

Article

« Durée de vie, génétique et axe somatotrope »

Laurent Kappeler, Carlos De Magalhaes Filho, Yves Le Bouc et Martin Holzenberger

M/S : médecine sciences, vol. 22, n° 3, 2006, p. 259-265.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/012779ar>

DOI: 10.7202/012779ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

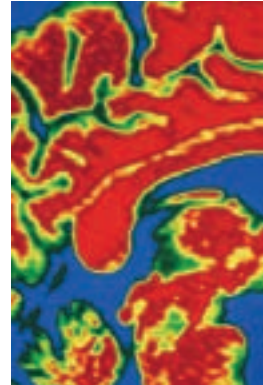
➤ Longtemps descriptive, la recherche sur le vieillissement a profondément changé depuis la découverte de gènes régulant la durée de vie. Isolés en criblant le génome de simples nématodes, la plupart de ces gènes appartiennent à une voie de signalisation hautement conservée au cours de l'évolution. Leurs orthologues chez les vertébrés sont les familles des gènes de l'insuline, de l'*insulin-like growth factor* (IGF) et de leurs voies de signalisation. Très étudiés et connus pour leurs rôles dans la prolifération, la différenciation, la survie cellulaire et le métabolisme intermédiaire, on découvre maintenant leurs multiples fonctions dans le contrôle de la longévité et dans les réponses au stress oxydant, une des causes majeures du vieillissement cellulaire. La signalisation IGF chez les mammifères dépend d'un ensemble de signaux endocriniens que constitue l'axe somatotrope. En effet, plusieurs composantes de cet axe hormonal régulent efficacement la longévité, ce qui a été élégamment démontré par une série de modèles de souris génétiquement modifiées. Il est de plus en plus évident que le contrôle du vieillissement met en jeu des régulations hormonales dont l'ampleur des implications commence à peine à être découverte. ◀

La gérontologie expérimentale a généré des modèles animaux du vieillissement fort intéressants. Un des premiers fut la restriction calorique (RC) qui est jusqu'à présent le traitement le plus efficace pour augmenter la durée de vie chez les mammifères [1]. La RC produit un grand nombre d'effets biologiques, notamment un retard de croissance, une forte baisse de la fertilité et la modification de l'expression de nombreux gènes. On a ensuite découvert que des souris présentant une mutation des gènes *Pit-1* ou *Prop1*, altérant le développement hypophysaire, vivaient bien plus longtemps que

Article reçu le 17 octobre 2005, accepté le 9 novembre 2005.

Durée de vie, génétique et axe somatotrope

Laurent Kappeler, Carlos De Magalhaes Filho, Yves Le Bouc, Martin Holzenberger



Inserm U.515,
Hôpital Saint-Antoine,
184, rue du Faubourg
Saint-Antoine,
75571 Paris Cedex 12, France.
kappeler@st-antoine.inserm.fr

les souris normales. Ceci a réorienté une partie de la recherche sur le vieillissement vers l'endocrinologie [2, 3]. Cependant, les altérations panhypophysaires induites par les mutations de *Pit-1* et *Prop1* sont très vastes et concernent, comme la restriction alimentaire, des fonctions endocriniennes hautement intégratives, notamment la croissance, le métabolisme et la fertilité. Une impulsion majeure est venue des criblages systématiques chez *Caenorhabditis elegans* pour identifier des gènes liés à la longévité, travaux pionniers de Cynthia Kenyon. Son groupe a montré que des mutations ponctuelles de certains gènes pouvaient augmenter considérablement la durée de vie. Une fois caractérisés, il est apparu que la majorité de ces gènes appartenait à la voie de signalisation IGF (*insulin-like growth factor*)/insuline qui s'est donc révélée être un facteur majeur de régulation de la durée de vie chez les nématodes [4]. La mutation des gènes homologues chez la drosophile, et un peu plus tard chez la souris, a confirmé que ce mécanisme de régulation est très conservé au cours de l'évolution animale (Figure 1). Depuis, le rôle exact de cette voie de signalisation IGF/insuline dans la régulation de la durée de vie est l'objet de recherches intensives et nous nous focaliserons sur un élément clé : l'IGF-1R (*insulin growth factor 1 receptor*) et le système IGF des mammifères (Figure 2). Ce récepteur IGF a été montré comme étant un promoteur de la croissance somatique et, comme



son homologue *daf-2* chez le nématode, son inactivation complète et constitutive chez la souris est incompatible avec la vie : les souris avec une mutation nulle homozygote d'IGF-1R souffrent d'un retard sévère du développement fœtal et meurent à la naissance d'une insuffisance respiratoire [5]. Cependant, des souris ayant un déficit seulement partiel d'IGF-1R présentent un retard de croissance postnatal et sont viables [6]. L'inactivation hétérozygote chez la souris (*IGF-1R^{+/-}*), qui réduit le nombre de récepteurs de moitié, prolonge la durée de vie en moyenne de 26 % par rapport à son contrôle sauvage [7] et reproduit ainsi le phénotype des mutations *daf-2* du nématode. Les souris *IGF-1R^{+/-}* ont un métabolisme énergétique, une nutrition et une activité physique normales. Leur fertilité et leur reproduction sont également inchangées. Cependant, elles montrent une résistance accrue au stress oxydatif qui est une cause majeure du vieillissement. La carence en IGF-1R entraîne une diminution importante de l'acti-

