

Séance dédiée : « Le vieillissement »

COMMUNICATION

Sénescence cellulaire et physiopathologie des maladies respiratoires chroniques : rôle dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive

MOTS-CLÉS : VIEILLISSEMENT. BRONCHOPNEUMONIE

Cell senescence and pathophysiology of chronic lung diseases: role in chronic obstructive pulmonary disease

KEY-WORDS (Index medicus): AGING. BRONCHOPNEUMONIA

Serge ADNOT *

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La connaissance de la biologie de la sénescence cellulaire a fortement progressé ces dernières années. Elle permet maintenant de mieux comprendre le vieillissement physiologique à l'échelle d'un organe ou d'un individu. On réalise actuellement que la sénescence cellulaire est impliquée dans la physiopathologie de nombreuses pathologies liées à l'âge, dont certaines maladies respiratoires très fréquentes comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Parmi les pathologies respiratoires chroniques, la BPCO occupe une place à part du fait de sa fréquence et de son impact socio-économique. La morbidité et la mortalité de la BPCO sont liées, outre à l'atteinte respiratoire, à de multiples anomalies systémiques indépendantes de la sévérité de l'obstruction bronchique. La BPCO, quoique le plus souvent secondaire à une intoxication tabagique, est une maladie respiratoire liée à l'âge. La sénescence des cellules pulmonaires pourrait jouer un rôle clé dans la physiopathologie des remaniements pulmonaires, parenchymateux et vasculaire ainsi que dans l'inflammation caractéristiques de la maladie. Les manifestations systémiques de la BPCO, incluant les maladies cardiovasculaires, la perte de poids, la déminéralisation

* Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles et INSERM U955, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Université Paris-Est Créteil — 94010 Créteil ; e-mail : serge.adnot@inserm.fr

Tirés à part : Professeur Serge ADNOT, même adresse.

Article reçu le 3 avril 2013, accepté le 10 juin 2013

osseuse, la dysfonction musculaire, pourraient traduire un processus général de vieillissement prématuré consécutif aux altérations pulmonaires.

SUMMARY

Knowledge of the biology of cellular senescence has improved markedly in recent years, helping us to understand the aging process. It is now clear that cellular senescence is involved in the pathogenesis of many age-related diseases, including respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD occupies a special place among chronic respiratory diseases because of its frequency and socio-economic impact. The high morbidity and mortality associated with COPD are related to multiple systemic manifestations independent of the severity of airway obstruction. COPD, although most often due to smoking, is also an aging-related respiratory disease. According to a newly developed concept, lung-cell senescence could play a key role in the pathophysiology of COPD, including remodeling of blood vessels and lung parenchyma, as well as the characteristic inflammatory process. Systemic manifestations of COPD, including cardiovascular disease, weight loss, bone demineralization and muscle dysfunction, may reflect a general process of premature aging secondary to the pulmonary changes.

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire liée à l'âge, en constante progression dans les pays développés, souvent secondaire à une intoxication tabagique, et destinée à représenter la troisième cause de mortalité mondiale en 2020 [1]. Elle se caractérise au plan fonctionnel par une limitation irréversible des débits expiratoires, au plan histo-pathologique, par une inflammation et un remaniement des bronches distales et des alvéoles, à l'origine de l'obstruction bronchique et des atteintes parenchymateuses à type d'emphysème [1]. L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication fréquente de la BPCO, associée à un mauvais pronostic [2].

De nouvelles données suggèrent fortement que la BPCO est associée à un vieillissement prématuré, associé à une attrition des télomères [3, 4]. Les télomères constituent l'extrémité des chromosomes et jouent un rôle critique dans la stabilité de l'ADN et des fonctions cellulaires [5, 6]. Le degré de raccourcissement des télomères est actuellement considéré comme un marqueur de l'âge biologique, par opposition à l'âge chronologique [6]. Une réduction de la longueur des télomères est rapportée dans plusieurs pathologies chroniques parmi lesquelles la BPCO, l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque ou le diabète. Les mécanismes à l'origine d'un raccourcissement excessif des télomères dans ces pathologies ne sont pas réellement élucidés. Dans certaines pathologies respiratoires comme la fibrose pulmonaire familiale, le raccourcissement des télomères est lié à une mutation du gène de la télomérase ainsi qu'à un phénomène d'anticipation génétique (transmission héréditaire de télomères de plus en plus courts et déclaration de plus en plus précoce de la maladie au fur et

à mesure des générations) [7, 8]. Ainsi, le raccourcissement des télomères pourrait constituer une prédisposition à certaines de ces pathologies, ou à l'inverse en être une conséquence.

