 2021, doi: 10.1111/boc.202000160.
- [34] D. Peric-Hupkes *et al.*, « Molecular Maps of the Reorganization of Genome-Nuclear Lamina Interactions during Differentiation », *Mol. Cell*, vol. 38, n° 4, p. 603-613, mai 2010, doi: 10.1016/j.molcel.2010.03.016.
- [35] M.-F. Langelier, V. Trinh, et B. Coulombe, « Gros plan sur l'ARN polymérase II », *médecine/sciences*, vol. 18, n° 2, p. 210-216, févr. 2002, doi: 10.1051/medsci/2002182210.
- [36] T. P. Spann, R. D. Moir, A. E. Goldman, R. Stick, et R. D. Goldman, « Disruption of Nuclear Lamin Organization Alters the Distribution of Replication Factors and Inhibits DNA Synthesis », *J. Cell Biol.*, vol. 136, n° 6, p. 1201-1212, mars 1997, doi: 10.1083/jcb.136.6.1201.
- [37] T. Hayashi, H. Ozaki, Y. Sasagawa, M. Umeda, H. Danno, et I. Nikaido, « Single-cell full-length total RNA sequencing uncovers dynamics of recursive splicing and enhancer RNAs », *Nat. Commun.*, vol. 9, n° 1, p. 619, févr. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-02866-0.
- [38] I. Gonzalez-Suarez *et al.*, « Novel roles for A-type lamins in telomere biology and the DNA damage response pathway », *EMBO J.*, vol. 28, n° 16, p. 2414-2427, août 2009, doi: 10.1038/emboj.2009.196.

- [39] N. Alcorta-Sevillano, I. Macías, C. I. Rodríguez, et A. Infante, « Crucial Role of Lamin A/C in the Migration and Differentiation of MSCs in Bone », *Cells*, vol. 9, n° 6, p. 1330, mai 2020, doi: 10.3390/cells9061330.
- [40] S. Y. Liu et K. Ikegami, « Nuclear lamin phosphorylation: an emerging role in gene regulation and pathogenesis of laminopathies », *Nucleus*, vol. 11, n° 1, p. 299-314, janv. 2020, doi: 10.1080/19491034.2020.1832734.
- [41] F. Donnalaja, F. Carnevali, E. Jacchetti, et M. T. Raimondi, « Lamin A/C Mechanotransduction in Laminopathies », *Cells*, vol. 9, n° 5, p. 1306, mai 2020, doi: 10.3390/cells9051306.
- [42] A. T. Bertrand, K. Chikhaoui, R. Ben Yaou, et G. Bonne, « Laminopathies : un seul gène, de nombreuses pathologies », *Biol. Aujourd'hui*, vol. 205, n° 3, p. 147-162, 2011, doi: 10.1051/jbio/2011017.
- [43] H. J. Worman, « Nuclear lamins and laminopathies », *J. Pathol.*, vol. 226, n° 2, p. 316-325, janv. 2012, doi: 10.1002/path.2999.
- [44] G. Bonne *et al.*, « Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy », *Nat. Genet.*, vol. 21, n° 3, p. 285-288, mars 1999, doi: 10.1038/6799.
- [45] C. Bouchard et J. P. Tremblay, « Limb–Girdle Muscular Dystrophies Classification and Therapies », *J. Clin. Med.*, vol. 12, n° 14, p. 4769, juill. 2023, doi: 10.3390/jcm12144769.
- [46] H.-P. Schultheiss *et al.*, « Dilated cardiomyopathy », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 5, n° 1, p. 32, mai 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
- [47] Orphanet, « Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2348>
- [48] C. Vigouroux *et al.*, « Lipodystrophic syndromes due to LMNA mutations: recent developments on biomolecular aspects, pathophysiological hypotheses and therapeutic perspectives », *Nucleus*, vol. 9, n° 1, p. 251-264, déc. 2018, doi: 10.1080/19491034.2018.1456217.
- [49] A. De Sandre-Giovannoli *et al.*, « Homozygous Defects in LMNA, Encoding Lamin A/C Nuclear-Envelope Proteins, Cause Autosomal Recessive Axonal Neuropathy in Human (Charcot-Marie-Tooth Disorder Type 2) and Mouse », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 70, n° 3, p. 726-736, mars 2002, doi: 10.1086/339274.
- [50] C.-E. Yu *et al.*, « Positional Cloning of the Werner's Syndrome Gene », *Science*, vol. 272, n° 5259, p. 258-262, avr. 1996, doi: 10.1126/science.272.5259.258.
- [51] A. Guilhaud, A. Mailliez, et É. Boulanger, « Vieillesse: Une approche globale, multidimensionnelle et préventive », *médecine/sciences*, vol. 36, n° 12, p. 1173-1180, déc. 2020, doi: 10.1051/medsci/2020224.
- [52] M. Moqri *et al.*, « Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions », *Cell*, vol. 186, n° 18, p. 3758-3775, août 2023, doi: 10.1016/j.cell.2023.08.003.
- [53] E. G. Lakatta et D. Levy, « Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease », *Circulation*, vol. 107, n° 2, p. 346-354, janv. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7.
- [54] G. Sharma et J. Goodwin, « Effect of aging on respiratory system physiology and immunology », *Clin. Interv. Aging*, vol. 1, n° 3, p. 253-260, août 2006, doi: 10.2147/cia.2006.1.3.253.
- [55] T. Hedden et J. D. E. Gabrieli, « Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 5, n° 2, p. 87-96, févr. 2004, doi: 10.1038/nrn1323.
- [56] T. Quan et G. J. Fisher, « Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review », *Gerontology*, vol. 61, n° 5, p. 427-434, 2015, doi: 10.1159/000371708.
- [57] R. Schulz et J. Heckhausen, « A life span model of successful aging. », *Am. Psychol.*, vol. 51, n° 7, p. 702-714, juill. 1996, doi: 10.1037/0003-066X.51.7.702.
- [58] D. C. Park et P. Reuter-Lorenz, « The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding », *Annu. Rev.*