tion des voies de signalisation Akt et Erk1/2 MAP kinases. De plus, la protéine p66Shc (une des isoformes de Shc et substrat majeur d'IGF-1R), déjà impliquée dans le contrôle de la résistance au stress oxydatif et de la durée de vie chez la souris [8], est faiblement activée dans les cellules *IGF-1R^{+/-}* [7]. Cela confirme le lien mécanistique important entre signalisation IGF et résistance au stress oxydatif [7].

Entre-temps, des études faites chez *C. elegans* ont montré que la durée de vie pourrait être régulée de façon « non-cellule-autonome » et suggèrent que le système nerveux jouerait un rôle central dans ce processus. En effet, manipuler la signalisation *daf-2* dans le système nerveux, ou détruire certains neurones sensoriels, peut significativement augmenter la longévité du nématode [9, 10]. Cela plaiderait en faveur d'une régulation endocrine de la durée de vie, probablement par des molécules sécrétées qui induisent une plus forte résistance des cellules de l'organisme au stress oxydatif. Ainsi, INS-7, un des ligands de *daf-2*, pourrait lui-même être un effecteur endocrine [11]. Cette hypothèse de régulation endocrine de la longévité a été rapidement transposée chez la mouche où la production de l'hormone DILP-2 (une des sept *insulin-like* de la drosophile) par des neurones spécialisés est sous contrôle endocrine. La perturbation de la signalisation DILP-2 dans le corps adipeux de la tête déclenche des altérations endocrines agissant à distance sur des neurones spécialisés, diminuant ainsi les niveaux de DILP-2 circulantes et augmentant la longévité [12].

	Levure	Nématode	Insecte	Mammifère
Environnement :	Glucose	Signaux sensoriels	Conditions physiologiques	Hypophyse antérieure GH GHR/BP
Ligands :		<i>ins 1-38</i>	DILP 1-7	IGF-I
Récepteurs :	Gpr1	<i>daf-2</i>	InR	IGF-1R
Substrats :			Chico	IRSs Shc66
Kinases :	Cyr1	Age-1	PI3K	PI3K
Régulation des gènes :	PKA	Akt/PKB	Akt/PKB	Akt/PKB
	<i>Msn2/4</i>	<i>Daf-16</i>	?	?
Métabolisme :	Glycogène	Lipides et glycogène	Tissu adipeux	Tissu adipeux
Durée de vie :	Vieillesse	Vieillesse	Vieillesse	Vieillesse

Figure 1. Régulation de la durée de vie par les voies de signalisation IGF/insuline chez les eucaryotes. Chez la levure, les nématodes et les insectes, des signaux sensoriels ou certaines conditions physiologiques induisent la voie de signalisation IGF/insuline et augmentent croissance et mortalité. Des mutations dans ces voies entraînant une perte de fonction, prolongent la durée de vie et augmentent le stockage de glycogène et de lipides. Chez la souris, l'IGF-I (*insulin-like growth factor 1*) active des voies homologues à celles qui régulent la durée de vie chez *S. cerevisiae*, *C. elegans* ou *D. melanogaster*. Cependant, de nombreuses composantes de la voie de signalisation IGF, impliquées dans la régulation de la longévité chez des organismes simples, attendent encore confirmation expérimentale chez les mammifères. Gpr1 : *G-protein-coupled receptor 1* ; PKA : protéine kinase A ; Akt/PKB : protéine kinase B ; DILP 1-7 : *drosophila insulin-like peptide 1-7* ; InR : *insulin-like receptor* ; PI3K : phosphatidyl inositol-3 kinase ; GH : *growth hormone* ; GHR/BP : *growth hormone receptor* ; IGF-1R : *insulin-like growth factor-1 receptor* ; IRSs : *insulin receptor substrate* (d'après [38]).

