



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale.

قسم : بيولوجيا الحيوان.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

Le vieillissement et ses altérations Génétiques et Biologiques

Présenté et soutenu par :

Le : 21 / 06 /2023

**BENLABED DOUNIA
GHRIS HOUSSNA
HADJI LOUBNA
MAKHLOUF CHAIMA**

Président du jury : Kherouatou Naouel-ep Chaoui (Pr- UFM Constantine1).

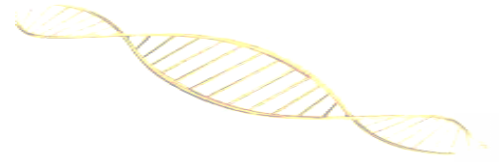
Rapporteur : Benlatrèche Moufida (MAA- UFM Constantine1).

Examineurs : Louar Ibtissem (Pr- UFM Constantine1).

**Année universitaire
2022-2023**



Remerciement



Tout d'abord; Nous remercions Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience pour l'accomplissement de ce travail.

*Un grand merci à **Melle Benlatrèche Moufida** pour ses conseils, sa supervision et sa patience. Travailler sous sa supervision a été une expérience digne de confiance.*

Nous remercions aussi madame Linda Ghegal pour son aide en ce que concerne les articles en physique.

En fin, Nous adressons nos sincères remerciements au professeur benemebarek karima qui nous ouvert les portes de laboratoire central de biochimie CHU Ibn Badis Constantine, pour nous permettre la réalisation de ce travail, sans oublier les techniciens notamment madame saïb zeineb

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci tout le monde.



Dédicace



*Avec tous nos sentiments de respect et notre expérience de reconnaissance, nous dédions
notre remise de diplôme et notre joie :*

*À ceux qui ont fait de Dieu le ciel sous leurs pieds, notre paradis, la source de notre
bonheur et de notre force, le fils de l'espérance qui éclairera notre chemin.*

*À ceux qui ont fait de nous des femmes, la source de l'amour et de la sécurité, le premier
et le dernier soutien, à nos parents.*

À tous les membres de nos familles.

À tous Nos collègues de promotion Master2 Génétique.

*À tous les amis avec qui nous avons partagé de nombreux bons moments au cours de ces
années de maîtrise.*



Sommaire

Titre	Page
Introduction	16
Partie Théorique	
Chapitre 1 : Le Vieillissement Normal	
1. Le vieillissement normal	27
2. Historique	30
3. Epidémiologie	32
4. Facteurs de risque	34
5. Les maladies liées au vieillissement	36
6. Mécanismes biologiques impliqués dans le vieillissement	40
7. Changements physiologiques	56
8. Vitamines et vieillissement	57
90. Hormones et vieillissement	60
Chapitre 2 : Le Vieillissement Précoce	
1. Vieillissement Précoce	68
1.1. Facteurs génétiques	68
1.2. Les syndromes du vieillissement précoce	68
1. Syndrome de Cockayne	69
2. Syndrome de Werner	72
3. Syndrome de Rothmund -Thomson	75

4. Syndrome de Hutchinson-Gilford progeria	75
2. Effet des vitamines sur le vieillissement précoce	80
3. Effet des hormones sur le vieillissement précoce	82
4. Approches thérapeutiques pour prévenir ou ralentir le vieillissement précoce	83
5. Limiter et prévenir le handicap du vieillissement précoce	84
Chapitre 3 : Vieillessement du system immunitaire	
1. Les changements physiologiques du système immunitaire lies au vieillissement normal	87
2. Les perturbations immunologiques accompagnant le vieillissement biologique précoce	88
Chapitre 4 : Approche Thérapeutique	
1. Élimination de cellules sénescentes	94
2. Thérapies cellulaire	94
3. Thérapies pharmacologiques	95
3. Thérapies géniques	95
5. Activité physique	96
Partie Pratique	
Patients et Méthodes	

1. Recrutement des sujets	99
2. Prélèvement	99
3. Questionnaire et enregistrements	101
4. Méthodes de dosages	101
5. Analyse statistique	103
Résultats et Discussion	
1. Aspect Clinique de nos patients	105
2. Âge et Sexe Ratio	108
3. Moyennes d'âge	109
4. Répartition en tranche d'âge	111
5. Vitamine b12	112
6. Testostérone	115
Conclusion	119
Bibliographie et Webographie	
1. Bibliographie	121
2. Webographie	141
Annexes	
1. Annexe 1	147
2. Annexe 2	148

Liste des Abréviations

ACE: Enzyme de conversion de l'angiotensine.

ADN: L'acide désoxyribonucléique.

ADNmt: ADNmethocondrial.

AFAR: American Federation for Aging Research.

APOE, *APOE4*: Apolipoprotéin E, Apolipoprotéin E4.

APOE: Apolipoprotein E.

APP: Amyloïde précurseur de la protéine.

AR: Récepteur aux androgènes.

ARN: Acide ribonucléique.

ARNm: Acide ribonucléique messenger.

ATP: Adénosineadénosine triphosphate (ATP est l'énergie de la cellule).

BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive.

BRCA1 et BRCA2 : BReast Cancer gene1/2.

C. elegans: Caenorhabditis elegans.

C: Une base cytosine.

-CH3: Un groupement chimique méthyle.

CHU: Centre hospitalier Universitaire.

COFS: Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique.

COVID-19: Corona Virus Disease 2019.

CpG: Une base cytosine suivit d'une base guanine et liées entre-elles par une liaison phosphate.

CRP: Protéine C réactive.

CSA: Cockayne Syndrome A.

CSB: Cockayne Syndrome B.

CYP17A1: " Cytochrome P450 17A1.

CYP19A1 (aromatase): Cytochrome P450 19A1.

DHEA: La déhydroépiandrostérone.

DHT: Dihydrotestosterone.

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid.

ERCC6/8: Excision Repair Cross-Complementation Group 6/8.

FOXO3A: Forkhead Box O3.

FSH: L'hormone folliculo-stimulante.

GènePI3-K: phosphoinositide-3-kinases.

GH: L'hormone de croissance.

GnRH: Hormones des gonadotrophines hypophysaires.

GPX-1: La glutathion peroxydase-1.

HCl: L'acide chlorhydrique.

Hcy: L'homocystéine.

HGPS: Syndrome de Hutchinson-Gilford progeria.

HPI: Heterochromatin protein 1.

HSD17B3: Hydroxysteroid 17-Beta Dehydrogenase 3.

HSD3B2: 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2.

HTA: Hypertension artérielle.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1.

IL-1: L'interleukine-1.

IL-6: L'interleukine-6.

Kg: Kilogramme.

LH: L'hormone lutéinisante.

LRRK2: Leucine-rich repeat kinase 2.

Mg/jour: Microgramme par jour.

ml: Millilitre.

MRKH: Le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

MTHFR: Méthylentetrahydrofolate reductase.

MTRR: Méthionine synthase réductase.

NAD: Le nicotinamide adénine dinucléotide.

Ng/L: Nanogramme par Litre.

NK: Natural Killer.

NLR: Les récepteurs de type NOD-like.

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate.

NuRD: Nucleosome Remodelling Deacetylas.

OMS: L'Organisation mondiale de la santé.

ONS: L'Office national des Statistiques.

ONU: L'Organisation des Nations Unies.

P53: Protéine avec un poids moléculaire :53 kiloDalton.

PARK2: Parkinson's Disease Protein 2.

PARP: Poly (ADP-ribose) polymérase.

Pmol/L: Picomoles par Liter.

PNUD: Programme des Nations unies pour le développement.

PSA: Antigène prostatique spécifique.

PSENI: Préséniline 1/PSEN2: Préséniline 2.

RC: Restriction calorique.

RecQ: Recombination protein Q.

RECQL4: RecQ helicase-like 4.

rpm: Tour par minute.

RTS: Syndrome de Rothmund-Thomson.

RTS1: Rothmund-Thomson syndrome type 1.

RTS2: Rothmund-Thomson syndrome type 2.

Sc: Syndrome de Cockayne.

SDHEA: Déhydroépiandrostérone sulfate.

SDR5A1 et SDR5A2: Stéroïde 5 α -Réductase ½.

SHBG: Sex hormone-binding globulin.

SIA: Syndrome d'insensibilité aux androgènes.

SIRT: Silent mating type Information Regulator Two homolog.

SLO: Syndrome de Smith-Lemli-Opitz.

SNCA: Alpha-synucléine.

SOD: Superoxyde dismutase.

SRD5A2: Steroid 5 alpha-reductase 2.

StAR ou CYP11A1: Steroidogenic Acute Regulatory Protein/ Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1.

SW: Syndrome de Werner.

TCII: La transcobalamine II.

TCN2: transcobalamine II.

TLR: les récepteurs Toll-like.

TSH : Thyroid-stimulating hormone.

UNFPA: United Nations Population Fund.

UV: Ultraviolet.

VGM: Volume globulaire moyen.

WRN: Werner Syndrome RecQ like Helicase.

XP-CS: Xeroderma pigmentosum complémentation group C.

(I/D): L'insertion/délétion.

17 β -HSD: 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase.

3 β -HSD: 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase

Liste des figures

N° Figures	Titre	Page
Figures 01	Caractéristiques du vieillissement.	30
Figures 02	Les mécanismes épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes	45
Figures 03	Histones et Nucléosomes	46
Figures 04	Le remodelage chromatinien	48
Figures 05	Les cellules souches	53
Figures 06	Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique chez les hommes. Reproduit de Pregworld, 2016	62
Figures 07	Tubes Héparinés	100
Figures 08	Centrifugation et Récupération du sérum	102
Figures 09	Appareil du dosage, l'Architect	103
Figures 10	Répartition des Patients Selon le sexe	109
Figures 11	Répartition en tranche d'âge des patients	112

Liste des tableaux ;

N°Tableau	Titre	Page
Tableau 01	Moyenne d'âge	109
Tableau 02	Répartition en Tranche d'âge	111
Tableau 03	Moyennes de Testostérone	116

Résumé

Le vieillissement est un processus continu et progressif d'altération naturelle qui commence tôt dans l'âge adulte. Au début de l'âge mûr, de nombreuses fonctions corporelles commencent à décliner progressivement. On ne devient pas vieux ou âgé à un âge donné.

L'objectif de cette étude a été de déterminer les taux plasmatiques de la vitamine B12 ainsi que celui de la testostérone, chez la personne âgée de 60 ans et plus dans notre population de l'Est-Algérien.

Nos résultats concordent avec les travaux réalisés dans le monde entier jusqu'à ce jour, qui confirment la diminution du taux plasmatiques de ces deux paramètres chez le sujet âgé.

Convaincu par le fait que l'étude du vieillissement est extrêmement complexe, et que le vieillissement est un processus difficile à cerner et à analyser ; il nous apparaît intéressant d'élargir l'échantillon, et de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

Mots Clés : Testostérone- Vitamine B12 -Vieillessement.

Summary

Aging is a continuous and gradual process of natural weathering that begins early in adulthood. During early middle age, many bodily functions begin to gradually decline. One does not become old or aged at a given age.

The objective of this study was to determine the plasma levels of vitamin B12 as well as that of testosterone, in people aged 60 and over in our population of eastern Algeria.

Our results are consistent with the work done worldwide to date, which confirms the decrease in plasma levels of these two parameters in the elderly.

Convinced that the study of aging is extremely complex, and that aging is a difficult process to pin down and analyze; it seems interesting to us to expand the sample, and to carry out more exhaustive studies, with the need to carry out multidisciplinary work.

Keywords: Testosterone- Vitamin B12 - Aging.

ملخص

الشيخوخة هي عملية مستمرة وتدرجية للتجوية الطبيعية تبدأ في وقت مبكر من مرحلة البلوغ. في بداية منتصف العمر، تبدأ العديد من وظائف الجسم في التدهور تدريجيًا. لا يشيخ المرء أو يشيخ في سن معينة.

كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مستويات البلازما لفيتامين ب 12 وكذلك هرمون التستوستيرون لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 60 عامًا أو أكثر في سكان شرق الجزائر.

تتوافق نتائجنا مع العمل الذي تم إنجازه في جميع أنحاء العالم حتى الآن، مما يؤكد انخفاض مستويات البلازما لهاتين المعلمتين لدى كبار السن.

مقتنعين بأن دراسة الشيخوخة معقدة للغاية، وأن الشيخوخة عملية صعبة لتحديد وتحليل؛ يبدو من المثير للاهتمام بالنسبة لنا توسيع العينة، وإجراء دراسات أكثر شمولاً، مع الحاجة إلى القيام بعمل متعدد التخصصات.

الكلمات المفتاحية: التستوستيرون - فيتامين ب 12 - الشيخوخة.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Dans *l'essai sur le normal et le pathologique* de 1943, qui forme sa thèse de médecine, Georges Canguilhem écrit, à propos de sa définition de la santé comme capacité à s'adapter et à se rétablir rapidement : « *On voudra peut-être objecter que nous avons tendance à confondre la santé et la jeunesse. Nous n'oublions cependant pas que la vieillesse est un état normal de la vie. Mais à âge égal, un vieillard sera sain qui manifestera une capacité d'adaptation ou de réparation des dégâts organiques que tel autre ne manifestera pas, par exemple une bonne et solide soudure d'un col de fémur fracturé* » (1).

Et à la fin de son chapitre intitulé "*maladie, guérison, santé*", apparaît de manière implicite, l'esquisse d'une notion radicalement nouvelle du pathologique, le concept de fragilité. Ce qui s'oppose ici au vieillard vigoureux n'est pas précisément le vieillard malade, mais le vieillard fragile, la personne âgée qui ne pourra pas se permettre le luxe de faire une maladie et de s'en remettre. La notion fait apparaître que l'antonyme exact du sain n'est pas la maladie, mais cette altération de la vieillesse qui n'a pas encore de nom et qui émergera près de quatre décennies plus tard, avec le concept médical de fragilité.

Le concept de fragilité en médecine gériatrique est apparu depuis une trentaine d'années, dans le contexte d'une évolution démographique (vieillissement des populations) et épidémiologique (prévalence croissante des maladies chroniques) où la prise en charge et les soins aux personnes âgées les plus dépendantes ou les plus malades revêt une importance particulière. Il forme aujourd'hui une notion centrale de la gériatrie, associé aux nouvelles méthodes de diagnostic et d'évaluation des personnes, ainsi qu'aux stratégies thérapeutiques de cette discipline médicale nouvelle. Il inspire la mise en place de dispositifs institutionnels pour une politique gérontologique cohérente.

Depuis les années 1980, l'apparition du terme fragilité, *frailty*, fait suite au terme *frail elderly*, personne âgée fragile, dans la mise en place de programmes d'assistance à la vie quotidienne pour certains groupes de personnes âgées marquées par l'accumulation des incapacités physiques ou mentales, mot choc pour attirer l'attention sur un groupe ayant des besoins spécifiques (2).

La confrontation au texte de Canguilhem a convaincu les chercheurs de son actualité parce que nous y trouvons l'anticipation théorisée de ce qu'est ce nouveau concept permet de dessiner une dualité nouvelle autour de la distinction du vieillard robuste et de la personne

âgée fragile. Cette dualité de la vigueur et de la fragilité apparaît bien plus radicale que l'opposition classique santé–maladie. La fragilité apparaît ainsi comme un concept structurant une nouvelle approche du vieillissement pathologique et comme un nouveau paradigme scientifique, clinique et institutionnel. Ce nouveau concept de la fragilité est irréductible à celui de maladie et cela a incité les chercheurs à énoncer qu'il existe dorénavant une distinction légitime, d'ordre épistémologique, entre le concept de pathologique et le concept de maladie (3).

De toutes les sciences biologiques, la gérontologie est unique en raison de ses racines historiques qui s'étendent jusqu'aux premiers écrits sur la condition humaine. Il y a plus de 3500 ans, un poème épique décrivait les efforts du roi sumérien Gilgamesh pour atteindre l'immortalité. Dès cette époque à nos jours, les humains ont réfléchi à cette idée dans toutes les formes d'expression écrite, verbale et physique. Les efforts les plus connus pour atteindre l'immortalité ont peut-être été ceux des alchimistes médiévaux qui ont peiné à produire une substance mythique appelée la "pierre des philosophes " qui aurait permis la transmutation des métaux communs en or. Elle était aussi appelé "l'élixir de la vie " avec la capacité de rajeunir, de ralentir le vieillissement et d'atteindre l'immortalité (4). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la vieillesse est définie par un âge supérieur à 65 ans, ce qui semble donc être totalement inapproprié à notre problématique. Le vieillissement est un processus continu et progressif d'altération naturelle qui commence tôt dans l'âge adulte. Au début de l'âge mûr, de nombreuses fonctions corporelles commencent à décliner progressivement. Tout état pathologique est susceptible d'accélérer ce processus physiologique, précipitant ainsi l'apparition du décès. On ne devient pas vieux ou âgé à un âge donné. Classiquement, l'âge de 65 ans est considéré comme le début de la vieillesse. Mais la raison est historique plutôt que biologique. Il y a de nombreuses années, l'âge de 65 ans a été choisi comme l'âge de la retraite en Allemagne, la première nation à établir un programme de retraite. En 1965, aux États-Unis, l'âge de 65 ans a été défini comme l'âge d'éligibilité à l'assurance Medicare. Cet âge est proche de l'âge réel de la retraite pour la plupart des personnes dans les sociétés économiquement avancées.

Pour savoir quand les personnes deviennent vieilles, on peut répondre de différentes manières (3) :

- L'**âge chronologique** se base uniquement sur le passage du temps. C'est l'âge des personnes en années. L'âge chronologique a une signification limitée en matière de santé. Néanmoins, la probabilité de développer un problème de santé augmente avec l'âge, et ce sont les problèmes de santé, plutôt que le vieillissement normal, qui constituent la principale cause de perte fonctionnelle lorsque l'on est âgé. Comme l'âge chronologique permet de prédire de nombreux problèmes de santé, il est d'une certaine utilité juridique et financière.
- L'**âge biologique** se rapporte aux changements corporels qui surviennent habituellement lors du vieillissement. Comme ces changements touchent certaines personnes plus tôt que d'autres, certaines personnes sont âgées sur le plan biologique à 65 ans et d'autres 10 ans plus tard, voire plus. Cependant, les différences les plus remarquables en âge apparent, parmi les personnes d'âge chronologique semblable, sont provoquées par le mode de vie, les habitudes et des effets subtils des maladies plutôt que par des différences de vieillissement réel.
- L'**âge psychologique** est basé sur les réactions et les sensations des personnes. Par exemple, des personnes de 80 ans qui travaillent, font des projets, anticipent des événements futurs, et participent à de nombreuses activités sont considérées comme psychologiquement plus jeunes.

Le vieillissement de la population est l'un des plus grands succès de la médecine de ces dernières décennies. Il imposera cependant des sujétions économiques et sociales considérables. L'augmentation de la longévité entraîne un vieillissement rapide de la population non seulement dans les pays développés, mais également dans les pays en développement. Dès maintenant, plus de 70 % des personnes âgées vivent dans les pays en développement et la proportion de personnes de plus de 60 ans dans ces pays devrait doubler dans les 20 prochaines années (à titre d'exemple, la population de plus de 60 ans passera respectivement en Chine de 134 millions et en Inde de 81 millions en 2002 à 287 millions et 168 millions). En France, la population de personnes de plus de 60 ans passera « seulement » de 20,5 à 29 % pour la même période (5).

En Algérie, les personnes âgées de 60 ans et plus représentent 8,71% de la population totale en 2015. Et ils représentaient 11 millions en 2019, prévoyant un nombre global de la population de l'ordre de 57,6 millions en 2040, rapporte l'Office national des Statistiques (ONS). Ce vieillissement rapide de la population est donc un véritable défi de santé publique ;

il suppose à la fois une capacité d'appréciation des risques encourus et des pathologies subséquentes ainsi que la mise en place de politique de santé adaptée, visant, selon l'OMS, à « optimiser les possibilités de bonne santé, de participation et de sécurité afin d'accroître la qualité de vie pendant la vieillesse" (6).

Le laboratoire de biologie clinique apporte une contribution à la définition des risques et des pathologies rencontrées chez les personnes âgées, il peut également contribuer à la surveillance et au monitoring du maintien de celles-ci en « bonne santé ». Cela présuppose que des marqueurs biologiques soient « utilisables » au cours de l'exploration du vieillissement et qu'un « système de référence » et des bases de données soient adaptés à cette population bien spécifique. C'est à ce prix que l'utilité clinique de ces marqueurs sera pleine et entière.

Le vieillissement peut être également apprécié par la mesure de la capacité fonctionnelle : capacité ventilatoire, force musculaire, débit cardiaque, fonctions cognitives, aptitude physique, absence d'affections chroniques invalidantes, etc. Concrètement, la capacité fonctionnelle se traduit pour la personne âgée par la possibilité de conserver son bien-être physique, mental et social selon la définition adoptée par l'OMS. Cela suppose d'accorder autant d'importance à la santé mentale et aux liens sociaux qu'à l'état de santé physique (7). En pratique cela suppose d'être en capacité de :

- Conserver son autonomie considérée comme l'aptitude à maîtriser et prendre des décisions personnelles relatives à la vie quotidienne ;
- Conserver son indépendance, soit être capable de s'acquitter des tâches quotidiennes, en vivant sans aide extérieure ou du moins que celle-ci soit minimale ;
- Bénéficier d'une qualité de vie en rapport aux attentes, aux besoins, aux objectifs, aux standards de la société. La qualité de vie dépasse la santé physique ; elle inclut le niveau d'indépendance, le rapport au tissu social et l'état psychologique ;
- Disposer d'une espérance de vie en bonne santé, ce qui peut être interprété comme espérance de vie sans incapacité.

L'étude du vieillissement est extrêmement complexe ; de nombreux indicateurs ont été proposés pour tenter de mesurer tous ces concepts dont certains sont validés. La biologie ne concerne qu'un des aspects du vieillissement : aussi pour tenter d'apprécier son évolution, il est tentant de rechercher des "biomarqueurs du vieillissement ". Le marqueur idéal serait un paramètre biologique qui, soit seul, soit en association avec d'autres, en l'absence de maladie,

peut mieux prédire la capacité fonctionnelle à un âge avancé que le ferait l'âge chronologique. Il devrait par ailleurs prédire la « cinétique » du vieillissement, refléter le processus de base qui sous-tend le vieillissement et pas les effets de la maladie, être le moins invasif possible pour être administré de façon répétée sans préjudice pour la personne (ex., prise de sang, imagerie), enfin il doit être validé avant d'être appliqué à l'homme (8).

Il faut reconnaître qu'à ce jour aucun biomarqueur n'est clairement identifié. L'appréciation du vieillissement, hormis les mécanismes qu'ils soient cellulaires, tissulaires ou génétiques reste du domaine de la recherche et demeure limitée à l'étude de l'évolution des marqueurs biologiques en fonction de l'âge (en l'absence de maladie avérée). C'est la voie suivie depuis les années 1980 et 1990. De nombreux travaux basés sur les valeurs de référence lui ont été consacrés depuis cette époque. Les différents travaux sur les biomarqueurs montrent des évolutions parfois importantes en fonction de l'âge à l'augmentation comme à la baisse, accompagnés presque toujours d'une plus grande dispersion que chez les personnes jeunes (ce qui traduit l'hétérogénéité du vieillissement entre les individus d'une même population). Se pose alors la question de la différenciation entre une simple variation physiologique due à l'âge de celle due à un processus de vieillissement pathologique. C'est pourquoi de nombreuses réserves se sont exprimées face à l'utilisation sans précautions particulières des limites de référence comme guide à l'interprétation des examens de laboratoire chez les personnes âgées (9). La principale difficulté reconnue vient de la difficulté à définir un « état de bonne santé » de la personne âgée, puis de sélectionner les personnes sur ces critères : ainsi, les traitements médicamenteux peuvent-ils être pris en considération, les maladies chroniques bénignes peuvent-elles être acceptées, l'existence de maladies infracliniques est-elle susceptible d'interférer ? En pratique les critères sont très variables suivant les auteurs (10). Le choix de la population n'est pas anodin : soit des personnes vivant à leur domicile et parfaitement autonomes, soit des personnes institutionnalisées. Un consensus se dessine sur les critères d'exclusion recueillis sur la base de questionnaires et/ou d'un examen médical. Il convient d'exclure toute personne atteinte de maladie chronique sévère, notamment des pathologies fréquentes chez les femmes âgées (maladies coronariennes, infarctus du myocarde, hypertension, diabète, cancer, bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], affections ostéo-articulaires, maladies hépatiques et rénales, troubles cognitifs [démence et dépression]), les personnes prenant des médicaments à long terme. Bien entendu les critères habituels : tabac, alcool... sont également à retenir).

Cette définition de la « bonne santé » chez la personne âgée est donc extrêmement restrictive. Malgré cela elle ne permet pas d'éviter l'influence de variabilité infraclinique. Le concept de

« vieillir en bonne santé » n'étant pas encore à ce jour clairement établi, il reste bien des critères biologiques, physiologiques et psychologiques à préciser. De ce fait le concept de valeurs de référence, et l'usage des limites de référence pour, d'une part, apprécier l'effet de l'âge et, d'autre part, interpréter un examen de laboratoire chez les personnes âgées mérite d'être discuté. D'autres approches sont peut-être nécessaires à prendre en considération pour résoudre les problèmes. Cette grande variabilité biologique rend donc délicate leur interprétation surtout pour l'évaluation d'un risque fracturaire et de la surveillance des traitements (11).

Les fonctions endocriniennes conditionnent durablement la qualité de vie de la personne âgée. L'effet du vieillissement sur les concentrations sériques des hormones est très variable d'une hormone à l'autre. Chez la personne âgée les concentrations et les sécrétions de bien des hormones, notamment les hormones sexuelles et gonadotropes sont plus basses que celles de l'adulte jeune. Quelques exemples permettent de mesurer la diversité des situations observées sur le plan de la variabilité observée en fonction de l'âge et de l'effet éventuel des suppléments.

La testostérone totale diminue légèrement et significativement d'environ 0,30 % / an alors que la testostérone biodisponible décroît beaucoup plus rapidement d'environ 1,0 % par année. De plus, les variations nyctémérales observées chez le sujet jeune ne sont plus observées chez le sujet âgé. Chez la femme, les gonadotrophines FSH et LH augmentent légèrement après la ménopause, puis restent en plateau. À partir de 80 ans on observe une diminution nette. En revanche, après l'arrêt des dernières règles, on constate une chute brutale des estrogènes plasmatiques, notamment de l'estrogène E₂ le plus actif. Cela est dû à un arrêt de la synthèse ovarienne, bien que la production périphérique des estrogènes diminue, mais à taux faible. Cette carence en estrogène a un impact considérable sur différents métabolismes (par exemple, freination du processus de remodelage osseux, avec une perte osseuse de 1 à 2 % par an ; impact sur le système cardiovasculaire et au niveau cérébral, les estrogènes présentant des effets protecteurs) (12).

La déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA) diminuent significativement au cours du vieillissement. La variabilité interindividuelle est conséquente et semble être influencée par les modes de vie : ainsi l'activité physique régulière augmente le DHEA et le SDHEA. Les habitudes alimentaires et surtout la morbidité pourraient également influencer largement (12). En revanche, l'évolution de la TSH avec l'âge fait l'objet de controverses.

Certaines études américaines (14) font état d'une augmentation alors que plusieurs études européennes (15) font état d'une diminution.

Face aux modifications observées par ailleurs, le concept d'une hormonothérapie substitutive chez la personne âgée demeure controversé. Les arguments en faveur d'un traitement substitutif aux estrogènes chez la femme ménopausée sont nombreux, notamment en termes de qualité de vie. Les controverses récentes mettent en évidence des effets indésirables conduisant à poursuivre des études en ce sens. La supplémentation en DHEA et/ou en testostérone des sujets âgés normaux hommes et femmes donne des résultats mitigés en termes de qualité de vie et de performances physiques. Il a été cependant constaté une amélioration de la masse maigre, de la densité minérale osseuse et de l'insulinémie à jeun. Il en est de même pour une supplémentation en hormone de croissance (16). Il s'avère que des études complémentaires sont nécessaires pour conclure définitivement sur les bénéfices d'une hormonothérapie substitutive.

Le cas de l'antigène prostatique spécifique ou PSA est maintenant bien connu : plus qu'une augmentation continue avec l'âge, on observe surtout une très large augmentation de la dispersion au fur et à mesure du vieillissement. En revanche, la variabilité interindividuelle (de personne à personne) augmente avec l'âge (9).

Pour les vitamines, Plusieurs études montrent une diminution des capacités d'absorption intestinale de la vitamine B12 avec l'âge. Et que la carence en vitamine B12 reste une anomalie biologique fréquente chez le sujet âgé. Elle relève de divers mécanismes, tel que l'augmentation de la gastrite, la malabsorption de B12 à cause du fort taux d'atrophie gastrique (15) (17).

Ces exemples montrent la difficulté d'apprécier l'évolution d'un examen de laboratoire en fonction de l'âge. Le vieillissement est un des témoins des inégalités de santé : il dépend de nombreux facteurs : physiologiques, ainsi que de l'environnement social, du mode de vie et de ses modifications (handicap, cessation d'activité professionnelle, veuvage) et du niveau de revenu. L'ensemble de ces facteurs, pris individuellement et surtout associés, influe sur la « cinétique » du vieillissement (être en bas de la hiérarchie sociale entraîne un vieillissement plus rapide). À titre d'exemple, il a été démontré qu'il existe un gradient social pour de nombreuses pathologies, notamment pour les maladies cardiovasculaires. L'activité professionnelle influe sur la prévalence des maladies cardiovasculaires (attaque cardiaque ou angine de poitrine) aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Enfin, 15,7 % des

hommes et 10,2 % des femmes occupant des fonctions managériales présentent une symptomatologie cardiovasculaire, alors que la prévalence est de 20,7 % chez les hommes et 16,6 % chez les femmes ayant une activité manuelle. Le gradient est constaté pour les deux sexes et pour des classes d'âges de 50 à 75 ans (18).

Le débat séculaire sur le vieillissement ne cesse d'être sujet à des controverses dès 1903, après la déclaration d'Elie Metchnikov, fondateur de la bio-gérontologie, « La vieillesse n'est pas une maladie et ne peut pas être... » (19).

En 2020 du Dr Hayflick a publié un article dans *Biogerontology* s'articule autour l'idée que la plupart des recherches sur le vieillissement sont à tort axées sur les processus biologiques, alors que les réponses réelles résident dans la physique et d'après leur travaux le docteur Hayflick stipule que le vieillissement est un processus catabolique, un processus de destruction, de perte ou de dysfonctionnement, et c'est ce qui est irréversible. Le docteur Hayflick est convaincu que les réponses réelles au vieillissement résident, non pas dans l'étude des processus biologiques, mais plutôt dans l'étude de la physique, en particulier la deuxième loi de la thermodynamique, qui décrit comment l'énergie tend à se propager ou se dissiper à moins qu'elle ne soit "contrariée". Selon le docteur Hayflick « La raison pour laquelle la vie existe est la contrainte des liaisons chimiques qui maintiennent les molécules ensemble », explique-t-il. « Mais ces liens sont des liens énergétiques et, avec le temps, l'énergie qu'ils contiennent va s'échapper, et c'est ce que la deuxième loi décrit. Nous finirons par mourir parce que l'énergie contenue dans certaines biomolécules de notre corps va se dissiper, y compris dans les processus de réparation qui ont déjà fonctionné, mais qui ne le font plus, parce qu'ils subissent les mêmes conséquences de la seconde loi que leurs biomolécules de substrat ».

En revanche le docteur Alan Greenberg affirme : "En tant que médecin à la retraite, je peux honnêtement affirmer que votre meilleure chance d'atteindre la vieillesse avancée et saine, c'est d'éviter les médecins et les hôpitaux et d'appliquer une hygiène de vie : nutrition saine, plantes médicinales et les autres formes de médication naturelle. Presque tous les médicaments sont toxiques et sont conçus pour traiter seulement les symptômes et jamais pour vous soigner."

Pour toute cette "succulente" problématique lorsqu'on nous avons commencé notre étude, nous avons tracé comme objectifs, d'essayer de cerner et réalisé une approche pour comprendre le phénomène en lui-même dans ses formes sous-jacentes (même si

théoriquement) ; et vérifier si vieillissement est obligatoirement fragilité. Pour ces raisons, au début de notre travail, on a opté pour doser différents paramètres tel que : La déhydroépiandrostérone (DHEA), la dopamine qui a un lien inéluctable avec le vieillissement d'après les différents travaux de recherches réalisés jusqu'à récemment. Et essayer de trancher le vieillissement authentiquement consiste en quoi au juste : s'agit-il d'un vieillissement chronologique, psychologique, biologique, ou physiologique...etc. ou la résultante de ces différents aspects ?

Et vu la durée réduite qui est accordé pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et matériels au niveau du laboratoire, on a gardé ces deux paramètres : Vitamine B12 et la Testostérone.

Nos résultats concordent avec les travaux réalisés jusqu'à ce jour. Cependant, il nous apparait, très nécessaire d'élargir l'échantillon et de réaliser plus d'études exhaustives.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1 :
VIEILLISSEMENT NORMAL

1. LE VIEILLISSEMENT

Le vieillissement peut se définir comme étant l'ensemble des phénomènes qui marquent l'évolution d'un organisme vivant vers la mort (web 1). Ceux-ci entraînent la perte progressive de l'intégrité physiologique, ce qui, à terme, finit par altérer les fonctions biologiques (20).

Chez l'homme comme chez la plupart des êtres vivants, le vieillissement est un processus complexe et progressif qui implique de nombreux facteurs biologiques. Ce processus naturel peut être amplifié par des événements extérieurs (pollution, alimentation, tabac...) tout au long de la vie.

Au cours du temps, le vieillissement s'exprime par l'apparition de maladies caractéristiques telles que le cancer, le diabète de type 2, les troubles cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives (21). Aujourd'hui, il est admis que les phénomènes biologiques responsables du vieillissement regroupent au moins neuf processus moléculaires et cellulaires (voir chapitre Causes biologiques du vieillissement). Ces causes du vieillissement font l'objet de nombreuses publications scientifiques (22), et le nombre de projets de recherche sur ces mécanismes ne cesse d'augmenter. Les scientifiques se sont particulièrement intéressés au vieillissement lors de ces 30 dernières années. En effet, grâce aux nouvelles avancées technologiques, il a été permis d'étudier les mécanismes du vieillissement plus en détail. Plusieurs études émettent différents postulats quant à l'origine du vieillissement, qui serait contrôlé par des facteurs génétiques et épigénétiques, ainsi que des processus biologiques inhérents aux hommes. Il a alors été possible d'appréhender les causes du vieillissement en comprenant comment il agit sur les êtres vivants et les différents facteurs déterminant l'espérance de vie. Cela pourrait permettre de ralentir ce processus naturel et allonger notre espérance de vie. Le vieillissement est un processus naturel et continu d'altération qui commence tôt dans l'âge adulte (23). Les fonctions corporelles commencent à décliner progressivement, ce qui peut entraîner des changements physiques et mentaux (23). Du point de vue biologique, le vieillissement est le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires (web 2). Les facteurs environnementaux et sociaux peuvent également avoir une incidence sur la santé et le vieillissement (web 2).

