



Les deux premiers essais cliniques internationaux contre la progeria

Il arrive que l'espoir luise dans le champ de la lutte contre les maladies génétiques et orphelines. C'est le cas aujourd'hui avec la progeria; une affection aussi rare que tragique également connue des spécialistes sous la dénomination de syndrome de Hutchinson-Gilford au motif qu'elle fut décrite en 1886 par Jonathan Hutchinson puis par Hastings Gilford en 1904.

Rappelons brièvement ici que la progeria touche les deux sexes, que les premiers symptômes apparaissent entre 18 et 24 mois, qu'ils se manifestent par une croissance retardée, une alopecie, une morphologie de la face caractéristique avec de petites mâchoires, et un nez pincé. Rappelons encore qu'en progressant la maladie se traduit par un vieillissement accéléré de la peau, une athérosclérose, une ostéolyse (clavicules, phalanges), des lipodystrophies et une série de dysfonctionnements cardiovasculaires. Surviennent ensuite des troubles musculaires et squelettiques. La taille des malades ne dépasse pas 110 cm pour un poids de 15 kg. Le développement des fonctions cognitives n'est pas affecté. La plupart des enfants atteints de cette maladie meurent entre l'âge de 13 et 16 ans. D'origine génétique, la progeria n'est pas pour autant héréditaire: la mutation du gène se produit *de novo* dans un spermatozoïde ou un ovocyte de l'un ou l'autre des futurs parents.

Une première étape fondamentale avait ici été franchie en 2003 (101 ans après la description de Gilford) lorsqu'une équipe de médecins et de généticiens français annonçait sur le site de *Science*, avoir identifié le gène responsable. La même découverte était alors publiée quelques jours plus tard dans les colonnes de *Nature* par un groupe américain travaillant indépendamment de l'équipe française. Cette dernière était dirigée par Nicolas Lévy (aujourd'hui directeur de l'Unité «Génétique médicale et génomique fonctionnelle» de l'Institut national français de la recherche médicale; unité située à l'Hôpital de la Timone de Marseille). On estimait alors que cette découverte pourrait dépasser de beaucoup cette seule affection et ouvrir de nouvelles perspectives dans la compréhension du vieillissement pathologique, mais peut-être aussi dans celle du vieillissement physiologique. Francis Collins, directeur du National Human Genome Research Institute (Bethesda, Etats-Unis) co-auteur de la publication de *Nature* estimait ainsi que l'identification de ce gène pouvait être considérée com-

me une avancée «majeure» tant dans la compréhension des processus du vieillissement que celle des affections cardiovasculaires.

La maladie est donc due à une mutation du gène LMNA situé sur le chromosome numéro 1 et codant la synthèse de la lamine A, protéine structurale de la matrice nucléaire qui, sous forme de pré-lamaine A, se trouve dans l'enveloppe nucléaire avant d'être clivée en lamine A qui diffuse dans le noyau cellulaire. Dans la forme mutée, la lamine A ne parvient pas à assurer sa maturation, perd une cinquantaine d'acides aminés pour devenir une «progérine» qui ne peut migrer dans le noyau cellulaire: elle reste attachée à la membrane

nucléaire et devient hautement toxique. On sait aussi que la progérine doit sa toxicité à la fixation d'un groupe farnésyl. L'inhibition de cette «farnésylation» (par diminution de la synthèse de ce composant ou par diminution de la fixation de ce groupe) semble avoir une certaine efficacité sur la déformation du noyau.

Pour sa part, l'équipe de Nicolas Lévy vient d'annoncer le très prochain lancement d'un premier essai thérapeutique, essai dont elle assurera la coordination. Il faut ici savoir qu'en collaboration avec une équipe espagnole, l'équipe française a mené une série de travaux sur des modèles murins qui ont permis de mieux saisir l'intimité de la physiopathologie de la maladie puis de proposer un médicament permettant expérimentalement de prévenir l'accumulation intracellulaire toxique de protéines anormales. «Grâce à une collaboration internationale exemplaire, un essai clinique européen commencera dans quelques semaines, a expliqué au *Monde* le Pr Lévy. Il sera mené sur quinze des vingt-cinq enfants atteints de progeria vivant en Europe pour lesquels le diagnostic a déjà été confirmé à l'échelon moléculaire. Tous, avec leurs parents, ont manifesté la volonté et l'envie de participer à cet essai. Ils seront à échéance régulière pris en charge à Marseille. La première phase de cet essai sera de trois ans. Si les résultats que nous espérons sont obtenus, le traitement devra alors être administré à vie.»

En pratique, cet essai associe l'administration quotidienne d'une statine per os à celle d'un bisphosphonate, par voie injectable, toutes les trois semaines dans

un premier temps. Des résultats expérimentaux prometteurs devraient être publiés sous peu qui justifient pleinement cette initiative soutenue financièrement par le «Programme hospitalier français de recherche clinique» ainsi que par l'Association française de lutte contre les myopathies.

Un deuxième essai international, mené avec d'autres candidats médicaments (des inhibiteurs de farnésyl transférase censés inhiber la formation de progérine) a récemment été lancé aux Etats-Unis, en 2007, sous l'égide de la *Progeria Research Foundation*. Il est coordonné par une équipe du Children's Hospital de Boston et sera mené au total sur vingt-huit enfants de seize nationalités différentes. Les promoteurs de l'essai européen estiment quant à eux disposer d'ores et déjà de données expérimentales plus encourageantes que celles de leurs homologues nord-américains qui n'ont encore publié aucun résultat et qui n'ont – doux euphémisme – jamais manifesté un intérêt soutenu pour établir une collaboration avec leurs confrères du Vieux Continent. Ces données expérimentales devraient prochainement faire l'objet d'une publication dans une revue de renommée internationale. Nous y reviendrons bientôt.

Dans les deux cas, il apparaît clairement que derrière ces intérêts portés à la rarissime progeria, ce sont bien les mécanismes du vieillissement physiologique qui sont la cible ultérieure mais essentielle des chercheurs. L'équipe française a d'ores et déjà déposé un brevet en ce sens tout en annonçant d'emblée que ce brevet ne pourrait pas être opposé aux enfants et à leurs parents.

Il arrive, parfois, que l'espoir puisse commencer, ici ou là, à luire.

Jean-Yves Nau

«... derrière ces intérêts portés à la rarissime progeria, ce sont bien les mécanismes du vieillissement physiologique qui sont la cible essentielle des chercheurs ...»