

IN EXTENSO

# L'EXUVIE DU HOMARD

*Comment le homard peut vivre 100 ans —  
et ce que cela inspire à EXUVI3*

Livre blanc — Compilation de sources scientifiques (Prix Nobel de Médecine 2009, Blackburn & Epel, Sinclair) et de notes EXUVI3.

*« Pour grandir, il doit muer. »*

## RÉSUMÉ EXÉCUTIF

### En une page

Les homards possèdent une longévité biologique exceptionnelle : sans pêche ni prédation, ils peuvent vivre plus de 100 ans, en croissance et reproduction continues. Cette quasi-immortalité repose sur deux mécanismes étroitement liés.

Le premier est cellulaire : leurs cellules expriment la **téломérase**, une enzyme qui répare et reconstruit les **téломères** — ces capuchons protecteurs

au bout de chaque chromosome — après chaque division. Le second est anatomique : pour grandir, le homard doit muer, abandonner son ancienne carapace devenue trop étroite. Cette carapace abandonnée est l'**EXUVIE** (du latin *exuviae* : les haillons). Le signal de la mue est la douleur ; sa réussite demande énergie et engagement.

La découverte du rôle des télomères et de la télomérase a valu à **Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak** le **Prix Nobel de Médecine 2009**. Elle est devenue le pilier de la recherche moderne sur la longévité humaine, et a aussi mis en lumière un paradoxe : près de 90 % des cancers humains réactivent la télomérase pour se rendre « immortels ». Le défi de la médecine est donc de réparer nos tissus sans ouvrir la boîte de Pandore du cancer.

EXUVI3 ne prétend pas intervenir au niveau cellulaire. Mais le principe directeur de notre clinique de kinésithérapie intégrative s'inspire ouvertement de ce processus : aider le patient à laisser derrière lui les « haillons » de sa douleur ou de sa blessure, et à muer — devenir une version plus forte et mieux ajustée de lui-même.

## SOMMAIRE

# Table des matières

- 1Le homard peut vivre 100 ans. Pourquoi ?
- 2Une vision scientifique : la sénescence négligeable
- 3Le processus cellulaire : télomères et télomérase
- 4Origine évolutive : la croissance indéterminée
- 5La découverte (Prix Nobel de Médecine 2009)
- 6Recherche fondamentale et défi clinique chez l'humain

7Conclusion

8Et EXUVIE dans tout cela

9Bibliographie simplifiée

## SECTION 1

# 1. Le homard peut vivre 100 ans. Pourquoi ?

Les homards ont le potentiel biologique de vivre 100 ans et plus s'ils échappent à la pêche et aux prédateurs. Deux raisons principales expliquent cette longévité remarquable.

### 1.1 Absence de vieillissement / sénescence

Les homards ne vieillissent pas comme les humains. Ils continuent de grandir et de se reproduire tout au long de leur vie. Nos cellules, à nous, ont une « date d'expiration » programmée par le raccourcissement des **téломères** — les structures situées aux extrémités de nos chromosomes — à chaque division cellulaire. Les cellules du homard n'ont pas cette date d'expiration : elles expriment une enzyme, la **téломérase**, qui répare et reconstruit les téломères après chaque division. Cela permet au homard de continuer à grandir, à muer et à se régénérer sans subir le déclin cellulaire lié à l'âge.

### 1.2 Croissance par EXUVIE

Quand un homard grandit, il doit se débarrasser de son ancienne carapace devenue trop rigide. La carapace vide qu'il laisse derrière lui est l'**EXUVIE** (du latin *exuviae* : les haillons). Le signal de muer est la douleur — celle d'un corps à l'étroit dans une cuticule devenue trop petite. Cette EXUVIE est ce qui permet, en théorie, au homard de vivre et de grandir « éternellement ».

Mais elle n'est ni automatique ni indolore : elle est volontaire, et exige beaucoup d'énergie de l'animal.

## NOTE TERMINOLOGIQUE

Par métonymie, nous appelons « EXUVIE » à la fois le processus de mue et l'ancienne carapace abandonnée — exactement comme « mue » désigne le processus et son résultat.