Dans le monde entier, et avec l'amélioration du mode de vie et les avancées technologiques, une nette augmentation de la proportion de personnes âgées est notée (web 2). Les objectifs du vieillissement en bonne santé sont de maintenir un état de santé physique et mental, d'éviter les troubles et de rester actif et autonome (23, web 2).

Les politiques et les niveaux culturels au sein des sociétés influencent la façon dont la société perçoit le vieillissement et les personnes (web 3). Le niveau économique de n'importe quel pays, a aussi des répercussions sur la manière dont les personnes âgées sont traitées et soutenues (24).

Vivre à un âge très avancé est héréditaire et transmis par des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, selon différentes études (25). Le vieillissement est inévitable et universel, et se manifeste au niveau du visage et le reste du corps ensuite, tels que les rides, les cheveux blancs et les taches brunes sur les mains (web 5).

Cependant, le vieillissement doit être distingué de "pathologie". Les changements dus au vieillissement ne sont pas des maladies et ne peuvent pas être. Ce sont des déperditions naturelles de fonctions (ex : rides, alopecie, presbytie, amnésie...etc.). Certains n'augmentent pas notre vulnérabilité à mourir. D'autres déclin "normaux" des organes accroissent la vulnérabilité aux changements pathologiques (ex. : déclin du système immunitaire) (26).

Le vieillissement normal est différent du vieillissement pathologique, qui est causé par des maladies ou des affections médicales (23). Les changements physiologiques et cérébraux associés au vieillissement normal ne sont pas considérés comme des maladies, mais ils peuvent augmenter le risque de développer des maladies liées à l'âge, telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer et les maladies cardiovasculaires (web 5), ces changements, quoique non souhaités, sont considérés comme normales et sont parfois appelés « vieillissements pur » (23). Ces changements surviennent chez toutes les personnes qui vivent assez longtemps, et cette universalité fait partie de la définition du vieillissement pur. Il faut s'y attendre et ces changements sont généralement considérés comme normaux (23).

On peut considérer le vieillissement comme un processus (27) :

- **Universel** : commun à tous les organismes vivants
- **Progressif** : toujours en marche, quoique parfois très lent
- **Nuisible** : de nature à réduire la compétence fonctionnelle
- **Irréversible** : rarement susceptible d'être corrigé

Alors que la maladie peut être plutôt définie comme un processus sélectif, discontinu, parfois nuisible à la santé, souvent susceptible d'être traité. Cette approche tient compte du fait que les progrès de la recherche biomédicale, ne représentent qu'un des nombreux facteurs qui expliquent l'amélioration de l'espérance de vie (27).

Dans le Dictionnaire des Sciences (28), la définition du vieillissement très complète résume les différents aspects (faits et origines), le vieillissement se caractérise par une usure des composants de l'organisme qu'il ne peut progressivement plus compenser. Des erreurs s'accumulent à la suite de mutations du matériel génétique qui empêchent le bon fonctionnement de la cellule. L'assemblage de macromolécules (acides nucléiques, protéines et lipides), leur localisation et leur transport à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule se fait de manière erronée. Les composants cellulaires se trouvent oxydés par des espèces moléculaires très réactives comme les radicaux libres. Les mitochondries, dans lesquelles a lieu une partie importante de la production d'énergie des cellules eucaryotes, se dégradent et les cellules s'affaiblissent. Avec le temps, les mécanismes qui permettent de corriger les erreurs ou qui assurent la défense contre les agressions du milieu sont débordés. Les cellules possèdent une capacité de prolifération qui correspond à la longévité de chaque espèce. Le nombre de divisions cellulaires possibles diminue depuis le développement de l'embryon jusqu'à la vie adulte. Cette diminution s'accompagne du raccourcissement des extrémités des chromosomes (les télomères).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le groupe d'âge des 60 ans et plus est en nette augmentation. Ceci est dû à une diminution du taux de natalité et à l'augmentation de l'espérance de vie. Les estimations précédentes ont indiqué que dès maintenant, plus de 70 % des personnes âgées vivent dans les pays en développement et la proportion de personnes de plus de 60 ans dans ces pays devrait doubler dans les 20 prochaines années (5). Bien que l'augmentation du nombre de personnes âgées dans une population représente une amélioration de la politique de santé publique, il n'en demeure pas moins que les maladies associées au vieillissement contribuent à la détérioration de leur qualité de vie.

Différents travaux affirment que le vieillissement est un processus multifactoriel, qui entraîne une perte de fonction systémique progressive. En étudiant les facteurs affectant le vieillissement humain, l'équipe du Dr Kroemer a identifié 9 caractéristiques considérées comme des dénominateurs communs au vieillissement humain (voir Fig.1) (29). Les scientifiques s'interrogent maintenant sur l'interconnexion de chacune de ces caractéristiques.

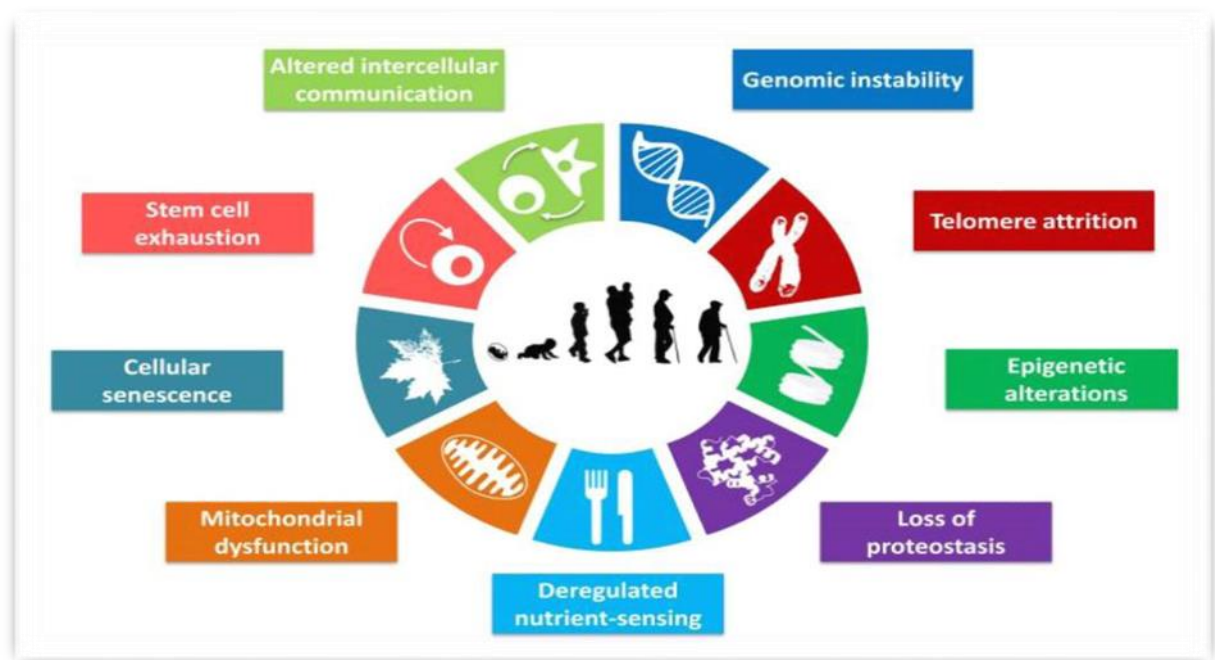


Figure N°01 : Caractéristiques du vieillissement. Le schéma représente les 9 caractéristiques du vieillissement énumérées dans la revue de la littérature du Dr Kroemer. Ces caractéristiques sont : l'instabilité génomique, le raccourcissement des télomères, l'altération épigénétique, la perte de l'homéostasie des protéines, la dérégulation des senseurs nutritifs, les dysfonctions mitochondriales, la sénescence cellulaire, l'épuisement des cellules souches et l'altération de la communication intercellulaire (29).

2. HISTORIQUE

L'étude du vieillissement naturel lié à l'hérédité et à la génétique a une histoire longue et complexe, couvrant des siècles de recherches et de découvertes scientifiques. Dans cette réponse, nous fournirons une explication détaillée de l'histoire du vieillissement naturel lié à l'hérédité et à la génétique, ainsi que le début de ses recherches, y compris la découverte des gènes et leurs noms, ainsi que leurs dates (30).

Le vieillissement est un phénomène qui intrigue les humains depuis des millénaires, remontant à l'époque d'Aristote et de Platon. Platon, un philosophe grec de 400 av. J.-C., a caractérisé le vieillissement et la maladie comme deux phénomènes différents. À ses yeux, nous vieillissons tous. En vivant une vie saine, on peut créer une harmonie entre le mouvement de l'âme et du corps. Aristote, un étudiant de Platon, pensait que le vieillissement conduisait à la détérioration de l'intellect mental. Il n'a pas fait de distinction entre le vieillissement et la maladie, comme le faisait Platon ; au lieu de cela, Aristote a proposé que le vieillissement soit une maladie naturelle qui s'accompagne d'une perte naturelle de l'intellect. Alors que le vieillissement a piqué l'intérêt des premiers philosophes, pendant des années, la communauté scientifique n'a pas semblé se soucier du vieillissement. Il était

considéré comme faisant partie du processus évolutif, et le vieillissement, d'un point de vue évolutif, n'était rien de plus que la sélection naturelle (31).

Au début des années 1900, les scientifiques ont commencé à étudier les taux et les courbes de mortalité des organismes unicellulaires, des souris et des humains. Fait intéressant, la conclusion a également été faite qu'il n'est pas possible d'arrêter le processus de vieillissement, mais plutôt, les scientifiques ont réalisé que le taux de vieillissement pouvait être ralenti et que la même espèce pouvait vivre des durées de vie radicalement différentes selon le type d'intervention, l'une de ces interventions est appelée restriction calorique, la RC est juste comme il se doit : réduire la quantité de nourriture consommée par un organisme. Le traitement par CR peut entraîner une augmentation de la durée de vie et de la durée de vie maximale d'une espèce (31).

La valeur de l'étude des interventions visant à augmenter la durée de vie a commencé à croître. En 1988, un professeur de biologie à l'Université de Houston, Michael Klass, a étudié les vers pour comprendre les gènes impliqués dans le vieillissement. Les vers ont été génétiquement modifiés avec un composé appelé éthylméthanesulfonate et étudiés de manière approfondie. Il s'avère que ces vers ont vécu plus longtemps que le ver sauvage moyen non modifié. Les chercheurs travaillant sur les études de Klass ont découvert que certains des *C. elegans* qui vivaient plus longtemps avaient une activité réduite dans leur gène PI3-K d'un an. Cela a conduit les chercheurs à découvrir la voie de signalisation de type insuline/insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Des mutations dans divers composants de l'IIS se sont avérées augmenter la durée de vie. Par exemple, le professeur Cynthia Kenyon de l'Université de Californie à San Francisco a découvert qu'une seule mutation du gène *daf-2*, qui code un récepteur de l'insuline, peut presque doubler la durée de vie des vers *C. elegans* (31).

Ainsi, les découvertes de Klass ont ouvert la voie à la recherche sur le vieillissement. Les chercheurs vieillissants continuent de concevoir des études basées sur les études de Klass, même aujourd'hui (31).

Cependant, l'étude du vieillissement lié à l'hérédité a commencé au 20ème siècle avec la découverte de gènes. Dans les années 1960 et 1970, Brian Charlesworth a mené des expériences sur les drosophiles qui ont démontré la théorie évolutive du vieillissement (32). Les expériences de Charlesworth ont été les premiers tests empiriques de la théorie du vieillissement. En 2000, Charlesworth a publié un article sur l'évolution du vieillissement, qui traitait des travaux de Fisher, Medawar et Hamilton (32).

Au fur et à mesure que la recherche génétique progressait, les scientifiques ont commencé à explorer le rôle de la génétique dans le vieillissement et les maladies liées à l'âge. Au milieu du XXe siècle, les chercheurs ont commencé à étudier la génétique des syndromes progéroïdes, des troubles génétiques rares qui provoquent un vieillissement accéléré. L'un des premiers syndromes progéroïdes à être étudié était le syndrome de Werner, qui a été décrit pour la première fois en 1904. En 1988, le gène responsable du syndrome de Werner, WRN, a été identifié par deux groupes de recherche indépendants « (33), (34) ». Depuis lors, les scientifiques ont fait des progrès significatifs dans la compréhension de la génétique du vieillissement, avec la découverte de nombreux gènes et voies supplémentaires qui influencent le processus de vieillissement chez les humains et d'autres organismes. Par exemple, en 1993, le premier gène de longévité humaine, APOE, a été découvert (35). Des recherches ultérieures ont identifié de nombreux gènes de longévité supplémentaires, y compris FOXO3A, qui a été identifié pour la première fois en 2003 (36).

La recherche sur le vieillissement a continué d'évoluer, les études se concentrant sur les interactions entre les facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux qui influencent le processus de vieillissement (web 6). En 1990, Finch a publié un document sur la caractéristique commune du vieillissement chez les métazoaires (37). Le document décrit le vieillissement comme l'effet total des changements intrinsèques dans un organisme qui conduisent à un déclin de la fonction et une susceptibilité accrue à la maladie. Le document traitait également de l'évolution du vieillissement et des deux scénarios qui ont été décrits (37).

L'étude du vieillissement a également porté sur la longévité et les centenaires. En 2011, une étude a analysé l'héritabilité de la durée de vie dans une population semi-isolée et a révélé qu'environ un tiers de la variation phénotypique associée au caractère est attribuable à la génétique (38, web 7). L'étude suggère que la longévité exceptionnelle peut être influencée par les polymorphismes dans les gènes liés à l'inflammation, au stress oxydatif et à la réparation de l'ADN (38, web 7).

3.ÉPIDEMIOLOGIE (du vieillissement normal)

L'épidémiologie du vieillissement est un sujet complexe qui nécessite une analyse approfondie des données démographiques et des facteurs de risque associés au vieillissement normal (39). Selon différentes études, il est important de comprendre les aspects normaux du

vieillessement pour mesurer l'importance épidémiologique des maladies dont l'âge est un facteur de risque, ainsi que l'impact fonctionnel de ces maladies et de leur association chez les sujets âgés (40).

Selon le rapport du Fonds des Nations unies pour la population (UNFPA) sur le vieillissement de la population mondiale, publié en 2020, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus devrait passer de 703 millions (9%) en 2019 à 1,5 milliard (16%) en 2050 et à 2,1 milliards (21%) en 2100 (41). Cela signifie que le pourcentage de la population âgée augmente rapidement dans la plupart des pays, ce qui représente un défi pour les systèmes de santé et les services sociaux (41).

Les données démographiques montrent que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes dans la plupart des pays du monde (42). Selon le rapport du Programme des Nations unies pour le développement (PNUD) sur le vieillissement de la population mondiale, publié en 2021, l'espérance de vie à la naissance des femmes était en moyenne de 75,6 ans en 2020, tandis que celle des hommes était de 70,8 ans (42).

En Afrique, le taux de vieillissement est également en augmentation, bien que le continent soit encore relativement jeune (43). Selon les données démographiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2020, le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans représentait environ 3% de la population africaine. Cependant, d'ici 2050, ce pourcentage devrait doubler pour atteindre environ 6% (43).

En Algérie, le taux de vieillissement de la population est également en augmentation (Office national des statistiques. (2018). Recensement général de la population et de l'habitat 2018. Algérie.). Selon les données de l'Office national des statistiques (ONS) algérien, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus était d'environ 2,3 millions en 2018, soit environ 6% de la population totale du pays. Cette proportion devrait passer à 10,4% d'ici 2050, ce qui représente une augmentation significative (44).

- **En Europe**, l'Europe représente le taux de vieillissement le plus élevé au monde (web 8). Cela est dû à deux facteurs : la baisse de la natalité et l'augmentation de l'espérance de vie. L'Organisation des Nations unies (ONU) prévoit que la population européenne continuera de vieillir à un rythme rapide dans les décennies à venir. En 2020, près de 20% de la population européenne avait 65 ans ou plus, et ce chiffre devrait augmenter à plus de 30% d'ici 2050 (web 8).

4. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque associés au vieillissement normal et pathologique sont nombreux et peuvent varier en fonction des régions du monde (45). Selon une étude publiée dans la revue *The Lancet* en 2012, les facteurs de risque les plus importants pour la santé des personnes âgées sont la pauvreté, le manque d'accès aux soins de santé, et la malnutrition (45).

D'autres facteurs de risque sont liés à des habitudes de vie malsaines, tels que le tabagisme, l'alcoolisme, la sédentarité et une alimentation peu équilibrée. Enfin, certains facteurs de risque sont liés à des conditions environnementales, tels que la pollution de l'air et de l'eau, et l'exposition à des substances toxiques (45).

- **Dans le Monde**, Les différences biologiques entre les sexes, notamment en termes de taux d'hormones, peuvent jouer un rôle dans cette différence de longévité (42). Cependant, les habitudes de vie peuvent également être un facteur important (42). Les hommes ont tendance à avoir des comportements à risque plus élevé, comme le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et la sédentarité, qui peuvent avoir un impact négatif sur leur santé et leur espérance de vie (42). Les femmes, en revanche, ont tendance à être plus enclines à rechercher des soins de santé préventifs et à suivre les recommandations de santé, ce qui peut contribuer à maintenir leur santé et à améliorer leur qualité de vie (42). Les facteurs socio-économiques et culturels, tels que l'accès aux soins de santé et l'éducation, peuvent également jouer un rôle dans les différences de longévité entre les sexes (42).
- **En Afrique**, Les facteurs de risque associés au vieillissement en Afrique sont similaires à ceux observés dans les autres régions du monde, notamment les maladies chroniques, la pauvreté, l'insécurité alimentaire, la sédentarité et le manque d'activité physique (43). Cependant, certains facteurs environnementaux et sociaux spécifiques à l'Afrique, tels que l'accès limité aux soins de santé, à l'eau potable et à l'assainissement, peuvent accélérer le vieillissement (43).
- **En Algérie**, Les facteurs de risque associés au vieillissement en Algérie sont souvent liés à des conditions socio-économiques défavorables, ainsi qu'à des habitudes de vie malsaines (46). Selon une étude publiée dans le *Journal of Aging and Health* en 2019, les principaux facteurs de risque pour la santé des personnes âgées en Algérie sont l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la dépression et les maladies cardiovasculaires (46). Ces facteurs sont souvent associés à un manque d'hygiène de vie, comme le manque d'exercice, une alimentation déséquilibrée et le tabagisme (46).

- **En Europe**, Les facteurs de risque associés au vieillissement en Europe sont aussi liés à des mauvaises habitudes de vie, comme la sédentarité, la malnutrition, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, ainsi que les maladies chroniques telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires (web 9).

Ces facteurs peuvent entraîner des problèmes de santé et de bien-être chez les personnes âgées, ainsi qu'une diminution de leur qualité de vie. Toutefois, les pays européens ont des systèmes de santé relativement avancés et bien développés, bien que les taux de couverture et la qualité des soins puissent varier. Les politiques de santé publique visant à promouvoir un mode de vie sain, à améliorer l'accessibilité aux soins de santé et à prévenir les maladies chroniques peuvent également contribuer à réduire les risques associés au vieillissement en Europe (web 10).

Le continent européen est appelé le "vieux continent" en raison de son taux de vieillissement élevé. Plusieurs facteurs contribuent à ce phénomène :

1. **Déclin de la natalité** : Le taux de natalité en Europe est inférieur à celui nécessaire pour maintenir la population, ce qui entraîne un vieillissement démographique (web 11).
2. **Augmentation de la durée de vie** : Les avancées médicales ont permis d'augmenter la durée de vie des Européens, ce qui contribue également au vieillissement de la population (web 12).
3. **Migration** : Bien que la migration puisse apporter des avantages économiques et culturels, elle peut également contribuer à l'augmentation du taux de vieillissement en Europe. Les migrants sont souvent jeunes et en bonne santé, tandis que les populations indigènes sont plus âgées. Par conséquent, la migration peut réduire la proportion de jeunes dans la population, ce qui contribue à l'augmentation du taux de vieillissement (web 13).
4. **Faibles taux de mortalité infantile** : Les taux de mortalité infantile en Europe sont relativement bas, ce qui signifie que davantage d'enfants survivent jusqu'à l'âge adulte et contribuent à l'augmentation de la population âgée (web 14).
5. **Mode de vie sédentaire** : Les Européens ont tendance à mener un mode de vie sédentaire, ce qui peut entraîner des maladies chroniques et des problèmes de santé liés à l'âge (web 15).
6. **Malnutrition** : La malnutrition est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et peut aggraver les problèmes de santé liés à l'âge (web 16).
7. **Maladies chroniques** : Les maladies chroniques, telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires, sont plus courantes chez les personnes âgées. Les facteurs de risque pour

ces maladies, tels que l'obésité et la consommation de tabac, sont également plus courants chez les Européens (web 17).

8. Accès limité aux soins de santé : Bien que les pays européens aient généralement des systèmes de santé relativement avancés, l'accès aux soins de santé peut varier selon les régions et les pays. Ces facteurs contribuent à une accélération du vieillissement en Europe et peuvent entraîner des problèmes de santé et de bien-être et une réduction de la qualité de vie des personnes âgées (web 18).

5. LES MALADIES LIEES AU VIEILLISSEMENT

En ce qui concerne les maladies liées au vieillissement, il existe plusieurs conditions qui peuvent être associées à la génétique. Certaines de ces maladies incluent :

- **L'Alzheimer :** La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive et irréversible qui affecte principalement les fonctions cognitives, notamment la mémoire, le langage et la pensée abstraite (47). Elle est caractérisée par l'accumulation de deux types de lésions cérébrales : les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires. Les plaques séniles sont des dépôts anormaux de protéines bêta-amyloïdes, qui s'accumulent à l'extérieur des neurones. Les enchevêtrements neurofibrillaires sont des accumulations anormales de protéines tau, qui s'accumulent à l'intérieur des neurones (48). Des études ont montré que des mutations dans les gènes APP (amyloïde précurseur de la protéine), PSEN1 (préséniline 1) et PSEN2 (préséniline 2) sont associées à la maladie d'Alzheimer. Ces gènes sont impliqués dans la production et la dégradation de la protéine bêta-amyloïde. Les mutations dans ces gènes peuvent entraîner une production excessive de protéine bêta-amyloïde, ce qui peut conduire à l'accumulation de plaques séniles dans le cerveau (49).
- Le gène APP, qui se trouve sur le chromosome 21, code pour une protéine qui est clivée en plusieurs fragments, dont la bêta-amyloïde. Les mutations dans ce gène peuvent augmenter la production de bêta-amyloïde et augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Des mutations dans les gènes PSEN1 et PSEN2, qui se trouvent respectivement sur les chromosomes 14 et 1, peuvent également augmenter la production de bêta-amyloïde en altérant la clivage de l'APP (49). En outre, il existe également un lien entre la maladie d'Alzheimer et le gène APOE (apolipoprotéine E), qui code pour une protéine impliquée dans le transport du cholestérol dans le cerveau. Les personnes qui portent une forme spécifique du gène APOE, appelée APOE4, ont un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer que les personnes qui portent d'autres formes du gène (50).

Il est important de noter que la génétique ne représente qu'un des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. D'autres facteurs, tels que l'âge, le mode de vie et les facteurs environnementaux, peuvent également jouer un rôle important dans le développement de la maladie (51).

À vrai dire, La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative complexe qui est associée à des mutations génétiques dans plusieurs gènes, notamment APP, PSEN1, PSEN2 et APOE. Bien que la compréhension de ces mécanismes génétiques soit importante pour mieux comprendre les causes de la maladie et développer de nouveaux traitements, il est important de comprendre que la prise en compte de tous les facteurs de risque possibles de la maladie d'Alzheimer est essentielle pour élaborer des stratégies efficaces de prévention et de traitement (52).

✓ **La maladie de Parkinson :** La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative chronique qui affecte principalement le système nerveux central (53). Elle est caractérisée par une perte progressive des cellules nerveuses productrices de dopamine dans une région spécifique du cerveau appelée la substantia nigra (54). La dopamine est un neurotransmetteur qui est important pour réguler les mouvements du corps. La perte de ces cellules nerveuses entraîne des symptômes tels que des tremblements, une rigidité musculaire, une bradykinésie (lenteur des mouvements) et des troubles de la coordination (53). La cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas encore connue, mais on pense que des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués. Des études ont identifié plusieurs gènes qui sont associés à la maladie de Parkinson, tels que SNCA, LRRK2 et PARK2. Les mutations de ces gènes peuvent augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson (55).

✓ **Le gène SNCA :** code pour la production d'une protéine appelée alpha-synucléine, qui est présente en grande quantité dans les corps de Lewy, des agrégats protéiques qui se forment dans les cellules nerveuses des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Les mutations dans le gène SNCA peuvent augmenter la production d'alpha-synucléine et entraîner la formation de ces agrégats (56).

✓ **Le gène LRRK2 :** code pour la production d'une protéine appelée LRRK2, qui est importante pour la régulation des fonctions cellulaires. Des mutations dans le gène LRRK2 ont été identifiées chez certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson et peuvent augmenter le risque de développer la maladie (57).

✓ **Le gène PARK2 :** code pour la production d'une protéine appelée parkine, qui est importante pour le maintien de la santé des cellules nerveuses. Des mutations dans le gène PARK2 ont été associées à une forme héréditaire rare de la maladie de Parkinson, appelée Parkinsonisme juvénile (58). Il est important de noter que ces gènes ne sont pas les seuls

facteurs responsables de la maladie de Parkinson. D'autres facteurs génétiques et environnementaux peuvent également jouer un rôle. Les traitements actuels de la maladie de Parkinson se concentrent principalement sur le traitement des symptômes, comme l'utilisation de médicaments qui augmentent les niveaux de dopamine dans le cerveau. Des recherches plus approfondies dans ce domaine sont donc essentielles pour mieux comprendre cette maladie et développer de nouveaux traitements plus efficaces.

- **Les maladies cardiovasculaires :** Les maladies cardiovasculaires font référence à un groupe de maladies qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles représentent l'une des principales causes de décès dans le monde. Plusieurs facteurs de risque courants sont associés au développement de ces maladies, parmi lesquels on retrouve l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'obésité et le diabète (web 19). L'influence de la génétique sur les maladies cardiovasculaires a été largement étudiée. Des études ont montré que certains gènes spécifiques peuvent jouer un rôle dans la prédisposition à ces maladies. Deux gènes en particulier, APOE et ACE, ont été identifiés comme étant associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

- ✓ **Gène APOE :** Le gène APOE (apolipoprotéine E) code pour une protéine impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines, qui sont les transporteurs de cholestérol dans le sang. Il existe trois variants principaux du gène APOE : E2, E3 et E4. Des études ont montré que la présence de l'allèle E4 est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, notamment de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral. Les individus porteurs de l'allèle E4 ont tendance à présenter des niveaux de cholestérol sanguin plus élevés, ce qui peut favoriser la formation de dépôts graisseux dans les artères et entraîner des problèmes cardiovasculaires (59).

- ✓ **Gène ACE :** Le gène ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine) code pour une enzyme impliquée dans la régulation de la pression artérielle. Il existe une variation génétique appelée l'insertion/délétion (I/D) dans le gène ACE. Les personnes porteuses de l'allèle D présentent un risque légèrement plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle, par rapport aux personnes porteuses de l'allèle I. Cependant, l'influence précise de cette variation génétique reste encore sujette à débat et nécessite davantage de recherches pour être complètement comprise (60).

➤ Il est important de noter que la génétique ne représente qu'un des nombreux facteurs de risque impliqués dans les maladies cardiovasculaires. Les interactions complexes entre les

facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie jouent un rôle crucial dans le développement de ces affections. Par conséquent, même si une personne présente des variants génétiques associés à un risque accru, il est essentiel de prendre en compte d'autres facteurs de risque et d'adopter un mode de vie sain pour réduire les chances de développer des maladies cardiovasculaires (61). Les maladies cardiovasculaires sont influencées par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les gènes APOE et ACE se sont avérés associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire, mais d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre leur rôle.

- **Le cancer** : Le cancer est un terme général qui fait référence à un groupe de maladies caractérisées par une croissance cellulaire anormale et incontrôlable. Les cellules cancéreuses ont la capacité de se diviser de manière incontrôlable, de former des tumeurs et de se propager à d'autres parties du corps, ce qui peut entraîner des complications graves (web 20). Les facteurs de risque courants pour le cancer incluent l'exposition aux radiations, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'obésité et l'exposition à des substances chimiques cancérigènes. D'autres facteurs de risque peuvent inclure l'âge, le sexe, les antécédents familiaux, le régime alimentaire et l'environnement (web 21). Les avancées récentes dans la recherche génétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents du cancer et d'identifier des gènes qui sont associés à un risque accru de développer certaines formes de cancer. Par exemple, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont associés à un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire (web 22).

Les mutations dans ces gènes peuvent empêcher le corps de supprimer la croissance cellulaire anormale, ce qui peut augmenter le risque de cancer. Les tests génétiques peuvent être effectués pour identifier les mutations dans ces gènes et aider à évaluer le risque de développer un cancer (web 23).

Il est important de noter que la présence de mutations dans ces gènes ne garantit pas que quelqu'un développera un cancer. D'autres facteurs, tels que l'environnement et le mode de vie, peuvent également influencer le risque de cancer (web 24). En outre, il existe de nombreux autres gènes qui ont été identifiés comme étant associés à différents types de cancer. Les chercheurs continuent de travailler pour mieux comprendre la génétique du cancer et pour développer de nouveaux traitements et thérapies ciblées pour cette maladie complexe (web 25).

Il existe une grande variété de maladies associées à la fois à l'âge et à la génétique, et les progrès récents de la recherche génétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes

sous-jacents de ces maladies. Cependant, la génétique n'est qu'un aspect des maladies liées à l'âge, et d'autres facteurs tels que l'environnement et le mode de vie peuvent également jouer un rôle prépondérant dans leurs apparitions et leurs développements.

6. MECANISMES BIOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL

1. Lésions de l'ADN : une cause du vieillissement

Tout au long de la vie, les cellules se divisent un grand nombre de fois, et des anomalies génétiques apparaissent, notamment chez les organismes âgés (62). Ces mutations arrivent principalement lors de la réplication de l'ADN et peuvent toucher des gènes importants ou encore entraîner des problèmes de transcription. Une fois qu'il y a expression de ces gènes mutés, ils entraînent des dysfonctionnements cellulaires, pouvant entraîner des dérèglement dans l'ensemble du tissu, lorsqu'il n'y a pas activation des mécanismes de protection et de réparation tels que l'apoptose (mort cellulaire) ou la sénescence cellulaire (dégradation des fonctions de la cellule).

De récentes études ont montré que les systèmes de réparation de l'ADN pouvaient être impliqués dans le vieillissement. En effet, un système de contrôle existe afin de réparer l'ADN endommagé au cours d'une réplication. Ces systèmes utilisent des protéines et des enzymes afin de réparer la cellule modifiée. Ces protéines, en plus de modifier l'ADN corrompu, ont d'autres impacts : consommation de NAD⁺ ou des liens avec le fonctionnement des mitochondries (63). Des études ont montré que ces protéines réparant l'ADN (PARP) sont présentes en plus grand nombre dans les organismes âgés (64). Une surexpression de ces protéines pourrait alors mener à l'épuisement des réserves de NAD⁺, qui est nécessaire à l'activation de nombreuses molécules NAD-dépendantes comme les sirtuines, et peut aussi induire la mort cellulaire, si les dégâts sur l'ADN sont trop importants (65). Ainsi avec l'âge, le nombre de cellules mortes ou en sénescence augmente fortement, ce qui peut expliquer la dégradation des tissus et des organes.

D'autres systèmes de régulation du fonctionnement cellulaire peuvent avoir un effet négatif à long terme, tels que la protéine p53. Elle est responsable de la suppression des cellules cancérogènes et permet donc de préserver les organes, en évitant le développement de cancer. Mais lorsqu'il y a sur-expression de cette protéine, cela accélère le vieillissement et le nombre de cellules détruites devient trop important, il y a perte d'homogénéité dans les tissus « (65), (66) ». Ces deux procédés, qui sont à l'origine bénéfiques pour le corps, deviennent délétères avec l'âge.

Une interprétation possible serait que les lésions de l'ADN peuvent croître exponentiellement dus aux mutations qui peuvent toucher des gènes indispensables au fonctionnement cellulaire ou du système de réparation de l'ADN. L'activation de PARP (Poly-ADP-Ribose Polymérase), qui protège l'organisme contre les dégâts de l'ADN dans les cellules, est aussi liée à l'épuisement des cellules en NAD⁺. Cette coenzyme est nécessaire à l'activation de tous les NAD-dépendants (sirtuines), cet appauvrissement provoque un mauvais fonctionnement des cellules.

➤ Les sirtuines sont une classe d'enzymes, des histones désacétylases NAD-dépendantes, que l'on trouve à la fois chez les procaryotes (dont les bactéries) et les eucaryotes (végétaux et animaux). Elles affectent le métabolisme cellulaire en régulant l'expression de certains gènes (épigénétique) chez les eucaryotes. Le nom vient de *Silent mating type Information Regulation two*, le gène responsable de la régulation cellulaire chez les levures, et *-ine* la terminaison conventionnelle pour les protéines. Les sirtuines constituent une classe d'enzymes comptant sept représentants, nommés SIRT1 à SIRT7. Cette classe est la classe III des histones désacétylases.

Sur le plan nature chimique, les sirtuines sont des protéines (plus précisément des enzymes) fabriquées par notre corps sous l'influence de certains de nos gènes : Sirt1 à Sirt7 (7 gènes pour tous les mammifères, dont l'homme).

Les sirtuines sont impliquées dans divers processus biologiques cellulaires :

- la production d'énergie,
- la réparation des cellules et de leur ADN, l'autophagie,
- la réponse au stress cellulaire,
- l'apoptose (le suicide de nos vieilles cellules) et la sénescence cellulaire,
- la sensibilité des tissus aux hormones,
- la sécrétion et la sensibilité à l'insuline,
- le fonctionnement du foie et sa régénération,
- la combustion des graisses,
- l'adaptation à la restriction calorique,
- les processus d'inflammation et d'oxydation...

En ce qui concerne l'anti-âge, il apparaît que, dans un environnement nutritionnel défavorable (comme la restriction calorique, ou une carence en certains nutriments, par exemple), les

sirtuines déclenchent des fonctions particulières dans nos cellules, qui leur permettraient de survivre plus longtemps, jusqu'à retrouver des apports en nutriments "normaux".