Psychol., vol. 60, n° 1, p. 173-196, janv. 2009, doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

[59] T. Salthouse, « Localizing age-related individual differences in a hierarchical structure », *Intelligence*, vol. 32, n° 6, p. 541-561, déc. 2004, doi: 10.1016/j.intell.2004.07.003.

[60] V. A. McKusick, « The Gordon Wilson Lecture: The Clinical Legacy of Jonathan Hutchinson (1828–1913): Syndromology and Dysmorphology Meet Genomics », *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, vol. 116, p. 15-38, 2005.

[61] A. De Sandre-Giovannoli *et al.*, « Lamin A Truncation in Hutchinson-Gilford Progeria », *Science*, vol. 300, n° 5628, p. 2055-2055, juin 2003, doi: 10.1126/science.1084125.

[62] L. B. Gordon *et al.*, « Disease Progression in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Impact on Growth and Development », *Pediatrics*, vol. 120, n° 4, p. 824-833, oct. 2007, doi: 10.1542/peds.2007-1357.

[63] S. Gonzalo, R. Kreienkamp, et P. Askjaer, « Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: a premature aging disease caused by LMNA gene mutations », *Ageing Res. Rev.*, vol. 33, p. 18-29, janv. 2017, doi: 10.1016/j.arr.2016.06.007.

[64] N. J. Ullrich et L. B. Gordon, « Hutchinson-Gilford progeria syndrome », *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 132, p. 249-264, 2015, doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4.

[65] H. Pachajoa, A. Claros-Hulbert, X. García-Quintero, L. Perafan, A. Ramirez, et A. Zea-Vera, « Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: Clinical and Molecular Characterization », *Appl. Clin. Genet.*, vol. Volume 13, p. 159-164, sept. 2020, doi: 10.2147/TACG.S238715.

[66] I. M. Campbell, C. A. Shaw, P. Stankiewicz, et J. R. Lupski, « Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics », *Trends Genet.*, vol. 31, n° 7, p. 382-392, juill. 2015, doi: 10.1016/j.tig.2015.03.013.

[67] M. A. Merideth *et al.*, « Phenotype and Course of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 6, p. 592-604, févr. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0706898.

[68] Defeat Duchenne, « Mosaïcisme ». [En ligne]. Disponible sur: <https://defeatduchenne.ca/fr/about-duchenne/duchenne-basics/genetics/carriers/>

[69] C. López-Otín, L. Galluzzi, J. M. P. Freije, F. Madeo, et G. Kroemer, « Metabolic Control of Longevity », *Cell*, vol. 166, n° 4, p. 802-821, août 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.07.031.