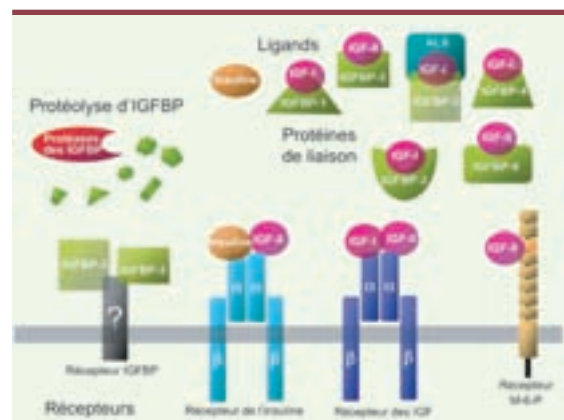


Figure 2. Protéines de la famille IGF (insulin-like growth factor). Les ligands, récepteurs, protéines de liaison (IGFBP) du système IGF et les fragments protéolytiques de ces derniers sont représentés. L'IGF-I interagit avec l'IGF-1R (récepteur des IGF) et les différents IGFBP, plus particulièrement l'IGFBP-3. L'IGF-II interagit avec l'IGF-1R, le M-6-PR, l'IR (principalement avec l'isoforme IR-A, démunie de la séquence correspondant à l'exon 11) et l'IGFBP, plus particulièrement l'IGFBP-6. L'insuline interagit avec le récepteur de l'insuline (IR). Quelques IGFBP, notamment IGFBP-3 et -5, pourraient exercer leurs effets via leur propre récepteur, encore hypothétique, indépendamment de leur capacité à moduler la signalisation IGF-1R ou IR via la séquestration d'IGF. ALS : *acid-labile subunit* (d'après [38]).

Axe somatotrope et vieillissement

Chez les mammifères, la voie de signalisation IGF-1 fait partie intégralement de l'axe somatotrope où l'IGF-1 sécrétée par le foie et par d'autres tissus relaie nombre d'effets de la GH. Celle-ci est sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse et finement régulée par deux neuropeptides hypothalamiques, la somatolibérine (GHRH) qui la stimule, et la somatostatine (SRIH) qui l'inhibe (Figure 3), ainsi que par une hormone sécrétée par l'estomac : la ghréline, stimulatrice de la GH. L'hypophyse sert de relais entre le système nerveux central et la périphérie et achemine par voie endocrine les signaux qui régulent croissance, reproduction, métabolisme et réponses au stress. En plus des cellules somatotropes, l'hypophyse contient les cellules lactotropes (PRL), gonadotropes (LH, FSH), thyrotropes (TSH) et corticotropes (ACTH), également contrôlées par des neuropeptides ou monamines hypothalamiques spécifiques.

Divers modèles d'inactivation de gènes de l'axe somatotrope ont été étudiés. Les premiers, mentionnés plus haut, étaient les souris Ames et Snell, mutées sur des gènes impliqués dans la différenciation hypophysaire (*Pit-1* et *Prop1* respectivement), ayant ainsi un déficit en GH

et en IGF-1, mais aussi en PRL et en TSH.

Ces souris mutantes, bien que naines, hypothermiques et stériles, présentant une insulinémie et une glycémie diminuées, ont une durée de vie augmentée d'environ 40 % [3, 13]. Une autre souris, avec une mutation inactivant le récepteur au GHRH, essentiel à la différenciation des cellules somatotropes de l'hypophyse et donc à la production de GH, est naine, présente une puberté retardée et une longévité augmentée de 24 % [13]. Par ailleurs, l'inactivation ciblée du récepteur de la GH augmente aussi la longévité de 26 % [14]. Ces dernières souris restent également petites, sont hypofertiles et présentent une diminution du glucose, de l'insuline et de l'IGF-1 circulants. Dans tous ces modèles, les régulations de la croissance, de la reproduction et de la longévité semblent indissociablement liées. Seule l'inactivation partielle, chez la souris *IGF-1R^{-/-}*, permet une augmentation de la longévité sans modification majeure de la taille ou de la fertilité [7]. En conclusion, l'inhibition de la voie de signalisation IGF ou de ses régulateurs en amont, augmente la longévité chez les mammifères. Cependant, pour dissocier les effets de l'axe somatotrope sur la longévité de ceux sur la croissance et la reproduction, l'inactivation doit se situer au niveau de l'IGF-1R, ou en aval.

L'insuline aussi

Comme mentionné ci-dessus, la méthode la plus efficace pour accroître la longévité est la restriction calorique qui entraîne aussi une diminution en IGF-1 plasmatique et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ces deux hormones, issues d'une duplication génétique relativement récente chez les vertébrés, pourraient constituer une passerelle entre métabolisme, croissance, reproduction et longévité. Certaines données impliquent effectivement la signalisation de l'insuline dans la régulation de la longévité.