## SECTION 2

# 2. Une vision scientifique : la sénescence négligeable

Ce phénomène de vie et croissance « éternelles » du homard par EXUVIE est l'un des sujets les plus fascinants de la biologie de la longévité. Il porte un nom : la **sénescence négligeable**, c'est-à-dire l'absence d'augmentation mesurable du taux de mortalité ou de déclin reproducteur avec l'âge.

Ce mécanisme n'est pas totalement maîtrisé par la science. On en sait toutefois beaucoup — notamment grâce aux découvertes qui ont valu le **Prix Nobel de Médecine 2009** à Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak.

## SECTION 3

# 3. Le processus cellulaire : télomères et télomérase

Le processus est entièrement cellulaire et tourne autour de nos chromosomes.

### 3.1 Chez les humains (et la plupart des vertébrés)

À l'extrémité de chacun de nos chromosomes se trouve une structure appelée **télomère**. On peut y penser comme au petit capuchon en plastique au bout d'un lacet : il empêche le lacet — notre ADN — de s'effiloche.

Chaque fois qu'une de nos cellules se divise pour se régénérer, ces télomères raccourcissent un peu. Après un certain nombre de divisions (la « **limite de Hayflick** »), les télomères deviennent trop courts. La cellule ne peut plus se diviser en toute sécurité. Elle entre alors en « **sénescence** » : elle ne meurt pas, mais cesse de fonctionner correctement et envoie des signaux inflammatoires. *C'est, au niveau cellulaire, le vieillissement.*

### 3.2 Chez le homard (et quelques autres espèces)

Les homards possèdent une enzyme — une protéine — appelée **télomérase**. Son rôle est de **réparer et reconstruire activement les télomères** après chaque division cellulaire.

Contrairement aux humains, chez qui la télomérase n'est active que dans les cellules souches et les cellules reproductrices (et, malheureusement, dans les cellules cancéreuses — voir Section 6), les homards semblent avoir une activité télomérase dans la *plupart* de leurs tissus somatiques (corporels).

### 3.3 En résumé

Nos cellules ont une « date d'expiration » programmée par le raccourcissement des télomères. Les cellules du homard n'en ont pas, car la télomérase les répare constamment. Cela leur permet de continuer à grandir (muer) et à se régénérer sans subir le déclin cellulaire lié à l'âge.

## SECTION 4

## 4. Origine évolutive : la croissance indéterminée

Pourquoi les homards ont-ils ce mécanisme ? C'est une question d'évolution. Les homards ont ce qu'on appelle une « **croissance indéterminée** » : ils grandissent toute leur vie. Pour pouvoir grandir indéfiniment, un organisme *doit* pouvoir entretenir et régénérer ses tissus indéfiniment.

Le homard n'a jamais développé le mécanisme de « vieillissement programmé » — la désactivation progressive de la télomérase — que la plupart des vertébrés ont fini par installer. Il a conservé cette capacité de réparation cellulaire, parce qu'elle est nécessaire à sa croissance continue.

### SECTION 5

## 5. La découverte (Prix Nobel de Médecine 2009)

La découverte des télomères et de la télomérase a valu en 2009 à **Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak** le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine, « *pour la découverte de la manière dont les chromosomes sont protégés par les télomères et l'enzyme télomérase* ».

Cette section retrace l'histoire de cette découverte — moins pour ses détails techniques que pour ce qu'elle dit du temps long de la recherche fondamentale.

### 5.1 Des chromosomes « collants » — années 1930

L'intérêt pour les télomères naît au milieu des années 1930. Deux chercheurs, **Barbara McClintock** et **Hermann Muller**, observent indépendamment que les extrémités des chromosomes semblent jouer un rôle protecteur.

McClintock remarque que les chromosomes auxquels on a retiré leurs extrémités deviennent « collants » : ils fusionnent entre eux ou se dégradent. Muller forge le mot **télomère**, du grec *telos* (extrémité) et *meros* (partie).

À cette époque, la structure interne du chromosome est encore largement inconnue. Les chercheurs savent que les chromosomes portent le matériel génétique, et soupçonnent que les télomères les protègent — mais sans savoir comment.