En fait, les études sur les organismes simples (comme des levures ou des vers) montrent généralement que la mise hors fonction des gènes Sirt raccourcit leur durée de vie alors que leur activation la rallonge. D'où l'intérêt que suscitent les sirtuines.

Les travaux des chercheurs se sont alors focalisés sur la question : est-il était possible d'activer ces fonctions par d'autres moyens. En particulier, différentes études ont montré qu'un apport en resvératrol (polyphénol végétal antioxydant que l'on trouve dans de nombreuses espèces végétales telles que les fèves de cacao, la canneberge, les myrtilles, l'arachide mais surtout dans le raisin rouge et ses dérivés) pouvait y parvenir chez les souris. Elles ont un rôle très important pour l'équilibre du métabolisme et de la production énergétique dans nos cellules. Certaines agissent d'ailleurs principalement dans nos mitochondries en diminuant les radicaux libres générés pendant cette production (sirtuines 3 à 5). Les sirtuines favoriseraient la résistance au stress, la survie des neurones, et pourraient éviter la mort prématurée de cellules endommagées. Elles auraient ainsi un rôle protecteur dans les maladies neurodégénératives, et aussi un rôle bénéfique dans la prévention du diabète, des cancers et enfin, dans le vieillissement du corps. D'une façon simple, ces enzymes sont impliquées dans la régulation des métabolismes des sucres et des graisses du corps, lorsque ceux-ci sont "brûlés" avec de l'oxygène, pour notre production énergétique.

Notamment, les sirtuines interviennent ici en réduisant la production de radicaux libres dans nos mitochondries et les processus d'oxydation. Depuis quelques années, on entend parler des sirtuines pour leur effet sur la longévité et contre les maladies liées au vieillissement telles que le cancer, la neurodégénérescence et les maladies cardiovasculaires. Il est vrai que chez l'animal, l'activation des sirtuines a donné des résultats très intéressants contre ces maladies. En fait, chaque sirtuine a une ou des fonctions particulières. Des expérimentations ont montré que des niveaux élevés de sirtuines permettaient d'allonger la durée de vie chez les souris, des vers, des levures...etc. Elles pourraient aussi agir en stimulant nos fameuses cellules souches pluripotentes, notamment par le gène SIRT6.

Selon différents travaux, la restriction calorique aurait son effet bien connu sur la longévité (chez l'animal) grâce à l'activation des sirtuines qu'elle entraîne (notamment la sirtuine 1). Le jeûne intermittent, en plus d'améliorer la sensibilité à l'insuline et la réparation de l'ADN, augmenterait l'activité des gènes sirtuines.

2. Rétrécissement des télomères

Les chromosomes, situés dans le noyau, sont le support de l'information génétique. Leur extrémité, appelée télomère, est une région ne possédant pas d'information génétique. Des études ont montré que la longueur des télomères diminuait progressivement avec l'âge et que ce rétrécissement augmentait le risque de développement de maladies liées à l'âge (fibrose pulmonaire, dégénérescence des tissus...etc.) « (67), (68), (69) ».

Lors de son cycle cellulaire (ensemble des étapes qui constituent la vie d'une cellule), une cellule se divise et réplique son ADN afin de transférer l'information génétique à la nouvelle cellule créée. Lors de ce processus de réplication, systématiquement, il n'y a pas réplication d'une partie de l'extrémité du chromosome, le télomère. Ceci entraîne un rétrécissement progressif des télomères à chaque division cellulaire. Une enzyme appelée télomérase permet la synthèse d'ADN télomérique. Cette enzyme n'est pas présente dans tout l'organisme mais dans certaines cellules, telles que les cellules embryonnaires ou les cellules souches. Elle permet la réplication entière du télomère et donc son maintien au cours des divisions cellulaires. Sa présence dans les cellules cancéreuses explique leur immortalité : elles peuvent se diviser à l'infini, sans risque de dégradation et de mort cellulaire. Le fonctionnement de cette enzyme est donc très intéressant pour les scientifiques. Cependant le risque de surexpression de cette enzyme est le développement de cellules cancéreuses qui sont définies comme étant des cellules immortelles.

Les télomères ont un effet protecteur sur l'ADN. En effet, cette partie du chromosome ne possède pas d'information génétique. Au cours de la vie, ils sont grignotés à chaque réplication jusqu'à pratiquement disparaître et laisser l'ADN codant à nu. L'ADN n'est alors plus protégé lors de sa réplication et des informations essentielles risquent d'être perdues. Pour éviter le développement de ces cellules, il y a l'entrée en sénescence ou en apoptose.

Une étude réalisée à Harvard consistait à modifier génétiquement des souris faibles et âgées afin d'activer les gènes responsables de la production de télomérase. Un rajeunissement des souris a été observé, ainsi qu'une régénération des tissus abîmés (web 26).

Une autre étude a été faite sur des cellules de la peau : ces cellules en culture peuvent se diviser entre 40 et 60 fois durant leur vie avant d'entrer en sénescence. En les modifiant génétiquement afin d'activer la production de télomérase, ces mêmes cellules ont pu se diviser jusqu'à 300 fois.

Ces deux expériences montrent l'importance qu'ont les télomères dans l'espérance de vie d'une cellule. En revanche, accentuer la production de télomérase n'est pas une solution envisageable pour l'instant, de par son lien avec l'apparition de cancer.

Le rétrécissement des télomères peut être vu comme l' "horloge biologique" de la cellule. Ce mécanisme est une limite à l'espérance de vie des cellules. C'est pourquoi il a une place très importante dans les recherches actuelles contre le vieillissement.

3. Les facteurs épigénétiques

Les altérations épigénétiques, en tant que causes du vieillissement, représentent un processus complexe, car il regroupe de nombreux mécanismes biologiques qui, en chœur, vont affecter le modèle normal des processus épigénétiques.

L'épigénétique, c'est l'étude des mécanismes qui vont modifier l'état de la chromatine, permettant ainsi de moduler l'expression des gènes sans changer la séquence. Ces mécanismes regroupent la méthylation de l'ADN, les modifications d'histones, le remodelage de la chromatine et les altérations transcriptionnelles de certains ARN spécifiques. Avec l'âge, ces mécanismes sont bouleversés, influençant la longévité et le développement de maladies liées à l'âge.

Moduler l'expression des gènes est important pour le maintien de l'équilibre cellulaire. Des altérations épigénétiques entraînent des changements dans l'expression des gènes, ce qui peut, à terme, dérégler les fonctions cellulaires. Ces modifications sont reconnues comme étant une des causes du vieillissement et sont retrouvées dans beaucoup de pathologies humaines.

3.1. Premier mécanisme Épigénétique : La méthylation de l'ADN

Les aberrations de méthylation de l'ADN sont les altérations épigénétiques les plus courantes et les plus étudiées. Avec le temps, des anomalies de méthylation s'accumulent et contribuent à la dérive épigénétique pendant le vieillissement. La méthylation de l'ADN, c'est l'ajout d'un groupement chimique méthyle (-CH₃) sur une base cytosine (C) d'un dinucléotide CpG (une base cytosine suivit d'une base guanine et liées entre-elles par une liaison phosphate). Un grand nombre de ces dinucléotides CpG sont regroupés au niveau de régions génomiques appelées îlots CpG (séquences nucléotidiques avec une grande concentration de dinucléotides CpG) et environ la moitié de ces îlots CpG se trouve au niveau de régions régulatrices de

gènes (70). On comprend ainsi facilement que la méthylation joue un rôle important dans le contrôle de l'expression génique.

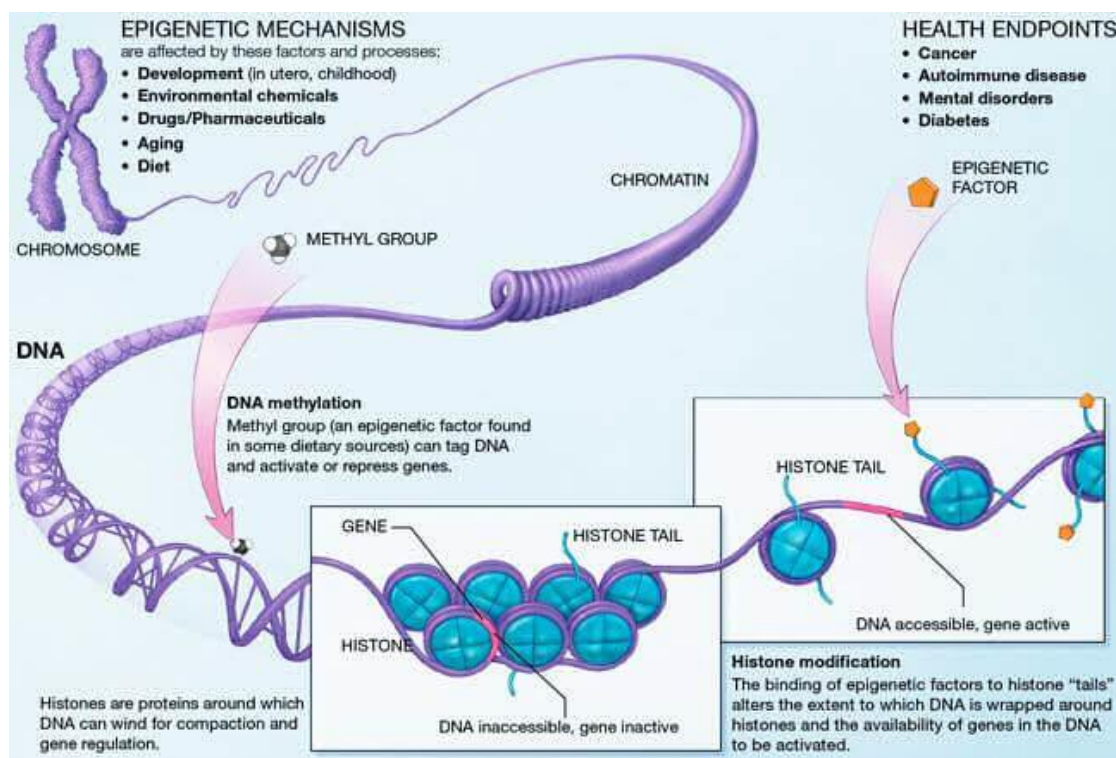


Figure N°02 : les mécanismes épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes

Des études approfondies des niveaux de méthylation des îlots CpG ont permis de mettre en évidence qu'il existe des régions différemment méthylées avec l'âge (70). Certains de ces sites spécifiques sont associés au vieillissement et l'étude de leurs niveaux de méthylation permet de définir l'âge biologique de nos cellules : c'est l'horloge épigénétique. La méthylation de l'ADN a ainsi été développée comme biomarqueur performant et juste de prédiction de l'âge biologique (71).

Lors du vieillissement, il en résulte une perte globale du niveau de méthylation de l'ADN sur tout le génome (hypométhylation), mais certaines régions sont plus enclines à l'augmentation du niveau de méthylation (hyperméthylation). La méthylation de l'ADN est liée à la répression génique puisqu'elle induit la condensation de la chromatine, bloquant l'accès de la machinerie transcriptionnelle à l'ADN. Cette répression permet d'empêcher l'expression d'oncogènes (gènes qui favorisent le développement de cancers). Mais avec l'hypométhylation liée à l'âge, ces oncogènes peuvent être exprimés plus abondamment et participer au développement de cancers. Inversement, l'hyperméthylation touche certaines régions régulatrices de gènes en temps normal peu méthylées (72), (73), c'est notamment le cas pour les gènes suppresseurs de tumeur. Une hyperméthylation sur ces gènes accentue

aussi le risque de développer des cancers. Les changements de méthylation sont donc volontiers associés au développement de maladies, en particulier des cancers.

3.2 Le 2^{ème} mécanisme Épigénétique : Les modifications d'histones

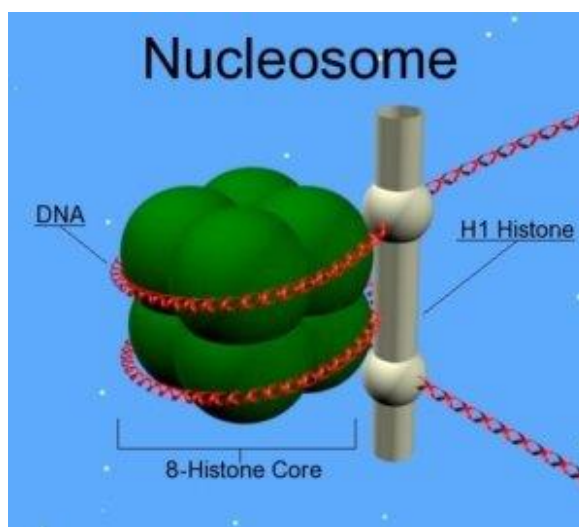


Figure N°03 : Histones et Nucléosomes

Les histones sont les protéines constitutives des nucléosomes, des complexes autour desquels l'ADN s'enroule pour former la chromatine. Elles subissent des modifications qui vont changer l'état de compaction de la chromatine, contrôlant ainsi l'expression des gènes. Ces modifications post-traductionnelles sont additionnées ou soustraites par des enzymes. Pendant le vieillissement, l'abondance et l'activité de ces enzymes régressent, entraînant des altérations de l'épigénome. À long terme, cela provoque la perte de l'équilibre génique et favorise le développement de maladies liées à l'âge (72).

Les modifications les plus courantes qui touchent les histones sont les acétylations et les méthylation sur des résidus lysines. Des aberrations de ces modifications ont été observées chez les organismes modèles âgés et chez les personnes atteintes de progeria (cité au chapitres précédents ; c'est une maladie rare engendrant un phénotype de vieillissement accéléré) (74).

Il a été montré qu'une baisse de l'acétylation globale des histones joue un rôle important dans le vieillissement du cerveau de la souris et entraînerait une perte de la mémoire (75). Dans le même sens, un niveau élevé de cette acétylation est associé à la longévité. De plus, des changements de méthylation sur les histones H3 sont associés à la perte de la structure de l'hétérochromatine, reconnue comme étant une marque du vieillissement. Les modifications de méthylation des histones sont associées au développement de cancers (73). En plus de l'impact direct des aberrations de méthylation et d'acétylation d'histones sur le vieillissement,

la méthylation des histones impacte aussi des voies impliquées dans le vieillissement, comme l'autophagie (autophagie ou autolyse ou autophagocytose, est un mécanisme physiologique, intracellulaire, de protection et de recyclage d'éléments cellulaires : les organites indésirables ou endommagés, un pathogène introduit dans la cellule, des protéines mal repliées...etc, sont ainsi collectés et transportés vers les lysosomes pour être dégradés. Une partie du cytoplasme est ainsi recyclé par ses propres lysosomes. Ce mécanisme est aussi une source d'énergie et d'acides aminés en conditions stressantes pour la cellule, comme l'hypoxie, le manque de nutriments (jeûne) ou l'exposition à des traitements médicamenteux), la réponse aux stress environnementaux et la sénescence cellulaire.

Avec le temps, les histones subissent d'autres phénomènes. On observe une perte globale de leur nombre dans le génome avec l'âge. Il existe également des variants d'histones, cruciaux pour la régulation de la dynamique chromatinienne et retrouvés dans certaines conditions cellulaires. Le variant H3.3 de l'histone H3 est la forme qu'on retrouve majoritairement dans la chromatine des cellules sénescents, et un excès de ce variant dans une cellule entraîne la sénescence cellulaire. Un autre variant lié à l'âge et également associé à la sénescence est le variant macroH2A de l'histone H2A, dont le niveau augmente avec l'âge (75), (76).

3.3 Le 3^{ème} mécanisme Épigenétique : Le remodelage chromatinien

En plus de la méthylation d'ADN et des modifications d'histones, d'autres mécanismes moléculaires influencent la structure de la chromatine par le biais de protéines spécifiques. C'est le cas des protéines HP1 (Heterochromatin protein 1) qui contribuent à former l'hétérochromatine. Lors du vieillissement, la quantité de protéines HP1 diminue, ce qui à terme entraîne la diminution des niveaux d'hétérochromatine, reconnus comme étant **une** marque de vieillissement. La perte d'hétérochromatine qui accompagne le vieillissement entraîne des changements de l'architecture globale du noyau et de l'expression des gènes, causant directement ou indirectement le vieillissement et la sénescence (75).

Les protéines HP1 permettent notamment de maintenir le lien entre l'hétérochromatine périphérique et la membrane nucléaire interne. La perte de ce lien suite à la baisse du niveau des protéines HP1 entraîne une perturbation chromatinienne et une régulation épigénétique défectueuse. Ce phénotype est retrouvé chez les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford ou progéria (Le syndrome de Hutchinson-Gilford, plus communément appelé progéria, est une maladie génétique rarissime, on ne connaît qu'une centaine dans le monde. C'est une pathologie qui affecte une naissance sur 4 à 8 millions. Il est caractérisé

par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale. Elle est due à la mutation de novo (non présente chez les parents) d'un gène nommé LMNA. Les recherches conduites sur cette maladie pourraient bénéficier à des patients atteints d'autres maladies de la famille des laminopathies (77).

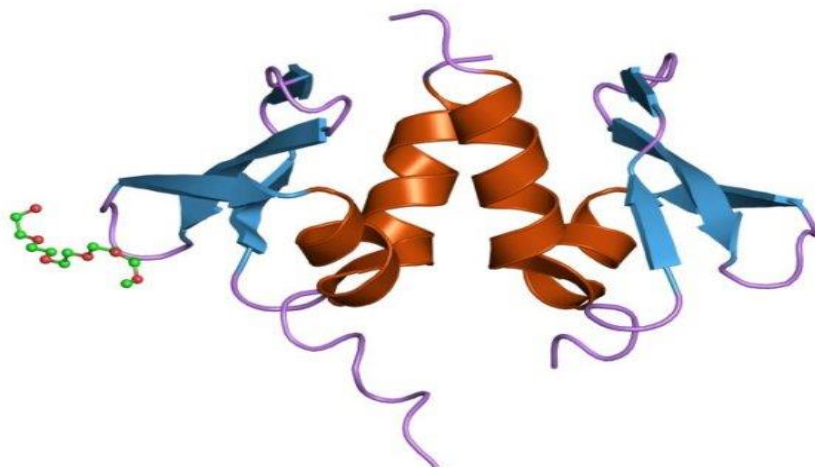


Figure N°04: Le remodelage chromatinien

Par ailleurs, le complexe protéique NuRD (Nucleosome Remodelling Deacetylase) régule l'expression de gènes au moyen de deux activités enzymatiques : le remodelage des nucléosomes grâce à l'ATP (l'ATP est l'énergie de la cellule) et une activité déacétylase (le groupement acétyl est retiré) sur les histones. En raison des nombreuses sous-unités qui composent l'ensemble protéique et de leur hétérogénéité (multiples isoformes), les effets de NuRD sont complexes et parfois antagonistes. C'est le cas dans les cancers, où en fonction du tissu et du type de sous-unité, NuRD aura des incidences différentes sur la maladie (78). Les études actuellement menées à son propos permettront de mieux comprendre son rôle dans les autres maladies liées au vieillissement.

Le vieillissement cellulaire peut de même s'accompagner de dysfonctionnement des protéines du groupe Polycomb. C'est un groupe de répresseurs transcriptionnels qui ciblent, entre autres, des gènes codant pour des facteurs de transcription, des protéines de signalisation et des régulateurs de toutes les voies majeures du développement. Une activité inappropriée de ces protéines joue un rôle dans la carcinogenèse, le développement et la progression de cancer (79), (80).

4. Détérioration de la réponse protéique

Les protéines sont des acteurs majeurs dans de nombreux mécanismes cellulaires. En tant qu'anticorps ou hormones, elles ont aussi un rôle actif au sein du corps, en tant que messagères de nos cellules.

La protéine est un ensemble d'acides aminés. Chaque acide aminé confère à la protéine des propriétés chimiques spécifiques et leur ordre d'assemblage lui donne à la protéine une fonction bien précise. Le fonctionnement des protéines se fait principalement grâce à leur forme. Cette forme permet à la protéine d'être reconnue et de pouvoir assurer sa fonction. Le repliement de la protéine lui permet de prendre sa forme effective. Ce repliement des protéines est un processus physique grâce auquel une protéine va acquérir sa structure spatiale avec laquelle elle est fonctionnelle. Chaque protéine a une forme dépliée, il s'agit d'une chaîne linéaire d'acides aminés, qui n'est pas fonctionnelle. Elle prend sa forme grâce aux propriétés chimiques de chaque acide aminé, et cette forme est indispensable afin d'assurer sa fonction au sein de la cellule.

Des études ont montré que de nombreuses maladies liées à l'âge, en particulier les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...etc.) seraient due à l'accumulation de protéines dépliées au sein des cellules, provoquant leur mauvais fonctionnement (81).

- *Protéines chaperonnes*

Les protéines chaperonnes sont indispensables à l'assemblage, au transport et à la destruction des protéines. Elles ont donc un rôle clé dans le fonctionnement du corps (82). Le vieillissement réduit leur activité et leur synthèse, cela crée donc des problèmes de gestion des (83), l'accumulation de protéines défectueuses au sein des cellules, repliement de protéines dénaturées). Deux causes probables du dysfonctionnement des protéines chaperonne sont le mauvais apport en ATP, nécessaire à leur fonctionnement, ou une modification de son "capteur " peut empêcher la protéine chaperonne d'identifier sa cible (84).

Afin d'empêcher l'accumulation de protéines dépliées ou mal repliées, il y a activation de voies de signalisation entre le noyau et les mitochondries, afin de détruire ces protéines défectueuses. Cette communication se dégrade lors du vieillissement (voir dysfonctionnement des mitochondries) ce qui entraîne une accumulation de protéines non-fonctionnelles au sein des cellules. Le rôle essentiel des protéines dans notre organisme (messagères, anticorps, hormone) fait de ce dysfonctionnement une cause principale du vieillissement. Les protéines

chaperonnes et la communication entre noyau et mitochondries régissent le bon fonctionnement des protéines. Leur détérioration a donc un impact direct sur le vieillissement.

5. Dysfonctionnement des mitochondries

Les mitochondries sont des organites existents dans les cellules et leur rôle est de maintenir la respiration cellulaire et la création d'ATP, source d'énergie indispensable pour tous les mécanismes du corps humain. Elles sont considérées comme des centrales énergétiques des êtres vivants. Leur rôle est donc primordial et leur dysfonctionnement peut amener à la mort de la cellule. Les mitochondries sont les seuls organites à posséder leur propre ADN (ADN mitochondrial : ADNmt). Des études ont été faites sur l'évolution du fonctionnement des mitochondries à différents stades de la vie et leur dysfonctionnement semble être une marque inévitable du vieillissement. Des chercheurs ont démontré que le dysfonctionnement des mitochondries survenait alors qu'il n'y avait pas de modifications significatives sur l'ADNmt, cela suggère que le dysfonctionnement lié à l'âge de la mitochondrie n'est pas déclenché par la mutation d'ADNmt mais par un ou plusieurs autres phénomènes.

- **Stress oxydatif**

Le stress oxydatif correspond à une oxydation des différents constituants de nos cellules qui se caractérise généralement par une perte d'électrons. Les molécules responsables de cette oxydation sont les radicaux libres. Ils proviennent de l'oxygène contenu dans l'air que nous respirons. Le stress oxydatif a été étudié comme cause possible du dysfonctionnement des mitochondries. En effet, on a longtemps lié le vieillissement à l'usure engendrée par ces espèces oxydantes (radicaux libres). Il semblerait que ce phénomène ait été mal compris. À l'inverse de cette théorie, des études ont montré qu'augmenter le nombre d'antioxydants n'avait pas d'effet sur l'espérance de vie, alors qu'en augmentant le niveau de radicaux libres, il y avait également augmentation de la durée de vie « (85), (86) ». Le rôle des radicaux libres n'est donc pas encore clair selon les recherches scientifiques.

- **Communication entre noyau et mitochondrie**

La communication entre le noyau et les mitochondries pourrait être une autre cause du vieillissement biologique (87). Cette communication est nécessaire pour le bon fonctionnement de la mitochondrie, et donc essentielles pour la cellule. Ces communications se dégradent avec le vieillissement et la régulation des protéines nécessaires à cette communication diminue, entraînant un problème de communication entre noyau et

mitochondrie. C'est une cause possible de la détérioration des mitochondries, pouvant entraîner un vieillissement des tissus.

L'altération des mitochondries est un phénomène complexe, qui a été beaucoup étudié, au vu des nombreuses interactions de cet organite avec le reste de la cellule. Cette dégradation est possiblement induite par l'altération de la communication entre noyau et mitochondrie. Ce dysfonctionnement est une cause importante du vieillissement, du fait du rôle primordial des mitochondries dans nos cellules.

6. Sénescence cellulaire

Une cellule sénescence est une cellule vieillissante dont les fonctions se dégradent, elle cesse de se diviser et son activité change (ex : sécrétion de molécules pro-inflammatoires (87). Les cellules sénescences sont présentées à tous les stades de la vie. Cela peut être causé par une modification de l'ADN, le développement de cellule tumorale, etc. Les cellules sénescences s'accumulent avec l'âge dans certains tissus, provoquant une perte d'homogénéité (89).

La sénescence arrête alors les mécanismes de développement cellulaire et ces cellules sont ensuite détruites (phagocytose), sous condition d'avoir un système immunitaire performant. Or, avec l'âge, le système immunitaire devient moins efficace, le nombre de cellules sénescences augmentant aussi, cela entraîne une accumulation de cellule sénescence dans certains tissus. L'entrée en sénescence des cellules est donc bénéfique pour l'organisme, lorsqu'il fonctionne correctement. Il le protège contre la prolifération de cellules cancéreuses, mais nécessite un système immunitaire efficace afin d'éliminer ces cellules sénescences. Dans le cas contraire, il s'agit d'un processus qui accentue le vieillissement de l'organisme, dû au manque de renouvellement des cellules souches et d'un système immunitaire moins efficace. Aujourd'hui, une des principales pistes thérapeutiques pour contrer ce problème est l'utilisation de médicaments sénolytiques (Les médicaments sénolytiques Découverts en 2015 par une équipe de la **Mayo Clinic** et du **Scripps Research Institute** (Etats-Unis), les sénolytiques sont des médicaments très prometteurs dans le cadre de la lutte contre la sénescence cellulaire, une pierre angulaire du vieillissement de notre organisme. En se basant sur des recherches bioinformatiques permettant de trouver des molécules capables d'interagir avec les processus de sénescence, plusieurs dizaines de traitements potentiels ont été identifiés. Une partie d'entre eux a d'ores et déjà été testée sur les animaux, avec des résultats remarquables.), dont les essais sont encore en cours.

7. Épuisement des cellules souches

Une cellule souche est une cellule indifférenciée capable, à la fois de générer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et de se maintenir dans l'organisme par prolifération (ou division asymétrique). Les cellules souches sont présentes chez tous les êtres vivants multicellulaires. Elles jouent un rôle central dans le développement des organismes ainsi que dans le maintien de leur intégrité au cours de la vie. Avec l'âge, on observe une diminution du nombre de cellules souches de l'organisme ainsi qu'un mauvais renouvellement des cellules somatiques, ce qui est à l'origine de la dégradation des organes au cours du vieillissement (90).

L'épuisement du stock de cellules souches fait partie des risques impliqués dans les processus de vieillissement (90). Elles ont la capacité de continuer leurs cycles de division cellulaire, au-delà de la limite d'Hayflick (Le raccourcissement des télomères est directement lié à la division cellulaire. En effet, en raison de l'incapacité des ADN polymérases à répliquer les extrémités des chromosomes linéaires, on observe à chaque cycle de réplication de l'ADN une perte de matériel génétique. Le télomère ne contenant pas de séquences codantes, il n'y a pas de perte d'informations génomiques. Les télomères sont donc impliqués dans les processus de préservation de l'intégrité du génome et sont indispensables au bon fonctionnement cellulaire. Dans le cas où aucun mécanisme n'entre en jeu pour régénérer les télomères, si le raccourcissement des télomères se produit à chaque cycle de réplication cellulaire, cela indique que la cellule ne peut pas vivre indéfiniment. La limite de Hayflick correspond au nombre maximal de divisions cellulaires que peut subir une cellule. Elle permet de faire le lien entre la longueur du télomère et la durée de vie de la cellule.). Ce phénomène est en parti dû à la présence de la télomérase, enzyme chargée de synthétiser les télomères, qui est fortement exprimée au sein d'une cellule souche normale (90).

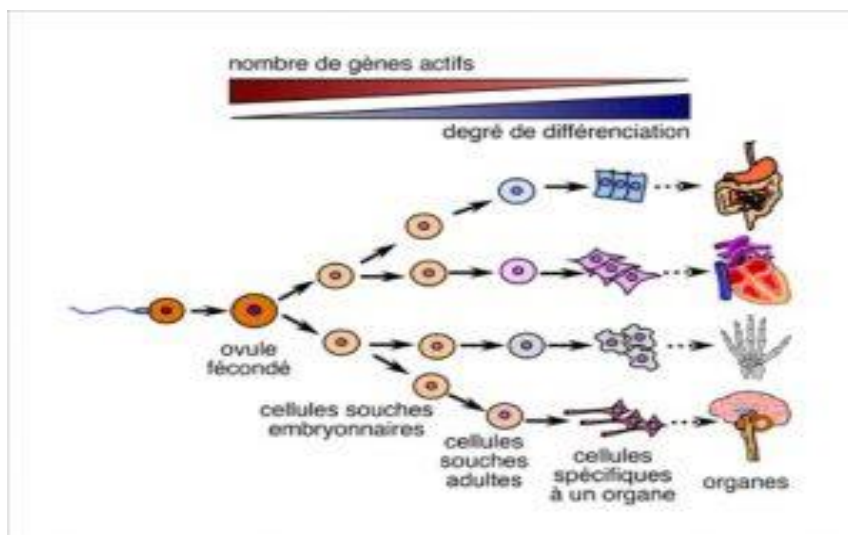


Figure N°05: Les cellules souches

Les cellules souches, elles sont stockées dans l'organisme et sont utilisées lorsqu'un renouvellement cellulaire est nécessaire. Cela est, par exemple, le cas des cellules en fin de vie qui doivent être remplacées. Un exemple : la durée de vie moyenne d'un globule rouge est de 120 jours. Cela est également possible lorsqu'un organe se développe et a un besoin supplémentaire en cellules, tel qu'un utérus qui grossit durant la grossesse. Cependant, certains organes ne renferment pas de cellule souche et ne peuvent donc pas se renouveler en cas de lésions, comme les cellules du cœur ou du pancréas.

Avec le vieillissement, on observe que les tissus ont de plus en plus de mal à se régénérer. Cela est dû au ralentissement des divisions cellulaires et au manque de remplacement des cellules souches. Ce comportement peut être expliqué par la surexpression de **protéines** modifiant le cycle cellulaire ou l'accumulation de mutations sur l'ADN des cellules souches. (91), (92).

Ces phénomènes augmentent donc le nombre de cellules sénescents présentes dans un tissu, pouvant entraîner des désordres dans les organes touchés. Si on prend l'exemple des cellules souches hématopoïétiques, un épuisement de ces cellules souches peut entraîner une immunodéficience, par un manque en lymphocytes B et T. Il en serait de même au niveau des muscles, du cerveau, des os...etc. En plus d'un ralentissement de production des cellules souches, des mutations de leur ADN peuvent apparaître, pouvant déclencher la mort cellulaire chez certaines cellules, ou au contraire modifier leur information génétique tout en augmentant leur vitesse de répllication ou leur résistance (cellules précancéreuses).

En empêchant le renouvellement cellulaire et en entraînant la dégradation des organes, l'épuisement des cellules souches est une des principales causes de vieillissement. La compréhension des mécanismes de fonctionnement des cellules souches est ainsi déterminante pour l'avenir de la médecine régénérative.

8. Détection de nutriments : la restriction calorique pour prolonger la durée de vie

En fonction des quantités apportées par l'alimentation, les voies de signalisation impliquées dans la détection des nutriments ont une influence sur le comportement, le métabolisme, la croissance, le développement et la longévité cellulaire. Par exemple, la voie de signalisation qui permet la détection du glucose a également une influence sur la longévité. En effet, des chercheurs qui ont réussi à diminuer la voie de détection du glucose ont observé une augmentation de la durée de vie chez des vers, des mouches et des souris. Cependant le paradoxe reste entier, car si une importante baisse constitutive de la détection de glucose augmente la durée de vie, lorsque cette voie de signalisation est légèrement diminuée, cela est communément assimilé à un phénotype du vieillissement.

D'autre part, dans le cadre d'un fonctionnement normal, un affaiblissement de la voie de détection de glucose est assimilé à un mécanisme de protection face aux dérèglements de l'organisme. En effet, une diminution de cette voie de détection entraîne un ralentissement du métabolisme et de la croissance cellulaire, et ainsi empêche le développement des dérèglements du système. Le dysfonctionnement des mécanismes de détection des nutriments peut alors être interprété comme étant un mécanisme de protection et de survie, qui se dégrade avec l'âge.

La détection de nutriments semble alors avoir une influence sur le vieillissement et la durée de vie. Des études nutritionnelles pourraient alors apporter, non pas des informations sur le vieillissement, mais des indications sur la longévité (93).

Une étude récente du docteur Daniel Belsky et son équipe, publiée le 22 mai 2023 dans le *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* démontre que la restriction calorique pourrait retarder les effets du vieillissement sur l'organisme. De précédentes études ont mis en avant un ralentissement du vieillissement chez les vers, les mouches et les souris (94).

L'étude récente a été menée sur des adultes ayant effectué une réduction calorique de 25 % pendant 2 ans. Il a alors été démontré qu'il y a un ralentissement du vieillissement biologique : tous les 12 mois, l'âge biologique des participants soumis à un régime de

restriction calorique se trouvait augmenté de 0,11 an, tandis que celui du groupe de contrôle l'était de 0,71 an. Il est à noter que la perte de poids n'est pas prise en compte dans les effets observés.

Ces résultats prometteurs rappellent l'importance d'une mesure de l'âge physiologique et donnent des pistes de futures thérapies contre le vieillissement. En effet, d'après les recherches de D. Belsky et son équipe : "S'il est possible de lutter contre le vieillissement biologique, il est peut-être aussi possible de prévenir, ou du moins de retarder, l'apparition des maladies liées à l'âge." (95).

9. Approche systémique : L'inflammation chronique liée au vieillissement

D'après plusieurs études, il serait possible de faire varier l'ensemble de l'organisme en faisant modifier un paramètre en particulier. Des chercheurs ont démontré qu'en ciblant un tissu, il est possible d'avoir des conséquences bénéfiques sur les tissus voisins et ainsi prolonger la durée de vie. En conséquence, plusieurs études ont été menées afin de déterminer l'impact exact des facteurs systémiques lors du vieillissement des tissus et des organes.