Chez les mammifères, l'insuline et l'IGF-1 produisent leurs effets biologiques en se liant sur leur récepteur respectif, IR et IGF-1R. Ces deux récepteurs à activité tyrosine kinase ont une structure hétérotétramérique de type $\alpha_2\beta_2$ (Figure 2). Bien que leur abondance respective varie en fonction des tissus, ces deux récepteurs sont exprimés à la surface de la plupart des cellules, et des récepteurs hybrides fonctionnels, composés d' $\alpha\beta$ IR et d' $\alpha\beta$ IGF-1R, ont été décrits. Clairement distincts dans leur spécificité envers les ligands au niveau extracellulaire, les deux récepteurs vont phosphoryler globalement les mêmes protéines de signalisation intracellulaire. Ils activent avant tout les IRS (*insulin receptor*

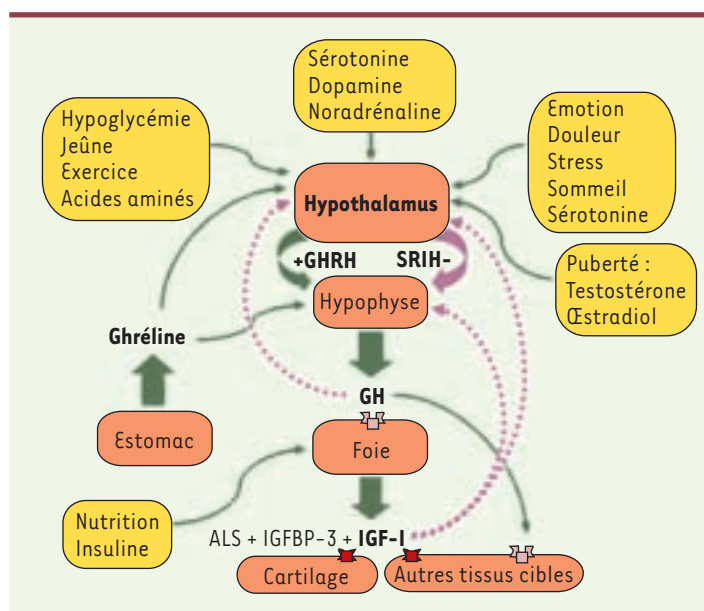


Figure 3. Régulation de l'axe somatotrope chez l'homme. L'hormone de croissance (GH) est sécrétée par l'hypophyse de manière épisodique selon un rythme ultradien en réponse aux neuropeptides de l'hypothalamus GHRH (somatolibérine) et SRIH (somatostatine). Elle agit principalement sur la synthèse et la libération d'IGF-1 hépatique (qui relaie nombre de ses effets sur la croissance), d'IGFBP-3 (*IGF binding protein-3*) et d'ALS (*acid-labile subunit*) qui augmentent la demi-vie de l'IGF-1 circulante. Elle agit aussi directement sur certains organes qui possèdent, en plus du récepteur à l'IGF-1 (en rouge), celui de la GH (orange). Il existe un rétrocontrôle négatif central et hypophysaire par la GH et l'IGF-1 (pointillés). Plusieurs facteurs centraux et périphériques régulent cet axe à différents niveaux (boîtes jaunes). Les flèches vertes indiquent un effet stimulateur, les violettes un effet inhibiteur.

substrates 1 à 4) qui servent d'adaptateurs pour recruter les voies de transduction PI3K/Akt et Ras/MAPK, mais également des protéines Shc. Malgré cette « ressemblance », les signalisations IGF/IGF-1R et insuline/IR produisent des effets assez distincts. En effet, les souris IR^{-/-}, de taille pratiquement normale, développent à la naissance une acidocétose diabétique dont elles meurent quelques jours après. Les IGF-1R^{-/-} souffrent, quant à elles, de sévères problèmes de croissance et de différenciation cellulaire et meurent à leur naissance d'une insuffisance respiratoire. Cela suggère un recrutement différent des voies IRS, Akt et MAPK par l'insuline et l'IGF-I [15].

L'insuline semble être impliquée dans la régulation du vieillissement comme l'ont montré plusieurs modèles de souris à durée de vie augmentée autres que la RC. Hypo-insulinémie et glycémie diminuées ont été observées chez les souris Ames et mises sur le compte d'une sensibilité accrue à l'insuline. Les souris hétérozygotes pour l'inactivation de l'IR (IR^{+/-}) ont une meilleure résistance au stress oxydant induit par hyperoxie [16] (leur durée de vie n'est pas encore connue). En revanche, l'inactivation totale de l'IR, spécifiquement dans le tissu adipeux, augmente la longévité de 18 % [17]. Ces souris ont 30 à 50 % de masse grasse en moins et une baisse de 70 % de leur insulinémie à jeun. Avec l'âge, ces souris maintiennent une tolérance au glucose contrairement aux contrôles. Chez l'homme, les niveaux élevés en insuline prédisposent au diabète de type 2 et à bon nombre de pathologies qui en découlent. À l'inverse, les niveaux bas en insuline sont associés à une mortalité diminuée [18] et retrouvés plus fréquemment chez les populations centenaires [19]. Cependant, très peu de données sont disponibles concernant un rôle direct de la voie de signalisation insuline dans la régulation de la durée de vie. D'autres données suggèrent que l'importance de l'insuline pour le vieillissement ne viendrait pas de ses niveaux circulants, comme cela semble être le cas pour l'IGF-I, mais plutôt de la sensibilité cellulaire à l'insuline et du maintien de cette sensibilité avec l'âge.