Dans la BPCO, le raccourcissement des télomères est observé dans les leucocytes sanguins ainsi que dans les cellules pulmonaires [4, 9]. Il existe une accumulation de cellules sénescents dans les poumons, principalement les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules endothéliales, et les fibroblastes [9-11]. Des télomères courts pourraient ainsi représenter un élément de susceptibilité à l'émergence d'une BPCO qui ne se déclare que chez 20 % des fumeurs [8]. À l'inverse, l'exagération des mécanismes de réparation tissulaire et l'inflammation associées à la BPCO pourraient être responsables du raccourcissement des télomères et conduire à un épuisement du potentiel réplcatif des cellules [8, 12].

L'importance de la morbidité et mortalité de la BPCO est liée, outre à l'atteinte respiratoire, à de multiples anomalies systémiques indépendantes de la sévérité de l'obstruction bronchique [13]. De nombreux arguments suggèrent que les complications systémiques de la BPCO, y compris les maladies cardiovasculaires, la perte de poids, la déminéralisation osseuse, et la dysfonction musculaire pourraient traduire un processus général de vieillissement prématuré, secondaire à l'atteinte pulmonaire [3, 14].

Deux concepts sont donc discutés au sein de ce chapitre, le rôle de la sénescence cellulaire dans la physiopathologie de la BPCO ; le rôle potentiel des altérations pulmonaires dans l'induction d'un vieillissement prématuré et des manifestations systémiques de la maladie.

LA SÉNESCENCE CELLULAIRE RÉPLICATIVE OU PRÉMATURÉE

Mécanismes

La notion de sénescence cellulaire a été définie par le fait que des cellules ont une durée de vie limitée lorsqu'elles sont cultivées *in vitro* (Figure 1). Ainsi, des cellules normales en culture, après un certain nombre de divisions, arrêtent de proliférer (sénescence réplcative) et acquièrent un phénotype particulier (cellules aplaties, avec un grand cytoplasme, de forme irrégulière, présentant une activité bêta-galactosidase acide) [5, 15]. Cet état sénescents peut également être provoqué par certaines agressions comme le stress oxydant (sénescence prématurée). Les cellules sénescents survivent *in vivo* ou *in vitro* en perdant certaines fonctions mais également en exprimant certains gènes (cytokines, molécules d'adhérence...) [16]. Ce nouvel état métabolique est imposé par des signaux activant ou augmentant l'expression des protéines oncosuppressives, telles p53, p21 et p16 [5].

Le mécanisme moléculaire à l'origine de la sénescence réplcative est lié au raccourcissement des télomères. Les télomères correspondent aux extrémités des chromo-

somes, ils sont constitués de séquences répétées (TTAGGG) qui, en liaison avec plusieurs complexes protéiques, protègent et assurent la stabilité des chromosomes [5, 15]. À chaque cycle cellulaire, les mécanismes de réplication de l'ADN génomique entraînent une perte de séquences télomériques (50-100 pb) dans les cellules somatiques qui sont dépourvues d'activité télomérase. Ainsi, l'intégrité des chromosomes est de plus en plus menacée au fur et à mesure des divisions cellulaires nécessitées par les processus de réparation au cours du vieillissement. Lorsque la longueur des télomères atteint une taille critique, un signal de sénescence est adressé à la cellule qui cesse de se diviser et acquiert un phénotype sénescence (sénescence répllicative). Un concept actuel est que la longueur des télomères, du fait de son rôle critique dans le maintien de la stabilité de l'ADN et des fonctions cellulaires, peut être considérée comme un marqueur de l'âge biologique, par opposition à l'âge chronologique [15].