[70] S. Gonzalo et R. Kreienkamp, « DNA repair defects and genome instability in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome », *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 34, p. 75-83, juin 2015, doi: 10.1016/j.ceb.2015.05.007.

[71] Vitalco, « Raccourcissement des télomères ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vitalco.com/mag/telomeres-anti-age/>

[72] J. Weitzman, « L'épigénétique », *Santé 2030*, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/lepigenetique>

[73] D. K. Shumaker *et al.*, « Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, n° 23, p. 8703-8708, juin 2006, doi: 10.1073/pnas.0602569103.

[74] P. Scaffidi et T. Misteli, « Lamin A-Dependent Nuclear Defects in Human Aging », *Science*, vol. 312, n° 5776, p. 1059-1063, mai 2006, doi: 10.1126/science.1127168.

[75] D. McClintock *et al.*, « The Mutant Form of Lamin A that Causes Hutchinson-Gilford Progeria Is a Biomarker of Cellular Aging in Human Skin », *PLoS ONE*, vol. 2, n° 12, p. e1269, déc. 2007, doi: 10.1371/journal.pone.0001269.

[76] L. B. Gordon *et al.*, « Impact of Farnesylation Inhibitors on Survival in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *Circulation*, vol. 130, n° 1, p. 27-34, juill. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008285.

[77] R. B. Damgaard, « The ubiquitin system: from cell signalling to disease biology and new therapeutic opportunities », *Cell Death Differ.*, vol. 28, n° 2, p. 423-426, févr. 2021, doi: 10.1038/s41418-020-00703-w.

[78] S. Vidak et R. Foisner, « Molecular insights into the premature aging disease progeria », *Histochem. Cell Biol.*, vol. 145, n° 4, p. 401-417, avr. 2016, doi: 10.1007/s00418-016-1411-1.

- [79] C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, et G. Kroemer, « The Hallmarks of Aging », *Cell*, vol. 153, n° 6, p. 1194-1217, juin 2013, doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- [80] Y. Xiong, M. McCormack, L. Li, Q. Hall, C. Xiang, et J. Sheen, « Glucose–TOR signalling reprograms the transcriptome and activates meristems », *Nature*, vol. 496, n° 7444, p. 181-186, avr. 2013, doi: 10.1038/nature12030.
- [81] A. Hernandez-Segura, J. Nehme, et M. Demaria, « Hallmarks of Cellular Senescence », *Trends Cell Biol.*, vol. 28, n° 6, p. 436-453, juin 2018, doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.001.
- [82] J. Nunnari et A. Suomalainen, « Mitochondria: In Sickness and in Health », *Cell*, vol. 148, n° 6, p. 1145-1159, mars 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.02.035.
- [83] J. Rivera-Torres *et al.*, « Identification of mitochondrial dysfunction in Hutchinson–Gilford progeria syndrome through use of stable isotope labeling with amino acids in cell culture », *J. Proteomics*, vol. 91, p. 466-477, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jprot.2013.08.008.
- [84] N. Thorin-Trescases, G. Voghel, N. Farhat, A. Drouin, M.-È. Gendron, et É. Thorin, « Âge et stress oxydant: Vers un déséquilibre irréversible de l'homéostasie endothéliale », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 10, p. 875-880, oct. 2010, doi: 10.1051/medsci/20102610875.
- [85] Z. Sultana, K. Maiti, L. Dedman, et R. Smith, « Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 218, n° 2, p. S762-S773, févr. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.567.
- [86] J. Shay, « A role for both RB and p53 in the regulation of human cellular senescence*1 », *Exp. Cell Res.*, vol. 196, n° 1, p. 33-39, sept. 1991, doi: 10.1016/0014-4827(91)90453-2.
- [87] Y. Zhang *et al.*, « Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse », *Neuron*, vol. 89, n° 1, p. 37-53, janv. 2016, doi: 10.1016/j.neuron.2015.11.013.
- [88] P. Jiang *et al.*, « Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response », *Nat. Med.*, vol. 24, n° 10, p. 1550-1558, oct. 2018, doi: 10.1038/s41591-018-0136-1.
- [89] J. Halaschek-Wiener et A. Brooks-Wilson, « Progeria of Stem Cells: Stem Cell Exhaustion in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 62, n° 1, p. 3-8, janv. 2007, doi: 10.1093/gerona/62.1.3.
- [90] Z. Wu *et al.*, « Differential stem cell aging kinetics in Hutchinson-Gilford progeria syndrome and Werner syndrome », *Protein Cell*, vol. 9, n° 4, p. 333-350, avr. 2018, doi: 10.1007/s13238-018-0517-8.
- [91] P. P. Shah *et al.*, « Lamin B1 depletion in senescent cells triggers large-scale changes in gene expression and the chromatin landscape », *Genes Dev.*, vol. 27, n° 16, p. 1787-1799, août 2013, doi: 10.1101/gad.223834.113.
- [92] Déborah Cardoso, « Rôle de la PARylation sur l'apparition des troubles cardiovasculaires dans la progeria de Hutchinson-Gilford », Thèse de Sciences, Sorbonne Université, 2022.
- [93] L. B. Gordon *et al.*, « Disease Progression in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Impact on Growth and Development », *Pediatrics*, vol. 120, n° 4, p. 824-833, oct. 2007, doi: 10.1542/peds.2007-1357.
- [94] C. M. Gordon *et al.*, « Hutchinson-gilford progeria is a skeletal dysplasia », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 26, n° 7, p. 1670-1679, juill. 2011, doi: 10.1002/jbmr.392.
- [95] L. B. Gordon, M. W. Kieran, M. E. Kleinman, et T. Misteli, « The decision-making process and criteria in selecting candidate drugs for progeria clinical trials », *EMBO Mol. Med.*, vol. 8, n° 7, p. 685-687, juill. 2016, doi: 10.15252/emmm.201606280.
- [96] S. Ghosh et Z. Zhou, « Genetics of aging, progeria and lamin disorders », *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 26, p. 41-46, juin 2014, doi: 10.1016/j.gde.2014.05.003.
- [97] A. Prakash *et al.*, « Cardiac Abnormalities in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *JAMA Cardiol.*, vol. 3, n° 4, p. 326, avr. 2018, doi: 10.1001/jamacardio.2017.5235.