Klotho

De façon surprenante, et même presque inquiétante, la plupart des phénotypes à longévité accrue chez la souris impliquent les voies de signalisation IGF/insuline. Le dernier exemple de cette série est Klotho. En 1997, Kuroo *et al.* décrivent une souris ayant une faible espérance de vie (deux mois en moyenne, au lieu de 24), un vieillissement accéléré et des pathologies semblables à

celles observées chez l'homme âgé : athérosclérose, ostéopénie, calcifications ectopiques et emphysème pulmonaire [20, 21]. Ce phénotype est dû à l'insertion d'un transgène au niveau du promoteur du gène *Klotho*, inactivant ainsi son expression. Le gène *Klotho* (*KL*) code pour une protéine transmembranaire libérée dans la circulation sanguine après son clivage ou directement produite sous forme sécrétée par épissage alternatif. Chez l'homme (86 % d'homologie du gène *KL* avec celui de la souris), certains polymorphismes de *Klotho* sont associés à une faible espérance de vie et à des pathologies semblables à celles retrouvées chez la souris *KL*^{-/-}, notamment ostéoporose, risque de maladies coronaires et infarctus. Le vieillissement accéléré des souris *KL*^{-/-} concerne tous les tissus bien que cette protéine ne soit produite principalement que dans les reins, les plexus choroïdes du cerveau et l'hypophyse. L'action anti-vieillesse de la protéine Klotho impliquerait donc un mode de fonctionnement hormonal.

Deux études récentes ont confirmé et détaillé ce mécanisme, tout en montrant directement le pouvoir anti-vieillesse de Klotho [22, 23]. Dans la première étude, les chercheurs ont surexprimé le gène *Klotho* chez la souris (taux circulants de Klotho doublés) et ont ainsi réussi à prolonger l'espérance de vie de ces animaux de 31 % par rapport aux contrôles chez les mâles et de 19 % chez les femelles. Les auteurs ont démontré que l'augmentation de la durée de vie par Klotho était indépendante de la prise alimentaire et de la croissance, connues pour modifier à elles seules la longévité (voir plus haut). Les souris surexprimant Klotho ont une glycémie et un métabolisme lipidique normaux, mais présentent une résistance à l'insuline (chez les mâles) et à l'IGF-I. Au niveau cellulaire, la liaison insuline/IR et la liaison

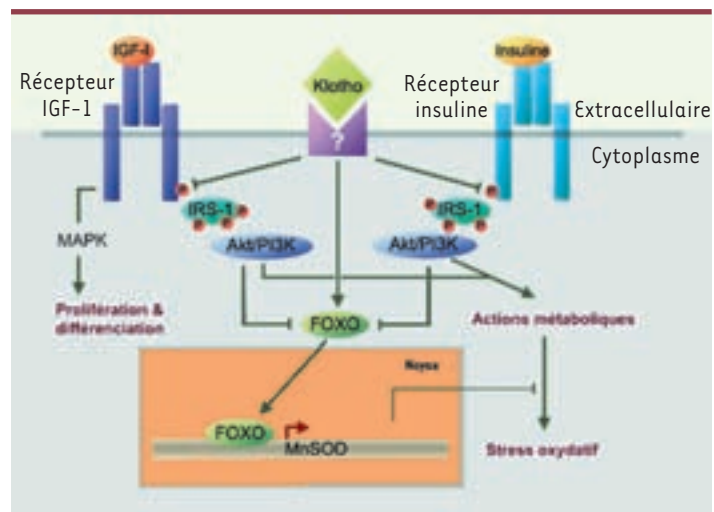


Figure 4. Mode d'action de Klotho. La liaison de Klotho à son récepteur putatif induit l'inhibition de la phosphorylation des récepteurs IGF et insuline, ce qui empêche l'activation du complexe IRS-1/PI3K et de la cascade de signalisation en aval. D'autre part, Klotho entraîne la translocation des facteurs de transcription FOXO dans le noyau, permettant l'expression d'enzymes anti-oxydantes comme la MnSOD (manganèse superoxyde dismutase). IRS-1 : *insulin receptor substrate-1* ; PI3K : phosphatidyl inositol-3 kinase ; Akt : protéine kinase B/Akt ; MAPK : *mitogen-activated protein kinase*.

IGF-I/IGF-1R ne sont pas modifiées. En revanche, la protéine Klotho supprime, de manière dose dépendante, l'autophosphorylation de ces récepteurs qui est l'état caractéristique de leur activation. Ainsi, les voies de signalisation intracellulaire dépendant d'IR et d'IGF-1R sont inhibées, comme l'indiquent la baisse de l'activation des protéines IRS-1 et -2 et la diminution de l'association PI3K-IRS. Cet effet inhibiteur de la phosphorylation est spécifique de l'IR et de l'IGF-1R puisque d'autres récepteurs à activité kinase, comme l'EGFR ou le PDGFR, ne sont pas affectés chez les souris surexprimant Klotho. La seconde étude montre que Klotho intervient aussi en aval des récepteurs, dans la voie IGF/insuline. En effet, Klotho active les facteurs de transcription FOXO impliqués dans le contrôle de l'expression d'enzymes antioxydantes dont la manganèse superoxyde dismutase (MnSOD). Cette enzyme permet de réduire les taux cellulaires d'espèces réactives de l'oxygène et de protéger ainsi l'organisme contre cette cause majeure du vieillissement. En conclusion, la protéine Klotho, du nom de la déesse grecque qui file la trame de la vie, ralentit le vieillissement en inhibant la signalisation IGF/insuline et en augmentant la résistance au stress oxydatif (Figure 4).