Cet état sénescence peut également être provoqué par certaines agressions directes comme le stress oxydant (sénescence prématurée). La sénescence prématurée, d'origine plus complexe, peut se produire en réponse à des stress divers, tels que le stress oxydatif, la dysfonction de voies de signalisation (perte de PTEN) ou l'intervention de certains oncogènes [5]. Les signaux télomériques (sénescence répllicative) passent principalement par la voie p53-p21, tandis que les signaux non-télomériques (sénescence prématurée) peuvent passer par une voie p16-rétinoblastome [5] (Figure 1).

Conséquences de la sénescence cellulaire

L'un des rôles reconnus de la sénescence cellulaire est de s'opposer à l'émergence de pathologies prolifératives en représentant un obstacle au développement d'un phénotype tumoral des cellules [5, 6, 17]. En effet, en cas d'échappement à la sénescence (inactivation de p53, p21 ou p16), la poursuite des divisions cellulaires peut conduire à d'importantes altérations chromosomiques, favorisant l'immortalisation et la transformation des cellules associées à une réexpression de la télomérase. Ainsi, le processus de sénescence cellulaire joue un rôle clé dans la défense de l'organisme contre le cancer. Son induction, associée à un arrêt soutenu de la prolifération, pourrait représenter une nouvelle approche thérapeutique pour prévenir la prolifération des cellules cancéreuses, qui sont hautement résistantes aux stimuli apoptotiques [5, 6, 17].

La réciproque à l'accumulation de cellules sénescence est le vieillissement. En effet, les cellules sénescence sont stables, elles peuvent survivre *in vivo* ou *in vitro* tout en perdant certaines fonctions, mais également en surexprimant certains médiateurs (facteurs de croissance, métalloprotéases de la matrice extracellulaire, cytokines...) agissant sur les tissus environnants [15, 16]. Ainsi, la sénescence cellulaire répllicative peut s'inscrire dans un processus de vieillissement normal. Elle peut également s'inscrire dans un processus de vieillissement accéléré dans le cadre de conditions associées à un renouvellement majoré des cellules. La combinaison d'une sénescence répllicative accélérée et d'une sénescence prématurée (induite par le stress oxydant

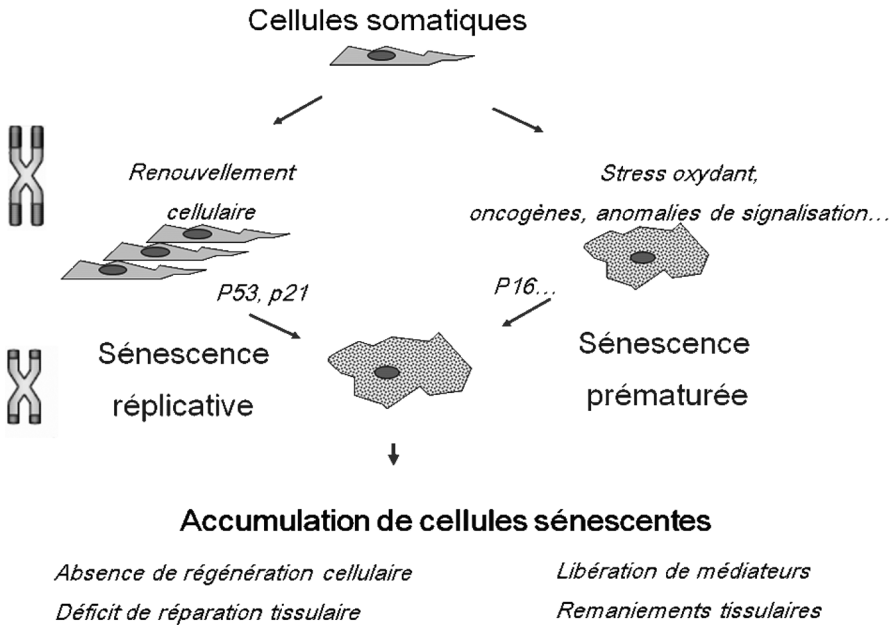


FIG. 1

ou l'inflammation) peut également s'inscrire dans un processus pathologique et contribuer au développement de maladies variées parmi lesquelles la BPCO, l'athérosclérose, ou l'insuffisance cardiaque [18].