- [98] M. Gerhard-Herman *et al.*, « Mechanisms of Premature Vascular Aging in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *Hypertension*, vol. 59, n° 1, p. 92-97, janv. 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180919.
- [99] M. Olive *et al.*, « Cardiovascular Pathology in Hutchinson-Gilford Progeria: Correlation With the Vascular Pathology of Aging », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 30, n° 11, p. 2301-2309, nov. 2010, doi: 10.1161/ATVBAHA.110.209460.
- [100] I. S. Mantagos, M. E. Kleinman, M. W. Kieran, et L. B. Gordon, « Ophthalmologic Features of Progeria », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 182, p. 126-132, oct. 2017, doi: 10.1016/j.ajo.2017.07.020.
- [101] P. Maharana, N. Sharma, R. Nagpal, V. Jhanji, S. Das, et R. Vajpayee, « Recent advances in diagnosis and management of Mycotic Keratitis », *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 64, n° 5, p. 346, 2016, doi: 10.4103/0301-4738.185592.
- [102] S. Chandravanshi, A. Rawat, P. Dwivedi, et P. Choudhary, « Ocular manifestations in the Hutchinson-Gilford progeria syndrome », *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 59, n° 6, p. 509, 2011, doi: 10.4103/0301-4738.86327.
- [103] N. Gajaraj T, « Ocular manifestations in a case of progeroid syndrome », *Int. J. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 5, n° 2, p. 025-028, nov. 2021, doi: 10.29328/journal.ijceo.1001040.
- [104] E. Guardiani *et al.*, « Otologic and audiology manifestations of hutchinson-gilford progeria syndrome », *The Laryngoscope*, vol. 121, n° 10, p. 2250-2255, oct. 2011, doi: 10.1002/lary.22151.
- [105] L. B. Gordon *et al.*, « Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, n° 41, p. 16666-16671, oct. 2012, doi: 10.1073/pnas.1202529109.
- [106] D. Domingo *et al.*, « Hutchinson-Gilford progeria syndrome: oral and craniofacial phenotypes », *Oral Dis.*, vol. 15, n° 3, p. 187-195, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01521.x.
- [107] L. B. Gordon, F. G. Rothman, C. López-Otín, et T. Misteli, « Progeria: A Paradigm for Translational Medicine », *Cell*, vol. 156, n° 3, p. 400-407, janv. 2014, doi: 10.1016/j.cell.2013.12.028.
- [108] J. F. Rork, J. T. Huang, L. B. Gordon, M. Kleinman, M. W. Kieran, et M. G. Liang, « Initial Cutaneous Manifestations of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 31, n° 2, p. 196-202, mars 2014, doi: 10.1111/pde.12284.
- [109] C. M. Gordon *et al.*, « Extraskeletal Calcifications in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *Bone*, vol. 125, p. 103-111, août 2019, doi: 10.1016/j.bone.2019.05.008.
- [110] R. D. Jackson *et al.*, « Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures », *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, n° 7, p. 669-683, févr. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa055218.
- [111] A. Lamis, S. W. Siddiqui, T. Ashok, N. Patni, M. Fatima, et A. N. Aneef, « Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review », *Cureus*, août 2022, doi: 10.7759/cureus.28629.
- [112] L. B. Gordon, S. D. Berns, E. Berry, S. E. Campbell, I. Chase, et A. Correia, « The Progeria Handbook », 2019.
- [113] R. R. Van Rijn *et al.*, « Bone densitometry in children: a critical appraisal », *Eur. Radiol.*, vol. 13, n° 4, p. 700-710, avr. 2003, doi: 10.1007/s00330-002-1676-8.
- [114] C. L. Wagner, F. R. Greer, et and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition, « Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents », *Pediatrics*, vol. 122, n° 5, p. 1142-1152, nov. 2008, doi: 10.1542/peds.2008-1862.
- [115] J. Perry, *Gait Analysis: Normal and Pathological Function, Second Edition*, 2nd ed. Thorofare: SLACK, Incorporated, 2010.
- [116] S. N. Parikh, « Pediatric Orthopedics », *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 46, n° 2, p. xix-xx, avr. 2015, doi: 10.1016/j.ocl.2014.12.002.
- [117] L. T. Belzer, S. M. Wright, E. J. Goodwin, M. N. Singh, et B. S. Carter, « Psychosocial Considerations for the Child with Rare Disease: A Review with Recommendations and Calls to Action », *Children*, vol. 9, n° 7, p. 933, juin 2022, doi:

