

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 9 septembre 2022

La taille des télomères, un risque de morbi-mortalité ?

Pr M. Abramovic

Les télomères sont des séquences répétitives d'ADN qui protègent l'extrémité des chromosomes. Ceux-ci sont raccourcis à chaque cycle cellulaire, diminuant leur longueur au cours de la vie, ce qui entraîne sénescence et apoptose.

Certaines cellules sont épargnées car elles possèdent une enzyme, la télomérase, qui rallonge les télomères. Elle est retrouvée dans les cellules souches, la lignée germinale et les cancers.

Contexte

Les télomères courts sont associés avec certaines affections, qui doivent encore être évaluées de façon plus approfondie...L'âge, le sexe masculin, le tabac et la sédentarité résultent en des télomères plus courts.

Il existe de rares anomalies génétiques sur cette enzyme qui concernent ~1/100 000 personnes et qui provoquent fibrose pulmonaire, aplasie médullaire, leucémies, cirrhoses, et cancers de l'oesophage.

L'étude de [Schneider et al](#), a comme objectif de mesurer l'association entre la longueur des télomères des leucocytes (LTL), utilisés comme proxy pour l'organisme entier, et la mortalité et morbidité.

Méthode

La LTL est mesurée par une technique de PCR quantitative, au sein de la cohorte UK Biobank, qui rassemble 472 000 sujets de 37 à 73 ans.

Le suivi est fait sur 12 ans, soit 5 mio de personne-année. Les maladies sont recensées à travers les codes ICD-10 et les phecodes.

L'analyse mesure le raccourcissement en déviations standards, et les résultats sont ajustés à l'âge, le sexe, le BMI et l'ethnie.

Résultats

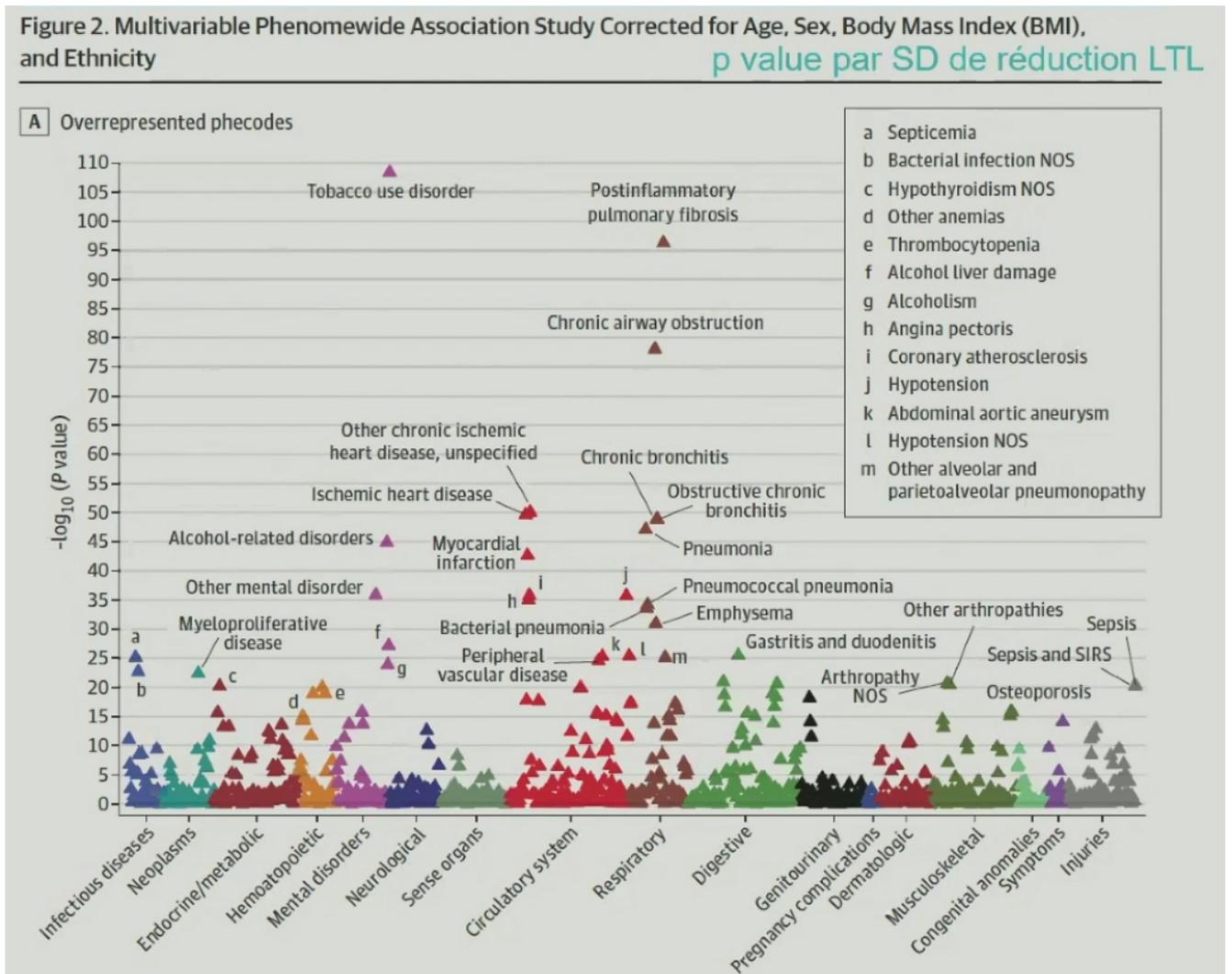
Les analyses ciblent le sous-groupe de personnes décédées durant l'étude, soit 1/12 ème de la cohorte (32'000).