SÉNESCENCE CELLULAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA BPCO

Accumulation de cellules sénescents dans les poumons

L'hypothèse avancée au cours de la BPCO est qu'il existe une accentuation du processus de sénescence des cellules pulmonaires et que cet état sénescents est générateur des remaniements tissulaires caractéristiques de la BPCO. Cette hypothèse est largement étayée par l'évaluation *in situ* des marqueurs de sénescence [10] couplée à l'étude de cellules en culture: cellules endothéliales (CE) [9], fibroblastes [11], et cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires (CML-AP) [19]. Il existe en effet une nette majoration des cellules positives au marquage immunohistochimique dirigé contre p21 et p16, et touchant les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules endothéliales, ainsi que les fibroblastes et les CMLAP dans les poumons de patients BPCO ou atteints d'emphysème. Ces cellules recueillies à partir d'échantillons pulmonaires de patients opérés pour chirurgie d'exérèse contiennent un pourcentage de cellules positives à la beta galactosidase majorée par

rapport à celles de sujets témoins et ont un potentiel réplicatif limité [9, 11, 19]. Cette susceptibilité marquée des cellules à la sénescence est caractérisé par une activation mixte des molécules onco-suppressives, p53, p21, et p16, par un raccourcissement des télomères et par une réduction de l'activité télomérase plus marqués dans les cellules de patients que dans les cellules de sujets témoins fumeurs. Ces données impliquent donc une combinaison des programmes de sénescence cellulaire réplicative et prématurée chez les patients atteints de BPCO [9, 11, 19] (Figure 2).

L'origine de cette accentuation du processus de sénescence reste encore indéterminée mais pourrait résulter de plusieurs mécanismes : le raccourcissement des télomères conduisant à un seuil de sénescence réplicative abaissé pourrait résulter d'une stimulation chronique des mécanismes de réparation et de renouvellement cellulaires, à la suite d'agressions pulmonaires répétées, la sénescence prématurée pouvant résulter de multiples types de stress, stress oxydant favorisé par la fumée de cigarette [20], rôle de certaines cytokines pro-inflammatoires ou prostaglandines inductrices de sénescence, telles les interleukines 6 et 8 (IL6 ; IL8), la prostaglandine E2 (PGE2), élevées au cours de la BPCO [16] (Figure 2).

Un autre mécanisme potentiellement impliqué dans l'accumulation de cellules sénescents pulmonaires pourrait être lié à une déficience associée du système immunitaire. En effet, l'éviction des cellules sénescents par le système immunitaire est normalement favorisée par leur capacité à libérer des chimiokines attractantes [16]. Leur persistance dans les poumons de patients pourrait donc être favorisée par une incapacité du système immunitaire, lui-même devenu sénescents, à éliminer ces cellules de façon adaptée. Cette hypothèse est également soutenue par l'observation d'un raccourcissement des télomères touchant à la fois les leucocytes circulants et les cellules pulmonaires au cours de la BPCO [9].

Conséquences de la sénescence des cellules pulmonaires

Rôle dans l'emphysème

L'emphysème pulmonaire est lié à la destruction de la paroi des alvéoles pulmonaires dont l'origine semble faire intervenir la dysfonction de plusieurs types de cellules : cellules épithéliales alvéolaires, cellules endothéliales, ou fibroblastes [21]. Les marqueurs de sénescence réplicative et prématurée sont particulièrement présents dans les pneumocytes de type II et les cellules endothéliales de patients avec emphysème sévère en comparaison avec des fumeurs sans emphysème et de sujets non-fumeurs [10]. Bien qu'une relation de cause à effet soit difficile à établir par des études cliniques, il existe une relation linéaire entre les critères de sénescence cellulaire pulmonaire (que ceux-ci soient déterminés *in situ* ou *in vitro*) avec le score d'emphysème tomodensitométrique mesurés chez les patients BPCO [9]. Par ailleurs, on sait qu'un blocage des processus angiogéniques ou l'induction d'une apoptose des cellules endothéliales chez l'animal d'expérience conduit à la formation de lésions emphysémateuses, ce qui est à rapprocher de la réduction des capacités angiogéniques des cellules endothéliales sénescents, associée à une diminution d'expression