- [118] H. Livneh, R. F. Antonak, et S. Maron, « Progeria: Medical aspects, psychosocial perspectives, and intervention guidelines », *Death Stud.*, vol. 19, n° 5, p. 433-452, sept. 1995, doi: 10.1080/07481189508253392.
- [119] R. C. M. Hennekam, « Hutchinson–Gilford progeria syndrome: Review of the phenotype », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 140A, n° 23, p. 2603-2624, déc. 2006, doi: 10.1002/ajmg.a.31346.
- [120] G. Currie et J. Szabo, « Social isolation and exclusion: the parents’ experience of caring for children with rare neurodevelopmental disorders », *Int. J. Qual. Stud. Health Well-Being*, vol. 15, n° 1, p. 1725362, janv. 2020, doi: 10.1080/17482631.2020.1725362.
- [121] N. Carmichael, J. Tsipis, G. Windmueller, L. Mandel, et E. Estrella, « “Is it Going to Hurt?”: The Impact of the Diagnostic Odyssey on Children and Their Families », *J. Genet. Couns.*, vol. 24, n° 2, p. 325-335, avr. 2015, doi: 10.1007/s10897-014-9773-9.
- [122] L. J. Pelentsov, A. L. Fielder, T. A. Laws, et A. J. Esterman, « The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: results of an online survey », *BMC Fam. Pract.*, vol. 17, n° 1, p. 88, déc. 2016, doi: 10.1186/s12875-016-0488-x.
- [123] M. Stamsnijder, « Living with Progeria », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, n° S1, p. O9, oct. 2010, doi: 10.1186/1750-1172-5-S1-O9.
- [124] V. Shilling, C. Morris, J. Thompson-Coon, O. Ukoumunne, M. Rogers, et S. Logan, « Peer support for parents of children with chronic disabling conditions: a systematic review of quantitative and qualitative studies », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, n° 7, p. 602-609, juill. 2013, doi: 10.1111/dmcn.12091.
- [125] M. H. Wojcik, M. Bresnahan, M. C. Del Rosario, M. M. Ojeda, A. Kritzer, et Y. S. Fraiman, « Rare diseases, common barriers: disparities in pediatric clinical genetics outcomes », *Pediatr. Res.*, vol. 93, n° 1, p. 110-117, janv. 2023, doi: 10.1038/s41390-022-02240-3.
- [126] K. Feltmate, P. M. Janiszewski, S. Gingerich, et M. Cloutier, « Delayed access to treatments for rare diseases: Who’s to blame? », *Respirology*, vol. 20, n° 3, p. 361-369, avr. 2015, doi: 10.1111/resp.12498.
- [127] J. Beckfield, S. Olafsdottir, et E. Bakhtiari, « Health Inequalities in Global Context », *Am. Behav. Sci.*, vol. 57, n° 8, p. 1014-1039, août 2013, doi: 10.1177/0002764213487343.
- [128] L. A. Anderson, « 10 of the Most Expensive Drugs in the U.S. », avril 2024.
- [129] M. Suzuki *et al.*, « FDA approval summary for lonafarnib (Zokinvy) for the treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome and processing-deficient progeroid laminopathies », *Genet. Med.*, vol. 25, n° 2, p. 100335, févr. 2023, doi: 10.1016/j.gim.2022.11.003.
- [130] EIGERBIO Europe, « Résumé Caractéristiques Produit Zokinvy (RCP) », avr. 2024, [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/24/20211224-apac-zokinvy-rcp.pdf>
- [131] The Progeria Research Foundation, « Clinical Trials & Managed Access Program », 2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.progeriaresearch.org/clinical-trials/>
- [132] L. B. Gordon *et al.*, « Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *JAMA*, vol. 319, n° 16, p. 1687, avr. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.3264.
- [133] B. C. Capell *et al.*, « Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, n° 36, p. 12879-12884, sept. 2005, doi: 10.1073/pnas.0506001102.
- [134] HAS France, « Décision n°2022.0297/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d’accès précoce de la spécialité ZOKINVY », août 2022, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/zokinvy_ap105_decision_et_avis_ct.pdf
- [135] HAS France, « Doctrine de la commission de la transparence (CT) ». 15 février 2023.