## 5.2 Le problème de la fin de réplication — années 1970

Avec les avancées de la biologie moléculaire des années 1970, une nouvelle génération de scientifiques se penche sur la question. **James Watson** — co-découvreur de la structure de l'ADN — pointe une bizarrerie : la théorie établie de la copie de l'ADN avant division cellulaire est *incompatible* avec le simple fait que les molécules d'ADN ont des extrémités.

De nombreux organismes primitifs comme les bactéries possèdent un ADN circulaire, sans extrémités à copier. Mais les animaux et les humains ont un ADN linéaire. Les chercheurs n'arrivaient pas à expliquer comment ces brins pouvaient se copier sans perdre des morceaux à chaque réplication. Après suffisamment de répétitions, les gènes et les cellules auraient dû être détruits. Cette énigme — connue sous le nom de « **problème de la fin de réplication** » — sera résolue par les travaux de Blackburn, Greider et Szostak.

## 5.3 Une séquence d'ADN unique — Tetrahymena (Blackburn, dès 1975)

**Elizabeth Blackburn** fait sa thèse au laboratoire de Frederick Sanger à Cambridge, où une nouvelle technique de séquençage de l'ADN vient d'être

mise au point. Quand elle arrive à Yale en 1975 comme jeune post-doctorante, elle veut utiliser cette technique pour explorer la composition des gènes. Mais à l'époque, il est extrêmement difficile d'obtenir suffisamment de matériel génétique pour ce type d'analyse.

Son nouveau mentor, Joseph Gall, avait montré qu'un organisme unicellulaire — *Tetrahymena* — contient une multitude de courtes séquences d'ADN linéaire (des « minichromosomes »), permettant d'isoler de grandes quantités de ce type particulier de matériel génétique. Blackburn analyse les extrémités de ces minichromosomes — les télomères — et y trouve une courte séquence d'ADN, **CCCCAA**, répétée vingt à soixante-dix fois.

#### **5.4 La percée — deux espèces, un mécanisme commun (1980-1982)**

Blackburn présente ses résultats à une conférence en 1980. Parmi les auditeurs : **Jack Szostak**, chercheur à la Harvard Medical School, qui a un problème entre les mains. Il cherche à comprendre comment des chromosomes artificiels (minichromosomes) fonctionnent dans la levure, mais bute sur un obstacle : l'ADN qu'il insère dans les cellules de levure se dégrade rapidement.

Szostak comprend qu'ils travaillent sur des questions voisines. Bien que les organismes étudiés soient profondément différents, il propose une expérience qui transcende la barrière des espèces : les séquences télomériques de *Tetrahymena* pourraient-elles protéger les minichromosomes contre la dégradation dans la levure ? L'hypothèse est audacieuse, mais l'expérience est simple.

Blackburn — désormais à la tête de son propre laboratoire à Berkeley — purifie les séquences télomériques de *Tetrahymena*. Szostak les attache à des minichromosomes et les insère dans des cellules de levure. Les résultats, publiés en 1982, sont saisissants : **la séquence télomérique d'ADN protège effectivement les minichromosomes de la dégradation.**

Le caractère unique de la séquence télomérique lui confère ses propriétés protectrices. Et le fait que l'ADN télomérique d'un organisme — un cilié unicellulaire — puisse protéger l'ADN d'un organisme totalement différent — la levure — indique que le mécanisme est *fondamental*, commun à des espèces très éloignées les unes des autres.

## 5.5 La séquence se retrouve partout

Szostak affine l'expérience et identifie la séquence télomérique propre à la levure. Il découvre qu'elle est très similaire à celle de *Tetrahymena*. Les recherches ultérieures montreront qu'il en va de même pour la plupart des plantes et animaux — de l'amibe à l'humain.

On sait aujourd'hui que cette séquence répétée attire des protéines spécifiques qui forment un **capuchon protecteur** autour des fragiles extrémités de l'ADN. Sans ce capuchon, les extrémités tendent à se « coller » les unes aux autres — les chromosomes fusionnent.