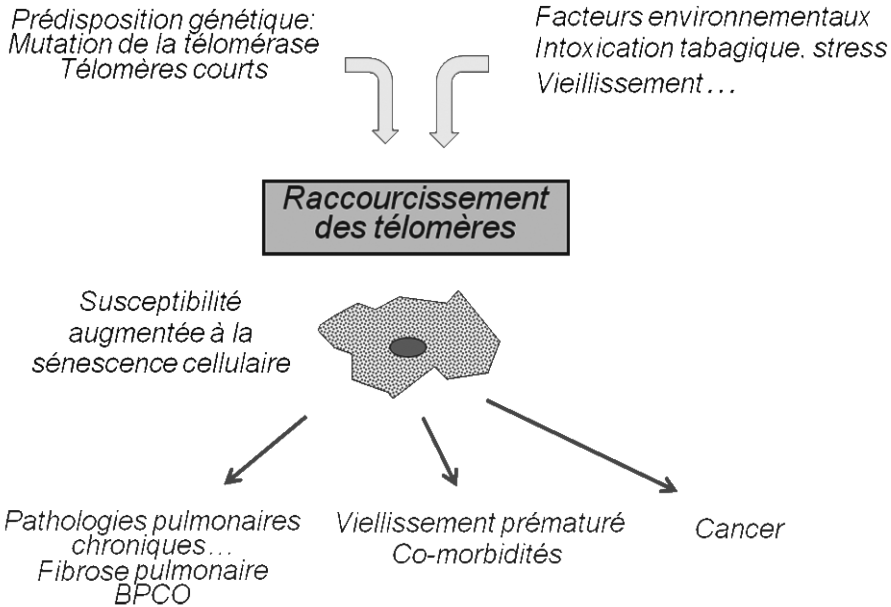


FIG. 2

des récepteurs aux facteurs angiogéniques comme le VEGF [21]. Par ailleurs, des souris déficientes en télomérase, et donc caractérisées par un raccourcissement des télomères s'exagérant au cours des générations, développent plus d'emphysème que les souris témoins en réponse à l'exposition à la fumée de cigarette [21]. Ainsi la déficience des processus de réparation tissulaire induite par la sénescence cellulaire semble jouer un rôle clé dans le développement de l'emphysème pulmonaire.

Effets sur l'environnement cellulaire et l'inflammation pulmonaires

Comme nous l'avons vu, les cellules sénescentes sont stables et peuvent survivre *in vivo* ou *in vitro* tout en perdant certaines fonctions mais également en surexprimant certains médiateurs agissant sur les tissus environnants [22]. Ainsi, ce programme antiprolifératif que représente la sénescence est associé à la sécrétion de facteurs inflammatoires, telles que les cytokines (IL-6, IL1, IL-8, CCL2), des facteurs de croissance (EGF, HGF), des protéases (MMP2, PAI-1) [6, 16, 22], et des prostaglandines (PGE2) [6, 16]. De plus, *in vivo*, l'induction de la sénescence est associée à un recrutement des acteurs du système immunitaire. Ces données sont tout à fait superposables à celles obtenues dans la BPCO. Ainsi, les cellules endothéliales, CML-AP, et fibroblastes pulmonaires de patients BPCO libèrent de façon majorée de nombreux facteurs parmi lesquels l'IL6, l'IL8, le CCL2, le TNF-alpha, certaines molécules d'adhérences comme ICAM1, ou libèrent de la PGE2 en plus grande

quantité que celles de sujets témoins, en proportion du pourcentage de cellules sénescents [9, 11, 19]. Lorsque les cellules de patients BPCO et témoins sont amenées à sénescence par épuisement de leur potentiel réplicatif, l'activité sécrétrice des cellules de patients et témoins, qui augmente au fur et à mesure des passages, devient identique authentifiant bien le rôle de la sénescence cellulaire à l'origine du processus sécrétoire [9, 11, 19]. Ces substances identifiées *in vitro* à partir de cellules sénescents sont également augmentées dans les poumons de patients BPCO par rapport à des poumons témoins, ce qui montre bien l'implication *in vivo* de ce processus dans l'état inflammatoire soutenu observé au cours de la BPCO [9].