- [136] EigerBio Pharmaceuticals et Intsel-Chimos, « Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) - Accès Précoce Zokinvy ». 23 février 2024.
- [137] ANSM, « Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - Zokinvy ». 16 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/lonafarnib-zokinvy#>).
- [138] EigerBio Pharmaceuticals, « Résumé de rapport de synthèse - Zokinvy/Lonafarnib ». 26 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-08/ap232_zokinvy_resume_rapport_de_synthese__final.pdf
- [139] The Progeria Research Foundation, « The PRF International Progeria Patient Registry ». 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.progeriaresearch.org/international-registry-2/>
- [140] I. Varela *et al.*, « Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging », *Nat. Med.*, vol. 14, n° 7, p. 767-772, juill. 2008, doi: 10.1038/nm1786.
- [141] G. Sidhu et A. Sapra, « Pravastatin », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consulté le: 7 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551621/>
- [142] L. B. Gordon *et al.*, « Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome », *Circulation*, vol. 134, n° 2, p. 114-125, juill. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022188.
- [143] J. R. Vane et R. M. Botting, « The mechanism of action of aspirin », *Thromb. Res.*, vol. 110, n° 5-6, p. 255-258, juin 2003, doi: 10.1016/S0049-3848(03)00379-7.
- [144] L. Gordon, « Important Information For You and Your Doctors About Low-Dose Aspirin Treatment and Progeria ». 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/AspirinTrtmnt\(07-04\).pdf](https://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/AspirinTrtmnt(07-04).pdf)
- [145] G. Rodan et A. Reszka, « Bisphosphonate Mechanism of Action », *Curr. Mol. Med.*, vol. 2, n° 6, p. 571-577, sept. 2002, doi: 10.2174/1566524023362104.
- [146] J. R. Vane et R. M. Botting, « Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs », *Am. J. Med.*, vol. 104, n° 3, p. 2S-8S, mars 1998, doi: 10.1016/S0002-9343(97)00203-9.
- [147] D. O. Kang *et al.*, « Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 76, n° 5, p. 518-529, août 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.017.
- [148] M. Chauhan, J. B. Patel, et F. Ahmad, « Ramipril », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consulté le: 7 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537119/>
- [149] G. Della Nera, L. Sabatino, M. Gaggini, F. Gorini, et C. Vassalle, « Vitamin D Determinants, Status, and Antioxidant/Anti-inflammatory-Related Effects in Cardiovascular Risk and Disease: Not the Last Word in the Controversy », *Antioxidants*, vol. 12, n° 4, p. 948, avr. 2023, doi: 10.3390/antiox12040948.
- [150] C. Abboudi, « Qu' est-ce que la masso kinésithérapie? Regards croisés sur les soins de kinésithérapie en France », 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03756061v1>
- [151] M. A. Mengstie et B. Z. Wondimu, « Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing », *Biol. Targets Ther.*, vol. Volume 15, p. 353-361, août 2021, doi: 10.2147/BTT.S326422.
- [152] O. Santiago-Fernández *et al.*, « Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson–Gilford progeria syndrome », *Nat. Med.*, vol. 25, n° 3, p. 423-426, mars 2019, doi: 10.1038/s41591-018-0338-6.
- [153] B. Jordan, « Vers une thérapie génique pour la progéria ? », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 4, p. 413-416, avr. 2021, doi: 10.1051/medsci/2021054.
- [154] C. Guo, X. Ma, F. Gao, et Y. Guo, « Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing », *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 11, p. 1143157, mars 2023, doi: 10.3389/fbioe.2023.1143157.
- [155] N. M. Gaudelli *et al.*, « Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage »,