- ***Le cas de l'inflammation chronique***

L'inflammation peut être définie comme étant un ensemble de réactions de réponse du corps face à des agressions variées : douleurs, rougeurs, chaleur, gonflements avec perturbation des fonctions cellulaires. Tout comme la douleur, l'hémostase (arrêt des saignements) et l'immunité, l'inflammation est un mécanisme indispensable au maintien de l'intégrité du corps.

Les causes d'une inflammation sont nombreuses : les lésions des tissus, les cellules sénescents sécrétant des molécules pro-inflammatoire (les cytokines), l'élimination des cellules endommagées ou des pathogènes, la mauvaise gestion de la mort cellulaire programmée, l'accumulation de protéines endommagées, etc. Tous ces phénomènes entraînent l'apparition d'une réaction inflammatoire de protection et de défense.

Chez les mammifères vieillissants, il a été observé des signes induisant le déclenchement des processus inflammatoires (96). Les cytokines (médiateurs responsables de la communication entre les différents types cellulaires) jouent un rôle important dans la réaction inflammatoire. Cependant, sur le long terme, les réactions entraînées par ces messagers pourraient être à l'origine de la vulnérabilité des tissus, du développement des maladies liées à l'âge et donc du vieillissement accéléré « (97), (98) ».

De faibles réactions inflammatoires sont favorables à la réparation et à la régénération tissulaire, par activation du système immunitaire. Cependant, des réponses inflammatoires trop fortes peuvent avoir pour conséquences d'aggraver les lésions et de causer d'autres dommages. Cela confirme bien qu'un mécanisme ciblant un organe ou un tissu peut avoir une influence sur le vieillissement de l'ensemble de l'organisme. Une nouvelle fois, le processus inflammatoire est un mécanisme de défense naturel de l'organisme qui devient nocif avec le temps et qui est lié au vieillissement.

7. CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES :

Le vieillissement est un processus naturel qui provoque des changements physiologiques chez un individu. Ces changements affectent différents organes et systèmes du corps, entraînant des changements dans le fonctionnement du corps. Il est donc important de comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans le vieillissement normal afin de prévenir ou de traiter les problèmes de santé liés à l'âge.

-La diminution de la densité osseuse : Les os deviennent plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer en raison d'une diminution de la densité osseuse. Cette condition est appelée l'ostéoporose et elle est plus fréquente chez les femmes (web 27).

-La diminution de la masse musculaire : La masse musculaire diminue progressivement avec l'âge, ce qui peut entraîner une diminution de la force physique et de la mobilité. Cette condition est appelée la sarcopénie (99).

-La diminution de la capacité cardiovasculaire : La capacité du cœur à pomper le sang diminue avec l'âge, ce qui peut entraîner une diminution de l'endurance physique et une plus grande susceptibilité aux maladies cardiovasculaires (100).

-La diminution de la fonction pulmonaire : La fonction pulmonaire diminue également avec l'âge, ce qui peut entraîner une diminution de la capacité à faire de l'exercice et une plus grande susceptibilité aux maladies pulmonaires (101).

-La détérioration de la fonction rénale : Les reins peuvent devenir moins efficaces avec l'âge, ce qui peut entraîner une accumulation de déchets métaboliques dans le corps (102).

-La diminution de la capacité de régulation de la température corporelle : La capacité du corps à réguler la température diminue avec l'âge, ce qui peut rendre les personnes âgées plus susceptibles aux coups de chaleur et aux coups de froid (103).

En réalité, les changements physiologiques associés au vieillissement affectent de nombreux aspects de la vie quotidienne, tels que la mobilité, l'endurance physique, la densité osseuse et la fonction cardiovasculaire. Cependant, avec une meilleure compréhension de ces changements et des interventions médicales et comportementales, il est possible pour les personnes âgées de maintenir une bonne santé et une qualité de vie optimale.

8. VITAMINES ET VIEILLISSEMENT NORMAL

Comme cité précédemment, le vieillissement normal est un processus naturel et inévitable qui se produit chez tous les organismes vivants, y compris les humains. Le vieillissement est inévitable, mais il peut être ralenti ou accéléré par de nombreux facteurs, notamment le mode de vie, l'environnement et la génétique. Les vitamines, quant à elles, sont des nutriments essentiels dont notre corps a besoin pour fonctionner correctement. Concernant les effets des vitamines sur le vieillissement normal, plusieurs vitamines ont été étudiées pour leur capacité à retarder ou à prévenir les signes du vieillissement.

- **Vitamine C** : La vitamine C est un antioxydant important qui aide à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Une étude publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society* a examiné les effets des suppléments de vitamine C sur le vieillissement chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine C ont réduit le stress oxydatif et amélioré la fonction immunitaire chez les participants âgés (104).
- **Vitamine E** : La vitamine E est également un antioxydant important qui aide à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Une étude publiée dans le *Journal of the American Medical Association* a examiné les effets des suppléments de vitamine E sur le vieillissement chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine E ont réduit le risque de maladies cardiovasculaires et de certains types de cancer chez les participants âgés (105).
- **Vitamine D** : La vitamine D est importante pour la santé des os et des muscles, mais elle peut également jouer un rôle dans le vieillissement. Une étude publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society* a examiné les effets des suppléments de vitamine D sur la fonction cognitive chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine D ont amélioré la fonction cognitive chez les participants âgés présentant une carence en vitamine D (106).
- **Vitamine B12** : La vitamine B12 est importante pour la santé du système nerveux et la formation de globules rouges. Une étude publiée dans le *Journal of the American Medical*

Directors Association a examiné les effets des suppléments de vitamine B12 sur la fonction cognitive chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine B12 ont amélioré la fonction cognitive chez les participants âgés présentant une carence en vitamine B12 (107).

La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une vitamine essentielle qui est impliquée dans plusieurs processus biologiques importants, notamment la synthèse de l'ADN, la formation des globules rouges, la régulation du métabolisme des acides gras et des acides aminés, et le maintien du système nerveux central (108), car elle permet de réduire la fatigue et l'épuisement, ce qui améliore les performances physiques et mentales (web 28). Elle est principalement trouvée dans les produits animaux, tels que la viande, le poisson, les produits laitiers et les œufs (108). La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble essentielle pour le bon fonctionnement normal (web 28), et pour le maintenir de la santé globale du corps humain. Elle est essentielle pour le métabolisme et la fonction neuronale (109). Plusieurs études ont suggéré que la carence en vitamine B12 peut être associée à un risque accru de maladies chroniques, y compris les maladies liées au vieillissement (109). Plusieurs études ont montré que le vieillissement normal est associé à une diminution de la capacité d'absorption de la vitamine B12, ce qui peut entraîner une carence en cette vitamine chez les personnes âgées (110). Cette carence peut causer une anémie, une neuropathie périphérique et d'autres problèmes de santé chez les personnes âgées (110). Cette vitamine aide à améliorer la texture cutanée, à réduire l'apparence des rides et ridules, à hydrater en profondeur les cellules cutanées et à prévenir les dommages causés par le soleil aux cellules de la peau (109). Elle protège également les cellules et le cerveau et contribue à la formation du sang (111). Une étude publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society* a montré que les personnes âgées qui ont une carence en vitamine B12 sont plus susceptibles de présenter des symptômes de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer. D'autres études ont également montré que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la fonction cognitive chez les personnes âgées. » (112).

- Plusieurs gènes sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine B12 et la régulation de son absorption dans l'organisme. Les variantes génétiques de ces gènes peuvent affecter la capacité d'une personne à absorber et à utiliser la vitamine B12, ce qui peut augmenter le risque de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées (113).

Par exemple, des variantes génétiques dans le gène transcobalamine II (TCN2), qui code pour une protéine impliquée dans le transport de la vitamine B12 dans le sang, ont été associés à

une diminution de la concentration de vitamine B12 chez les personnes âgées. De même, des variants génétiques dans les gènes MTHFR et MTRR, qui sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique, ont été associés à un risque accru de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées (114). Des recherches ont montré que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la fonction musculaire chez les personnes âgées. Une étude a montré que la supplémentation en vitamine B12 a augmenté la force musculaire et la vitesse de marche chez les personnes âgées souffrant de déficience en cette vitamine (115). De plus, autres études ont également examiné l'effet de la vitamine B12 sur le vieillissement normal. Des études ont suggéré que la vitamine B12 peut jouer un rôle important dans le maintien de la santé mentale et physique chez les personnes âgées. Par exemple, une étude a révélé que les personnes âgées ayant des taux plus élevés de vitamine B12 avaient des performances cognitives supérieures à celles ayant des taux plus bas (116).

La vitamine B12 a également été associée à une meilleure santé osseuse chez les personnes âgées. Une étude menée par des chercheurs de l'Université de Californie à San Francisco a révélé que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la densité osseuse chez les femmes âgées (117). Comme le prouvent plusieurs autres études du côté immunitaire ont montré que la vitamine B12 peut améliorer la fonction immunitaire chez les personnes âgées. Une étude publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society* a montré que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la réponse immunitaire chez les personnes âgées (118). La vitamine B12 a un effet bénéfique sur le vieillissement normal en améliorant la santé cognitive, la santé osseuse et la fonction immunitaire chez les personnes âgées. Cependant, il convient de souligner que la supplémentation en vitamine B12 doit être entreprise sous la supervision d'un professionnel de la santé et en tenant compte de la dose appropriée, car une surdose peut avoir des effets indésirables.

Les gènes jouant un rôle important dans la régulation du métabolisme et de l'absorption de la vitamine B12 dans l'organisme. Des mutations génétiques dans ces gènes peuvent affecter la capacité d'une personne à absorber et à utiliser la vitamine B12 et peuvent augmenter le risque de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées. La supplémentation en vitamine B12 peut être bénéfique pour la santé des personnes âgées en améliorant la santé cognitive, la santé des os et la fonction immunitaire. Cependant, il est important de souligner que la supplémentation en vitamine B12 doit être effectuée sous la supervision d'un clinicien et en tenant compte du dosage approprié, car un surdosage peut entraîner des effets néfastes.

9. HORMONES ET VIEILLISSEMENT NORMAL

Selon les travaux scientifiques réalisés jusqu'à ce jour, des nombreuses hormones ont des différents effets sur le vieillissement ; ces effets peuvent être influencés par d'autres facteurs tels que le sexe, l'âge et la génétique...etc.

Sur le plan génétique, il est important de noter qu'il y a une interdépendance : gène-hormone. Par exemple, l'hormone de croissance est régulée par le gène GH1, qui peut subir des mutations qui affectent la production et la régulation de cette hormone. Ces mutations peuvent contribuer au vieillissement prématuré ou à d'autres troubles liés au vieillissement (119).

Ci-dessous l'effet de quelques hormones sur le vieillissement normal :

- **Hormones thyroïdiennes** : Les hormones thyroïdiennes et le vieillissement : Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le métabolisme énergétique et régulent plusieurs aspects de la santé liés au vieillissement, tels que la densité osseuse, la fonction cardiaque, la composition corporelle et la fonction cognitive. Des niveaux trop faibles ou trop élevés de ces hormones peuvent affecter la fonction de l'organisme et accélérer le vieillissement (120). Les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans la régulation de l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, qui peut avoir des implications pour la santé et la longévité (121).
- **Les hormones de stress** : telles que le cortisol, peuvent être élevées chez les personnes soumises à un stress chronique, ce qui peut accélérer le vieillissement en affectant les cellules et les tissus de l'organisme. Le cortisol peut endommager les tissus musculaires, réduire la densité osseuse, altérer la fonction immunitaire et causer une inflammation chronique. Des niveaux chroniquement élevés de cortisol peuvent également contribuer à des maladies chroniques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et la dépression (122).
- **Hormone de croissance** : L'hormone de croissance (GH) est une hormone produite par l'hypophyse qui stimule la croissance, la régénération cellulaire et la réparation des tissus chez les enfants et les adultes. Des niveaux trop élevés ou trop faibles de cette hormone peuvent affecter le vieillissement de diverses manières. Chez les enfants, un manque de GH peut entraîner un retard de croissance et des problèmes de développement. Chez les adultes, des niveaux trop faibles de GH peuvent contribuer à une perte de masse musculaire, une prise de poids, une diminution de la densité osseuse et une diminution de la fonction immunitaire.

Cependant, des niveaux excessifs de GH peuvent également causer des problèmes de santé tels que l'acromégalie et le diabète (123).

- **Les hormones sexuelles** : telles que l'oestrogène et la testostérone, peuvent avoir des effets différents sur le vieillissement en fonction du sexe et de l'âge.

1. ***Oestrogène et vieillissement*** : Les effets protecteurs de l'oestrogène sur la santé osseuse chez les femmes ont été bien documentés. L'oestrogène inhibe la résorption osseuse et stimule la formation osseuse, ce qui réduit le risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées (124). L'oestrogène peut également protéger contre les maladies cardiovasculaires, réduire les symptômes de la ménopause et améliorer la fonction cognitive (125). Cependant, la prise prolongée d'hormones de remplacement après la ménopause peut augmenter le risque de cancer du sein et d'autres maladies, donc leur utilisation doit être soigneusement évaluée avec un médecin (125).

2. ***Testostérone et vieillissement*** : La testostérone est principalement connue pour son rôle dans la fonction sexuelle masculine, mais elle peut également avoir des effets sur la santé musculaire et la densité osseuse chez les hommes plus âgés (126). La baisse de la testostérone chez les hommes peut contribuer à la sarcopénie, une perte de masse et de force musculaire liée à l'âge, ainsi qu'à l'ostéoporose. Cependant, les effets de la testostérone sur la santé cardiovasculaire sont controversés et doivent être étudiés plus en détail (127).

La testostérone est l'une des principales hormones sexuelles produites par le corps, tant chez les hommes que chez les femmes (128). Chez l'homme (masculin), la testostérone est l'androgène le plus puissant en circulation, à la fois qualitativement et quantitativement. Plus de 95% de la concentration plasmatique totale de testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig des testicules, tandis que le reste est produit par les glandes surrénales (129). Chez les femmes, les ovaires sécrètent environ 25 % de la testostérone plasmatique, tandis que le reste de la testostérone circulante est obtenu par conversion périphérique (130). Dans le sang, la testostérone est liée à la globuline liant les hormones sexuelles, et seule une petite partie (testostérone non liée ou libre) est disponible pour les récepteurs et est donc biologiquement active. Afin d'exercer ses effets, la testostérone doit être convertie en dihydrotestostérone dans certains tissus cibles. Dans d'autres cas, il agit directement ou par aromatisation pour générer des œstrogènes (131). La testostérone orchestre l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses cérébrales et spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle (132), il a un rôle aussi bien connu et important dans le développement des attributs sexuels secondaires ; par exemple, augmentation de la masse musculaire, osseuse et

des poils chez les hommes. Cependant, il présente également un intérêt particulier dans l'étude du comportement socio-émotionnel et économique car il influence le cerveau dans des situations archétypiques, telles que le combat, la fuite, l'accouplement et la recherche et la lutte pour le statut (128).

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire régule la quantité de testostérone produite. Le processus de sécrétion de testostérone débute dans l'hypothalamus, qui relâche des hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH; gonadotropin-releasing hormone) de manière pulsatile et stimule l'hypophyse antérieure afin de sécréter deux gonadotrophines, soit l'hormone lutéinisante (LH; luteinizing hormone) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH; follicle-stimulating hormone), qui, à leur tour, stimulent la sécrétion d'hormones sexuelles par les testicules. La LH stimule les cellules de Leydig afin de sécréter de la testostérone, de manière pulsatile, avec une boucle de rétroaction négative à l'hypothalamus afin de moduler la sécrétion de LH (133).

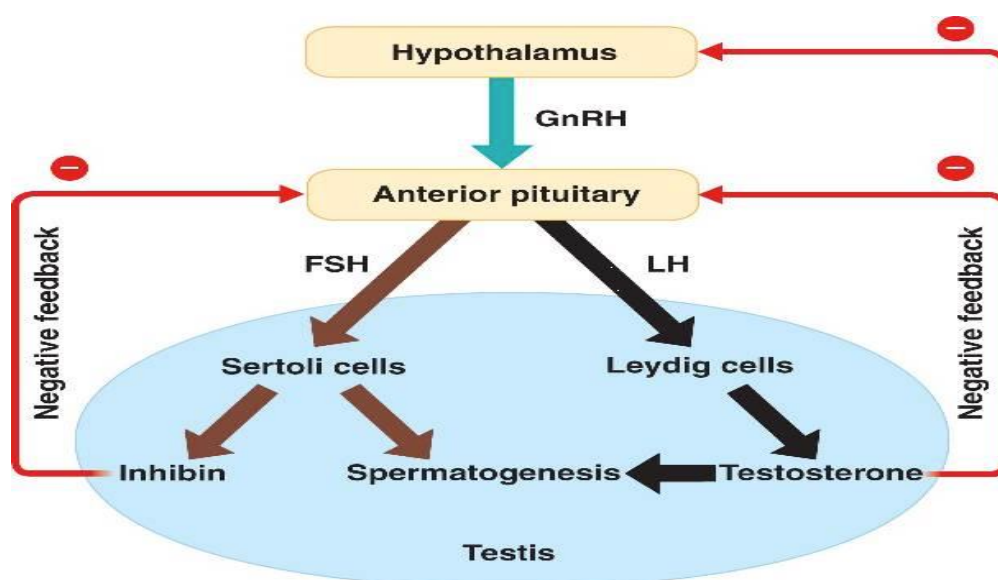


Figure N°06: Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les hommes. Reproduit de Pregworld, 2016 (web 28).

Le niveau de testostérone des hommes diminue lentement et progressivement avec l'âge. Ce déclin de testostérone est souvent référé au terme « andropause », et il est plus graduel et modéré que le déclin en oestrogène chez les femmes durant la ménopause « (133), (134) ». le processus de vieillissement entraine une baisse des niveaux de testostérone totale ,en particulier libre et biodisponible .les niveaux de testostérone diminuent à un taux d'environ 1

par an entre l'âge de 40 et 70 ans .simultanément ,les niveaux de testostérone sérique totale diminuent à un taux d'environ 0 ,4 par un (128).

- *Changements de la testostérone avec l'âge*

- Chez la Femme :

Les variations des androgènes chez les femmes au cours de la vie est sujet de controverses, en raison de leur physiologie complexe, et de manque des valeurs standards. Les sources d'androgènes Chez les femmes comprennent les glandes surrénales et les ovaires, avec une contribution importante à la transformation des prohormones des périphériques. Bien que les niveaux varient considérablement au cours de la vie chez les femmes en bonne santé tout au long de la vie, tous les androgènes y compris la testostérone, semblent diminuer avec l'âge contrairement à l'œstradiol ; la plupart des données probantes à ce jour suggèrent que ces diminutions sont dues à l'âge et non pas à la ménopause.

Cependant d'autres études, suggèrent que la seule source de testostérone après la ménopause est via la conversion de la DHEA (135)

- Chez l'homme :

La testostérone chez les hommes est connue par sa diminution d'environ 1% par an après l'âge de 30 ans. Environ 20 % des hommes âgés de 60 ans et plus, ainsi que 50 % des hommes âgés de 80 ans et plus, ont des taux sériques de testostérone inférieurs à la normale chez les hommes jeunes. La baisse de la testostérone liée à l'âge chez les hommes reflète des défauts de la régulation hypothalamique de la fonction testiculaire et de la sécrétion de gonadotrophines. Le nombre de cellules de Leydig qui produisent la testostérone diminue chez les personnes âgées. De plus, les changements circadiens de la testostérone (avec un pic tôt le matin) observés chez les hommes plus jeunes étaient plus bas chez les hommes plus âgés, suggérant une altération de la libération normale de la sécrétion pulsatile de l'hormone gonadotrophine (GnRH) (135). En moyenne, les hommes subissent une diminution de 1-2 % de leur concentration de testostérone par année à partir de l'âge de 30-40 ans (136). Les raisons de ce déclin en testostérone avec l'âge sont multifactorielles :

- Premièrement, il y a des changements testiculaires primaires incluant une diminution de la capacité de sécrétion testiculaire des cellules de Leydig chez les hommes plus âgés comparativement aux jeunes hommes. Cette diminution de la réserve sécrétoire

testiculaire semble impliquer une réduction du nombre de cellules de Leydig (137). Chez les hommes en santé de plus de 75 ans, le volume testiculaire moyen est réduit d'environ 30 % comparativement au volume testiculaire des jeunes hommes (138).

- Deuxièmement, il y a une altération de la régulation neuroendocrinienne des cellules de Leydig avec un échec apparent des mécanismes de rétroaction à compenser pleinement (139). Bien qu'il y ait une diminution de la production de testostérone par les testicules lorsque la gonadotrophine chorionique humaine est administrée, chez la plupart des hommes âgés, les changements majeurs semblent avoir lieu dans l'unité hypothalamo-hypophysaire « (133), (140), (141) ».

- ***Autres facteurs qui altèrent la testostérone***

Le niveau de testostérone est également affecté par plusieurs facteurs physiologiques et liés au mode de vie de la personne. Il est démontré dans les études de jumeaux que l'hérédité joue un rôle important, puisque les gènes semblent déterminer 25-76 % de la variation totale de testostérone. L'accumulation de masse adipeuse a une importante détermination négative du niveau de testostérone total, et particulièrement l'adiposité abdominale (142). Il y a également un impact du stress sur le niveau de testostérone. Le stress implique une suppression de l'axe gonadique en limitant la sécrétion de GnRH hypothalamique, ce qui entraîne un taux de testostérone inférieur (143). L'abus d'alcool est également associé à une baisse de testostérone, alors que le tabagisme est associé à des niveaux plus élevés de 5 à 15 % (133).

La sécrétion de testostérone peut être affectée par une multitude de facteurs, y compris l'obésité, le tabagisme, certaines pathologies...etc. Certains chercheurs soutiennent que la relation entre les faibles niveaux de testostérone et les états physiques, sexuels et émotionnels non spécifiques attribués à une carence en testostérone est en fait due à une détérioration de la santé, ce qui entraîne une réduction des niveaux de testostérone. Il est vrai que l'étiologie est très difficile à établir, car la testostérone affecte, et est affectée par tant de paramètres. Les arguments ressemblent inévitablement à ceux de savoir si la poule ou l'œuf est venu en premier (128).

- ***Anomalies de la régulation et de la biosynthèse de la testostérone***

Ils sont très rares, mais le diagnostic peut être fait par des dosages biologiques performants et confirmé par la biologie moléculaire. En dehors du rare déficit en 7-déhydrocholestérol

(SLO : syndrome de Smith-Lemli-Opitz), mais dont le diagnostic se fait en anténatal, tous ces déficits sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive et entraîne une atteinte surrénalienne et gonadique de la biosynthèse des stéroïdes à l'exception du déficit en 17 β -HSD de type 3 (mutation du gène HSD17B3). Donc la notion de consanguinité est un argument supplémentaire pour les rechercher. Le diagnostic doit être évoqué devant une testostérone basse et une LH élevée lors de la mini-puberté (144).

Deux déficits doivent être éliminés car ils s'accompagnent d'une insuffisance surrénalienne précoce avec syndrome de perte de sel : l'hyperplasie lipôide des surrénales (mutations des gènes StAR ou CYP11A1) et le déficit en 3 β -HSD de type 2 (mutation du gène HSD3B2) (144), ce gène code pour l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase/ Δ 5- Δ 4-isomérase, qui catalyse des étapes clés de la biosynthèse de la testostérone. Les mutations de ce gène peuvent entraîner le déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, une maladie caractérisée par une déficience enzymatique dans la conversion du prégénolone en progestérone, conduisant à une production réduite de testostérone et à des troubles du développement sexuel chez les garçons (145). À côté des cas exceptionnels des mutations du gène du récepteur à LH, les autres déficits n'ont pas un pronostic vital mais sont difficiles à diagnostiquer en période néonatale sans une biologie performante. Un rapport Δ 4-androstènedione/ testostérone élevé lors de la mini-puberté doit évoquer un déficit en 17 β -HSD de type 3 (mutation du gène HSD17B3). Dans certains travaux, la biologie moléculaire confirme presque toujours ce diagnostic lorsqu'il est évoqué biologiquement (144).

- ✓ **Gène CYP17A1** : Ce gène code pour l'enzyme 17 α -hydroxylase/17,20-lyase, qui est impliquée dans la biosynthèse des hormones stéroïdes, y compris la testostérone. Les mutations de ce gène peuvent entraîner le déficit en 17 α -hydroxylase/17,20-lyase, une condition qui se manifeste par une réduction de la production de cortisol et de la testostérone, conduisant à une hypertension artérielle, une masculinisation incomplète chez les femmes et d'autres anomalies (146).
- ✓ **Gène HSD17B3** : ce gène est également impliqué dans la biosynthèse de la testostérone, les mutations de ce gène peuvent entraîner le déficit en 17-beta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3, qui se caractérise par une diminution de la production de testostérone et peut entraîner des anomalies génitales chez les garçons (147).

- *Anomalies du métabolisme de la testostérone*

Normalement, pour que la testostérone fonctionne à travers les récepteurs aux androgènes sur les organes génitaux externes et la prostate, elle doit être convertie en dihydrotestostérone. Deux isozymes sont responsables de cette conversion, SDR5A1 et SDR5A2. Le déficit en 5 α -réductase est causé par des mutations du gène SDR5A2. En cas de déficit complet, le phénotype est quasi féminin à la naissance mais persiste souvent avec une légère virilisation, contrairement au déficit de type 3 en 17 β -HSD. Si la testostérone et la DHT ont été mesurées à partir de même échantillonnage, même extraction et séparation (146).

- ✓ **Gènes qui ont un lien avec le métabolisme de la testostérone**

- Gène CYP19A1 (aromatase) : Ce gène code pour l'enzyme aromatase qui convertit la testostérone en œstradiol. Les mutations de ce gène peuvent entraîner une perturbation de la production normale d'œstrogènes et peuvent être associées à des conditions telles que l'hypogonadisme hypergonadotrope et le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) (148).
- Récepteur aux androgènes (AR) : Les mutations du gène AR peuvent entraîner le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA), une condition où les individus ont des récepteurs aux androgènes défectueux. Cela rend les cellules insensibles à la testostérone et peut conduire à une différenciation sexuelle atypique (149).

CHAPITRE 2 : VIEILLISSEMENT PRECOCE

1. VIEILLISSEMENT PRECOCE

Le vieillissement précoce est un phénomène complexe qui peut être causé par des facteurs génétiques, des altérations du fonctionnement cellulaire, des systèmes de protection contre l'oxydation, ou encore des modifications du génome (150, web 30). Les maladies génétiques rares peuvent également provoquer un vieillissement précoce et accéléré (151).

1.1. Facteurs Génétiques

✓ **Lésions de l'ADN** : L'accumulation de lésions au niveau de l'ADN peut entraîner un dysfonctionnement de la cellule, pouvant poser un problème au niveau de l'organe concerné. Avec le vieillissement, les systèmes de réparation deviennent plus faibles, ce qui peut entraîner une accumulation de mutations et une augmentation des risques de cancer (150, web 30).

✓ **Rétrécissement des télomères** : Les télomères sont les extrémités des chromosomes qui protègent l'ADN. À chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent. Lorsqu'ils deviennent trop courts, la cellule ne peut plus se diviser et meurt. Le raccourcissement des télomères est donc considéré comme un marqueur du vieillissement cellulaire (150 ; web 30).

✓ **Mauvais repliement des protéines** : Les protéines sont des molécules essentielles à la vie cellulaire. Leur fonctionnement dépend de leur forme tridimensionnelle. Si les protéines ne se replient pas correctement, elles peuvent former des agrégats qui endommagent les cellules et entraînent des maladies neurodégénératives comme Alzheimer (150, web 30).

✓ **Syndromes de vieillissement précoce liés aux hélicases** : Les hélicases sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la réplication de l'ADN. Des mutations dans les gènes codant pour les hélicases peuvent entraîner des syndromes de vieillissement précoce (152)

Certains travaux ont permis de décrire un des mécanismes responsables du vieillissement précoce jusque-là inconnu et qui pourra éclairer le mécanisme du vieillissement en général (151).

1.2. Les Syndromes du vieillissement précoce

Les syndromes du vieillissement précoce sont des maladies génétiques rares qui provoquent un vieillissement prématuré et accéléré (151). Ces maladies ont les mêmes effets que le vieillissement normal, mais de manière beaucoup plus rapide (153, web 31). Les enfants atteints de ces syndromes développent toutes les manifestations extérieures du grand âge, y compris la calvitie, la posture voûtée et la peau sèche, inélastique et ridée (153, web 31). Les

syndromes progéroïdes sont des troubles rares qui provoquent un vieillissement prématuré et raccourcissent l'espérance de vie (153, web 31). Parmi ces syndromes progéroïdes:

1. Syndrome de cockayne (SC)

Le syndrome de Cockayne est une maladie génétique rare qui affecte le développement et le vieillissement chez les enfants (web 32), il s'agit d'un syndrome héréditaire à transmission autosomique récessive, touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique. Il est caractérisé phénotypiquement par un faciès typique (grandes oreilles et yeux creux), un déficit de croissance , une détérioration intellectuelle , une perte du pannicule sous - cutané , une dégénérescence pigmentaire de la rétine , une surdité de perception , un nanisme , une photosensibilité , une atrophie optique , une neuropathie périphérique et une cataracte (web 33). D'autres organes peuvent être touchés, comme le foie ou les reins. Les enfants ont un visage qui apparaît prématurément vieilli et sont d'une très grande maigreur (cachexie) (web 32). Dans environ deux tiers des cas, il est dû à la mutation du gène ERCC6, qui est situé sur le chromosome 10 et conditionne la production d'une protéine appelée CSB (pour Cockayne Syndrome B). Une fois sur trois c'est le gène ERCC8, situé sur le chromosome 5 et responsable de la production de la protéine CSA (pour Cockayne Syndrome A), qui est en cause. On ne sait que peu de choses sur ces protéines, mais elles joueraient un rôle essentiel dans la réparation et le « décodage » (transcription) de l'ADN, qui sont des processus normaux et nécessaires au bon fonctionnement des cellules. (web 32). L'examen anatomopathologique révèle une perte parcellaire de la myéline centrale et une atrophie de la substance blanche. La transmission de cette maladie est autosomique récessive, ce qui signifie que les deux parents les deux parents sont des porteurs sains (d'un gène muté) et il y a 25 % de chances d'avoir un enfant atteint (qui a hérité des deux gènes) à chaque grossesse (web 33).

Le SC est associé à une anomalie de réparation de l'ADN, ce qui entraîne une hétérogénéité clinique et génétique (154). Il existe différents types du syndrome. Ils dépendent de l'âge auquel la maladie se manifeste et de la sévérité des manifestations, la forme du SC la plus fréquente (type I) se manifeste durant la première année de vie. Des cas de début plus précoce avec des symptômes plus sévères (type II) et des cas de début plus tardif avec des symptômes plus modérés (type III) ont également été décrits (web 34).

-SC type 1 est aussi appelé « forme classique », la première année de vie est pratiquement normale avec un poids de naissance normal et les symptômes apparaissent au cours de la

deuxième année (34 web), comprenant : par un retard de croissance et des troubles neurologiques, puis par une baisse de la vue et de l'audition (34 web).

-SC type 2 : aussi appelé « forme sévère » (34 web), est une forme sévère du syndrome. Les troubles neurologiques et certaines anomalies oculaires sont présents d'emblée à la naissance. Les troubles neurologiques et certaines anomalies oculaires sont présents d'emblée à la naissance (web 32). Des contractures articulaires et de la colonne vertébrale entraînent une scoliose. L'âge du décès est avant 10 ans (web 34).

-SC type 3 : correspond à une forme modérée (tardive) (web 32), est plus rare avec poids de naissance normal et survenu tardif de troubles du développement (web 34).

Il existe deux autres formes du syndrome de Cockayne :

- **Une forme très sévère**, le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS), qui entraîne de très graves malformations du cerveau (microcéphalie), des yeux (microphthalmie et cataracte) et des articulations (arthrogrypose) qui sont déjà présentes chez le fœtus. Elle est en général détectée avant la naissance et conduit souvent à une interruption de grossesse (web 32).
- **Une double atteinte** appelée syndrome de Cockayne – xeroderma pigmentosum, qui associe toutes les manifestations du syndrome de Cockayne et une sensibilité extrême de la peau et des yeux aux rayons ultraviolets (UV), entraînant des lésions importantes de la peau et un risque accru de cancer de la peau (web 32).

➤ Les symptômes varient en fonction du type de SC, mais ils incluent généralement un retard de croissance, une microcéphalie, un retard psychomoteur, une perte sensorielle (cataractes, rétinopathie pigmentaire, surdité) et un vieillissement prématuré (155). Le diagnostic du SC peut être difficile en raison de sa rareté et de la similitude de ses symptômes avec d'autres maladies (155, web 35). Cependant, des tests génétiques et des biopsies cutanées peuvent aider à confirmer le diagnostic. Beaucoup de patients atteints du syndrome de Cockayne ne sont pas diagnostiqués car la maladie est si rare qu'elle reste mal connue de beaucoup de médecins. Une fois le diagnostic posé, il est possible de demander un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes (156, web 35). Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour le SC, et la prise en charge est principalement symptomatique, incluant la kinésithérapie, la protection solaire, l'appareillage auditif et, souvent, une alimentation entérale ou une gastrostomie (157, web 36).

Les personnes atteintes de ce syndrome ont une taille de tête plus petite que la normale (microcéphalie), sont de petite taille (nanisme), leurs yeux semblent enfoncés et elles ont un aspect « âgé ». Ils ont souvent des membres longs avec des contractures articulaires (incapacité à détendre le muscle au niveau d'une articulation), un dos voûté (cyphose), et ils peuvent être très minces (cachétiques), en raison d'une perte de graisse sous-cutanée. Leur petit menton, leurs grandes oreilles et leur nez pointu et fin donnent souvent une apparence vieillie (158). La peau des personnes atteintes du syndrome de Cockayne est également fréquemment affectée : une hyperpigmentation, des varices ou des varicosités (télangiectasie) (158), et une sensibilité grave au soleil sont courantes, même chez les personnes sans XP-CS. Souvent, les patients atteints du syndrome de Cockayne ont de graves brûlures ou des cloques avec très peu d'exposition à la chaleur. Les yeux des patients peuvent être affectés de diverses manières et les anomalies oculaires sont courantes dans le CS. Les cataractes et la nébulosité de la cornée (opacité cornéenne) sont courantes. La perte et l'endommagement des nerfs du nerf optique, provoquant une atrophie optique, peuvent survenir (159). Le nystagmus, ou mouvement oculaire involontaire, et les pupilles qui ne se dilatent pas démontrent une perte de contrôle des mouvements musculaires volontaires et involontaires (158). Une pigmentation rétinienne poivre et sel est également un signe typique.

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de cette maladie, il reste encore beaucoup à découvrir sur les mécanismes sous-jacents et les traitements potentiels.