Il est bien établi que chez des patients BPCO ayant arrêté toute intoxication tabagique depuis plusieurs années, il existe une inflammation persistante sans que l'on comprenne bien son origine. Cette observation est à rapprocher de celle obtenue chez des souris déficientes en télomérase. Chez ces souris en effet, il existe une élévation des cytokines pulmonaires en dehors de toute agression extérieure, et en proportion du raccourcissement de leurs télomères [9]. L'inflammation chez ces souris s'exagère ainsi au cours des générations, en corrélation avec le raccourcissement progressif de leurs télomères.

Rôle dans les remaniements vasculaires pulmonaires et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP représente une complication habituelle de la BPCO, caractérisée par un remaniement hypertrophique des vaisseaux pulmonaires dont la lésion caractéristique est l'hyperplasie intimale [2]. La formation d'une néointima des artères pulmonaires reste de physiopathologie incomprise. Nous avons montré que l'épaississement intimal des artères pulmonaires, constitué par la prolifération des CML-AP prenant le marquage Ki67, était environnée de cellules sénescents prenant le marquage p21 et p16 [19]. Il semble donc que plusieurs populations de CML-AP soient ainsi présentes dans la paroi des artères pulmonaires de patients BPCO, cellules en prolifération d'une part, et cellules stables non prolifératives, mais sénescents d'autre part. Les CML-AP de sujets témoins augmentent leur activité proliférative, lorsqu'elles sont mises en présence de cellules sénescents de même que lorsqu'elles sont cultivées sur une matrice formée préalablement par des cellules sénescents. Ainsi, les cellules sénescents sont capables de favoriser la prolifération de cellules voisines par la libération de facteurs solubles de même qu'en libérant certains composés de la matrice extracellulaire ou en modifiant une matrice pré-existante [19].

À l'inverse, les données expérimentales obtenues chez des souris déficientes en télomérase montrent que celles-ci sont partiellement protégées contre l'HTAP expérimentale induite par l'exposition à l'hypoxie. Plusieurs observations suggèrent que l'activité télomérase, au-delà de sa capacité à maintenir la longueur des télomères, est nécessaire à l'activité proliférative et la viabilité à long terme de nombreux types cellulaires [8]. Ainsi la prolifération *in vitro* ou *in vivo* des CML-AP semble

associée à une augmentation de l'activité télomérase, de même que l'exposition à l'hypoxie qui induit une phosphorylation de la protéine et qui active la télomérase. Ainsi, la délétion du gène codant pour la protéine TERT de la télomérase ou l'inhibition pharmacologique de l'activité télomérase dans les cellules vasculaires pulmonaires conduit à l'arrêt du cycle cellulaire et à la régression de l'HTAP chez l'animal. De même, le traitement de souris exposées à l'hypoxie par la Nutline, inhibiteur de l'interaction entre p53 et Mdm² (ubiquitine ligase responsable de l'inactivation de p53) conduit à la prévention ou la régression de l'HTAP expérimentale, associée à une induction de la sénescence des CML-AP. Mdm² est surexprimée dans de nombreuses tumeurs humaines, de telle façon que l'interaction p53-Mdm² représente une réelle cible thérapeutique [23]. Les Nutlines sont des composés de synthèse (analogues cis-imidazolines) bloquant spécifiquement la liaison Mdm²-p53 et récemment développés pour des stratégies anticancéreuses. Ces petites molécules, en inhibant l'interaction p53-Mdm², induisent une stabilisation de p53, et l'expression de ses gènes cibles, parmi lesquels BTG2, anti-prolifératif, p21 prosénescence et, Bax et PUMA, proapoptotiques. Dans notre étude, l'expression et l'activité de Mdm² étaient majorées dans les vaisseaux pulmonaires au cours de la progression de l'HTAP expérimentale ainsi que dans des vaisseaux pulmonaires remaniés humains. Ces données expliqueraient l'excellente tolérance de la nutline, principalement active dans les cellules prolifératives exprimant Mdm², et qui pourrait représenter une thérapeutique ciblée de l'HTAP humaine [23].