Et l'homme ?

Ces résultats mènent directement à la question de la régulation de la longévité chez l'homme. Il existe effectivement quelques évidences indirectes d'un lien entre croissance humaine et longévité et deux études génétiques semblent impliquer plus particulièrement l'IGF et l'insuline dans le contrôle du vieillissement humain. Nous avons trouvé, il y a quelques années, dans une très grande cohorte d'hommes espagnols, une régression négative entre la croissance et la durée de vie moyenne [24]. D'autres ont analysé les données de larges cohortes de joueurs de baseball américain et mis en évidence une corrélation négative fortement significative entre la taille de ces sujets et leur durée de vie [25]. Le problème est que toute corrélation éventuelle entre taille et longévité est généralement masquée par d'importants changements antagonistes qui se superposent. Dans les sociétés modernes, l'espérance de vie a beaucoup augmenté grâce à l'hygiène et à la prévention des maladies. Dans le même temps, la taille moyenne augmente dans la population générale à la suite des progrès socioéconomiques et de l'amélioration quantitative et qualitative de l'alimentation humaine (tendance séculaire de croissance).

Des taux d'IGF-I circulants inférieurs à la normale ont souvent été documentés chez des populations humaines de sujets âgés, mais ce phénomène a plutôt été interprété comme une conséquence et moins comme une cause de la longévité. Récemment, une étude a montré que l'IGF-I libre et la durée de vie étaient co-régulés chez l'homme par un groupe de gènes incluant ceux de l'IGF-1R et de la PI3KCB [26]. Une autre étude a indiqué qu'une diminution de la signalisation IGF/insuline chez l'homme était associée à une durée de vie plus longue que la moyenne [27]. Mais très peu de mutations d'IGF-1R ont été décrites chez l'homme et rien n'est pour l'instant connu sur les traits qui pourraient indiquer, chez les rares sujets atteints, une éventuelle altération de leur vieillissement.

Vieillesse humaine et hormone de croissance

Réciproquement, on peut se demander si une suractivité de l'axe somatotrope est associée à une diminution de la durée de vie humaine. De nombreuses études ont montré que l'acromégalie évolutive (tumeur hypophysaire sécrétant de la GH) était associée à une augmentation de la mortalité. L'indice de mortalité standardisé (rapport entre la mortalité observée dans la population acromégale et la mortalité attendue dans la population générale) est de 1,5 à 3,3 [28]. Les décès d'origines cardio ou cérébrovasculaire et tumorale y sont plus fréquents [29]. Parmi les différents facteurs influençant cette morbidité et mortalité, on note la durée de l'affection avant son diagnostic et son traitement et la qualité du contrôle de l'hypersécrétion somatotrope. Différentes études montrent que l'IGF-I est un facteur prédictif majeur de mortalité chez les patients acromégales et que la normalisation de l'IGF-I permet d'améliorer leur pronostic vital en ramenant leur espérance de vie à un niveau comparable à celui de la population générale [30-32].

Chez l'enfant, un traitement substitutif par la GH recombinante (environ 0,2 mg/kg/semaine) est instauré dans les cas de déficits hypophysaires pour éviter un retard statural, qui, pour certains, pourrait être très important (taille aux alentours de 1,30 m). De plus, un traitement par la GH est également proposé de façon consensuelle dans des retards staturaux sans déficit de sécrétion en GH, c'est-à-dire dans les syndromes de Turner (taille adulte moyenne de 1,40-1,45 m sans traitement), dans les retards de croissance associés à un retard de croissance intra-utérin ou dans les retards de croissance induits par une insuffisance rénale. Les doses proposées, souvent supérieures, améliorent de façon non négligeable le pronostic statural. Dans le cadre d'un retard de croissance induit par une anomalie du récepteur de la GH (syndrome de Laron), un traitement par l'IGF-I recombinant est indiqué.