□ **Historique du SC**

Le syndrome de Cockayne a été mis en évidence en 1936 par Edward Alfred Cockayne (en) (1880-1956) (160, web 37), un médecin anglais qui s'est consacré à l'étude des maladies héréditaires sur les enfants (web 34).

- En 1958, le généticien suisse Andrea Prader a identifié la cause génétique de la maladie (161, web 38).
- En 1965, le syndrome de Cockayne a été classé comme une maladie génétique autosomique récessive.
- Dans les années 1970 et 1980, des études ont montré que la maladie était causée par des mutations dans les gènes ERCC6 et ERCC8, qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN endommagé.
- Au fil du temps, plusieurs sous-types de la maladie ont été identifiés en fonction de la gravité des symptômes et de l'âge d'apparition.

□ **Epidémiologie du SC**

Le syndrome de Cockayne est une maladie génétique rare caractérisée par un retard de croissance, une dysmorphie faciale, une photosensibilité, des troubles neurologiques progressifs et un déficit intellectuel (157, web 36). Le syndrome de Cockayne est une maladie rare dont la prévalence est inconnue. En Europe, son incidence annuelle est estimée à 1 cas pour 200 000 naissances (162). Aucune prédilection raciale n'est signalée pour le syndrome de Cockayne. Il n'y a pas de prédilection sexuelle, le ratio homme-femme est égal (157, web 36). Les types 2 et 3 sont des formes moins sévères (web 34).

Comme il s'agit d'une maladie génétique rare, il n'existe aucun facteur de risque spécifique connu associé au développement du syndrome de Cockayne. Cependant, il s'agit d'une maladie autosomique récessive, ce qui signifie qu'un individu doit hériter les deux copies du gène muté (une de chaque parent) pour développer la maladie.

2. Syndrome de Werner (SW)

Le syndrome de Werner, également connu sous le nom de progéria de l'adulte, une maladie génétique rare, autosomique récessive, ce qui signifie qu'il faut hériter de deux copies défectueuses du gène pour développer la maladie (163). Il se caractérise par un vieillissement prématuré, affectant plusieurs systèmes du corps. Les symptômes typiques incluent une diminution de la taille, une perte de poids, une peau atrophique, des rides précoces, une calvitie, une cataracte, une ostéoporose, une athérosclérose et une augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires et des cancers (164). Le décès survient vers 40-50 ans suite à un accident cardiovasculaire ou au développement d'une tumeur maligne. La survenue précoce de signe de sénescence doit faire évoquer ce diagnostic de principe et impose un suivi adapté avec le dépistage et le traitement des complications systémiques (165). Progeria de l'adulte présente de multiples caractéristiques progéroïdes, mais il s'agit d'une imitation du vieillissement plutôt que d'une sénescence accélérée ou prématurée. Des aberrations chromosomiques somatiques se produisent dans de nombreux tissus *in vivo* et *in vitro*, et il y a une incidence accrue de néoplasie. Le syndrome de Werner peut donc être classé dans le groupe des syndromes d'instabilité chromosomique. Des découvertes récentes viennent étayer l'idée d'une aberration du métabolisme du tissu conjonctif dans le syndrome de Werner, mais on ne sait pas s'il s'agit d'une manifestation primaire ou secondaire de l'anomalie génétique sous-jacente. Des caractéristiques de croissance anormales sont

observées dans les cellules de type fibroblaste de la peau en culture, ce qui constitue une autre piste de recherche actuelle. L'identification de l'anomalie génétique de base dans le syndrome de Werner pourrait clarifier notre compréhension du processus de vieillissement normal en général, ou élucider des aspects spécifiques tels que le développement de néoplasies, d'athérosclérose, de diabète ou d'ostéoporose (166).

□ **Historique du syndrome de Werner**

Le syndrome de Werner a une histoire intéressante qui remonte à sa découverte et à la compréhension progressive de ses caractéristiques cliniques et génétiques. Il a été initialement décrit par le Dr Otto Werner, un médecin allemand, en 1904. Le Dr Werner a observé et décrit les caractéristiques cliniques distinctives de cette maladie chez quatre frères et sœurs d'une même famille (167).

En 1934, le médecin japonais Harumi Kawamura a utilisé le terme "syndrome de Werner" pour décrire la maladie en l'honneur du médecin allemand Otto Werner, qui l'avait initialement décrite (168).

En 1996, l'équipe de recherche dirigée par les scientifiques Elizabeth Yu et George Martin a réussi à localiser et cloner le gène responsable du syndrome de Werner. Ils ont identifié le gène WRN (Werner Syndrome RecQ Like Helicase) situé sur le bras court du chromosome 8 (8p12) en utilisant des techniques de cartographie génétique. Cette découverte a permis de mieux comprendre la base génétique de la maladie (163). Au fil du temps, les chercheurs ont décrit plus en détail les caractéristiques cliniques du syndrome de Werner. Le Dr Masao Goto a publié une étude en 1997 qui a examiné les symptômes communs observés chez les patients atteints du syndrome de Werner, y compris le vieillissement prématuré, la diminution de la taille, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, la cataracte et d'autres affections médicales associées (164).

□ **Epidémiologie du syndrome de Werner**

Le syndrome de Werner est extrêmement rare et sa prévalence est estimée à environ 1 personne sur 1 000 000 dans la population générale (169). Le Japon est le pays avec la plus forte incidence : près de 1 cas/300 000 habitants et environ 80 p. 100 des 1 300 cas publiés jusqu'à présent (170).

□ Critères diagnostiques

Le SW se manifeste rarement avant la puberté ou après 45 ans. Une petite taille (en moyenne 1,46 m pour les femmes et 1,57 m pour les hommes) et un faible poids (respectivement 40 et 45 kg) sont les premières manifestations cliniques. Le diagnostic est cependant évoqué le plus souvent à partir de 20-25 ans devant l'apparition de signes cutanés progéroïdes tel un grisonnement prématuré des cheveux (canitie précoce), une alopecie, une dépilation diffuse (sourcils, cils, pilosité axillaire et pubienne), une sclérose cutanée et une sclérodactylie, une atrophie des tissus sous-cutanés et musculaires du visage et des extrémités. Les autres signes cutanés comprennent : une pigmentation en mottes, des éphélides, des télangiectasies, des ulcères chroniques des membres inférieurs et des hyperkératoses ulcérées en regard des articulations et de la plante des pieds. Les ulcères chroniques surviennent chez près de 50 p. 100 des patients le plus souvent sur les membres inférieurs (malléole, tendon d'Achille), mais peuvent parfois toucher les membres supérieurs, notamment les régions cubitales (170).

- L'élévation de l'acide hyaluronique urinaire est un bon marqueur diagnostique biologique du SW [21]. Des critères du diagnostic clinique de SW ont été établis [17]. Une analyse génétique moléculaire peut actuellement être réalisée à la recherche d'une mutation homozygote du gène *WRN* [7]. Dans la plupart des cas, il s'agit de mutations bi-alléliques entraînant un décalage du cadre de lecture ou l'apparition d'un codon stop (170).

□ Génétique du SW

La Transmission est autosomique récessive associée à une mutation du gène *WRN* situé sur le bras court du chromosome 8, qui code pour une protéine *WRN* de la famille des hélicases *RecQ* (*RecQ3*). Cette protéine a une activité hélicase et exonucléase et serait impliqué dans la réparation dommages structurels à l'ADN associés au stress oxydatif (système de réparation des coupures) et métabolisme télomères. L'échec ou la perte de *RecQ* entraînerait responsable de l'instabilité génétique qui cause le vieillissement risque précoce et accru de tomber malade tumeurs bénignes et malignes. Dans la 20e année Cependant, dans 35 cas sur 100, il n'y a pas de mutation du gène *WRN* n'est pas détecté, signe de l'hétérogénéité génétique de la maladie. Récemment, des mutations du gène *LMNA*, qui code pour les tôles A et C sont indiqués dans un chez une minorité de patients avec un gène *WRN* intact. Ces malades était une forme plus grave de la maladie et de l'éclosion plus tôt (170).

3. *Syndrome de Rothmund-Thomson (RTS)*

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS) est une génodermatose caractérisée par une poikilodermie associée à une petite taille due à un retard de croissance pré et postnatal, des cheveux épars, des cils et sourcils épars ou absents, une cataracte précoce, des anomalies squelettiques, des anomalies de l'axe radial, un vieillissement précoce et une prédisposition à certains cancers. Le syndrome est transmis selon un mode autosomique récessif (web 39).

Le RTS2 est dû à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène RECQL4 de la famille des RecQ-hélicases (8q24.3; détectées dans 60-65% des patients) alors que l'étiologie reste inconnue dans le cas du RTS1 (web 39).

□ **Historique et  pid miologie**

Le syndrome de Rothmund Thomson a été décrit pour la première fois en 1868. C'est une maladie génétique hétérogène rare dont la prévalence est inconnue, mais   ce jour environ 300 cas ont été rapportés dans la littérature (web 40).

□ **Diagnostic**

Le diagnostic est basé sur le tableau clinique (principalement sur l'âge du début de la maladie, l'étendue et l'aspect de la poikilodermie) et sur la recherche de mutations RECQL4. Le diagnostic de RTS doit être considéré chez tous les patients ayant un ostéosarcome, surtout s'il est associé à des anomalies cutanées (web 39).

4. *Syndrome de Hutchinson-Gilford progeria (HGPS)*

Progeria tire son nom du mot grec "geras", qui signifie "vieillesse". Le type classique de progéria est appelé syndrome de progéria de Hutchinson-Gilford, ou HGPs (web 41). La progeria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford progeria (HGPS), est une maladie génétique rare et mortelle de l'enfance avec des caractéristiques frappantes ressemblant à un vieillissement prématuré (web 42). Il est caractérisé par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale. Elle est due à la mutation de novo d'un gène nommé (web 44). Les enfants atteints de progeria ont généralement une apparence normale dans la petite enfance et sont en bonne santé à la naissance, mais commencent à montrer des signes de vieillissement prématuré au cours des 1   2 premières années de la vie (web 41). Vers l'âge de neuf à 24 mois (web 42), leur taux de croissance ralentit et ils ne prennent pas de poids comme prévu. Les enfants atteints de cette maladie ont une intelligence typique. Cependant, son vieillissement rapide conduit à des caractéristiques physiques distinctes (web 41).

□ **Symptômes de la progéria:**

Les symptômes de la progeria ressemblent aux signes du vieillissement normal chez les êtres humains, mais ils surviennent à un âge beaucoup plus jeune. À partir des deux premières années de leur vie, les enfants atteints de progeria commencent à montrer des signes et des symptômes de vieillissement rapide, notamment :

- Retard de croissance (p. ex., petite taille, éruption dentaire retardée) (170, web 45).
- Peau ridée
- Modifications physiques du vieillissement :
- Calvitie.
- Articulations raides avec une amplitude de mouvement réduite.
- Peau dure qui ressemble à la sclérodermie.
- Perte de graisse corporelle.
- Les anomalies craniofaciales peuvent inclure :
- Un grand point mou ouvert sur la tête (fontanelle).
- Visage étroit pour la taille de sa tête (macrocéphalie).
- Nez en forme de bec.
- Dents qui arrivent tardivement (éruption retardée).
- Petite mâchoire (sous-développée) (macrognathie).
- Au fur et à mesure que la maladie progresse, des symptômes moins évidents peuvent commencer à se développer. Ceux-ci inclus :
- Luxation de la hanche.
- Cataractes.
- Arthrite.
- Accumulation de plaque dans les artères (web 41), et l'athérosclérose (la formation de plaques d'athérosclérose pouvant favoriser l'obstruction des artères et donc les troubles cardiovasculaires, voire les accidents vasculaires cérébraux ...). Cependant, les bébés atteints de progeria néonatale n'ont pas de retard de développement cérébral (web 46).

□ **Symptômes plus fins :**

Les traits distinctifs du visage comprennent une tête disproportionnée par rapport au visage, une crête nasale étroite, une pointe nasale étroite, une fin vermillon des lèvres supérieures et inférieures, une petite bouche et une mâchoire rétractée et petite (171, web 47). Malformation et encombrement des dents. Yeux anormalement proéminents et petit nez, Bleu subtil autour

de la bouche. De plus, à partir de la deuxième année de vie, les cheveux, les sourcils et les cils du cuir chevelu sont perdus (alopécie) et les cheveux du cuir chevelu peuvent être remplacés par des cheveux petits, fins, blancs ou blonds. Les caractéristiques distinctives supplémentaires comprennent l'athérosclérose généralisée, les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux, la luxation de la hanche et des veines inhabituellement proéminentes du cuir chevelu (web 42), dystrophie des ongles, coxa araga et contractures articulaires progressives. Les découvertes ultérieures incluent une déficience auditive conductrice à basse fréquence, un encombrement dentaire et une absence partielle d'éruption dentaire secondaire. Le développement moteur et mental est normal (171, web 47).

□ **Historique du HGPS :**

Le HGPS a été décrit pour la première fois par les Drs. Jonathan Hutchinson et Hastings Gilford en 1886 et 1897, respectivement (172). En 2003 une équipe française dirigée par Nicolas Lévy (unité Inserm UMR S 910 Génétique médicale et génomique fonctionnelle, faculté de médecine Timone – Université de la Méditerranée) a découvert la version mutée du gène impliquée dans plus de 90 % des cas connus de progéria (web 43). Un essai clinique a été mené en 2008 chez 12 enfants atteints de progéria par l'équipe de Nicolas Lévy, à l'origine de la découverte du gène en cause dans la maladie. En 2011, l'équipe a réussi la mise au point d'un modèle animal portant la même mutation que celle des enfants malades, elle permet ainsi l'essai de nouveaux traitements de la pathologie (web 48).

□ **Épidémiologie du HGPS**

La progeria est la forme la plus connue de vieillissement prématuré et elle a été étudiée plus en détail que les autres formes. La progéria est une maladie génétique rarissime touchant 1 nouveau-né sur 4 à 8 million (web 48), il n'existe que 3 cas en France, 25 en Europe et une centaine dans le monde (web 43), ils sont de 100 à 200 cas de progéria dans le monde (web 48). En ce qui concerne le sexe, il a été observé que la progeria est plus fréquente chez les garçons que chez les filles, avec un rapport de 1,6:1 (173). La cause exacte de cette différence de sexe reste inconnue.

□ **L'espérance de vie avec la progéria**

La progeria est une maladie mortelle qui provoque une mort prématurée. L'espérance de vie moyenne d'une personne atteinte de progeria est de 14,5 ans. Cependant, certains enfants meurent dès l'âge de 6 ans et certains adultes atteints de progéria vivent jusqu'au début de la vingtaine (web 41). La mort survient à la suite de complications de l'athérosclérose sévère,

soit une maladie cardiaque (infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral) (171, web 47), Plus de 80 % des décès sont dus à une insuffisance cardiaque et/ou à une crise cardiaque (web 41). Il s'agit de la même maladie cardiaque qui touche des millions d'adultes typiquement vieillissants, mais à un âge beaucoup plus jeune. L'athérosclérose survient lorsque la plaque s'accumule dans les parois de vos artères. Cela les rend moins élastiques et donc plus rigides. Les complications peuvent entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (web 41). Le traitement avec le médicament lonafarnib a donné des résultats prometteurs et a prolongé la vie des personnes atteintes de progeria de deux ans et demi (171, web 47).

□ **Etiologie**

La progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, trouve son origine dans un facteur génétique : une mutation au niveau du gène LMNA (un gène localisé sur le chromosome 1 qui permet la synthèse de deux protéines appelées lamine A et C) (web 49). Ce gène est à l'origine de la formation d'une protéine : la Lamine A. Cette dernière joue un rôle important dans la formation du noyau cellulaire. Il s'agit d'un élément essentiel dans la formation de l'enveloppe nucléaire (membrane entourant le noyau des cellules) (web 49). Lamin A est une partie importante de l'échafaudage structurel qui maintient ensemble le noyau de chaque cellule de votre corps (web 41). En temps normal, les lamines sont des protéines de structure des noyaux cellulaires. A l'instar de la charpente d'une maison, les lamines permettent le maintien de la rigidité de l'enveloppe entourant ces noyaux. La mutation du gène LMNA conduit à la formation d'une protéine anormale : la progérine, à l'origine du nom de la maladie (web 48). La progérine prend la place de la lamine A et rend les noyaux de vos cellules instables (web 41). Cela entraîne des désordres empêchant un fonctionnement normal des cellules, notamment leur division et leur communication. La réparation et le renouvellement des tissus seraient altérés (web 48), les endommageant lentement Cela conduit à la mort prématurée de chaque cellule de votre corps, ce qui provoque le processus de vieillissement prématuré (web 41).

□ **La génétique**

La transmission génétique du syndrome de Hutchinson-Gilford s'effectue dans le cadre d'une hérédité autosomique dominante. Soit, la transmission d'une seule des deux copies du gène spécifique (soit provenant de la mère, soit provenant du père) est suffisante pour que la maladie se développe chez l'enfant. Par ailleurs, des mutations aléatoires (ne provenant pas d'une transmission de gènes parentales) du gène LMNA peuvent également être à l'origine

d'une telle maladie (174, web 50). Presque tous les cas de progeria surviennent sous la forme d'une nouvelle mutation spontanée (de novo) du gène LMNA. Cela signifie qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux biologiques de la maladie. Il n'est pas hérité d'un parent. La mutation se produit presque toujours dans le spermatozoïde avant la conception (web 41). La progéria s'inscrit dans la famille des laminopathies – ensemble de troubles liés à une altération des lamines A/C (deux protéines structurales de l'enveloppe nucléaire des cellules) (web 43).

La cause de la progeria est une mutation hétérozygote de novo dans le gène de la lamine A. Cette mutation est localisée dans l'exon 11, codon 608, où une seule base mute de GGC en GGT. La mutation conduit à un site d'épissage activé et, par conséquent, à la suppression de 150 nucléotides au niveau de l'ARNm. Par la suite, 50 acides aminés sont supprimés à l'extrémité C terminale fin de la lamine A, résultant en une version tronquée de la lamine A (progérine). La région délétée contient un site de clivage à l'extrémité C-terminale de la prélamine A, et on sait que la protéine de la lamine A est l'un des composants de l'enveloppe nucléaire. Par conséquent, la progérine carboxylée farnésylée s'accumule dans la lamina nucléaire au lieu de la lamine A, ce qui entraîne des lobulations dans l'enveloppe nucléaire des cellules progéroïdes. Cette structure de noyau lobulée empêche stériquement la copie d'ADN pendant la mitose, augmente les dommages à l'ADN et conduit à une apoptose rapide des cellules. Par conséquent, une plus grande production de progérine déformerait la membrane nucléaire (175). Un changement génétique extrêmement rare provoque la progeria et il ne se produit généralement pas dans les familles. Les chances globales d'avoir un enfant atteint de progeria sont d'environ 1 sur 4 millions. Cependant, une fois que vous avez un enfant atteint de progeria, il y a 2 à 3 % de chances en plus d'avoir un autre enfant avec. C'est à cause d'une condition appelée mosaïcisme. Avec le mosaïcisme, une petite proportion des cellules d'un parent porte la mutation génétique de la progeria, mais le parent n'a pas la maladie. Si votre enfant est atteint de progeria, vous voudrez peut-être envisager des tests génétiques pour connaître vos chances d'avoir un autre enfant atteint de la maladie (web 43).

□ **Diagnostic**

Le diagnostic est préétabli à partir des symptômes de la maladie et notamment de l'apparence de l'enfant, lorsque ce dernier présente les signes d'un vieillissement prématuré. Un test génétique peut ensuite venir confirmer le diagnostic (web 46). Le diagnostic de progeria est généralement évident par son apparence, mais doit être distingué des progerias segmentaires (p. ex., acrogeria, metageria) et d'autres causes de retard de croissance (170. Web 45).

Le diagnostic de HGPS de génotype classique ou non classique est établi chez un proposant présentant des caractéristiques cliniques caractéristiques, ainsi que l'identification d'une variante pathogène hétérozygote dans le LMNA qui entraîne la production de la protéine lamine A anormale, la progérine. Les individus avec HGPS de génotype classique sont hétérozygotes pour la variante pathogène c.1824C>T (~ 90 % des individus avec HGPS). Les individus avec un HGPS de génotype non classique ont les caractéristiques cliniques caractéristiques du HGPS et sont hétérozygotes pour une autre variante pathogène LMNA dans l'exon 11 ou l'intron 11 qui entraîne la production de progérine (171, web 47).

□ **Traitement**

La maladie est pour l'instant incurable, et les mesures thérapeutiques sont principalement dirigées contre les manifestations de la maladie. Afin de limiter les complications cardiovasculaires, on fait suivre aux enfants atteints un régime faible en gras et on leur administre des statines (substance indiquée dans la prévention des risques cardiovasculaires).

L'atteinte des vaisseaux sanguins rend les patients particulièrement sensibles à la déshydratation, une hydratation optimale est donc recommandée. Les désordres osseux, tels que les atteintes à la hanche, sont traitées par kinésithérapie et des appareillages spécifiques. L'extraction des dents de lait peut s'avérer nécessaire afin de faciliter la pousse des dents définitive (web 48). Il n'existe actuellement aucun remède contre la progeria, mais les chercheurs étudient plusieurs médicaments pour traiter la maladie. Le traitement de Progeria comprend l'utilisation d'un médicament appelé lonafarnib (Zokinvy™). Développé à l'origine pour traiter le cancer, il a été démontré que le lonafarnib améliore de nombreux aspects de la progeria. Le médicament a augmenté le taux de survie moyen des enfants atteints de la maladie de deux ans et demi. Chaque enfant prenant le médicament a montré une amélioration dans un ou plusieurs des quatre axes suivants:

- Flexibilité accrue des vaisseaux sanguins
- Structure osseuse améliorée.
- Gain de poids.
- Amélioration de l'ouïe (web 41).

2. EFFET DES VITAMINES SUR LE VIEILLISSEMENT PRECOCE

Les vitamines C, E, D et B12 peuvent avoir des effets bénéfiques sur le vieillissement précoce en relation avec la génétique. Voici quelques informations sur chacune de ces vitamines :

- **Vitamine C** : c'est un antioxydant important qui peut aider à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Les fruits et légumes sont de grands pourvoyeurs d'antioxydants, y compris la vitamine C (176).
- **Vitamine E** : elle est également un antioxydant important qui peut aider à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Elle peut également aider à réduire l'inflammation dans le corps (176).
- **Vitamine D** : elle joue un rôle important dans la santé musculaire et osseuse, mais elle peut également avoir des effets bénéfiques sur la santé cognitive et immunitaire. Elle affecte le métabolisme des cellules musculaires en régulant l'expression de nombreux gènes et diverses voies intracellulaires (177).

- **Effet de la Vitamine B12 sur le Vieillissement Précoce**

Comme citer dans le chapitre 1, la vitamine B12 est une vitamine essentielle pour le corps humain, qui contribue au métabolisme énergétique normal, au fonctionnement normal du système nerveux, au métabolisme normal de l'homocystéine, aux fonctions mentales et à la formation normale des globules rouges (web 51). Une carence en vitamine B12 peut entraîner des problèmes de santé tels qu'une déficience cognitive et un dysfonctionnement des cellules nerveuses (web52). Comme la carence en vitamine B12 augmente avec l'âge, il est important de la dépister précocement et de la traiter avant qu'il ne soit trop tard (178).

La vitamine B12 peut également aider à réguler la production de pigment dans la peau, aidant à prévenir les taches brunes et la pigmentation (web 53). Elle peut également aider à soulager les affections cutanées telles que les démangeaisons, les irritations, les inflammations, les rougeurs et les fissures de la peau (web 54). La vitamine B12 est également importante pour le métabolisme des acides nucléiques (ADN), des protéines, des hormones, des lipides et des glucides (web 55). Elle permet également la synthèse d'une coenzyme nécessaire pour la formation des globules rouges et d'autres cellules à renouvellement rapide glucides (web 55).

Pour la relation avec le vieillissement précoce, une carence en vitamine B12 peut entraîner une déficience cognitive et un dysfonctionnement des cellules nerveuses, qui sont tous deux associés au vieillissement précoce (web 56).

Sur le plan la génétique, il est possible que certaines personnes aient une prédisposition génétique à une carence en vitamine B12. Cependant, il est important de noter que la génétique ne peut pas être considérée comme la seule cause d'une carence en vitamine B12. Il est donc important de surveiller son apport en vitamines et de consulter un médecin si l'on présente des symptômes tels que des problèmes cognitifs ou musculaires. Enfin, la vitamine B12 joue un rôle important dans le métabolisme des cellules à renouvellement rapide, soutenant ainsi les composants du sang, la motricité et les facultés cognitives (web 55).

3. EFFET DES HORMONES SUR LE VIEILLISSEMENT PRECOCE

Comme citer dans le chapitre 1, les hormones jouent un rôle significatif dans le processus de vieillissement, et leur diminution est l'un des effets les plus marqués et précoces du vieillissement (web 57).

Pour ce qui est effets des différentes hormones sur le vieillissement prématuré en relation avec la génétique on cite:

- **Hormones thyroïdiennes :** La glande thyroïde produit des hormones qui aident à contrôler le métabolisme (web 58). Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la régulation des processus cellulaires liés au vieillissement et aux maladies liées à l'âge (179). Une déficience en hormones thyroïdiennes peut entraîner une hypothyroïdie, qui peut provoquer des symptômes similaires au vieillissement prématuré, tels que la fatigue, la prise de poids, la dépression, la perte de mémoire, la perte de cheveux et la sécheresse de la peau (web 59). En cas d'hypothyroïdie non traitée, vous continuerez à ressentir des symptômes similaires au vieillissement prématuré (180, web 60). Un traitement adéquat de l'hypothyroïdie peut inverser certains des symptômes de "vieillissement" avec le temps en rétablissant la fonction hormonale de la thyroïde à la normale (180, web 60).
- **Hormones de stress :** Les hormones du stress telles que le cortisol peuvent provoquer un vieillissement prématuré en endommageant l'ADN et en raccourcissant les télomères (181). Les télomères sont des enveloppes protectrices situées à l'extrémité d'un brin d'ADN. À chaque division cellulaire, les télomères perdent un peu de leur longueur. Une enzyme appelée télomérase peut les régénérer, mais le stress chronique et l'exposition au cortisol diminuent la quantité de télomérase disponible (182). Lorsque les télomères sont trop réduits, la cellule meurt souvent ou devient pro-inflammatoire, déclenchant ainsi le processus de vieillissement ainsi que des risques pour la santé associé (182). Des recherches récentes établissent un lien entre le stress chronique et perçu et le raccourcissement des télomères, un phénomène ayant un lien connu avec le vieillissement cellulaire (183, web 61). Le stress oxydatif peut également raccourcir les télomères, tandis que les antioxydants peuvent ralentir ce raccourcissement (184). L'hostilité est également associée à une longueur plus courte des télomères chez les hommes (185, web 62).
- **Hormones de croissance :** Les hormones de croissance sont responsables de la croissance cellulaire et de la régénération. Leur déficience peut entraîner un vieillissement

prématuré, tandis que leur excès peut provoquer l'acromégalie, une condition qui entraîne une croissance anormale des os et des tissus (186, web 63).

- **Les hormones sexuelles** : telles que l'oestrogène et la testostérone, peuvent avoir des effets différents sur le vieillissement précoce en fonction du sexe et de l'âge.

1. **Estrogène** : L'estrogène joue un rôle crucial dans le maintien de la santé de la peau et la prévention des rides. Son déficit peut entraîner un amincissement de la peau et une augmentation des rides (web 64).

2. **Testostérone** : La testostérone est une hormone sexuelle prépondérante chez l'homme (187, web 65). Bien que la baisse de sécrétion de testostérone, aussi appelée hypogonadisme, puisse survenir à tout âge, elle augmente naturellement avec le vieillissement et concernerait 10–20 % des hommes après 50 ans, et jusqu'à 50 % après 70 ans (188, web 66). Cette baisse de testostérone peut causer des symptômes tels que la fatigue, la diminution de la libido, la perte de masse musculaire et osseuse, et une augmentation de la graisse corporelle (189, web 67). La testostérone peut avoir un effet sur le vieillissement précoce en relation avec la génétique. En effet, une étude a montré que les hommes ayant un allèle spécifique du gène SRD5A2 ont une plus grande probabilité de développer une calvitie précoce et une diminution de la densité osseuse en raison d'une baisse de la production de testostérone (190). Il existe plusieurs voies d'administration de la testostérone, telles que les gels, les implants, les comprimés, les patches ou les injections (188, web 66). Cependant, les bienfaits et les risques du traitement à la testostérone ne sont pas clairement établis par des essais cliniques à court et à long terme (187, web 65). Certains experts affirment que l'hormonothérapie à la testostérone n'est qu'un coûteux placebo (187, web 65).

4. APPROCHES THERAPEUTIQUES POUR PREVENIR OU RALENTIR LE VIEILLISSEMENT PRECOCE

Parmi les approches thérapeutiques qui pourraient aider à ralentir le vieillissement précoce:

- **Étude des maladies génétiques du vieillissement** : L'étude des maladies génétiques du vieillissement peut aider à comprendre les processus cellulaires et moléculaires du vieillissement, ainsi que la part génétique dans le vieillissement précoce (191, web 68).

- **Prévention de la presbyacousie** : La presbyacousie est une atteinte de la perception des hautes fréquences qui touche une personne sur deux après 75 ans en France et un tiers de la population au-delà de 55 ans. Des recherches sont menées pour comprendre les processus défectueux dans la surdité tardive pour en prévenir la survenue et la progression (web 69).
- **Thérapie génique** : La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie. Des scientifiques ont développé une thérapie génique pour ralentir le vieillissement chez la souris (192, web 70). Cette découverte pourrait aboutir à de nouvelles approches thérapeutiques, tant pour lutter contre le vieillissement précoce que le vieillissement naturel (193, web 71).

5.LIMITER ET PREVENIR L'HANDICAP DU VIEILLISSEMENT PRECOCE

Pour limiter et prévenir le handicap associé aux syndromes de vieillissement précoce, il existe plusieurs aides mises en œuvre:

- **Accompagnement personnalisé** : La personne handicapée vieillissante bénéficie d'un accompagnement personnalisé prenant en compte les risques de handicaps ajoutés, les situations d'aggravation (web 72).
- **Rééducation** : La rééducation est une aide importante pour limiter et prévenir le handicap associé aux syndromes de vieillissement précoce. Elle permet de maintenir ou d'améliorer les capacités fonctionnelles de la personne handicapée (194, web 73).
- **Amélioration de la prise en charge** : Les actions politiques sous la pression des familles, la sécurité sociale, les traitements plus efficaces et la lutte contre les maladies sont des progrès incontestables qui ont entraîné des questionnements nouveaux et des difficultés inédites pour tous ceux qui sont amenés à intervenir auprès des personnes handicapées (194, web 73).
- **Prise en compte des indicateurs médicaux et psychosociaux** : Il est important de prendre en compte les indicateurs médicaux et psychosociaux du vieillissement pour limiter et prévenir le handicap (web 74).

Il est important de noter que chaque syndrome de vieillissement prématuré a ses propres caractéristiques et nécessite un traitement particulier. Par conséquent, il est important de consulter un expert pour identifier le meilleur outil pour chaque cas.

**CHAPITRE 3 : VIEIELLISSEMENT
DU SYSTEM IMMUNITAIRE**

1. LES CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES DU SYSTEME IMMUNITAIRE LIES AU VIEILLISSEMENT NORMAL

Le vieillissement du système immunitaire, ou immunosénescence, est défini comme un déclin de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier en ce qui concerne le nombre et la fonction des lymphocytes (195, web75). La théorie immunologique du vieillissement affirme que le processus de vieillissement humain est une forme bénigne et généralisée d'un phénomène auto-immun prolongé (196, web 76). Une altération immunitaire associée à l'âge est la réduction du nombre de cellules naïves du sang périphérique (197). En ce qui concerne l'immunologie, le vieillissement normal est associé à des changements du système neuro-endocrinien et à des altérations du système immunitaire au sein des organes lymphoïdes primaires. Ces changements peuvent contribuer à une plus grande sensibilité des personnes âgées à certaines infections et certains cancers, ainsi qu'à une moins bonne réponse vaccinale. La plus grande sensibilité aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto-immunes et la moins bonne réponse vaccinale sont les caractéristiques de la réponse immunitaire du sujet âgé (198). Le vieillissement provoque de nombreux changements biologiques dans le système immunitaire, qui sont liés aux maladies liées à l'âge et à la sensibilité aux maladies infectieuses, dont le COVID-19 (199). Les changements physiologiques normaux observés chez les personnes âgées en relation avec l'immunologie sont des altérations du système immunitaire qui se produisent avec l'âge, et qui sont:

- Une diminution de la distribution des cellules B périphériques (200, web 7).
- Une évolution de la fonction immunitaire qui peut contribuer à une plus grande sensibilité des personnes âgées à certaines infections et certains cancers (201, web 98)
- Une diminution globale de la réponse anticorps à un antigène spécifique (202).
- Des changements dans les compartiments des cellules T et B qui nuisent à la réponse immunitaire aux nouvelles infections virales aiguës et latentes ainsi qu'aux vaccinations (198).
- Une diminution de la réponse immunitaire innée avec des changements dans le nombre de cellules innées, avec un biais d'hématopoïèse en faveur des lignées myéloïdes (202).
- Une diminution de la production de cellules lymphoïdes naïves et de la capacité (198).
- Une diminution de la capacité à faire la distinction entre les substances endogènes et les substances exogènes (201, web 78).
- Une diminution du nombre de protéines du complément (201, web 78).

- Une diminution des lymphocytes T naïfs associée à une augmentation des lymphocytes T mémoires (198).
- Une diminution des lymphocytes pré-B de 60 à 90 (198).
- Une difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des cellules pré-B aux cellules stromales de la moelle osseuse (198).

2. LES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ACCOMPAGNANT LE VIEILLISSEMENT BIOLOGIQUE PRECOCE

Le vieillissement précoce a un impact significatif sur l'immunité, entraînant des altérations dans le fonctionnement du système immunitaire. Ces altérations peuvent rendre les individus plus vulnérables aux infections et aux maladies (203). Les personnes atteintes de vieillissement précoce peuvent présenter une diminution de la fonction immunitaire, ce qui compromet leur capacité à lutter efficacement contre les agents pathogènes. De plus, le vieillissement prématuré peut conduire à une inflammation chronique, perturbant l'équilibre immunitaire et augmentant le risque de maladies auto-immunes et cardiovasculaires. Des études ont souligné l'importance de la recherche sur le vieillissement précoce pour mieux comprendre ces effets sur l'immunité (204). Des études scientifiques ont été menées pour explorer les liens entre le vieillissement précoce et l'immunité du corps. Une étude publiée dans le journal "Nature Reviews Immunology" en 2019 a examiné les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le vieillissement précoce et son impact sur le système immunitaire. L'étude a souligné que des altérations au niveau des cellules souches hématopoïétiques, responsables de la production des cellules immunitaires, peuvent contribuer à la dysfonction immunitaire associée au vieillissement précoce (20).