Ainsi, l'induction de la sénescence pourrait représenter une stratégie thérapeutique de l'HTAP sous condition que le système immunitaire soit capable d'éliminer les cellules sénescents ainsi induites. En cas de déficience du système immunitaire, l'accumulation de cellules sénescents comme c'est le cas dans la BPCO pourrait conduire aux effets inverses, c'est à dire favoriser le remaniement des vaisseaux pulmonaires par la formation d'épaississements de l'intima.

ALTÉRATIONS PULMONAIRES DE LA BPCO ET VIEILLISSEMENT SYSTÉMIQUE PRÉMATURÉ

Manifestations systémiques de la BPCO et vieillissement

L'importante morbi-mortalité de la BPCO est liée, outre à l'atteinte respiratoire, à de multiples anomalies systémiques indépendantes de la sévérité de l'obstruction bronchique. Ainsi, des facteurs de co-morbidité tels que le risque cardiovasculaire (multiplié par 3 dans la BPCO), la perte de poids, la dysfonction et l'atrophie musculaires, la déminéralisation osseuse, la dénutrition contribuent à l'expression de la maladie et à sa sévérité [24-26]. Le décès des patients BPCO est pour un tiers de cause cardiovasculaire [26]. Ces éléments sont déterminants dans la prise en charge des patients et dans le coût socioéconomique de la maladie.

Certaines anomalies telles la rigidité artérielle, la déminéralisation osseuse, la dysfonction musculaire, sont des caractéristiques reconnues du vieillissement. L'hypothèse est que certaines des atteintes dégénératives présentes dans la BPCO relèvent d'un même mécanisme sous-jacent correspondant à un vieillissement accéléré. Il est également possible que le tabagisme soit lui-même responsable d'un vieillissement accéléré. Chez les fumeurs, le rôle spécifique du tabac sur le vieillissement reste discuté car les rares études publiées ne prennent pas en compte le retentissement bronchique associé qui caractérise la présence d'une BPCO chez les grands fumeurs. On sait notamment que, à tabagisme identique, les marqueurs de stress oxydant sont plus importants chez les patients BPCO que chez des témoins fumeurs.

Vieillessement systémique prématuré dans la BPCO

Parmi les nombreuses manifestations organiques ou fonctionnelles du vieillissement, celles identifiées chez l'homme ou l'animal comme les plus représentatives concernent la dysfonction cardiaque, la dysfonction musculaire, la perte musculaire ou sarcopénie, la déminéralisation osseuse, et la rigidité artérielle [24-26]. Chez l'homme, les critères de vieillissement les plus couramment utilisés sont la quantification de la rigidité artérielle, de la déminéralisation osseuse, et de la dysfonction musculaire squelettique. Ces dernières caractéristiques phénotypiques, largement validées dans les modèles expérimentaux, offrent l'avantage chez l'homme d'être aisément mesurables et quantifiables.

Dans une étude récente, nous montrons que la déminéralisation osseuse mesurée par ostéodensitométrie (absorptiométrie biphotonique, ou DXA), la rigidité artérielle évaluée par propagation de l'onde de pouls carotido-fémorale, la masse musculaire par DXA, sont tous anormaux chez des patients BPCO en comparaison avec des sujets témoins fumeurs et non-fumeurs, et sont associés à un raccourcissement des télomères. De façon intéressante, tous ces paramètres ne diffèrent pas entre fumeurs et non-fumeurs, laissant supposer que l'atteinte respiratoire joue un rôle de susceptibilité primordial dans le développement de ces anomalies (Figure 2).

Rôle des altérations pulmonaires dans le vieillissement systémique prématuré

Les manifestations systémiques de vieillissement pourraient se développer chez le fumeur avant le stade de BPCO avérée, en lien direct avec une atteinte respiratoire infraclinique, non décelable par la spirométrie. En effet, indépendamment de l'atteinte bronchique, l'emphysème apparaît comme un déterminant majeur des manifestations systémiques associées à la BPCO. L'emphysème débutant peut être décelé chez les fumeurs par une réduction de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Les fumeurs susceptibles de présenter ou développer un vieillissement accéléré pourraient donc être identifiés précocement sur la base d'une DLCO < 80 %, avant l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif. Cette hypothèse étayée par des données préliminaires est maintenant à l'étude dans notre centre. Le fait que le vieillissement puisse se propager d'organe à organe par des