Nature, vol. 551, n° 7681, p. 464-471, nov. 2017, doi: 10.1038/nature24644.

[156] L. W. Koblan *et al.*, « In vivo base editing rescues Hutchinson–Gilford progeria syndrome in mice », *Nature*, vol. 589, n° 7843, p. 608-614, janv. 2021, doi: 10.1038/s41586-020-03086-7.

[157] P. Jeanteur et J. Tazi, « Le code de l'épissage et sa modulation thérapeutique par des molécules chimiques », *médecine/sciences*, vol. 21, n° 10, p. 793-795, oct. 2005, doi: 10.1051/medsci/20052110793.

[158] I. Benedicto, X. Chen, M. O. Bergo, et V. Andrés, « Progeria: a perspective on potential drug targets and treatment strategies », *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 26, n° 5, p. 393-399, mai 2022, doi: 10.1080/14728222.2022.2078699.

[159] L. G. Fong *et al.*, « Activating the synthesis of progerin, the mutant prelamin A in Hutchinson–Gilford progeria syndrome, with antisense oligonucleotides », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 18, n° 13, p. 2462-2471, juill. 2009, doi: 10.1093/hmg/ddp184.

[160] M. Puttaraju *et al.*, « Systematic screening identifies therapeutic antisense oligonucleotides for Hutchinson–Gilford progeria syndrome », *Nat. Med.*, vol. 27, n° 3, p. 526-535, mars 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01262-4.

[161] S. Blondel *et al.*, « Drug screening on Hutchinson Gilford progeria pluripotent stem cells reveals aminopyrimidines as new modulators of farnesylation », *Cell Death Dis.*, vol. 7, n° 2, p. e2105-e2105, févr. 2016, doi: 10.1038/cddis.2015.374.

[162] K. Cao *et al.*, « Rapamycin Reverses Cellular Phenotypes and Enhances Mutant Protein Clearance in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome Cells », *Sci. Transl. Med.*, vol. 3, n° 89, juin 2011, doi: 10.1126/scitranslmed.3002346.

[163] A. J. DuBose, S. T. Lichtenstein, N. M. Petrash, M. R. Erdos, L. B. Gordon, et F. S. Collins, « Everolimus rescues multiple cellular defects in laminopathy-patient fibroblasts », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 115, n° 16, p. 4206-4211, avr. 2018, doi: 10.1073/pnas.1802811115.