Une autre recherche publiée dans "Aging Cell" en 2018 a examiné les effets du vieillissement précoce sur l'inflammation systémique et les réponses immunitaires. L'étude a montré que le vieillissement précoce peut induire une activation accrue des cellules immunitaires inflammatoires, ce qui entraîne une inflammation chronique et des dysfonctionnements dans les processus de réparation tissulaire (205). En outre, le stress oxydatif, qui est une conséquence du vieillissement précoce, a également été identifié comme un facteur déterminant dans la détérioration de l'immunité. Une étude publiée dans "Trends in Immunology" en 2017 a analysé l'impact du stress oxydatif sur les cellules immunitaires et leur fonctionnement. Les résultats ont montré que le stress oxydatif peut altérer la signalisation des cellules immunitaires et leur capacité à répondre efficacement aux agents pathogènes (206).

Les perturbations immunologiques accompagnant le vieillissement biologique sont :

- **les lymphocytes T** : sont des cellules clés du système immunitaire adaptatif qui jouent un rôle crucial dans la reconnaissance et la destruction des agents pathogènes. Cependant, avec l'avancée en âge, plusieurs altérations peuvent se produire au niveau des lymphocytes T, ce qui peut avoir un impact sur leur fonctionnement et compromettre la réponse immunitaire (207). Une des altérations les plus significatives est la diminution de la production de nouveaux lymphocytes T. Ce processus, appelé thymopoïèse, se déroule dans le thymus, un organe situé dans la partie supérieure de la poitrine. Le thymus atteint sa taille maximale à la puberté, puis subit une involution progressive, ce qui réduit la production de nouveaux lymphocytes T au fil du temps. Cette diminution de la production de lymphocytes T peut entraîner une réduction de la diversité du répertoire des lymphocytes T, ce qui limite la capacité du système immunitaire à reconnaître de nouveaux antigènes (208).

De plus, les lymphocytes T vieillissants peuvent présenter une altération de leur fonctionnement. Par exemple, l'activation des lymphocytes T peut être moins efficace chez les individus âgés, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire moins robuste. De plus, les lymphocytes T âgés peuvent montrer une diminution de leur capacité à proliférer et à se différencier en différentes sous-populations spécialisées, ce qui peut altérer la réponse immunitaire adaptative (209). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ces altérations des lymphocytes T liées à l'âge. Les changements intrinsèques, tels que l'accumulation de dommages à l'ADN et la dégradation des mécanismes de réparation de l'ADN, peuvent affecter la fonctionnalité des lymphocytes T. De plus, les modifications de l'environnement thymique et des interactions avec d'autres cellules immunitaires peuvent également influencer la maturation et la fonction des lymphocytes T (210). Il convient de noter que ces altérations des lymphocytes T liées à l'âge peuvent contribuer à une augmentation de la susceptibilité aux infections, à une réponse vaccinale réduite et à une augmentation du risque de maladies auto-immunes chez les personnes âgées.

- **Diminution de l'activité des cellules NK** : les cellules tueuses naturelles (Natural Killer, NK) sont un type de lymphocytes appartenant au système immunitaire inné. Elles sont connues pour leur capacité à détecter et à éliminer les cellules anormales, notamment les cellules infectées par des agents pathogènes et les cellules cancéreuses, sans nécessiter une reconnaissance spécifique préalable (211). Cependant, au fur et à mesure que nous vieillissons, il y a une diminution de la quantité et de l'activité des cellules NK, ce qui peut avoir un impact sur la réponse immunitaire. Cette diminution de l'activité des cellules NK liée

à l'âge est souvent observée chez les personnes âgées et peut être associée à une augmentation de la susceptibilité aux infections et au développement de maladies liées au vieillissement (211). Plusieurs études ont été menées pour comprendre les mécanismes sous-jacents de cette diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge. Une des causes possibles est le vieillissement du thymus, un organe impliqué dans la maturation des cellules du système immunitaire, y compris les cellules NK. Des altérations dans le microenvironnement du thymus peuvent entraîner une diminution de la production et de la fonction des cellules NK (212). De plus, des altérations dans les récepteurs et les molécules de signalisation des cellules NK peuvent également contribuer à leur dysfonctionnement lié à l'âge. Par exemple, l'expression des récepteurs activateurs, qui sont responsables de l'activation des cellules NK lorsqu'ils se lient à des ligands sur les cellules cibles, peut être altérée, ce qui réduit leur capacité à reconnaître et à éliminer les cellules anormales (211). Des changements dans le profil d'expression des cytokines, qui sont des molécules de signalisation impliquées dans les réponses immunitaires, peuvent également jouer un rôle dans la diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge. Des études ont montré que la production de certaines cytokines par les cellules NK diminue avec l'âge, ce qui peut altérer leur fonction et leur capacité à répondre efficacement aux stimuli (213). En outre, des facteurs environnementaux tels que le stress chronique, l'exposition à des infections récurrentes et l'inflammation chronique peuvent également influencer négativement l'activité des cellules NK chez les personnes âgées.

- **Inflammation chronique :** l'inflammation chronique, également appelée inflammaging, est un processus biologique caractérisé par une réponse immunitaire persistante et de bas niveau dans le corps. Elle survient lorsque le système immunitaire est constamment activé, souvent en réponse à des facteurs de stress internes ou externes tels que les infections persistantes, l'obésité, le tabagisme, le stress chronique, une alimentation déséquilibrée ou une activité physique insuffisante (206). Avec l'âge, il a été observé que cette inflammation chronique peut s'installer et jouer un rôle clé dans l'apparition de maladies liées au vieillissement précoce. Plusieurs études scientifiques suggèrent que l'inflammation chronique peut contribuer au développement de diverses pathologies, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer (206).

Dans le cas des maladies cardiovasculaires, l'inflammation chronique peut endommager les parois des vaisseaux sanguins, favorisant ainsi la formation de dépôts de graisse et de plaques qui peuvent entraîner des obstructions et des troubles de la circulation sanguine. Des études épidémiologiques ont montré que des marqueurs inflammatoires élevés, tels que la protéine C réactive (CRP), sont associés à un risque accru de maladies cardiaques (214).

Concernant le diabète de type 2, l'inflammation chronique peut interférer avec le métabolisme de l'insuline et entraîner une résistance à l'insuline, ce qui perturbe la régulation normale de la glycémie. Des études ont également mis en évidence une corrélation entre les niveaux élevés de marqueurs inflammatoires et l'incidence du diabète de type 2 (215).

L'inflammation chronique est également impliquée dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Des processus inflammatoires chroniques, caractérisés par une augmentation des marqueurs inflammatoires tels que les cytokines pro-inflammatoires, peuvent contribuer à la formation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires, ainsi qu'à la mort neuronale observée dans la maladie d'Alzheimer (216).

- **Altérations de la réponse des anticorps** : les altérations de la réponse des anticorps sont un phénomène courant qui se produit avec l'âge. Les anticorps sont des protéines produites par les lymphocytes B, une catégorie de globules blancs, qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections. Leur fonction principale est de se lier à des antigènes spécifiques présents sur les pathogènes tels que les bactéries, les virus ou les parasites, afin de les neutraliser ou de les marquer pour une élimination ultérieure par d'autres cellules du système immunitaire (217). Plusieurs facteurs peuvent contribuer aux altérations de la réponse des anticorps liées à l'âge. L'un des principaux est l'involution du thymus, un organe lymphoïde essentiel pour le développement et la maturation des lymphocytes T, qui jouent un rôle clé dans la coordination de la réponse immunitaire. La diminution de la production de lymphocytes T par le thymus peut entraîner une altération de l'activation des lymphocytes B et, par conséquent, une réduction de la production d'anticorps (218).

De plus, le processus de vieillissement lui-même peut affecter la capacité des lymphocytes B à produire des anticorps de haute qualité. Les cellules impliquées dans la production d'anticorps subissent des changements fonctionnels et structurels, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité. Par exemple, il a été observé que les lymphocytes B des personnes âgées ont une capacité réduite à se différencier en cellules plasmiques, qui sont responsables de la production d'anticorps (219).

Des altérations au niveau des mécanismes de signalisation cellulaire peuvent également contribuer aux changements dans la réponse des anticorps liés à l'âge. Les voies de signalisation impliquées dans l'activation des lymphocytes B peuvent être altérées, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire moins efficace. De plus, des altérations de l'équilibre des cytokines, des molécules de signalisation impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire, peuvent également avoir un impact sur la production d'anticorps (220). Il

convient de noter que les altérations de la réponse des anticorps liées à l'âge peuvent varier d'une personne à l'autre et sont influencées par des facteurs génétiques et environnementaux. Certaines personnes âgées peuvent maintenir une réponse immunitaire robuste, tandis que d'autres peuvent être plus susceptibles aux infections en raison de la diminution de la production d'anticorps.

- **Dysfonctionnement du système immunitaire inné :** le système immunitaire inné joue un rôle crucial dans la protection de l'organisme contre les infections et les agents pathogènes. Il est la première ligne de défense et agit rapidement pour identifier et éliminer les envahisseurs étrangers. Cependant, avec l'âge, le fonctionnement du système immunitaire inné peut être altéré, ce qui peut entraîner des dysfonctionnements et des conséquences sur la réponse immunitaire.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au dysfonctionnement du système immunitaire inné chez les personnes âgées. L'un de ces facteurs est la diminution de la fonction des cellules immunitaires, telles que les cellules naturelles killer (NK), les cellules dendritiques et les macrophages. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes. Des études ont montré que les cellules NK chez les personnes âgées ont une activité réduite, ce qui peut compromettre leur capacité à combattre les infections (221). En outre, des altérations de la production et de la fonction des cytokines, qui sont des molécules de signalisation impliquées dans la communication entre les cellules immunitaires, peuvent également contribuer au dysfonctionnement du système immunitaire inné. Des études ont montré une diminution de la production de certaines cytokines, telles que l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-6 (IL-6), chez les personnes âgées, ce qui peut affecter la réponse inflammatoire et la capacité du système immunitaire à combattre les infections (222). De plus, les molécules de reconnaissance du système immunitaire inné, telles que les récepteurs Toll-like (TLR) et les récepteurs de type NOD-like (NLR), peuvent également subir des altérations. Ces récepteurs reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes et déclenchent la réponse immunitaire innée. Cependant, avec l'âge, l'expression et la fonctionnalité de ces récepteurs peuvent être altérées, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire innée affaiblie (223).

**CHAPITRE 4 : APPROCHE
THERAPEUTIQUE**

APPROCHE THERAPEUTIQUE

1. Élimination de cellules sénescents

Comme citer dans les chapitres précédents, des changements moléculaires, cellulaires et physiologiques se produisent au fil du temps avec le phénomène de vieillissement. Ces changements peuvent affecter le fonctionnement de divers organes et systèmes, notamment le cœur, les reins, le système nerveux et le système immunitaire. Par exemple, les changements moléculaires incluent des changements dans l'expression des gènes, des mutations de l'ADN et des changements épigénétiques, tandis que les changements cellulaires incluent la perte de cellules et une capacité réduite à réparer les tissus. Le vieillissement normal peut également être affecté par des facteurs externes tels que l'exposition à des toxines environnementales, le stress, l'activité physique et l'alimentation. Ces facteurs peuvent interagir avec des facteurs génétiques pour influencer le vieillissement normal. Les dommages subis par notre ADN se perpétuent à chaque division cellulaire, et avec le temps, ils s'accumulent et font dysfonctionner ou mourir les cellules (web 79). Les implications cliniques du vieillissement normal sont nombreuses et peuvent inclure différentes maladies liées à l'âge. L'accumulation de cellules sénescents est l'un des mécanismes du vieillissement normal qui peut produire un environnement cellulaire inflammatoire (web 80).

Les cellules sénescents sont des cellules qui ont cessé de se diviser et qui sécrètent des molécules pro-inflammatoires (224). L'accumulation de ces cellules peut être associée à l'affaiblissement de la réparation de l'ADN et du système immunitaire (224). Les cellules sénescents peuvent induire une inflammation et la production de résidus oxydés toxiques pour l'organisme (225). L'élimination de ces cellules est considérée comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour lutter contre le vieillissement (225). Les cellules sénescents peuvent jouer un rôle dans l'inhibition du développement tumoral inflammatoire (web 80). Cependant, la sénescence peut également favoriser la prolifération tumorale dans l'environnement direct de la cellule (224). Les molécules inflammatoires sécrétées par les cellules sénescents peuvent favoriser la transformation de cellules inflammatoire (web 80). Les chercheurs étudient actuellement les effets de l'élimination de ces cellules sur l'organisme et s'ils n'auraient pas des effets néfastes inattendus (225).

2. Thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires impliquent l'utilisation de cellules souches pour régénérer les tissus endommagés et restaurer la fonctionnalité des organes. Dans le contexte du vieillissement normal, les thérapies cellulaires peuvent être utilisées pour restaurer la fonction des cellules et

des tissus qui sont affectés par le vieillissement, tels que les cellules du système immunitaire, les cellules nerveuses, les cellules musculaires, etc. Cela peut améliorer la résistance au stress, la mobilité, la cognition, et la qualité de vie en général (226).

3. Thérapies pharmacologiques

Les thérapies pharmacologiques visent à modifier les processus physiologiques liés au vieillissement à l'aide de médicaments. Dans le contexte du vieillissement normal, les thérapies pharmacologiques peuvent être utilisées pour cibler des processus spécifiques, tels que l'inflammation, le stress oxydatif, le métabolisme énergétique, etc. Des médicaments (227).

4. Thérapies géniques

La thérapie génique est une approche prometteuse pour améliorer la qualité de vie des personnes âgées. Elle consiste à utiliser des vecteurs viraux pour introduire des gènes spécifiques dans les cellules, afin de remplacer ou de réparer les gènes défectueux responsables du vieillissement ou de prévenir leur dysfonctionnement. Les vecteurs viraux sont choisis en raison de leur capacité à pénétrer les cellules et à insérer de l'ADN dans le génome de l'hôte (228). Une approche consiste à introduire des gènes qui produisent des protéines antioxydantes ou anti-inflammatoires dans les cellules, afin de protéger contre les effets du stress oxydatif et de l'inflammation. Par exemple, l'introduction du gène pour la superoxyde dismutase (SOD) dans des cellules de souris a été associée à une augmentation de la durée de vie et à une diminution des signes de vieillissement (229). Les chercheurs ont également étudié l'utilisation de la glutathion peroxydase-1 (GPX-1), une autre enzyme antioxydante, pour améliorer la fonction mitochondriale et réduire l'apoptose cellulaire (230). Une autre approche consiste à cibler les gènes responsables de la sénescence cellulaire. La sénescence cellulaire est un état où les cellules cessent de se diviser et peuvent sécréter des molécules inflammatoires qui peuvent contribuer à l'inflammation chronique liée à l'âge. Les chercheurs essaient de développer des thérapies géniques qui peuvent inverser la sénescence cellulaire, en éliminant les cellules sénescents ou en réactivant les mécanismes de réparation de l'ADN. Par exemple, des chercheurs ont utilisé des vecteurs viraux pour introduire une version modifiée de la protéine p16INK4a dans des cellules de souris, ce qui a entraîné la mort des cellules sénescents et une amélioration des fonctions tissulaires (231).

Enfin, les chercheurs étudient également l'utilisation de la thérapie génique pour cibler les maladies liées à l'âge, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Des études préliminaires ont montré que l'utilisation de vecteurs viraux pour délivrer des gènes thérapeutiques dans le cerveau peut améliorer les symptômes de ces maladies chez des souris (232).

5. Activité physique

Différentes études ont montré que l'activité physique régulière peut réduire le risque de développer la fragilité chez les personnes âgées en améliorant la fonction musculaire et en réduisant la perte musculaire liée à l'âge. Des interventions telles que l'exercice physique, une alimentation saine et l'utilisation de médicaments peuvent être utilisées pour prévenir ou retarder l'apparition des maladies liées à l'âge telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sarcopénie et la fragilité. En outre, la compréhension des aspects génétiques du vieillissement normal peut également aider à développer des interventions pour prévenir ou traiter les maladies liées à l'âge. » (233).

PARTIE PRATIQUE

Patients et Méthodes

PATIENTS ET METHODES

Notre étude a été de type transversal qui a duré 03 mois. Elle a porté, sur 40 sujets, dont 17 hommes et 23 femmes ; âgés entre 60 ans et 100 ans.

1. Recrutement des sujets

Il s'agit de 40 sujets des deux sexes âgés entre 60 ans et 100 ans ; 34 de ces sujets sont admis au niveau de maison de retraite « Abdelkader Boukhroufa El Hamma Bouziane » Constantine. Pour les 06 autres sujets, il s'agit d'un échantillon réalisé aléatoirement (sujets volontaires résident à Constantine).

Des critères d'inclusions et d'exclusions ont été établis pour les patients.

- ***Critères d'inclusions :***

- Nous avons inclus dans notre étude les sujets âgés de 60 ans et plus, et présentant ou non des antécédents personnels ou familiaux.

- ***Critères d'exclusions :***

- Nous n'avons exclu aucun patient, sauf ceux ou celles, qui n'ont pas voulu signer le consentement.

2. Prélèvement

Ce recueil a débuté depuis Mars 2023. Selon les données des recherches scientifiques, le dosage de la testostérone est préconisé sur tube Héparine avec gel (bouchon vert clair) 5 mL. Et la conservation du sérum est préconisée dans le Frigo à (2- 8°C).

Pour la vitamine B12 le dosage doit être réalisé sur sérum obligatoirement, et le prélèvement veineux sur tube : sec, héparine avec gel ou tube EDTA.

Pour ces raisons, nous avons opté pour réaliser nos prélèvements sanguins pour les deux paramètres (Vit B12 et testostérone), à jeun et sur tube Héparinés.

Le tube Hépariné avec gel est un genre de tube d'anti-coagulation avec le gel inerte de séparation au fond du tube d'héparine. Par la centrifugation, le gel de séparation peut former une barrière entre le plasma et le globule sanguin et empêcher l'échange de substance entre eux, tout en gardant les caractères originaux du plasma. Le spécimen de plasma obtenu est le

meilleur choix pour l'essai d'électrolyte, et est également employé pour l'analyse de plasma en biochimie courante et n'importe quelle biochimie émergente (234).



Figure N°07 : Tubes Héparinés

➤ **Le déroulement du prélèvement :**

Nous avons fait une étude transversale sur 40 sujets dont 17 hommes, et 23 femmes. Le prélèvement sanguin au niveau de la maison de retraite, a été effectué par un infirmier en présence d'un clinicien.

Pour les sujets volontaires, le prélèvement sanguin a été réalisé au niveau du laboratoire central du Biochimie, CHU Constantine

Le prélèvement sanguin préconisé pour le dosage de la vitamine B12 ainsi que la testostérone, est recueilli stérilement dans un tube en présence d'Héparine (en quantité de 6 à 10 ml).

Le recueil a été effectué chez des sujets au repos avec des tubes Héparinés en respectant :

- Choix du site du prélèvement
- Choix de l'aiguille du prélèvement (aiguille simple en cas d'un prélèvement sur veine normale adaptateur en cas d'un prélèvement sur cathéter)
- Mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse
- Désinfection soigneuse du site de ponction
- Réalisation de la ponction veineuse
- Identification du tube (nom, prénom du sujet prélevé, type et lieu du prélèvement)

3. Questionnaire et Enregistrements

- *Questionnaire*

Un recueil de données a été effectué au niveau de la maison de retraite concernée; en plus du dossier médical du patient un interrogatoire du patient est mené par nous-même (voir Annexe N°1 pour le questionnaire).

- *Enregistrement*

Tous les informations recueillies sont enregistrées soigneusement, portant le nom et le prénom des sujets associés à la numérotation 1, 2, 3, 4, ... sur chaque questionnaire, et il est mentionnés le numéro de dossier, ainsi que le numéro d'enregistrement de chaque sujet correspondant à celui sur notre registre.

4. Méthodes des dosages

Notre travail a consisté sur le dosage de la vitamine B12 ainsi que la testostérone chez nos patients de deux sexes.

Selon les données des littératures scientifiques, Un délai de 10 à 12h entre le dernier repas et la prise de sang devra être respecté pour le dosage de la testostérone. Cependant Le jeun ne pas préconisé dans le cas du dosage de la vitamine B12. Pour ces raisons, et dans le but d'avoir des résultats plus fiables, nous avons opté pour un jeune de 12 heures chez nous patients avant la réalisation du prélèvement sanguin.

Le sang ainsi prélevé, est acheminé directement au laboratoire Central de Biochimie au CHU Constantine, pour l'analyser.

En fonction du dosage prévu et de la technique utilisée, voire de l'appareil employé, le laboratoire d'analyses médicales utilise du sérum et/ou du plasma. Ainsi le choix de l'anticoagulant adapté à la mesure est important pour éviter toutes interférences.

- **Centrifugation**

Après chaque prélèvement la centrifugation permet de stabiliser les tubes de prélèvements sanguins pour limiter la dégradation des éléments qui doivent être analysés et assurer des résultats de qualité. La centrifugation permet de séparer les composantes cellulaires (globules rouges, globules blancs et plaquettes) de la composante non cellulaire du sang (sérum ou

plasma). La centrifugation est essentielle puisque beaucoup d'analytes de laboratoire sont instables dans le sang entier mais plus stables dans le sérum ou le plasma. Il est donc important que la centrifugation soit bien exécutée tant pour assurer un résultat de qualité aux patients que pour la sécurité des utilisateurs. Le plasma obtenu par centrifugation du sang total recueilli en présence d'héparinate de lithium ou sec ; dans la mesure où le plasma EDTA risque d'affecter les résultats, il ne doit pas être, utilisé comme anticoagulant.

- Séparation du sérum

Les prélèvements sanguins sont centrifugés pendant 15 minutes à 4000 rpm (tour par minute), afin d'obtenir du sérum par la suite dans le dosage des deux paramètres (B12, et Testostérone).



Figure N°08 : Centrifugation et Récupération du sérum

Un grand nombre de méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer la B12 et la testostérone. Dans notre étude, les deux paramètres ont été déterminé suivent un dosage immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide, dans, l'Architect (voir annexe N°2 pour le principe de l'Architect).

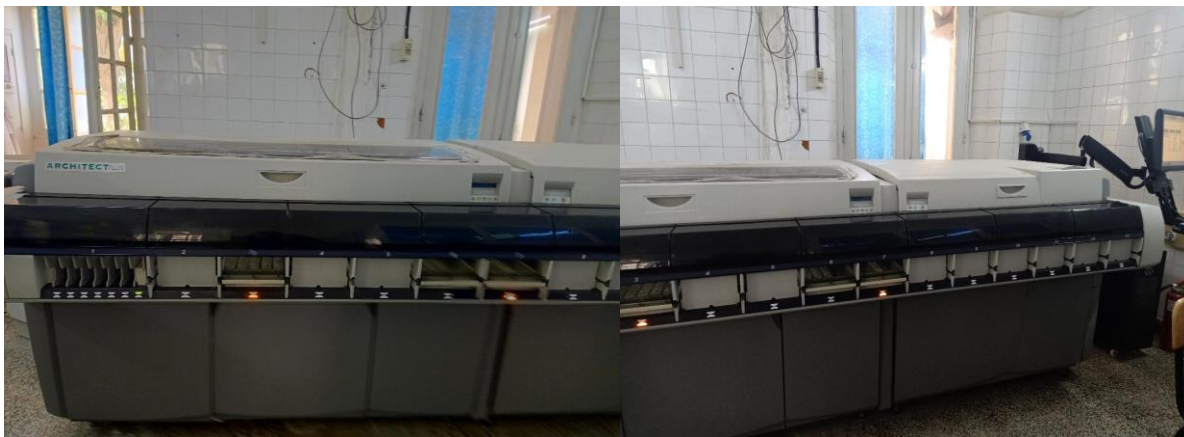


Figure N°09 : Appareil du dosage, l'Architect

5. Analyse statistique

Pour notre étude transversale, nous avons opté, pour utilisés la statistique Descriptive.

- Le calcul de la moyenne arithmétique, et l'écart type

$$\bar{X} = \frac{\sum (n_i x_i)}{n} \text{ si } n > 30$$

$$\bar{X} = \frac{\sum (n_i x_i)}{n - 1} \text{ si } n \leq 30$$

Pour l'écart type de la moyenne

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}} \text{ si } n \leq 30$$

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}} \text{ si } n > 30$$

Résultats & Discussion

RESULTATS

Notre étude a été de type transversal qui a débuté en Mars 2023 et qui a durée trois mois. Elle a porté, sur 40 sujets, 34 de ces sujets sont recrutés, au niveau de la maison de retraite « Abdelkader Boukhroufa » el Hamma Bouziane de Constantine, et 06 sujets volontaires (ils résident à Constantine).

1. Aspect Clinique des nos patients

Nos patients sont des sujets âgés de 60 ans et plus (vieillards), et présentant (ou non) des pathologies associées à l'âge (HTA, cardiopathie, diabète tout type confondu...etc.).

Nos patients représentent aussi le vieillissement, dans toutes ses dimensions physiologiques, psychosociales...etc. Ainsi, parmi nos patients, y a ceux qui pressentent, les signes et symptômes de troubles mentaux et de démence.

Les différents travaux scientifiques affirment que le vieillissement est une caractéristique biologique inévitable pour les organismes vivants. En outre, la durée de vie augmente chez l'homme. Ces dernières années, différentes études ont mis en évidence des bases moléculaires et des événements biologiques qui contribuent au déclin progressif du fonctionnement cellulaire lors de la sénescence. Le vieillissement lui-même peut être à l'origine d'états divers qui rendent cette population très hétérogène car les sujets, à âge équivalent, peuvent être :

- en bon état de santé à domicile, actifs ;
- « fragiles », moins actifs et à risques de pathologies ;
- malades, aigus ou chroniques, dépendants ou non.

Selon différentes études et à l'instar de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la vieillesse est définie par un âge supérieur à 65 ans « (3), (236) ». Comme citer précédemment dans la partie théorique, le vieillissement est un ensemble de processus physiologiques et psychologiques qui modifient les fonctions et la structure de l'organisme à partir de l'âge mûr. Tout état pathologique est susceptible d'accélérer ce processus physiologique, précipitant ainsi l'apparition du décès. Et parce que le vieillissement est une manifestation universelle du destin de toute matière, l'OMS postule :

"Si l'on veut que le vieillissement soit quelque chose de positif, il faut aussi que la vie plus longue s'accompagne de possibilités d'être en bonne santé, et d'être en sécurité." (6). Dès

1903, une déclaration par Elie Metchnikov, fondateur de la bio-gérontologie, "La vieillesse n'est pas une maladie et ne peut pas l'être..." (236).

La plupart des personnes actives et en bonne santé n'ont pas besoin de l'expertise d'un gériatre (médecin spécialisé dans les soins aux personnes plus âgées) avant l'âge de 70, 75 ou même 80 ans. Cependant, certaines personnes ont besoin de consulter un gériatre à un âge chronologique plus précoce en raison d'affections médicales.

D'une façon générale, le vieillissement a été toujours défini comme une ou plusieurs modifications fonctionnelles diminuant progressivement l'aptitude d'un objet, d'une information ou d'un organisme à assurer ses fonctions. Dans le cas d'un organisme vivant, c'est un processus naturel qui, parfois exacerbé par divers stress subis tout au long de sa vie, conduit l'organisme à ne plus maintenir son équilibre physiologique (ou homéostasie) et finalement à mourir. Autrement dit, le mot "vieillissement" n'indique que le seul fait chronologique du passage du temps. Sur le plan biomédical, les définitions chronologiques habituellement utilisées sont reléguées au second plan au profit de celles tenant compte des niveaux de réserves physiologiques de l'organisme. Lorsque l'on parle des conséquences du passage du temps sur le fonctionnement de notre organisme, on devrait d'ailleurs utiliser le terme de "sénescence" (237). La sénescence est un processus complexe, lent et progressif, qui commence dès la naissance, voire déjà in utero pour certaines cellules. Elle implique divers facteurs biologiques, psychologiques qui sont pour un tiers génétiques et deux tiers liés à l'histoire de notre vie. Globalement, il s'agit d'un processus évolutif hétérogène qui tout au long de la vie transforme un sujet en pleine santé en un individu "fragilisé" avec des compétences et des réserves diminuées pour la plupart des systèmes physiologiques. L'individu devient ainsi de plus en plus vulnérable et finalement plus susceptible de mourir. Bien que la sénescence semble représenter une étape naturelle et inéluctable de notre cycle de vie, elle ne doit pas pour autant être considérée comme un long processus d'usure physique des tissus qui serait de même nature que celle d'une matière inerte sous le simple effet du passage du temps. En effet, si, à l'extrême, de très rares espèces ne manifestent aucun vieillissement observable (tortue géante d'Aldabra qui peut vivre plus de 250 ans) ou sont même capables d'inverser leur processus de vieillissement et de retourner à l'état juvénile (méduse *Turritopsis nutricula*), l'histoire de l'être humain a montré que certaines limites pouvaient être repoussées (J. Calment, née le 21 février 1875–décédée le 4 août 1997 à l'âge de 122 ans) (238).

Le concept de fragilité en médecine gériatrique est apparu depuis une trentaine d'années, dans le contexte d'une évolution démographique (vieillesse des populations) et épidémiologique (prévalence croissante des maladies chroniques) où la prise en charge et les soins aux personnes âgées les plus dépendantes ou les plus malades revêt une importance particulière. Il forme aujourd'hui une notion centrale de la gériatrie, associé aux nouvelles méthodes de diagnostic et d'évaluation des personnes, ainsi qu'aux stratégies thérapeutiques de cette discipline médicale nouvelle. Il inspire la mise en place de dispositifs institutionnels pour une politique gérontologique cohérente.

La fragilité apparaît ainsi comme un concept structurant une nouvelle approche du vieillissement pathologique et comme un nouveau paradigme scientifique, clinique et institutionnel. Ce nouveau concept de la fragilité est irréductible à celui de maladie et cela a incité un certain nombre des chercheurs à énoncer qu'il existe dorénavant une distinction légitime, d'ordre épistémologique, entre le concept de pathologique et le concept de maladie.

Ainsi, la dualité nouvelle autour de la distinction du vieillard robuste et de la personne âgée fragile, est une dualité de la vigueur et de la fragilité et qui apparaît bien plus radicale que l'opposition classique santé-maladie (3). Tous les travaux de recherches sur la biologie du vieillissement et les principales "causes" de décès affirment que le vieillissement est le plus grand facteur de risque de ces décès. Néanmoins, tous ne parviennent pas à soutenir la recherche sur l'étiologie du vieillissement malgré avoir des mécanismes pour le faire. L'AFAR (American Federation for Aging Research) déclare que les processus biologiques du vieillissement sont les principaux facteurs de risque de nombreuses maladies chroniques et les handicaps qui touchent l'être humain. Le facteur de risque le plus élevé pour les maladies liées à l'âge est négligé au profit de la recherche sur les maladies elles-mêmes (23).

Le principal axe de recherche des biogérontologues a été toujours centrer sur les maladies liées à l'âge. Cependant, la connaissance du sous-jacent processus de vieillissement qui augmente leur vulnérabilité reste un mystère. En 1995, Richard Adelman a été le pionnier, qui a attiré l'attention sur cette négligence, par la publication d'un article remarquable intitulé : "L'azhémérisation du vieillissement " (239). En plus l'article controversé publié en 2020 du Dr Hayflick dans *Biogerontology* s'articule autour de l'idée que la plupart des recherches sur le vieillissement sont à tort axées sur les processus biologiques, alors que les réponses réelles résident dans la physique et d'après leur travaux le docteur Hayflick stipule que le vieillissement est un processus catabolique, un processus de destruction, de perte ou de dysfonctionnement, et c'est ce qui est irréversible. Le docteur Hayflick est convaincu que les

réponses réelles au vieillissement résident, non pas dans l'étude des processus biologiques, mais plutôt dans l'étude de la physique, en particulier la deuxième loi de la thermodynamique, qui décrit comment l'énergie tend à se propager ou se dissiper à moins qu'elle ne soit "contrariée". Selon le docteur Hayflick « La raison pour laquelle la vie existe est la contrainte des liaisons chimiques qui maintiennent les molécules ensemble », explique-t-il. « Mais ces liens sont des liens énergétiques et, avec le temps, l'énergie qu'ils contiennent va s'échapper, et c'est ce que la deuxième loi décrit. Nous finirons par mourir parce que l'énergie contenue dans certaines biomolécules de notre corps va se dissiper, y compris dans les processus de réparation qui ont déjà fonctionné, mais qui ne le font plus, parce qu'ils subissent les mêmes conséquences de la seconde loi que leurs biomolécules de substrat. Le vieillissement est donc un problème en physique et non en biologie. ».

Pour toute cette "succulente" problématique lorsqu'on nous avons commencé notre étude, nous avons tracé comme objectifs, d'essayer de cerner et réalisé une approche pour comprendre le phénomène en lui-même dans ses formes sous-jacentes (même si théoriquement) ; et vérifier si vieillissement est obligatoirement fragilité. Pour ces raisons, au début de notre travail, on a opté pour doser différents paramètres tel que : La déhydroépiandrostérone (DHEA), la dopamine qui a un lien inéluctable avec le vieillissement d'après les différents travaux de recherches réalisés jusqu'à récemment.

Et essayer de trancher le vieillissement authentiquement consiste en quoi au juste : s'agit-il d'un vieillissement chronologique, psychologique, biologique, ou physiologique...etc. ou la résultante de ces différents aspects ?.

Et vu la durée réduite qui est accordé pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et matériels au niveau du laboratoire, on a gardé ces deux paramètres : Vit B12 et la Testostérone.

2. Âge et Sexe Ratio

Notre échantillon est composé de 40 patients âgé de 60 à 100 ans ; et repartis en 17 hommes, et 23 Femmes, représentant respectivement 42,5%, 57,5%.