facteurs humoraux est maintenant conforté par de nombreuses données expérimentales [27, 28]. Ainsi, des cellules saines de natures variées mises en présence de sérum provenant de souris sénescences acquièrent des caractéristiques de cellules sénescences [27, 28]. Il est donc possible que le poumon dont la caractéristique est d'être perfusé par l'intégralité du débit cardiaque, puisse représenter un élément essentiel de propagation de facteurs humoraux inducteurs de sénescence systémique dans des organes aussi divers que l'os, le muscle, le cœur, ou les vaisseaux systémiques. Cette dernière possibilité représente un axe de recherche majeur destiné à mieux comprendre et traiter le vieillissement accéléré, illustré par la BPCO.

CONCLUSION

La connaissance de la biologie de la sénescence cellulaire a fortement progressé ces dernières années. Elle permet maintenant de mieux comprendre le vieillissement physiologique à l'échelle d'un organe ou d'un individu. On réalise actuellement que la sénescence cellulaire est impliquée dans la physiopathologie de nombreuses pathologies liées à l'âge, dont certaines maladies respiratoires très fréquentes comme la BPCO. L'accumulation de cellules sénescences dans les poumons de patients BPCO conduit à un défaut de réparation associé à une surexpression de médiateurs impliqués dans le remodelage tissulaire, à l'origine d'altérations aussi variées que l'emphysème, l'HTAP et l'inflammation. Il existe également de solides arguments étayant l'hypothèse que la présence de cellules sénescences dans les poumons conduit à une sénescence accélérée d'organes situés à distance tels que le système cardiovasculaire, l'os ou le muscle. Ces nouveaux concepts laissent entrevoir le développement de nouvelles approches thérapeutiques destinées à limiter le processus de sénescence et par extension, le développement de ces pathologies liées à l'âge.

RÉFÉRENCES

- [1] Celli BR, Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-946.
- [2] Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: Epidemiology, significance, and management: Pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest.* 2010; 137:39S-51S.
- [3] Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest.* 2009;135:173-180.
- [4] Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:566-571.
- [5] Mathon NF, Lloyd AC. Cell senescence and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1:203-213.

- [6] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: Good citizens, bad neighbors. *Cell*. 2005;120:513-522.
- [7] Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:729-737.
- [8] Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*. 2012;13:693-704.
- [9] Amsellem V, Gary-Bobo G, MarcoS E, Maitre B, Chaar V, Validire P, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1358-1366.
- [10] Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:886-893.
- [11] Dagouassat M, Gagliolo JM, Chrusciel S, Bourin MC, Duprez C, Caramelle P, et al. The cox2/pge2 pathway maintains senescence of chronic obstructive pulmonary disease fibroblasts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013.
- [12] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010;140:871-882.
- [13] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of copd. *Eur Respir J*. 2009; 33:1165-1185.
- [14] Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-360.
- [15] Campisi J. Cancer and ageing: Rival demons? *Nat Rev Cancer*. 2003;3:339-349.
- [16] Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2009;5:99-118.
- [17] Campisi J. Suppressing cancer: The importance of being senescent. *Science*. 2005;309:886-887.
- [18] Matthews C, Gorenne I, Scott S, Figg N, Kirkpatrick P, Ritchie A, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: Effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res*. 2006;99:156-164.
- [19] Noureddine H, Gary-Bobo G, Alifano M, Marcos E, Saker M, Vienney N, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell senescence is a pathogenic mechanism for pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Circ Res*. 2011;109:543-553.
- [20] Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:643-649.
- [21] Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:904-912.
- [22] Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: Sms-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:81-94.
- [23] Mouraret N, Marcos E, Abid S, Gary-Bobo G, Saker M, Houssaini A, et al. Activation of lung p53 by nutlin-3a prevents and reverses experimental pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013;127(16):1664-76.
- [24] Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1286-1293.
- [25] Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:1259-1265.
- [26] Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514-1519.

- [27] Villeda SA, Wyss-Coray T. The circulatory systemic environment as a modulator of neurogenesis and brain aging. *Autoimmun Rev.* 2011.
- [28] Conboy IM, Rando TA. Aging, stem cells and tissue regeneration: Lessons from muscle. *Cell Cycle.* 2005;4:407-410.