[164] N. O. Abutaleb *et al.*, « Lonafarnib and everolimus reduce pathology in iPSC-derived tissue engineered blood vessel model of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome », *Sci. Rep.*, vol. 13, n° 1, p. 5032, mars 2023, doi: 10.1038/s41598-023-32035-3.

[165] S. M. Guilbert, D. Cardoso, N. Lévy, A. Muchir, et X. Nissan, « Hutchinson–Gilford progeria syndrome: Rejuvenating old drugs to fight accelerated ageing », *Methods*, vol. 190, p. 3-12, juin 2021, doi: 10.1016/j.ymeth.2020.04.005.

[166] K. Harhour *et al.*, « MG 132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation », *EMBO Mol. Med.*, vol. 9, n° 9, p. 1294-1313, sept. 2017, doi: 10.15252/emmm.201607315.

[167] B. Liu *et al.*, « Resveratrol Rescues SIRT1-Dependent Adult Stem Cell Decline and Alleviates Progeroid Features in Laminopathy-Based Progeria », *Cell Metab.*, vol. 16, n° 6, p. 738-750, déc. 2012, doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.007.

[168] F. G. Osorio, C. López-Otín, et J. M. P. Freije, « NF-κB in premature aging », *Aging*, vol. 4, n° 11, p. 726-727, nov. 2012, doi: 10.18632/aging.100502.

[169] C. Liu, R. Arnold, G. Henriques, et K. Djabali, « Inhibition of JAK-STAT Signaling with Baricitinib Reduces Inflammation and Improves Cellular Homeostasis in Progeria Cells », *Cells*, vol. 8, n° 10, p. 1276, oct. 2019, doi: 10.3390/cells8101276.

[170] Y. Tachikart, O. Malaise, M. Constantinides, C. Jorgensen, et J.-M. Brondello, « Cibler les cellules sénescences: Une révolution dans le traitement des pathologies ostéo-articulaires », *médecine/sciences*, vol. 34, n° 6-7, p. 547-553, juin 2018, doi: 10.1051/medsci/20183406014.

[171] E. J. Novais *et al.*, « Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice », *Nat. Commun.*, vol. 12, n° 1, p. 5213, sept. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-25453-2.

[172] N. Chirmule, H. Feng, E. Cyril, V. V. Ghalsasi, et M. C. Choudhury, « Orphan drug development: Challenges, regulation, and success stories », *J. Biosci.*, vol. 49, n° 1, p. 30, févr. 2024, doi: 10.1007/s12038-024-00425-y.

[173] C.-Y. Liao et B. K. Kennedy, « Mouse Models and Aging », in *Current Topics in Developmental Biology*, vol. 109,

Elsevier, 2014, p. 249-285. doi: 10.1016/B978-0-12-397920-9.00003-2.

[174] R. E. Shaddy, S. C. Denne, et The Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research, « Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations », *Pediatrics*, vol. 125, n° 4, p. 850-860, avr. 2010, doi: 10.1542/peds.2010-0082.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : GAVIGNET

Prénom : Mathilde

Née le 20 décembre 1998 à STRASBOURG

LA PROGERIA : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Date et lieu de la soutenance : 29 novembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre: _____

RESUME

La progéria, également connue sous le nom de syndrome de Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique extrêmement rare qui entraîne un vieillissement prématuré chez les enfants qui présentent des symptômes rappelant ceux du vieillissement. Ces manifestations commencent généralement dès les premières années de vie, et l'espérance de vie moyenne des personnes atteintes est réduite. Les recherches sur la progéria ont permis d'identifier une protéine, la progérine comme un élément clé du vieillissement pathologique, et certains traitements expérimentaux ont été développés pour tenter de ralentir la progression des symptômes. Parmi ces traitements, les inhibiteurs de farnésyltransférase sont utilisés pour limiter l'ancrage de la progérine dans le noyau cellulaire, avec des résultats prometteurs dans certains essais cliniques. D'autres approches, comme les thérapies géniques et les traitements ciblant spécifiquement la progérine, sont également en cours d'étude. Bien que la progéria reste incurable, l'étude de cette maladie a contribué à élargir la compréhension des processus biologiques du vieillissement.

Mots clés

Progéria
Génétique

Vieillessement
Enfants

Progérine
Thérapies innovantes

Nom du Directeur de Thèse : Professeur Jérôme Terrand