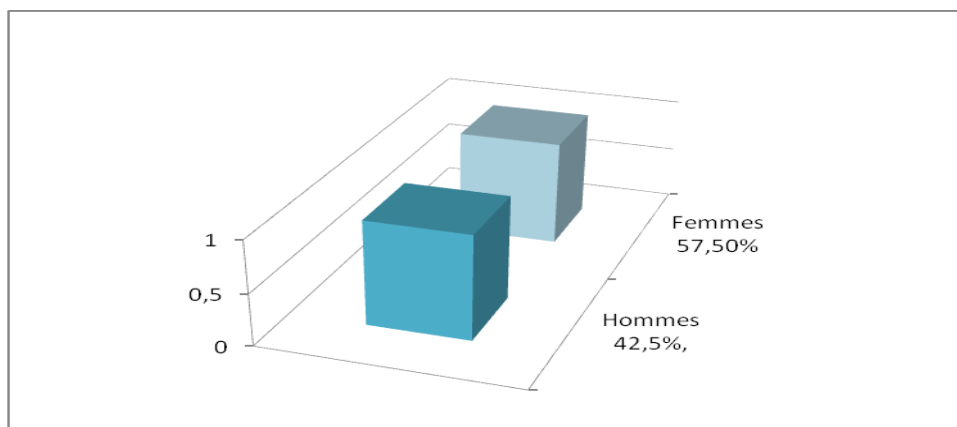


Figure N°10 : Répartition des Patients Selon le sexe

Notre échantillonnage a été réalisé aléatoirement (on a prélevé uniquement les sujets qui ont signé le consentement). Le sex-ratio a été de 73,91 %. Le vieillissement de la population est un phénomène universel qui a touché ou touchera chaque homme, chaque femme et chaque enfant. L'accroissement régulier du groupe des personnes âgées, aussi bien en chiffre absolu que par rapport à la population d'âge actif, aura des répercussions directes sur la société et des incidences majeures sur tous les aspects de la vie humaine, et continuera d'évoluer en ce sens (23).

Selon les données de l'Office national des statistiques (ONS) et de la Direction de la population au ministère de la Santé, les hommes représentent 50,7% et les femmes 49,3% sur le total de la population algérienne, au cours des dernières années. Dans notre échantillon les femmes représentent 57,50% de la population d'étude, la seule explication est due au hasard. Vu la taille de notre échantillon, qui nécessite une augmentation pour des meilleures estimations.

4. Moyennes d'âge :

Tableau N°01 : Moyenne d'âge

	Hommes	Femmes	Total
Moyenne d'âge	76,62 ± 09,17	74,36 ± 09,68	71,55 ± 08,42

La moyenne d'âge des nos patients, est de 71,55 ± 08,42. La moyenne d'âge de femmes est 74,36 ± 09,68, et la moyennes d'âge d'hommes est de 76,62 ± 09,17.

L'espérance de vie moyenne dans le monde entier a énormément augmenté au cours du dernier siècle. En Amérique par exemple les hommes nés en 1900 avaient une espérance de

vie de seulement 46 ans, les femmes, de 48 ans. En 2019, l'espérance de vie moyenne aux États-Unis pour l'ensemble de la population était de 79 ans. Même si cette augmentation peut s'expliquer, en majeure partie, par la réduction significative de la mortalité infantile, l'espérance de vie a également augmenté pour tous les âges après 40 ans. Par exemple, les hommes de 65 ans peuvent vivre jusqu'à l'âge de 83 ans environ, et les femmes de 65 ans jusqu'à l'âge de 86 ans environ. Globalement, les femmes vivent environ 5 ans de plus que les hommes. Cette différence d'espérance de vie a peu changé, malgré les modifications du mode de vie des femmes à la fin du 20^e siècle et au début du 21^e siècle, y compris l'augmentation du tabagisme et du stress. Malgré l'augmentation de l'espérance de vie moyenne, la durée de vie maximale (le plus vieil âge auquel les personnes peuvent vivre) a peu changé depuis que l'on enregistre les données d'état civil. Malgré la meilleure constitution génétique et le mode de vie le plus sain, les chances de vivre jusqu'à 120 ans sont faibles. Jeanne Calment a eu la plus longue durée de vie documentée : 122 ans (de 1875 à 1997) (23).

En Algérie, selon les données fournies par l'Office nationale des statistiques (ONS) et la direction de la population du ministère de la Santé la population algérienne est passée de 10,2 millions d'habitants durant les premières années de l'indépendance à plus de 45 millions d'habitants en 2022, soit une augmentation estimée à 36 millions d'habitants en six décennies. L'augmentation du nombre d'établissements hospitaliers et de proximité, de même que l'amélioration de la qualité des services fournis au citoyen dans le domaine de la santé et des conditions de vie du citoyen, en facilitant notamment l'accès au logement et à l'eau potable de manière adaptée au développement démographique ont constitué autant de facteurs ayant favorisé le passage de l'espérance de vie du citoyen algérien passée de 47 ans durant les premières années de l'indépendance à 76,5 ans en 2022 (240).

Selon les travaux scientifiques, plusieurs facteurs influencent l'espérance de (23) :

- Hérédité : L'hérédité influence l'apparition d'un trouble. Par exemple, les personnes qui héritent des gènes qui augmentent le risque d'élévation du taux de cholestérol sont susceptibles d'avoir une vie plus courte. Les personnes qui héritent des gènes qui protègent contre les coronaropathies et le cancer sont susceptibles d'avoir une vie plus longue. Des arguments solides indiquent que vivre jusqu'à un âge très avancé, 100 ans ou plus, est héréditaire.

- Mode de vie : Éviter de fumer, ne pas abuser des drogues ou de l'alcool, conserver un poids et une alimentation sains, pratiquer une activité physique, et se faire vacciner et dépister conformément aux recommandations, contribuent au bon fonctionnement et à éviter les troubles.
- Exposition aux toxines dans l'environnement : Cette exposition peut raccourcir l'espérance de vie même chez les personnes ayant la meilleure constitution génétique.
- Soins de santé : Prévenir les troubles ou traiter les troubles une fois contractés, en particulier lorsque le trouble peut être soigné (comme les infections et parfois le cancer) aide à augmenter l'espérance de vie.

En ce que concerne la moyenne d'âge, nos résultats reflètent la population Algérienne ; et comme citer précédemment l'espérance de vie est relative, et elle dépend de plusieurs facteurs personnels et environnementaux.

5. Répartition en Tranche d'âge :

Tableau N° 02: Répartition en Tranche d'âge

Tranche d'âge	N	%
[60-65]	10	25 %
[66-71]	11	27,5 %
[72-77]	10	25 %
[78-83]	06	15 %
[84-89]	02	05 %
[90-95]	00	0 %
≥ 96	01	2,5 %
Total	40	100 %

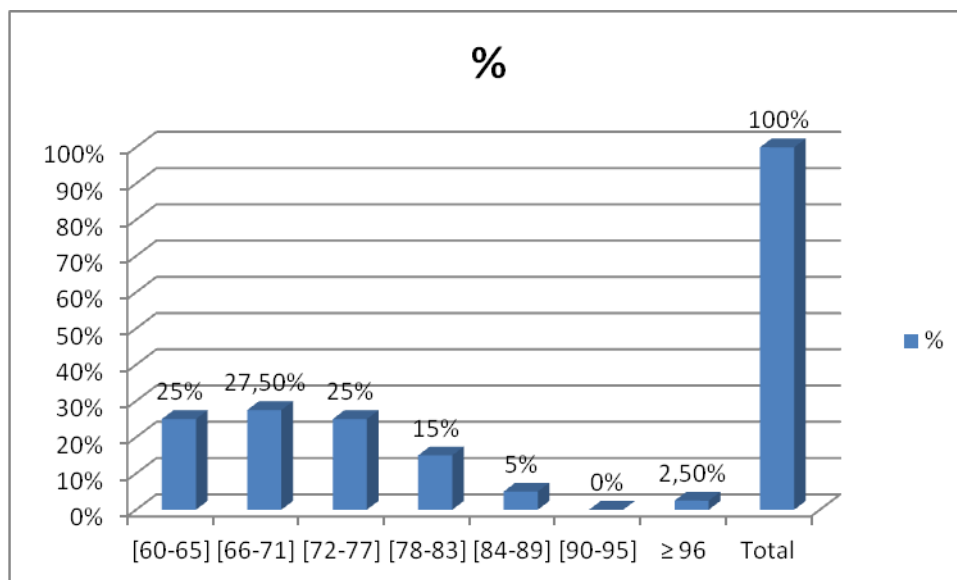


Figure N°11: Répartition en tranche d'âge des patients

Pour ce qui est de la répartition en tranche d'âge le Tableau N° 02 et la figure N° 11

ci-dessus montrent que la tranche d'âge de 66 à 71 ans, est la tranche dominante dans notre échantillon réalisé aléatoirement ; Et c'est ce que concorde avec de nombreuses études qu'ont définis la vieillesse par un âge supérieur à 65ans (3).

6. Vitamine B12

La vitamine B12 existe dans l'organisme sous différentes formes regroupées sous le nom de cobalamines. Les deux formes physiologiquement actives sont la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine. Elles sont instables car facilement oxydables. La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble apportée par l'alimentation. Elle est indispensable à la synthèse de l'ADN ; de fait, une carence entraîne un retentissement important au niveau des tissus à renouvellement rapide, notamment le tissu hématopoïétique. Chez l'homme, la synthèse des cobalamines par les bactéries intestinales est très faible et leur apport est donc quasi-exclusivement exogène. Les principales sources alimentaires sont les protéines animales : foie, poissons, fruits de mer, viande, œufs, lait et laitages. Les végétaux en sont presque totalement dépourvus, ce qui explique les carences en cas de régime végétarien strict. Après ingestion, les cobalamines alimentaires sont libérées dans l'estomac par l'HCl gastrique et la pepsine, puis absorbées au niveau de l'iléon distal par un mécanisme actif nécessitant la présence du facteur intrinsèque, d'origine fundique (glandes de la muqueuse gastrique, situées au niveau du fundus, siège essentiel de sécrétion chlorhydropepsique.). Dans le sang portal, elles sont liées à une protéine de transport, la transcobalamine II (TCII) qui permet leur pénétration dans les cellules cibles, où elles assurent leur rôle physiologique. Les cobalamines

jouent un rôle de cofacteur enzymatique. La méthylcobalamine participe, avec la méthionine synthase et le 5 méthyl tétrahydrofolate comme donneur de méthyl, à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine ; l'adénosylcobalamine permet la conversion du propionate en succinate via le méthyl malonate, dans les mitochondries.

Dans le plasma, les cobalamines sont liées à une autre protéine de transport, l'haptocorrine. Il semble qu'il existe un cycle entérohépatique, une grande partie des cobalamines excrétées dans la bile étant sélectivement réabsorbée au niveau de l'intestin. Les pertes urinaires et fécales sont faibles, n'excédant pas 0,1% des réserves. Le régime alimentaire normal chez l'homme apporte entre 3 et 30 µg/jour de vitamine B12, ce qui couvre largement les besoins estimés entre 2 et 10 µg/jour chez l'adulte. Les réserves de l'organisme sont importantes, comprises entre 3 et 5 mg, la plus grande partie étant localisée dans le foie. Ces réserves suffisent à couvrir les besoins pendant 3 à 4 ans. La pathologie liée à la vitamine B12 est une pathologie carencielle, rarement liée à une insuffisance d'apport (hormis chez les végétariens stricts) et plus souvent à un trouble de l'absorption. Cette carence, par le biais d'une anomalie de synthèse de l'ADN, atteint préférentiellement les lignées cellulaires à renouvellement rapide, en particulier les cellules d'origine médullaire.

Le dosage de la B12 totale est utile en première intention, cependant il existe une zone indéterminée entre 150 et 300 pmol/L (200 à 400 ng/L) où, bien qu'ils se situent dans les valeurs de référence, les patients peuvent être en déficit (forme active déficiente).

* Dans ce cas de figure, en cas de contexte clinique évocateur (végétarien, signes cliniques, maladie digestive), de cytopénie, de VGM augmenté, il faudra avoir recours au dosage de B12 active pour mettre en évidence une carence cachée. Une B12 active < 35pmol/L (47.4 ng/L) permettra de confirmer la carence.

* Limite, la B12 active peut être faussement normale en cas d'insuffisance rénale.

* La recherche de la cause de la carence est fondamentale ; en l'absence de cause évidente, il faut penser à doser l'anti facteur intrinsèque (Biermer : La maladie de Biermer (anciennement dénommée anémie pernicieuse) est une gastrite atrophique auto-immune, à prédominance fundique, responsable d'une carence en vitamine B12 (cobalamine) par malabsorption de cette dernière. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque.) et réaliser une parasitologie des selles (Bothriocéphalose). Les carences en vitamine B9 et/ou en vitamine B12 sont fréquentes chez les sujets âgés. Leurs causes respectives sont différentes, dénutrition principalement pour la vitamine B9 et malabsorption essentiellement pour la vitamine B12. La carence de l'une ou l'autre de ces deux vitamines peut être à l'origine d'une

hyperhomocystéinémie qui est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. De nombreuses études ont évalué l'association entre carence en vitamine B9 et/ou vitamine B12 (ainsi que la présence d'une hyperhomocystéinémie) et le risque de troubles cognitifs. Les méthodologies utilisées demeurent très divergentes, comme les résultats rapportés. Certaines études longitudinales ont observé des associations entre des apports alimentaires faibles en vitamines B9 et B12 ou des taux plasmatiques bas en vitamines B9 et B12 et une augmentation des troubles cognitifs incidents, notamment des démences incidentes. Les études d'intervention, en revanche, rapportent des données contradictoires. À ce jour, il n'est pas possible d'affirmer, au vu des résultats des essais randomisés, que la supplémentation en vitamines du groupe B apporte des effets favorables sur la cognition (241).

Ainsi, Le déficit en vitamines B12 a été trouvé lié à l'hyperhomocystéinémie modérée, qui est considérée comme un facteur de risque des maladies neurodégénératives et de démence, et qui est responsable d'un effet toxique sur les neurones de l'hippocampe par activation des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA), Notamment chez la personne âgée. En effet, si la supplémentation vitaminique a largement prouvé son efficacité sur la réduction des concentrations plasmatiques d'homocystéine, les études actuelles ne mettent pas en évidence l'effet bénéfique de cette supplémentation en termes de réduction du risque de déclin cognitif et de démence. Cette hypothèse a été récemment renforcée par deux études randomisées s'intéressant aux bénéfices potentiels d'une supplémentation vitaminique. Plusieurs points restent à éclaircir : les mécanismes d'action neurotoxiques de l'homocystéine et les bénéfices de la thérapie vitaminique sur la réduction des démences, ce qui nécessite éventuellement d'autres études de puissance supérieure pour mettre en évidence le rôle crucial de l'homocystéine (Hcy) dans la genèse des maladies neurodégénératives et l'effet clinique de la supplémentation vitaminique (242).

- Dans notre échantillon, la moyenne du taux plasmatiques de la vitamine B12, a été de : $274,93 \pm 114,14$ chez la population générale ; chez les hommes la moyenne a été de : $293 \pm 150,95$, et chez les femmes elle a été de : $292,47 \pm 93,75$. Les Valeurs usuels selon les trousseaux qui nous avons utilisés pour le dosage se situent dans l'intervalle $[193-982]$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Notre étude a montré une diminution "non significative" dans le taux plasmatique de la vitamine B12 et chez les deux sexes.

Il est cependant utile de signaler que plusieurs études montrent une diminution des capacités d'absorption intestinale de la vitamine B12 avec l'âge. Et que la carence en vitamine B12 reste

une anomalie biologique fréquente chez le sujet âgé. Elle relève de divers mécanismes, tel que l'augmentation de la gastrite, la malabsorption de B12 à cause du fort taux d'atrophie gastrique (15).

7. Testostérone

Les fonctions endocriniennes conditionnent durablement la qualité de vie de la personne âgée. L'effet du vieillissement sur les concentrations sériques des hormones est très variable d'une hormone à l'autre. Chez la personne âgée les concentrations et les sécrétions de bien des hormones, notamment les hormones sexuelles et gonadotropes sont plus basses que celles de l'adulte jeune (15).

La testostérone est la principale hormone androgénique. D'origine essentiellement testiculaire chez l'homme, elle est produite en faible quantité par l'ovaire et provient chez la femme en majorité de la conversion périphérique des androgènes ovariens et surrénaliens. Le dosage de la testostérone circulante est un paramètre majeur de l'exploration de la fonction gonadique qui demande des précautions particulières quand il est réalisé chez la femme ou l'enfant. Chez l'homme, la testostérone reflète l'activité endocrine du testicule. Chez la femme, le dosage de la testostérone est déterminant dans le diagnostic d'un hirsutisme ou d'une hyperandrogénie. Chez l'enfant, le dosage de la testostérone permet le diagnostic des pubertés précoces, des hypogonadismes masculins et des syndromes de virilisations de la fille. La testostérone circule dans le plasma lié aux protéines, avec une grande spécificité et une forte affinité à la SHBG et non spécifiquement à l'albumine. Seule l'hormone libre, 1 à 3 %, est susceptible de pénétrer dans les cellules. C'est pourquoi outre le dosage de la testostérone totale, diverses fractions peuvent être dosées dans le plasma afin d'approcher le dosage de la fraction active circulante. Le dosage de la testostérone biodisponible correspondant à la somme des fractions libres et lié à l'albumine reflète de manière satisfaisante l'imprégnation androgénique tant chez l'homme que chez la femme (243).

Différente étude ont confirmé le déficit androgénique lié à l'âge entre autre la diminution de la production de la testostérone lors du vieillissement (244).

En comparaison avec les valeurs usuelles de ce qu'on a utilisé comme kit, nos résultats (voir tableau ci-dessous) montrent une nette diminution dans le taux de testostérone dans la population générale et chez les deux sexes. Et c'est ce que concorde avec les données de littératures scientifiques.

Tableau N° 03 : moyennes de testostérone

	Moyenne
Population générale	02,1 ± 02,16
Hommes	04,6 ± 1,97
Femmes	00,29 ± 0,19
Valeurs usuels	Chez les hommes [8,2-34,6] µmol/l (micromole par litre)
	Chez les femmes [0,3-3,0] µmol/l (micromole par litre)

À ce stade de notre travail, il nous apparaît, très nécessaire d'élargir l'échantillon et de réaliser plus d'études exhaustives.

L'utilité clinique de disposer de bases de données de référence bien documentées sur les variations biologiques est maintenant bien établie. Autant les variations chez le jeune enfant jusqu'à la puberté ont été bien étudiées et sont bien définies, autant la situation pour les personnes âgées est beaucoup moins claire. Ces populations sont peu homogènes et présentent peu de variations physiologiques bien définies, auxquelles se surajoutent des pathologies chroniques ou infracliniques. En effet, chez les hommes comme chez les femmes on peut observer des évolutions physiologiques progressives. De plus, les variations interindividuelles sont souvent élevées pour des individus de même âge. Ainsi, classer des personnes âgées en fonction de l'âge n'est peut-être pas le mieux adapté, un classement en fonction de leur « performance fonctionnelle » serait-il peut-être plus judicieux. Cela pose la question de la définition de l'état de « bonne santé » au cours du vieillissement. Les critères habituellement utilisés pour les jeunes adultes devraient être reconsidérés. En effet, la relation avec l'âge est très variable d'un analyte à l'autre, elle peut être faible comme non significative, ou au contraire, être très importante. Il faut également tenir compte des effets de la sélection naturelle : les individus les plus âgés sont les survivants d'une génération : sont-ils vraiment représentatifs de la population dont ils sont issus, puisqu'en apparence du moins leur vieillissement semble plus lent que dans la réalité. L'interprétation des examens de laboratoire chez la personne âgée suppose l'utilisation d'intervalles de références adaptés. En revanche, dans certains cas ceux-ci ont leurs limites : lorsque la variabilité biologique est trop importante, se référer aux références des jeunes adultes pourrait être préférable, dans d'autres

cas, il faut substituer aux limites de références traditionnelles un seuil de décision clinique (245).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et Perspectives

Depuis que l'être humain a développé une pensée philosophique, deux questions existentielles l'obsèdent : pourquoi vieillissons-nous ? Pourquoi mourrons-nous ? Cela a bien entendu fait surgir la question suivante : comment pourrions-nous rester jeune indéfiniment et indemne de toute maladie ? Mais, malgré les avancées technologiques en biologie moléculaire, en immunologie et génétique, à ce jour aucune de ces questions n'a encore trouvé sa réponse et les vrais mécanismes du vieillissement sont encore bien mal précisés.

L'étude du vieillissement est extrêmement complexe, le vieillissement est un processus difficile à analyser pour lequel il n'existe pas de modèle clairement défini actuellement mais plus de 300 théories ont été émises. Elles ont considéré les résultats d'études et d'analyses conduites aussi bien au niveau génétique, protéique, cellulaire et extracellulaire, qu'au niveau tissulaire ou de systèmes biologiques (hormones, cytokines) aussi bien chez l'homme que chez d'autres espèces vivantes.

Le but de la recherche sur le vieillissement ne devrait pas être de ralentir, d'arrêter ou d'inverser ce processus immuable. Il s'agit de définir le paysage moléculaire des vieilles cellules qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge. La perte nette de molécules fonctionnelles et/ou l'accumulation de molécules dysfonctionnelles non appariées sont des événements stochastiques nécessaires et suffisants pour provoquer des processus de vieillissement dans les formes vivantes et dans les objets inanimés.

Sachant que le vieillissement de la population confronte notre société à d'énormes défis dont celui de l'adaptation et de l'organisation de la prise en charge sanitaire et médicopsychosociale des personnes âgées ; Il faut reconnaître qu'à ce jour aucun biomarqueur n'est clairement identifié. L'appréciation du vieillissement, hormis les mécanismes qu'ils soient cellulaires, tissulaires ou génétiques reste du domaine de la recherche et demeure limitée à l'étude de l'évolution des marqueurs biologiques en fonction de l'âge (en l'absence de maladie avérée).

Notre étude sur les du taux plasmatique de la testostérone ainsi que de la vitamine B12 concordent avec les travaux réalisés jusqu'à ce jour qui ont confirmé la diminution du taux plasmatiques de ces deux paramètres chez le sujet âgé. Cependant, il nous apparaît, très nécessaire d'élargir l'échantillon et de réaliser plus d'études exhaustives. En outre la réalisation d'un travail pluridisciplinaire s'avère très nécessaire.

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES
ET WEBOGRAPHIE**

Bibliographie :

1. B. Vandewalle et al. *Savoir et pouvoir de la médecine* (2006).
2. K. Goldstein *La structure de l'organisme, introduction à la biologie à partir de la pathologie humaine* (1983)
3. M. Khater., S. Richa., E. Stephan., *Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, September 2005, Pages 44-49]*
4. Gerald J. Gruman, *A History of Ideas about the Prolongation of Life: The Evolution of Prolongevity Hypotheses to 1800. Transactions of the American Philosophical Society. Vol. 56, No. 9 (1966), pp. 1-102 (101 pages).*
5. P.J. Garry et al. *Clinical chemistry reference intervals for healthy elderly subjects Am J Clin Nutr* (1989).
6. *Organisation mondiale de la santé, 2002*
7. M. Tubiana *Le bien vieillir : la révolution de l'âge* (2003)
8. T.E. Johnson *Recent results: biomarkers of aging* (2006).
9. K.R. Huber et al. *Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons Clin Chem Lab Med* (2006)
10. J. Henny et al. *Need for revisiting the concept of reference values Clin Chem Lab Med* (2000)
11. J.E. Beck Jensen et al. *A single measurement of biochemical markers of bone turnover has limited utility in the individual person Scand J Clin Lab Invest* (1997)
12. T. Hertoghe *The multiple hormone deficiency theory of aging. Is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies? Ann N Y Acad Sci* (2004)
13. C.G. Fraser et al. *Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people Clin Chem* (1989).
14. Martin I Surks et al., *Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec;92(12):4575-82.

15. *J. Henny Interprétation des examens de laboratoire chez la personne âgée : effet de l'âge ou du vieillissement Annales Pharmaceutiques Françaises Volume 67, Issue 3, May 2009, Pages 173-181)*
16. *TraishAM, KangHP, SaadF. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. J Sex Med 2011; 8:2960–82*
17. *M. Gutierrez et al., Diagnostic d'une carence en vitamine B12 ou le signe de l'ordonnance. Revue Neurologique Volume 166, Issue 2, February 2010, Pages 242-247)*
18. *Can age and sex related reference intervals be derived for non-healthy and non-diseased individuals from results of measurements in primary health care?*
19. *Elie. Metchnikov. Etudes sur la nature humaine 19031903*
 CHAP 1
20. *Carlos Lopez-Otin, Maria A. Blasco, Linda Partridge, Manuel Serrano and Guido Kroemer. The Hallmarks of Aging, Cell 153, June 2013, 1194-1217*
21. *HARMAN D., The aging process: Major risk factor for disease and death. Proc. Natl. Acad. Sci., 1991, 88: 5360 – 5363).*
22. *Partial Reversal of Aging Achieved in Mice,” Harvard Gazette, accessed September 2, 2016]*
23. *Richard G. Stefanacci, DO, MGH, MBA,. (Mai 2022 Modifié déc. 2022). Présentation du vieillissement, Thomas Jefferson University, Jefferson College of Population Health.*
24. *Stéphane Alvarez. Prévention et vieillissement : l'expérience individuelle du vieillissement face à la norme contemporaine du "bien vieillir". Sociologie. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENH010. tel-01145883f). (Anne-Marie, Guillemard. Politiques publiques et cultures de l'âge. Une perspective internationale. Dans Politix 2005/4 (n° 72), pages 79 à 98).*
25. *Gérard-François Dumont, La France, LES NOUVELLES FRONTIÈRES DE L'ÂGE, Chapitre 13. Sénescence de la société et de la culture occidentales, p. 277-299).*
26. *MADDOX G.L., L'encyclopédie du vieillissement, Edition Française - Serdi and Springer Publishing Company, Paris-NY, 1997.)*
27. *TIMIRAS P.S., Vieillesse et Gériatrie - Les bases physiologiques, Les presses de l'Université Laval- Maloine, Quebec et Ottawa, 1997.*
28. *SERRE M., FAROUKI N., Dictionnaire des Sciences, Flammarion, Paris, 1997.*
29. *López-Otín, C, et al. The hallmarks of aging. Cell. 2013, Vol. 153, 6.).*

30. *The source of the information provided is a combination of historical accounts and scientific literature*
31. Mannino, E. (2022) *History of aging research, Center for Healthy Aging. (Accessed: 20 June 2023).*
32. Fabian, D. & Flatt, T. (2011) *The Evolution of Aging. Nature Education Knowledge 3(10):9.*
33. Jiang-Cheng Shen et al., *Werner Syndrome Protein. DNA HELICASE AND DNA EXONUCLEASE RESIDE ON THE SAME POLYPEPTIDE. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* Vol. 273, No. 51, Issue of December 18, pp. 34139 –34144, 1998.
34. Chang-En Yu et al., *Mutations in the Consensus Helicase Domains of the Werner Syndrome Gene. Am. J. Hum. Genet. 60:330-341, 1997*
35. E. H. Corder et al., *Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. Science 13 Aug 1993 Vol 261, Issue 5123 pp. 921-923.*
36. Bradley J. Willcox et al., *FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity PNAS September 16, 2008 vol. 105 no. 37.*
37. Zwaan, B. *The evolutionary genetics of ageing and longevity. Heredity 82, 589–597 (1999).*
38. Diddahally, G. Gil Atzmon, Nir Barzilai. *Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians. 2015 Feb 4 ; 4:23-32.*
39. *Université catholique de Louvain - Vieillissement normal et épidémiologie du vieillissement pathologique - cours-2021-wfsp2272.*
40. Dr Anne-Sophie Boureau, Pr Laure de Decker. (17 Septembre 2020). *Vieillissement normal. 70(7);e223-9.*
41. *United Nations Population Fund (UNFPA). (2020). Ageing in the 21st Century : A Celebration and A Challenge. New York.*
42. *Programme des Nations unies pour le développement (PNUD). (2021). Human Development Report 2020: The Next Frontier- Human Development and the Anthropocene. New York.*

43. Organisation mondiale de la santé (OMS). (2020). *World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons*. Genève, Suisse.
44. Office national des statistiques. (2018). *Recensement général de la population et de l'habitat 2018*. Algérie.
45. Beard, J. R., Bloom, D. E., & Rowe, J. W. (2015). *Global population ageing : Peril or promise?*. Geneva : World Economic Forum.).
46. Boushab, B. M., & Aissaoui, A. (2019). *Health status of elderly people in Algeria: A literature review*. *Journal of Aging and Health*, 31(8), 1433-1443.
47. Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). *Alzheimer disease*. *JAMA*, 287(18), 2335-2338.
48. Hardy J, Selkoe DJ. *The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics*. *Science*. 2002;297(5580):353-356.
49. Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2008). *Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses*. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(10), 768-778.
50. Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., ... & Roses, A. D. (1993). *Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease*. *Neurology*, 43(8), 1467-1472.
51. Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). *The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence*. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.
52. Mifsud, C., & Zammit, C. (2019). *The Genetics of Alzheimer's Disease*. *Mediterr J 4ematol Infect Dis*, 11(1), e2019008.
53. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). *Parkinson's disease*. *The Lancet*, 386(9996), 896-912.
54. Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., ... & Tolosa, E. (2017). *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. *Movement Disorders*, 32(9), 1264-1310.
55. Lill, C. M. (2016). *Genetics of Parkinson's disease*. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386-396.
56. Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). *α -synuclein in Lewy bodies*. *Nature*, 388(6645), 839-840.

57. Cookson, M. R. (2015). *LRRK2 pathways leading to neurodegeneration. Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(3), 1-9.
58. Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., ... & Shimizu, N. (1998). *Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature*, 392(6676), 605-608.
59. Mahley RW, Rall SC Jr. *Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:507-537.
60. Golan, D. E., Tashjian Jr, A. H., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2017). *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.* Lippincott Williams & Wilkins.
61. McPherson R, Tybjærg-Hansen A. *Genetics of Coronary Artery Disease. Circ Res.* 2016;118(4):564-578.
62. Alexey A. Moskalev et al., "The Rôle of DNA Damage and Repair in Aging through the Prism of Koch-like Criteria," *Ageing Research Reviews* 12, no. 2 (March 2013): 661–84.
63. Péter Bai., Carles Cantó, "The Role of PARP-1 and PARP-2 Enzymes in Metabolic Regulation and Disease," *Cell Metabolism* 16, no. 3 (September 5, 2012): 290–95.
64. Weihai Ying et al., "NAD⁺ as a Metabolic Link between DNA Damage and Cell Death," *Journal of Neuroscience Research* 79, no. 1–2 (January 1, 2005): 216–23.
65. Judith Campisi, "Senescent Cells, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors," *Cell* 120, no. 4 (February 25, 2005): 513–22.
66. Braidy et al., "Age Related Changes in NAD⁺ Metabolism Oxidative Stress and Sirt1 Activity in Wistar Rats.
67. Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, Jack W. Szostak, "Telomeres and Telomerase: The Path from Maize, Tetrahymena and Yeast to Human Cancer and Aging," *Nature Medicine* 12, no. 10 (October 2006): 1133–38.
68. Jerry W. Shay., Woodring E. Wright, "Senescence and Immortalization: Role of Telomeres and Telomerase," *Carcinogenesis* 26, no. 5 (May 1, 2005): 867–74.
69. Mary Armanios., Elizabeth H. Blackburn, "The Telomere Syndromes," *Nature Reviews. Genetics* 13, no. 10 (October 2012): 693–704.

70. Yuanyuan Li., Trygve O Tollefsbol. *Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age-related human diseases. Epigenomics (2016) 8(12), 1637–1651.*
71. Steve Horvath. *DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biology, 14:R115.*
72. Andrey Tvardovskiy, Veit Schwammle, Stefan J. Kempf, Adelina Rogowska-Wrzesinska., Ole N. Jensen. *Accumulation of histone variant H3.3 with age is associated with profound changes in the histone methylation landscape. Nucleic Acids Research, 2017, Vol. 45, No. 16, 9272–9289.*
73. Eric L. Greer., Yang Shi. *Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance, Nature Reviews, Genetics, Vol. 13 (May 2012), 343-357.*
74. Brenna S. McCauley., Weiwei Dang, *Histone methylation and aging: Lessons learned from model systems, Biochim Biophys Acta. 2014 December ; 1839(12): 1454–1462.*
75. Pal and Tyler *Sci. Adv. 2016; 2 : e1600584.*
76. Oriana Lo Re., Manlio Vinciguerra, *Histone MacroH2A1: A Chromatin Point of Intersection between Fasting, Senescence and Cellular Regeneration, Genes 2017, 8, 367.*
77. Jia Liu, Xianhui Yin, Baohua Liu, Huiling Zheng, Guangqian Zhou, Liyun Gong, Meng Li, Xueqin Li, Youya Wang, Jingyi Hu, Vaidehi Krishnan, Zhongjun Zhou & Zimei Wang (2014) *HP1 α mediates defective heterochromatin repair and accelerates senescence in Zmpste24-deficient cells, Cell Cycle, 13:8, 1237-1247.*
78. Jeannine Basta., Michael Rauchman. *The Nucleosome Remodeling and Deacetylase (NuRD) Complex in Development and Disease, Transl Res. 2015 January ; 165(1): 36–47.*
79. Wei Wang, Jiang-Jiang Qin, Sukesh Voruganti, Subhasree Nag, Jianwei Zhou and Ruiwen Zhang. *Polycomb Group (PcG) Proteins and Human Cancers: Multifaceted Functions and Therapeutic Implications, Med Res Rev. 2015 November ; 35(6): 1220–1267.*
80. Neil P. Blackledge, Nathan R. Rose, and Robert J. Klose. *Targeting polycomb systems to regulate gene expression: modifications to a complex story, Nat Rev Mol Cell Biol . 2015 November ; 16(11): 643–649*

81. Susmita Kaushik., Ana Maria Cuervo, "Proteostasis and Aging," *Nature Medicine* 21, no. 12 (December 2015): 1406–15.
82. D. E. Feldman., J. Frydman, "Protein Folding in Vivo: The Importance of Molecular Chaperones," *Current Opinion in Structural Biology* 10, no. 1 (February 2000): 26–33.
83. Stuart K. Calderwood, Ayesha Murshid, and Thomas Prince, "The Shock of Aging: Molecular Chaperones and the Heat Shock Response in Longevity and Aging – A Mini-Review," *Gerontology* 55, no. 5 (September 2009): 550–58.
84. *Protein Modification and Maintenance Systems as Biomarkers of Ageing,* n.d.].
85. Ryan Doonan et al., "Against the Oxidative Damage Theory of Aging: Superoxide Dismutases Protect against Oxidative Stress but Have Little or No Effect on Life Span in *Caenorhabditis Elegans*," *Genes & Development* 22, no. 23 (December 1, 2008): 3236–41.
86. Ana Mesquita et al., "Caloric Restriction or Catalase Inactivation Extends Yeast Chronological Lifespan by Inducing H₂O₂ and Superoxide Dismutase Activity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, no. 34 (August 24, 2010): 15123–28.
87. Michael T. Ryan., Nicholas J. Hoogenraad, "Mitochondrial-Nuclear Communications," *Annual Review of Biochemistry* 76 (2007): 701–22.
88. Tamara Tchkonja et al., "Cellular Senescence and the Senescent Secretory Phenotype: Therapeutic Opportunities," *Journal of Clinical Investigation* 123, no. 3 (March 1, 2013): 966–72.
89. Chunfang Wang et al., "DNA Damage Response and Cellular Senescence in Tissues of Aging Mice," *Aging Cell* 8, no. 3 (June 2009): 311–23.
90. Blasco, M. A. (2007). Telomere length, stem cells and aging. *Nature chemical biology*, 3(10), 640-649.
91. Isabel Beerman et al., "Proliferation-Dependent Alterations of the DNA Methylation Landscape. Underlie Hematopoietic Stem Cell Aging," *Cell Stem Cell* 12, no. 4 (April 4, 2013): 413–25.
92. Claudia E. Rübe et al., "Accumulation of DNA Damage in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells during Human Aging," *PLoS ONE* 6, no. 3 (March 7, 2011).