## 5.6 Les extrémités changent de longueur

Quand Blackburn et Szostak analysent des chromosomes installés depuis quelque temps dans la levure, ils observent un phénomène inattendu : les télomères se sont *allongés*. Plusieurs études confirment ensuite que les télomères peuvent à la fois s'allonger ET se raccourcir.

Cela intrigue les deux chercheurs. Les enzymes qui *copient* l'ADN sont connues — les ADN polymérases. Mais ici, il ne s'agit pas de copier à partir d'un modèle, mais d'**ajouter** une extension à une séquence existante. Existerait-il une enzyme inconnue, capable de fabriquer cet ajout ?

## 5.7 La découverte de la télomérase — Noël 1984

**Carol Greider**, doctorante de 23 ans dans le laboratoire de Blackburn, relève le défi. Elle prépare un extrait de cellules de *Tetrahymena*, y mélange des courtes séquences d'ADN télomérique et des nucléotides marqués

radioactivement (les briques de l'ADN). Si l'extrait ne contient que les ADN polymérase connues, rien ne devrait se passer. Mais s'il contient l'enzyme recherchée, les télomères devraient s'allonger en incorporant les nucléotides marqués.

**Le 25 décembre 1984**, Greider voit la première preuve d'activité de cette nouvelle enzyme. Le gel de séquençage montre un motif en échelle parfaitement régulier. Des fragments d'ADN identiques au moment du mélange sont à présent de longueurs différentes : les nucléotides radioactifs ont été ajoutés — exactement dans l'ordre caractéristique des télomères de *Tetrahymena*. Une enzyme entièrement nouvelle vient d'être découverte. Peu après, elle reçoit son nom : **téломérase**.

## 5.8 Un ouvrier avec son plan intégré (protéine + ARN)

Comment la télomérase « sait-elle » dans quel ordre ajouter les nucléotides ? Après plusieurs années de travail, Blackburn et Greider présentent le modèle qui fait aujourd'hui consensus.

Comme d'autres enzymes, la télomérase possède un domaine protéique capable de synthétiser des séquences d'ADN. Mais elle est unique en ce qu'elle porte aussi un segment d'**ARN** (proche cousin de l'ADN), dont la séquence correspond précisément à l'un des segments d'ADN du télomère. La télomérase transporte donc, en elle-même, le **plan intégré du télomère** qu'elle est en train de construire.

En 1989, Greider et Blackburn démontrent que ce composant ARN contient effectivement la séquence du télomère. La preuve définitive viendra l'année suivante : en introduisant des mutations dans l'ARN de la télomérase, elles obtiennent les changements correspondants dans l'ADN des télomères produits.

## 5.9 Télomères qui rétrécissent, cellules qui vieillissent

Le rôle physiologique du télomère se précise alors. Le groupe de Szostak identifie chez la levure des mutations qui font progressivement raccourcir les télomères : la croissance cellulaire ralentit, puis les cellules cessent de se diviser. Blackburn et ses collègues introduisent des mutations dans l'ARN de la télomérase de *Tetrahymena* et observent les mêmes effets.

Dans les deux cas, ces modifications font *vieillir prématurément* les cellules — c'est la sénescence. À l'inverse, des télomères intacts protègent le chromosome des dommages et retardent le vieillissement cellulaire.

Ces mécanismes fondamentaux ont été découverts dans des organismes unicellulaires. Mais en 1988, une séquence similaire est identifiée dans les télomères humains — ouvrant la voie à l'étude du rôle des télomères dans le corps humain.

## 5.10 Une horloge du vieillissement ?

Dans les années 1970, le scientifique russe **Alexei Olovnikov** avait fait un rapprochement intéressant : et si le problème de la fin de réplication expliquait pourquoi les cellules humaines ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois ? Les cellules de peau d'un nouveau-né peuvent se diviser 80 à 90 fois en culture ; celles d'une personne de 70 ans seulement 20 à 30 fois. Olovnikov suggérait que la longueur des chromosomes diminue à chaque division, et que la division cellulaire s'arrête quand cette longueur passe sous un seuil critique.