Depuis quelques années, une thérapeutique GH substitutive est proposée chez l'adulte, que ce soit un déficit en GH d'origine génétique, ou acquis après lésion, chirurgie ou radiothérapie de l'hypophyse [33]. Le retentissement d'un déficit GH chez l'adulte concerne, en particulier, les troubles lipidiques qui semblent être à l'origine de la diminution de l'espérance de vie par complications cardiovasculaires. Un traitement substitutif a donc été proposé chez ces patients adultes pour éventuellement améliorer le pronostic cardiovasculaire, mais également l'anabolisme protéique, la lipolyse, et la qualité de vie. Tout cela a laissé penser qu'il s'agissait d'un traitement de confort : compo-

tion corporelle, capacités physiques et qualité de vie. Il semble maintenant admis que dans les déficits en GH, ce traitement substitutif (à doses plus faibles que chez l'enfant : environ 0,04 à 0,08 mg/kg/semaine) puisse être réellement nécessaire, notamment pour la minéralisation osseuse et peut-être aussi pour la protection des risques cardiovasculaires [33, 34]. Des études à plus long terme sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de ces traitements sur l'incidence des fractures et la morbidité/mortalité cardio et cérébrovasculaire. L'expérience clinique, encore limitée chez les sujets de plus de 60 ans, nécessite des essais thérapeutiques supplémentaires. Le traitement substitutif par GH doit bénéficier chez l'adulte comme chez l'enfant de l'utilisation de la détermination sérique de l'IGF-I comme marqueur de surveillance d'efficacité, mais aussi comme marqueur de sécurité pour éviter un surdosage, qui comme le suggèrent certaines études, ne serait pas dénué de risques. En effet, même si des données concernant le suivi de nombreux patients pédiatriques et adultes sont rassurantes quant aux effets indésirables, une analyse rétrospective récente appelle à encore plus de vigilance et à suivre les effets thérapeutiques de la GH à l'aide de marqueurs comme l'IGF-I pour ne pas dépasser les valeurs physiologiques [35]. Après la puberté, l'activité physiologique de l'axe somatotrope diminue progressivement : la production de GH et d'IGF-I diminue d'année en année pour assurer, après 60-70 ans, des concentrations d'IGF-I inférieures à la moitié de celles observées à l'âge de 20 ans. Cela a incité à proposer un traitement dit « substitutif » chez les sujets âgés sains. Les résultats concernant différents paramètres, dont la qualité de vie, sont très contradictoires et controversés. Des études ont montré que l'effet de la GH sur l'anabolisme protéique musculaire, malgré des augmentations significatives de l'IGF-I sérique, n'améliorait pas l'effet que produisait à lui seul l'exercice musculaire régulier chez ces sujets âgés sains. En parallèle, différentes études ont montré que les valeurs sériques d'IGF-I situées dans les valeurs physiologiques hautes de la population normale étaient associées à un risque accru de cancer, notamment du sein et de la prostate [36], mais aussi de pathologies cardiovasculaires [37]. Ces dernières pathologies sont également clairement décrites dans les acromégalies évolutives induisant des concentrations sériques élevées d'IGF-I. Ainsi, une activité somatotrope déficiente ou excessive entraîne les mêmes conséquences cardiovasculaires par des mécanismes différents. Une activité excessive est de plus associée à un risque accru de cancer. La sagesse thérapeutique incite donc à se

situer dans la moyenne de ces paramètres biologiques. Cela pourrait être interprété comme si l'évolution avait sélectionné une activité de l'axe somatotrope intense pendant l'enfance et la période pubertaire afin d'induire une croissance staturo-pondérale et une taille adulte adaptées au milieu environnant, mais aussi une activité somatotrope diminuant par la suite, permettant d'augmenter la longévité de l'espèce.

Conclusions

Il est utile de traiter un déficit en GH durant l'enfance, mais également à l'âge adulte, et il est conseillé de respecter les valeurs physiologiques de son effecteur IGF-I. Il semble, en revanche, contre-indiqué chez l'adulte sain et à plus forte raison lors du vieillissement, de vouloir rétablir les valeurs observées à l'âge de 20 ans. ♦

SUMMARY

Ageing, genetics and the somatotrophic axis

Research on ageing made a big leap forward when genes regulating lifespan were discovered about a decade ago. First isolated by screening the genome of the nematode *Caenorhabditis elegans*, most of these genes belong to an essential signalling pathway that is highly conserved during animal evolution. Orthologous genes in vertebrate species are the families of genes coding for insulin, insulin-like growth factors (IGF) and related proteins. Intensively studied and well-known for their pivotal roles in proliferation, differentiation, survival and metabolism of most cells, we now discover their multiples functions with respect to the control of longevity and their ability to modulate the cell's responses to oxidative stress, a major cause of cellular and organismal ageing. The activity of IGF signalling in mammals depends on a complex interplay of endocrine signals that together constitute the somatotrophic axis. Accordingly, several components of this hormone axis, like growth hormone or growth hormone releasing hormone receptors, regulate efficiently animal longevity, which has been elegantly demonstrated by studies performed in genetically modified mouse models. From this and other work, it becomes increasingly clear that the control of ageing is a question of hormonal regulations. We here present several of these models and discuss the respective contributions of insulin and IGF signalling to the regulation of lifespan. We review data on the *Klotho* gene that acts on lifespan via surprising and not yet fully understood molecular mechanisms, connecting this new, hormone-like substance to IGF and insulin signalling. We further report recent evidence showing that human lifespan might be controlled in similar ways. Finally, we shed some light on clinical GH treatment in humans, from an endocrinologist's point of view. ♦