Globalement, il y a un petit effet significatif de surmortalité. Il y a peu d'effet sur les cancers, mis à part les cancers hématopoïétiques.

Les mortalités cardiovasculaire, pulmonaire (emphysèmes), hépatique (alcoolique) et inflammatoire sont affectées.

Ce qui est intéressant, c'est les pathologies qui ne semblent pas affectées par la LTL: Pas d'effet sur les maladies neurologiques, ni endocriniennes comme le diabète.

Pour la morbidité, de nombreux phecodes sont surreprésentés en cas de télomères courts: fibrose pulmonaire >> BPCO >> infarctus du myocarde....



A noter un taux élevé de complications liées à l'alcoolisme, pour des valeurs d'alcoolisme peu élevées dans cette population.

Les résultats sont astronomiquement significatifs ($P=10^{-100}$), mais les effets mesurés sont relativement petits. Le risque relatif (R absolu du sous groupe / R absolu groupe témoin) est faible. Ce n'est donc pas applicable en clinique, néanmoins l'effet est indubitable.

Les tumeurs bénignes (lipomes, goitres multinodulaires...) sont sous représentées lors de télomères courts et sur-représentées en cas de télomères longs.

Les cancers surreprésentés lors de télomères courts sont les leucémies, les lymphomes non-hodgkiniens et les cancers de l'oesophage (similaires à la forme héréditaire).

Les cancers du pancréas, du colon, du sein, ne sont pas surreprésentés, et le mélanome et les tumeurs cérébrales sont sous-représentés.

Discussion des auteurs

Les télomères courts sont associés à des maladies spécifiques, qui sont cohérentes avec une mortalité et morbidité spécifiques.

C'est une étude d'association et il n'est pas possible de savoir si la poule vient avant l'œuf: est-ce une cause ou une conséquence? une vie saine protège les télomères...

Les hépatopathies alcoolique et la cirrhose sont très représentés, comme si l'effet d'un verre d'alcool était aggravé en cas de télomères courts.

Les pathologies retrouvées chez les personnes avec un défaut génétique des télomères sont également retrouvées dans l'étude: fibrose, néoplasie hématopoïétique, cancer de l'oesophage.... La causalité est donc probable.

Les télomères longs sont associés à des tumeurs bénignes.

Les auteurs spéculent que la stabilité chromosomique empêche la progression vers la malignité, et/ou que la croissance bénigne est prolongée car la sénescence des cellules est réduite.

Conclusions de l'orateur

- Les odds ratios sont très limités, même avec des valeurs de P extrêmement petites.
- Pas d'application clinique prédictive actuellement, il manque des études translationnelles.
- Les associations ne prouvent pas la causalité! Bien que très probable.