Le groupe de Greider montre effectivement que les télomères humains se raccourcissent à chaque division cellulaire. L'enthousiasme de la communauté scientifique est immense. Certains spéculent que le raccourcissement des télomères pourrait être *la cause* du vieillissement — non seulement de la cellule, mais de l'organisme entier.

Cette idée reste séduisante, mais on sait aujourd'hui qu'elle ne donne qu'une vision incomplète. Même si la plupart des cellules ont en culture une capacité

limitée à se répliquer, dans nos corps elles peuvent probablement se diviser bien plus de fois qu'il n'est nécessaire au cours d'une vie humaine. Le vieillissement est influencé par une multitude de facteurs : la fonction télomérique en est *un parmi d'autres*. La recherche reste très active sur ce sujet.

## 5.11 Télomérase et cancer

La plupart des cellules normales se divisent rarement. Leurs chromosomes ne deviennent pas dangereusement courts et leur télomérase n'a pas besoin d'être très active. Les cellules cancéreuses, elles, ont une **capacité illimitée à se diviser**. Comment conservent-elles leurs télomères et échappent-elles à la sénescence ?

Réponse : il a été montré que **80 à 90 %** des cellules cancéreuses présentent une activité télomérase anormalement élevée. Cela les empêche de perdre leurs télomères malgré les nombreuses divisions. Les scientifiques pensent que le raccourcissement progressif des télomères dans les cellules normales est *justement* un mécanisme protecteur contre la division incontrôlée du cancer.

D'où un espoir thérapeutique : traiter le cancer en bloquant la télomérase — par des inhibiteurs ou par des vaccins amenant le système immunitaire à attaquer les cellules à forte activité télomérase. Plusieurs tels vaccins sont actuellement en essais cliniques.

Mais le défi est immense. Réduire l'activité télomérase ne suffit pas toujours : certaines cellules cancéreuses ont trouvé des moyens alternatifs de produire des télomères. Et il existe aussi un risque d'endommager des cellules saines à forte activité télomérase normale — en particulier les **cellules souches**.

L'importance des télomères dans les cellules souches du corps est illustrée par le fait que plusieurs maladies congénitales sont causées par une télomérase défectueuse : certaines formes sévères d'**anémie héréditaire** (où la

réplication insuffisante des cellules souches de la moelle osseuse conduit à un déficit en globules rouges), et certaines maladies héréditaires de la peau et des poumons.

## 5.12 Les lauréats

•**Elizabeth H. Blackburn** — citoyenneté australienne et américaine. Née en 1948 à Hobart (Tasmanie). Études à Melbourne, doctorat à Cambridge en 1975, post-doctorat à Yale, recherche à Berkeley dans les années 1980, puis professeure de biologie et physiologie à l'Université de Californie à San Francisco depuis 1990.

•**Carol W. Greider** — citoyenne américaine. Née en 1961 à San Diego. Formée à Santa Barbara puis Berkeley (doctorat en 1987 sous la direction de Blackburn). Après recherche à Cold Spring Harbor, professeure au département de biologie moléculaire et génétique de la Johns Hopkins School of Medicine depuis 1997.

•**Jack W. Szostak** — citoyen américain. Né en 1952 à Londres, élevé au Canada. Formé à McGill (Montréal) puis Cornell (doctorat en 1977). Travaille à la Harvard Medical School depuis 1979, où il est aujourd'hui professeur de génétique au Massachusetts General Hospital. Affilié au Howard Hughes Medical Institute.

## SECTION 6

# 6. Recherche fondamentale et défi clinique chez l'humain

C'est là que la science devient passionnante : ce processus est aujourd'hui au cœur de la recherche sur la longévité humaine.

## 6.1 Réactivation en laboratoire

Les scientifiques étudient la télomérase de manière intensive. En laboratoire, ils ont réussi à *réactiver* la télomérase dans des cellules humaines, les rendant ainsi « biologiquement immortelles ». Cette preuve de concept démontre que le mécanisme est compris.

## 6.2 Le défi clé : ne pas ouvrir la boîte de Pandore du cancer

Pourquoi la plupart de nos cellules désactivent-elles la télomérase ? On pense que c'est précisément un *mécanisme évolutif de défense contre le cancer*.