RÉFÉRENCES

1. McCay CM, Crowell MF. Prolonging the lifespan. *Scientific Monthly* 1934 ; 39 : 405-14.
2. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 1996 ; 384 : 33.
3. Bartke A, Wright JC, Mattison JA, et al. Extending the lifespan of long-lived mice. *Nature* 2001 ; 414 : 412.
4. Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell* 2001 ; 105 : 165-8.



5. Liu JP, Baker J, Perkins AS, *et al.* Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type I IGF receptor (Igf1r). *Cell* 1993 ; 75 : 59-72.
6. Holzenberger M, Hamard G, Zaoui R, *et al.* IGF-1 receptor gene dosage generates a sexually dimorphic pattern of organ-specific growth deficits, affecting fat tissue in particular. *Endocrinology* 2001 ; 142 : 4469-78.
7. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, *et al.* IGF-1 receptor regulates life span and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003 ; 421 : 182-7.
8. Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, *et al.* The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999 ; 402 : 309-13.
9. Wolkow CA, Kimura KD, Lee MS, Ruvkun G. Regulation of *C. elegans* life-span by insulinlike signaling in the nervous system. *Science* 2000 ; 290 : 147-50.
10. Alcedo J, Kenyon C. Regulation of *C. elegans* longevity by specific gustatory and olfactory neurons. *Neuron* 2004 ; 41 : 45-55.
11. Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, *et al.* Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2003 ; 424 : 277-84.
12. Hwangbo DS, Gershman B, Tu MP, *et al.* Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature* 2004 ; 429 : 562-6.
13. Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6736-41.
14. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, *et al.* Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 3799-810.
15. Entingh-Pearsall A, Kahn CR. Differential roles of the insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptors in response to insulin and IGF-I. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 38016-24.
16. Baba T, Shimizu T, Suzuki Y, *et al.* Estrogen, insulin, and dietary signals cooperatively regulate longevity signals to enhance resistance to oxidative stress in mice. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 16417-26.
17. Blüher M, Kahn B, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003 ; 299 : 572-4.
18. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, *et al.* Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002 ; 297 : 811.
19. Paolisso G, Barbieri M, Rizzo MR, *et al.* Low insulin resistance and preserved beta-cell function contribute to human longevity but are not associated with TH-INS genes. *Exp Gerontol* 2001 ; 37 : 149-56.
20. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, *et al.* Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997 ; 390 : 45-51.
21. Nabeshima Y. Challenge of overcoming aging-related disorders. *J Dermatol Sci* 2000 ; 24 (suppl 1) : S15-21.
22. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, *et al.* Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005 ; 309 : 1829-33.
23. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, *et al.* Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone Klotho. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 38029-34.
24. Holzenberger M, Martín-Crespo RM, Vicent D, Ruiz-Torres A. Decelerated growth and longevity in men. *Arch Gerontol Geriatr* 1991 ; 13 : 89-101.
25. Samaras TT, Storms LH. Impact of height and weight on life span. *Bull WHO* 1992 ; 70 : 259-67.
26. Bonafe M, Barbieri M, Marchegiani F, *et al.* Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity : cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3299-304.
27. van Heemst D, Beekman M, Mooijaart SP, *et al.* Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* 2005 ; 4 : 79-85.
28. Chanson P. Complications cardiovasculaires de l'acromégalie. In : Chanson P, ed. *Les conséquences de l'acromégalie*. Cachan : Éditions Médicales Internationales, 2001 : 27-41.
29. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly : a retrospective cohort study. United Kingdom acromegaly study group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2730-4.
30. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 667-74.
31. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003 ; 58 : 86-91.
32. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, *et al.* Determinants of survival in treated acromegaly in a single center : predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2789-96.
33. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrine Rev* 2001 ; 22 : 425-50.
34. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, *et al.* Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults : a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2192-9.
35. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85 : a cohort study. *Lancet* 2002 ; 360 : 273-7.
36. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, *et al.* Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk : a prospective study. *Science* 1998 ; 279 : 563-6.
37. Raynaud-Simon A, Lafont S, Berr C, *et al.* Plasma insulin-like growth factor I levels in the elderly : relation to plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels, nutritional status and mortality. *Gerontology* 2001 ; 47 : 198-206.
38. Dupont J, Holzenberger M. Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003 ; 69 : 257-71.

TIRÉS À PART

L. Kappeler

INVESTIR DANS LA RECHERCHE EN SANTÉ
...UNE QUESTION DE VIES !

www.frsq.gouv.qc.ca

Fonds de la recherche
en santé
Québec

Planifier. Investir. Animer.