- Une cellule cancéreuse est, par définition, une cellule qui se divise de manière incontrôlée.
- Si cette cellule cancéreuse avait des télomères qui raccourcissent normalement, elle finirait par mourir d'elle-même après quelques divisions.
- Le problème est que **près de 90 % des cancers humains** réussissent à *réactiver* la télomérase. C'est ce qui leur donne leur « immortalité » et leur permet de former des tumeurs.

Le défi de la recherche humaine est donc immense : **comment réactiver la télomérase pour réparer nos tissus sains, sans donner cette même immortalité aux cellules précancéreuses ?**

## 6.3 Études cliniques

- **Pas pour la longévité.** À ce jour, *il n'existe pas d'études cliniques approuvées* visant à activer la télomérase chez des humains en bonne santé pour prolonger leur vie. Le risque de cancer est trop élevé et encore mal compris.
- **Pour les maladies.** Il existe en revanche des recherches pour des maladies spécifiques rares — les « **syndromes de télomères courts** » comme la dyskératose congénitale — où les patients ont une télomérase défectueuse et vieillissent prématurément.

## SECTION 7

# 7. Conclusion

Le homard nous montre un modèle biologique fascinant de **non-  
vieillesse cellulaire**. L'étude de ce mécanisme — la télomérase, et plus  
largement le télomère — est l'un des domaines de recherche les plus  
importants pour comprendre le vieillissement humain.

Cependant, il ne s'agit pas de « prendre l'enzyme du homard ». Il s'agit,  
beaucoup plus subtilement, de comprendre comment réguler la télomérase  
chez l'humain *sans ouvrir la boîte de Pandore du cancer*.

## SECTION 8

# 8. Et EXUVI3 dans tout cela

Bien plus modestement, le principe d'**EXUVI3** — notre concept de cliniques  
de kinésithérapie intégrative — n'est évidemment pas d'intervenir au niveau  
cellulaire. Mais nous nous inspirons ouvertement du processus de croissance  
et de régénérescence du homard.

Notre travail consiste à aider les patients à :

- laisser derrière eux **l'EXUVIE** : les « haillons » de leur douleur, de leur blessure ;
- et, par métonymie, à « **faire leur EXUVIE** » — à muer, à changer pour devenir plus forts. Par exemple en rééduquant un patient au bras cassé : la blessure n'est pas seulement à réparer, elle est l'occasion d'un nouveau geste, d'une nouvelle force, d'une nouvelle confiance.

C'est cette inspiration biologique qui donne à EXUVI3 son nom et sa direction.

## POUR ALLER PLUS LOIN

# 9. Bibliographie simplifiée

## 1. La référence accessible — le livre de la lauréate Nobel

*L'Effet Télomère : Une approche révolutionnaire pour vivre plus jeune, plus sain et plus longtemps*

Elizabeth Blackburn (lauréate Nobel 2009) et Elissa Epel.

Pourquoi le lire : écrit par la lauréate elle-même pour le grand public. Explique télomères, télomérase, et l'influence du stress, de l'alimentation, du sommeil sur leur raccourcissement.

## 2. La source officielle — Le Prix Nobel

*The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009*

Fondation Nobel — NobelPrize.org.

Communiqué de presse officiel : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2009/press-release/>

Version « information populaire » : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2009/popular-information/>

## 3. Le contexte plus large — la biologie du vieillissement

*Pourquoi nous vieillissons et pourquoi ce n'est pas une fatalité*

David A. Sinclair (généticien à Harvard).

Place le raccourcissement des télomères parmi les neuf « marqueurs du vieillissement », en contexte avec d'autres facteurs (épigénétique, sirtuines).

## 4. L'article fondateur — pour les spécialistes

*Identification of a novel telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts*

Carol W. Greider et Elizabeth H. Blackburn — *Cell*, 1985.

L'article séminal où l'existence de la télomérase est prouvée pour la première fois.

Document compilé pour EXUVI3.

Sources : Fondation Nobel (2009), Blackburn & Epel (2017), Sinclair (2019), notes internes EXUVI3.