93. McDonald, R. B., Ruhe, R. C. (2011). Aging and longevity: why knowing the difference is important to nutrition research. *Nutrients*, 3(3), 274-282.].
94. Corporate.dukehealth.org. (2017). Study Analysis Shows Cutting Calories Might Slow Biological Aging | Duke Health.
95. Belsky, D., Huffman, K., Pieper, C., Shalev, I. and Kraus, W. (2017). Change in the Rate of Biological Aging in Response to Caloric Restriction: CALERIE Biobank Analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. [online].
96. Salminen, A., Kaarniranta, K., Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 4, 16617.
97. Morley, J.E., Baumgartner, R.N. (2004). Cytokine-Related Aging Process *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, Vol. 59A, No. 9, 924929.
98. Ferrucci, L., Harris, T.B., Guralnik, J.M., Tracy, R.P., Corti, M.C., Cohen, H.J., Penninx, B., Pahor, M., Wallace, R., Havlik, R.J., 1999. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 47, 639646.].
99. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., . . . Cooper, C. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31.).
100. Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 107(1), 139-146.).
101. Finkelstein, J., Cha, E., & Scharf, S. M. (2014). Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 9, 627.).
102. Glasscock, R. J. (2017). Aging and the kidney. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 12(3), 717-720.).
103. Kenney, W. L., & Munce, T. A. (2003). Invited review: aging and human temperature regulation. *Journal of applied physiology*, 95(6), 2598-2603.

104. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, et al. High-dose vitamin C supplementation increases skeletal muscle vitamin C concentration and SVCT2 transporter expression but does not alter aerobic capacity in young men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(7):697-700.
105. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(18):2123-2133.
106. Annweiler C, Fantino B, Gautier J, et al. Cognitive impact of vitamin D supplementation in older adults: a dose-response randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(4): 792-798.).
107. Doets EL, van Wijngaarden JP, Szczecińska A, et al. Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. *Epidemiol Rev.* 2013;35(2):2).
108. Combs, G. F. (2012). *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health (4th ed.)*. Academic Press.
109. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients.* 2010 Mar;2(3):299-316.
110. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):251-259.
111. Moritz Jaax. (23 Mai 2022). *Vitamine B12: Bienfaits, symptômes de carence et traitement.*
112. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. (2019). Vitamin B12 deficiency and cognitive and functional decline in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(10), 2070-2078.
113. Sally Stabler and Robert H. Allen. (2004). *Annual Review of Nutrition. Genetics of Vitamin B12 Deficiency.*
114. Smith AD. Global challenges with vitamin B12 deficiency and potential impact of fortification: A review. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S116-S124. doi:10.1177/15648265080292S114.).
115. Kwon, Y., & Park, H. (2018). Vitamin B12 Deficiency and Multiple Health Consequences in Older Adults: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 10(10), 1-13.

116. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov;86(5):1384-91. PMID: 17991655.).
117. Tucker, K. L., Hannan, M. T., Qiao, N., & Jacques, P. F. (2005). Responsiveness of bone mineral density to vitamin supplementation in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), 1523-1529.
118. Mocchegiani E, Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1424S-31S.
119. Melmed, S. (2016). Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *Journal of Clinical Investigation*, 126(4), 1231-1241.
120. Mariotti S. et al. "Thyroid disorders in the elderly." *Minerva Endocrinol.* 2005;30(4):237-55.).
121. Felice FG, Ferreira ST. "Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease." *Diabetes.* 2014;63(7):2262-72.).
122. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904.
123. Bartke, A. (2017). Growth hormone and aging: updated review. *World Journal of Men's Health*, 35(1), 21-29.
124. Khosla S. et al. "Estrogen and the human skeleton." *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12): 4,853-64.
125. Sherwin B.B. "Estrogen and cognitive aging in women." *Neuroscience.* 2006;138(3):1021-6.
126. Harman S.M. et al. "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men." *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724-31.
127. Toma M. et al. "Testosterone supplementation and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." *BMC Med.* 2011;9:105.

128. christoph Eisenegger,johannes haushofer ,ernst fehr .,June 2011 .*The role of testosterone in social interaction.*
129. Braunstein GD, et al: *Unintentional thyrotoxicosis factitia due to a diet pill. WestJ Med 1986 Sep; 145:388-391.*
130. Christopher Longcope., *Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. Clinics in Endocrinology and Metabolism Volume 15, Issue 2, May 1986, Pages 213-228*
131. walter hubert ., *testosterone :psycotropic effects of testosterone,p 51 -71).*
132. K. Raskin ,S. Mhaouty-Kodja.,2011. *Testostérone et contrôle central de l'érection . revue : Andrologie 21 (2011).*
133. Christina Latreille., 2017 .*La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil chez les homme.*
134. Handelsman & Liu, 2005; Paul, Turek, & Kryger, 2008) (Christina Latreille., 2017 .*La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil chez les hommes.*
- 135 .Moreau et al.,2020. *Biology of Sex Differences.*
- 136 .Feldman et al., 2002; Harman, Metter, Tobin, Pearson, & Blackman, 2001; Morley et al., 1997).
137. Neaves, Johnson, & Petty, 1985; Neaves, Johnson, Porter, Parker, & Petty, 1984).
138. Mahmoud, A. M., et al., *Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(1), 179-184 (2003).*
139. Kaufman, J. M., & Vermeulen, A. *Declining function in elderly men. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, 11(2), 289-309. (1997).*
140. Hammar, M. *Impaired in vitro testicular endocrine function in elderly men. Andrologia, 17(5), 444-449. (1985).*
141. Harman, S. M., & Tsitouras, P. D. *Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 51(1), 35-40. (1980).*

142. Couillard, C., et al., *Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE family study 1. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(3), 1026-1031. (2000).
143. Aloï, J. A., Bergendahl, M., Iranmanesh, A., & Veldhuis, J. D. (1997). *Pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone administration averts fasting-induced hypogonadotropism and hypoandrogenemia in healthy, normal weight men 1. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(5), 1543-1548
144. F. Roucher et al., 2015. *Physiopathologie et classification des anomalies du développement génitosexuel.*
145. Sasaki G, Ogata T, Ishii T, et al. *Mutations in the HSD3B2 gene in Japanese patients with classical 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency.* 2001;86(7):2830-2834).
146. Auchus RJ. *The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. EndocrinolMetab Clin North Am.* 2001;30(1):101-119.).
147. Dumic M, Lin-Su K, Leibel NI, et al. *Report of fertility in a woman with a predominantly 46,XY karyotype in a family with multiple disorders of sexual development.* 2008;93(1):182-189.)
148. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. *Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene.* 2003;348(19):1855-1865.
149. Hughes IA, Deeb A. *Androgen Resistance. Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 2006;20(4):577-598.).
150. Alexandre Faure. (16/10/2020). *Les 9 causes du vieillissement enfin décryptées.*
151. *VIEILLISSEMENT PRÉCOCE : DES CHERCHEURS DÉCOUVRENT ET RÉPARENT LES DÉFAUTS DES CELLULES MALADES.* (18.05.2015). (Paris) [https://www.pasteur.fr/fr/vieillissement-precoce-chercheurs-decouvrent-reparent-defauts-cellules-malades\)awxcngjjkj;j;;;kkkl](https://www.pasteur.fr/fr/vieillissement-precoce-chercheurs-decouvrent-reparent-defauts-cellules-malades)awxcngjjkj;j;;;kkkl).
152. Vincent Gatinois. (27 novembre 2017). *Pathologies des hélicases et vieillissement précoce : modèle d'étude par dérivation de cellules souches pluripotentes induites (iPS). Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier. Page 22 -30.*

153. Richard G. Stefanacci, DO, MGH, MBA. (Sept. 2022). *Troubles du vieillissement accéléré*. Thomas Jefferson University, Jefferson College of Population Health.
154. Thouraya Ben Younes, Ichraf Kraoua, Hanene Benrhouma , Aida Rouissi, Hedia Klaa, Houda Yakoub Youssef, Ilhem Turki,. (27 avril 2018). *Syndrome de Cockayne : étude clinique et génétique d'une série tunisienne*. Vol 174 - N° S1. P. S63-S64.
155. L Pasquier, V Laugel, L Lazaro, H Dollfus, H Journel, P Edery, A Goldenberg, D Martin, D Heron, M Le Merrer, P Rustin, S Odent, A Munnich, A Sarasin, and V Cormier-Daire. (2006 Feb). *Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays*. 91(2): 178–182.
156. Vincent Laugel. *Le syndrome de Cockayne*. Service pédiatrie du CHU Strasbourg.
157. Hélène DOLLFUS. Vincent LAUGEL. (Mai 2009). *Syndrome de Cockayne*.
158. Javadzadeh M. *Cockayne Syndrome*. Iran J Child Neurol. Autumn 2014;8;4(Suppl.1):18-19.
159. .Bender M, Potocki L, Metry D. *What syndrome is this? Cockayne syndrome*. *Pediatric Dermatology [serial online]*. November 2003;20(6):538-540. Available from: MEDLINE with Full Text, Ipswich, MA. Accessed April 30, 2015.
160. Wissem Hafsi; Talel Badri. (July 12, 2022). *Cockayne Syndrome*.
161. Theresa V. Strong, Ph.D. *What is Prader-Willi Syndrome?*.
162. Pascucci B, Fragale A, Marabitti V, Leuzzi G, Calcagnile AS, Parlanti E, Franchitto A, Dogliotti E, D'Errico M. *CSA and CSB play a role in the response to DNA breaks*. *Oncotarget*. 2018 Feb 20;9(14):11581-11591.
163. Yu, C. E., Oshima, J., Fu, Y. H., Wijsman, E. M., Hisama, F., Alisch, R., ... & Martin, G. M. (1996). *Positional cloning of the Werner's syndrome gene*. *Science*, 272(5269), 258-262.
164. Goto, M. (1997). *Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes*. In *Werner's Syndrome* (pp. 1-9). Springer, Tokyo.
165. N .Kluger et al .,2007.*syndrome de werner (progeria de l'adulte*.
166. Darrel salk .,1982.*werner's syndrome :a review of recent reacerch with an analysis of connective tissue metabolism ,growth control of culturel cells ,and chromosomal aberrations*.

167. Werner, O. (1904). *On Cataract with Special Regard to Their Occurrence in Families*. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 59(1), 209-226.
168. Kawamura, H. (1934). *The Werner syndrome: a preliminary report of four cases*. *Proceedings of the Imperial Academy*, 10(1), 183-184.
169. Goto M. et al. (1996). *Werner's syndrome: From clinics to genetics*. *Clinical Genetics*, 49(2), 79-81.
170. Christopher P. Raab , MD, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University. (Feb 2023). *Progeria (Hutchinson - Gilford syndrome)*.
171. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. (17 Jan 2019). *Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA). PMID : 20301300.
172. Leslie B. Gordon, Frank G. Rothman, Carlos López-Otín, and Tom Misteli. (04 janvier 2014). *Progeria: A Paradigm for Translational Medicine*. 156(3): 400–40.7
173. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. *Progeria : A paradigm for translational medicine*. *Cell*. 2014 Feb 27 ; 156 (5) :400-7.
174. Delphine Waquier. (juillet 2017). *La progéria ou le syndrome de Hutchinson-Gilford*.
175. Asmaa Abdelrahman, Mette-Marie Wendelboe Nielsen, Mette Halkjær Stage, Eva Christensen Arnsparng. (March 2023). *Nuclear envelope morphology change upon repetitive treatment with modified antisense oligonucleotides targeting Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*. *Biochemistry and Biophysics Reports*. Volume 33.
176. Pascale Barberger-Gateau, Laetitia Rullier, Catherine Féart, Jean Bouisson. Dans *Gérontologie et société* (2010/3). *Alimentation et vieillissement cérébral : une relation complexe*. (vol. 33 / n° 134), pages 107 à 121.
177. Stéphane Walrand. (29 April 2014). *Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge*. (vol.21/ n°3). Page 06.
178. Smith AD. *The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine?* *Food Nutr Bull* 2008 ; 29 (2 suppl.) : S143-72).
- 179 .Benoit R Gauthier, Alejandro Sola-García, María Ángeles Cáliz-Molina, Petra Isabel Lorenzo, Nadia Cobo-Vuilleumier, Vivian Capilla-González, Alejandro Martin-Montalvo. (2020 Oct 13). *Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging*. 19(11):e13260.

180. *Emilie White, PharmD. (12/09/2022). Can Hypothyroidism Cause Premature Aging?.*
181. *Jue Lina, Elissa Epelb. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms.*
182. *(Stacy Lu. (October 2014). How chronic stress is harming our DNA. Vol 45, No. 9. page 28.*
183. *Sara Ryding. (Feb 2, 2021). Telomere Shortening and Stress Download PDF Copy.*
184. *Elissa S. Epel, Elizabeth H. Blackburn, Jue Lin, and Richard M. Cawthon. (December 1, 2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. 101 (49) 17312-17315.*
185. *Lena Brydon, Jue Lin, Lee Butcher, Mark Hamer, Jorge D. Erusalimsky, Elizabeth H. Blackburn, and Andrew Steptoe. Hostility and Cellular Aging in Men from the Whitehall II Cohort.*
186. *équipe de rédaction AFME. (4 janvier 2016). Anti-âge. Association Française de Médecine Esthétique et anti-âge.*
187. *Dominic Larose. (08 avril 2022, à 11h37). L'andropause : qu'est-ce que c'est ?.*
188. *Direction médicale de Livi France. (11 août 2021). Andropause : quels sont ses symptômes et à quel âge peut-elle apparaître ?.*
189. *Jean-Claude EMPERAIRE. La baisse de testostérone liée à l'âge.*
190. *Sylvain Mimoun, Lucien Chaby. (2008). Le vieillissement masculin et ses multiples facettes. (n° 49), pages 73 à 8.*
191. *Jean-Yves Le Gall, Raymond Ardaillou. (février 2009). Biologie du vieillissement.*
192. *MARIE-CÉLINE RAY. (21 FÉVRIER 2019). Progéria : une thérapie génique ralentit le vieillissement chez la souris.*
193. *Hélène Bour. (19 mai 2015 à 20h00). Vieillesse précoce : des chercheurs découvrent et réparent les défauts des cellules malades.*
194. *Katia MANGENEY. (Avril 2014). LES PERSONNES HANDICAPEES VIEILLISSANTES : INDICATEURS MEDICAUX & PSYCHOSOCIAUX DU VIEILLISSEMENT.*
195. *Jo L. Ireland, Catherine M. McGowan. (2014). Veterinary aspects of the aged equine athlete. Pages 1137-1143.*

196. Mark Stibich, PhD. (May 21, 2023). *The Immunological Theory of Aging. HEALTHY AGING.*
197. *Front. Immunol.* (25 September 2019). *Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. Immunological Memory. Volume10.*
198. Caroline Polia, Céline Beauvillaina, Pascale Jeannina, Gilles Reniera, Alain Chevallera. (SEPTEMBRE/OCTOBRE 2016). *Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaire. FRANCOPHONE DES LABORATOIRES. N°485. Page 55-62.*
199. *Front. Physiol.* (12 January 2021). *Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections?. Clinical and Translational Physiology. Volume 11.*
200. H. Vallet, T. Fali, D. Sauce. (2018). *Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique Aging of the immune system.*
- 201 .Peter J. Delves , PhD, University College London, London, UK. (sept. 2021). *MALADIE Effets du vieillissement sur le système immunitaire.*
202. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. *Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci.* (2015 Dec). 22;282 (1821):20143085.
203. Franceschi, C., Garagnani, P., Vitale, G., Capri, M., & Salvioli, S. (2018). *Inflammaging and 'Garb-aging'. Trends in Endocrinology & Metabolism, 29(3), 199-212.*
204. Gupta, S., & Mohanty, S. (2015). *Immune dysfunctions in aging: prime cause of morbidity and mortality in elderly. Aging and Disease, 6(4), 237-249.*
205. Fülöp, T., Larbi, A., Douziech, N., & Gagnon, D. (2019). *The immunology of aging: from function to intervention. Nature Reviews Immunology, 18(10), 625-640.*
206. Franceschi, C., Campisi, J., & *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. The Journals of Gerontology: Series A, 69(Suppl_1), S4-S9).*
207. Goronzy JJ, Weyand CM. *Immune aging and autoimmunity. Cell Mol Life Sci.* 2012;69(10):1615-1623.

208. Nikolich-Žugich J. Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(7):512-522).
209. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol.* 2004;5(2):133-139.)
210. Pawelec G, Larbi A. Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Exp Gerontol.* 2008;43(1):34).
211. L. Lanna et al. "NK cells in healthy aging and age-associated diseases." *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 195956. doi: 10.1155/2012/195956.
212. J. Hazeldine et al. "Natural killer cells in aging and age-related diseases." *Front Immunol.* 2013; 4: 1. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001.
213. A. R. Schlums et al. "Innate lymphoid cells in the human liver." *Immunol Cell Biol.* 2015; 93(3): 195-203. doi: 10.1038/icb.2014.109.
214. Ridker, PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999; 10 Suppl 1: S9-S12).
215. Donath, MY, Shoelson, SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 20).
216. Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... & Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405).
217. Nikolich-Žugich, J., & Messaoudi, I. (2005). Mice and flies and monkeys too: Caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. *Experimental gerontology*, 40(11), 884-893.
218. Palmer, D. B. (2013). The effect of age on thymic function. *Frontiers in immunology*, 4, 316).
219. Gibson, K. L., Wu, Y. C., & Barnett, Y. (2012). Divergent effects of aging on cytotoxic T cells and CD8+ T cells in humans. *Journal of leukocyte biology*, 91(2), 323-329).
220. Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature immunology*, 13(5), 428-436).

221. Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2013). *Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. Nature immunology, 14(5), 428-436.*
222. Shaw, A. C., Goldstein, D. R., & Montgomery, R. R. (2013). *Age-dependent dysregulation of innate immunity. Nature Reviews Immunology, 13(12), 875-887.*
223. Panda, A., Arjona, A., Sapey, E., Bai, F., & Fikrig, E. (2009). *Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. Trends in immunology, 30(7), 325-333.*
224. Paula Fontanilla, Simon Willaume, Benoit Thézé, Angela Moussa, Gaëlle Pennarun, Pascale Bertrand. (2020). *Le vieillissement Une histoire de dommages de l'ADN, d'enveloppe nucléaire altérée et d'inflammation ?. Mécanismes cellulaires et physiopathologie du vieillissement. 2020 ; 36 : 1118-28.*
225. Laurent Grosse, Nicole Wagner, Alexander Emelyanov, Clement Molina, Sandra Lacas-Gervais, Kay Dietrich Wagner, and Dmitry V. Bulavin. "Repression of Sestrins by the POH1/PSMD14/Proteasome Complex Mounts the DNA Damage Checkpoint Response." *Cell Metabolism, June 2020.*
226. Levy, O., Kuai, R., Siren, E. M. J., Bhare, D., Milton, Y., Nissar, N., De Biasio, M., Heinelt, M., Reebye, V., Frick, M., Brann, K., Zhang, H., Swanson, R., Meng, F., Suh, H., Irvine, D. J., & Langer, R. (2020). *Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. Science Advances, 6(26), eaba6884.*
227. Fontana, L., & Partridge, L. (2015). *Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. Cell, 161(1), 106-118.*
228. Naldini L. *Gene therapy returns to centre stage. Nature. 2015;526(7573):351-360.*
- 229 Muller, F. L., Lustgarten, M. S., Jang, Y., Richardson, A., & Van Remmen, H. (2007). *Trends in oxidative aging theories. Free Radical Biology and Medicine, 43(4), 477-503.*
230. Lee, H. C., Yin, P. H., Chi, C. W., Wei, Y. H., & Lee, H. C. (2014). *Therapeutic strategies for targeting mitochondrial DNA defects and dysfunction in cancer and aging. Annals of the New York Academy of Sciences, 1318, 37-44.*
231. Baker, D. J., Wijshake, T., Tchkonja, T., LeBrasseur, N. K., Childs, B. G., van de Sluis, B., ... & van Deursen, J. M. (2016). *Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature, 479(7372), 232-236. doi: 10.1038/nature10600.*

232. Bartus, R.T., Weinberg, M.S., Samulski, R.J., 2013. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. *Mol. Ther.* 21, 590–597.
233. Pahor M, Blair SN, Espeland M, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 18;311(23):2387-96.
234. Jacques Myara et al., *Spécificités de la biochimie clinique gériatrique* Characteristics of Geriatric clinical biochemistry. *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2016, Issue 485, September–October 2016, Pages 37-54)
235. Valérie Golaz, Muriel Sajoux. , “Politiques publiques et vieillesse dans les Suds” France, mars 2019.)
236. Elie Metchnikov. *Etudes sur la nature humaine* 1903.
237. Pierre Olivier Lang., *Le processus de fragilité : que comprendre de la physiopathologie ?* *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.* Volume 13, Issue 73, February 2013, Pages 28-34.
238. P.-O. Lang et al., *Saurons-nous jamais ce qui provoque le vieillissement ?* *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.* Volume 13, Issue 78, December 2013, Pages 337-343).
239. Adelman Richard, 1995, “The Alzheimerisation of Aging”, *The Gerontologist*, Vol. 35, n°4, p. 436-443.
240. *L'Office nationale des statistiques : ONS* (2022.)
241. T. Vogel et al. *Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives.* *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* Volume 13, Issue 76, August 2013, Pages 225-231).
242. M.A. Smach et al. *Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées.* *Pathologie Biologie* Volume 61, Issue 5, October 2013, Pages 184-192).
243. Jérôme Guéchet et al. *Dosage de la testostérone plasmatique : difficultés méthodologiques et intérêt physiopathologique.* *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2009, Issue 414, July–August 2009, Pages 51-56.

244. J.TOSTAIN ., D.ROSSI. *Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. Progrès en Urologie* (2004), 14, 639-660) ; (Laurent Vaucher et al. *Testostérone et prostate Urologie Revue Médicale Suisse* décembre 2011).

245.. T.E. Johnson. *Recent results: biomarkers of aging* (2006).

Webographie :

1. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vieillessement/81927>.
2. *vieillessement et santé* - <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#>).
3. *Modifier les perceptions : vers une approche du vieillissement fondée* .https://fra.europa.eu/sites/default/files/fra_uploads/fra-2018-fundamental-rights-report-2018-focus_fr.pdf).
4. <https://www.lappui.org/fr/je-suis-aidant/comprendre-la-situation-de-mon-proche/vieillessement/le-vieillessement-normal/>).
5. <https://sweet-home.info/sante/on-connait-enfin-les-9-causes-du-vieillessement/>).
6. *The National Institute on Aging : Strategic Directions for Research, 2020-2025* , from <https://www.nia.nih.gov/about/aging-strategic-directions-research/understanding-dynamics-aging>).
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937346/>).
8. Eurostat. (2020). *Population structure and ageing*.https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Population_structure_and_ageing.
9. World Health Organization. (2015). *Malnutrition in Older Adults*. R cup r  de https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/315688/Malnutrition-in-Older-Adults-eng.pdf.
10. World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*. <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en>).
11. Eurostat (2021). *Fertility statistics*. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics#Main_demographic_indicators.
12. World Health Organization (2019). *Life expectancy and healthy life expectancy*. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>.
13. European Commission (2019). *Ageing Europe: looking at the lives of older people in the EU*. https://ec.europa.eu/eip/ageing/library/ageing-europe-looking-lives-older-people-eu_en.

14. Organisation mondiale de la santé (OMS). (2019). *Mortalité infantile en Europe*. Récupéré le 26 avril 2023, de <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/mortality-infant>.
15. World Health Organization. (2022). *European Physical Activity Guidelines*. Retrieved April 26, 2023, from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/data-and-statistics/european-physical-activity-guidelines>.
16. World Health Organization. (2020). *Malnutrition*. Retrieved April 26, 2023, from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/malnutrition>.
17. World Health Organization. (2018). *Chronic diseases and health promotion*. Retrieved April 26, 2023, from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/chronic-diseases-and-health-promotion>.
18. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2019). *Health at a Glance: Europe 2018*. Retrieved April 26, 2023, from https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_9789264309490-en.
19. OMS : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
20. American Cancer Society. *What Is Cancer ?* [En ligne] <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html> (consulté le 11 mai 2023).
21. Centers for Disease Control and Prevention. *What Causes Cancer?* [en ligne] https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/prevention/what_causes_cancer/index.htm (consulté le 11 mai 2023).
22. National Cancer Institute. *Genetics of Breast and Gynecologic Cancers (PDQ®)–Patient Version*. [en ligne] <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-ovarian-genetics-pdq> (consulté le 11 mai 2023).
23. National Cancer Institute. *Genetic Testing for Cancer Risk*. [en ligne] <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/genetic-testing-fact-sheet> (consulté le 11 mai 2023)).
24. National Cancer Institute. *The Genetics of Cancer Risk*. [en ligne] <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/risk> (consulté le 11 mai 2023)).

25. National Cancer Institute. *Genetics of Prostate Cancer (PDQ®)–Patient Version*. [en ligne] <https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-genetics-pdq> (consulté le 11 mai 2023)).
26. „Partial Reversal of Aging Achieved in Mice,” *Harvard Gazette*, accessed September 2, 2016, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2010/11/partial-reversal-of-aging-achieved-in-mice>.
27. nih osteoporosis and related bone diseases national resource center. (2021). *osteoporosis overview*. récupéré le 26 avril 2023, de <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/overview>.
28. VANESSA NATUROPATHE. (20 MARS 2023). *Vitamine B12 : Bienfaits, rôle, carence et aliments* - <https://www.naturalforme.fr/lemag/vitamine-b12-bienfaits-role-carence-et-aliments/>.
29. <http://www.pregworld.org/which-male-hormone-inhibits-the-secretionof> Viellissement et testosterone
30. <https://sweet-home.info/etudes-de-cas/sante/on-connait-enfin-les-9-causes-du-vieillissement/>.
31. [.https://www.msmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-vieillissement/troubles-du-vieillissement-acc%C3%A9r%C3%A9](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-vieillissement/troubles-du-vieillissement-acc%C3%A9r%C3%A9).
32. *Le syndrome de Cockayne*. Encyclopédie Orphanet Grand Public. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cockayne-FRfrPub638.pdf.
33. *syndrome de Cockayne* [.https://www.gsdinternational.com/fr/pathologies/syndrome-de-cockayne](https://www.gsdinternational.com/fr/pathologies/syndrome-de-cockayne).
34. *Syndrome de Cockayne*. https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Cockayne.
35. <https://cockayne.fr>.
36. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=191&lng=FR.
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525998>.
38. <https://www.fpwr.org/what-is-prader-willi-syndrome#definition>.

39. *Le syndrome de RothmundThomson*, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2909.
40. *Syndrome de Rothmund Thomson avec retard statural par rupture de la tige pituitaire : à propos d'un cas*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003426615004758>.
41. *Progeria*.<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17850-progeria>.
42. *hutchinson-Gilford progeria syndrome . (4janvier2021)*.<https://rarediseases.org/rare-diseases/hutchinson-gilford-progeria>.
43. *Progéria (syndrome de Hutchinson-Gilford)Comprendre la maladie rarissime des "enfants-vieillards".(12/07/2017)*.<https://www.inserm.fr/dossier/progeria-syndrome-hutchinson-gilford/>
44. *Progéria : qu'est-ce que c'est ?*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-progeria-11822/>.
45. <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/miscellaneous-disorders-in-infants-and-children/progeria>).
46. *Progeria*.<https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-endocriniennes/progeria-causes-traitements>.
47. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk1121>.
48. *La progéria en quelques chiffres*. <https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/progeria/focus-progeria>).
49. *Progéria*.<https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-endocriniennes/progeria-causes-traitements>.
50. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=progeria_pm.
51. *Vitamine B12*. <https://www.medecine-anti-age.com/les-vitamines/vitamine-b12>.
52. *Comment prévenir la carence en vitamine B12 chez les seniors ?*. <https://www.capretraite.fr/blog/sante/prevenir-carence-vitamine-b12-chez-seniors>.
53. *QUELLES VITAMINES ADOPTER SELON SES PROBLÈMES DE PEAU ? . (14 août 2019)*. <https://www.monvanityideal.com/conseils/soin-du-visage/toutes-peaux/vitamines-bienfaits-probleme-peau-aliments-corps>.

54. VITAMINE B12 CRYST. <https://ies-ingredients.com/vitamine-b12-cryst/>.
55. Tout savoir sur la vitamine B12. (05/08/2022). <https://www.femina.fr/article/tout-savoir-sur-la-vitamine-b12-role-sources-bienfaits-complements>.
56. (La vitamine B12 et sa forme la plus absorbée par le corps humain. (14 juil. 2020). <https://blogue.gagneensante.com/la-vitamine-b12-et-sa-forme-la-plus-absorbee-par-le-corps-humain/>
57. Pierre Said. Hormones, anti-vieillessement et anti-âge. https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/hormones_anti-ag.
58. Aging changes in hormone production. <https://medlineplus.gov/ency/article/004000.htm>.
59. Paul, M. Thaxon. Thyroid, Hormones and Anti-aging. <https://www.hormonetherapyaugusta.com/thyroid%2C-hormones-and-anti-aging.html>).
60. <https://www.palomahealth.com/learn/hypothyroidism-premature-aging>).
61. <https://www.azolifesciences.com/article/Telomere-Shortening-and-Stress.aspx>.
62. [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(11\)00855-9/pdf](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(11)00855-9/pdf).
63. <https://www.afme.org/anti-age-gp/hormones-et-anti-age/>).
64. <https://dermomedicalcenter.com/corps/vieillessement-de-la-peau/>.
65. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=andropause_pm.
66. <https://www.livi.fr/en-bonne-sante/andropause>.
67. <https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/baisse-de-testosterone-chez-lhomme-vieillissant>.
68. <https://www.academie-medecine.fr/09-01-biologie-du-vieillessement/?lang=en>).
69. Le vieillissement en question. (05.05.2017). <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/vieillessement-question>.
70. <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-progeria-therapie-genique-ralentit-vieillessement-chez-souris-34350>.
71. <https://www.topsante.com/medecine/maladies-genetiques/therapie-genique/vieillessement-precoce-des-chercheurs-decouvrent-et-reparent-les-defauts-des-cellules-malades-249525>).

72. *L'anticipation des risques liés au vieillissement de la personne handicapée.*
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/chapitre_1_phv.pdf.
73. https://crehpsy-documentation.fr/doc_num.php?explnum_id=201).
74. *Les différents types de reformulation.* <https://www.demos.fr/blog/les-differents-types-de-reformulation>.
75. <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780702047718>).
76. <https://www.verywellhealth.com/immunological-theory-of-aging-2224224>.
77. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318306416>).
78. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/effets-du-vieillissement-sur-le-syst%C3%A8me-immunitaire>.
79. <https://sweet-home.info/sante/on-connaît-enfin-les-9-causes-du-vieillissement/>.
80. <https://www.supersmart.com/fr/blog/anti-age/cellule-senescente-s220>).

ANNEXES

Annexe 1 : Le questionnaire

Date :

Nom : Prénom..... Sexe :

Age : Poids : Taille : Tour de taille :

Situation familiale Marié (e) : Célibataire : Autre :

Niveau d'étude : Primaire : Secondaire : universitaire : Autre....

Fonction :

Origine ethnique :

Autres :

Fumeur : Nbre/J : Café : Nbre/J :

Chique : Alcool :

Tension artérielle : Systolique : Diastolique :

Contraceptifs : Types de contraceptifs :

Antécédents Personnels	Antécédents Familiaux

Diagnostic :

Examens complémentaires :

Traitements :

Chol : ...TG : ...HbA1c : μ Alb : ... Heys : ...Glycémie : ...Autre :

Annexe 2 :

Le Système d'immunoanalyse par chimiluminescence (ARCHITECT), Modèle (CI 8200) se sert d'une technique d'analyse à l'aide d'antigènes artificiels pour déterminer la concentration d'hormones, d'antigènes, de médicaments, etc., dans le sang, l'urine ou les liquides biologiques.

-Le principe de Luminescence: (Immunologie microparticulaire par chimiluminescence) La chimiluminescence s'observe suite à une réaction chimique qui produit une molécule se trouvant dans un niveau d'énergie excité. Cette molécule émet alors un rayonnement pour retomber dans son niveau d'énergie fondamental.

-Les caractéristiques du réactif :

- Kit intégré, prêt à l'emploi, aucun prétraitement requis.
- Kit intégré inclus calibreurs.
- Nano particules super paramagnétiques.
- Etiquette RFID pour enregistrer tous les infos des réactifs.
- Etiquette RFID avec la courbe maitresse intégrée
- Un étalonnage en 2 points pour ajuster la courbe principale.
- Stabilité d'étalonnage : maximum 4 semaines.

Les caractéristiques principales :

- Cadence : jusqu'à 180 tests / heure
- 24 heures prêt à l'emploi
- Durée du premier résultat : 17 minutes
- Détection de caillot
- La détection du niveau de réactif
- Ratio optionnel pour la dilution des échantillons
- Dilution automatique d'échantillon à haute concentration
- Température de fonctionnement de 15 – 30 °C

Année Universitaire : 2022/2023

**Présenté par : BENLABED DOUNIA
GHRIS HOUSSNA
HADJI LOUBNA
MAKHLouF CHAIMA**

Le vieillissement et ses altérations Génétiques et Biologiques

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire.

Résumé

Le vieillissement est un processus continu et progressif d'altération naturelle qui commence tôt dans l'âge adulte. Au début de l'âge mûr, de nombreuses fonctions corporelles commencent à décliner progressivement. On ne devient pas vieux ou âgé à un âge donné.

L'objectif de cette étude a été de déterminer les taux plasmatiques de la vitamine B12 ainsi que celui de la testostérone, chez la personne âgée de 60 ans et plus dans notre population de l'Est-Algérien.

Nos résultats concordent avec les travaux réalisés dans le monde entier jusqu'à ce jour, qui confirment la diminution du taux plasmatiques de ces deux paramètres chez le sujet âgé.

Convaincu par le fait que l'étude du vieillissement est extrêmement complexe, et que le vieillissement est un processus difficile à cerner et à analyser ; il nous apparaît intéressant d'élargir l'échantillon, et de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

Mots clés : Testostérone- Vitamine B12 -Vieillessement

Laboratoire de recherche : Laboratoire Central de Biochimie CHU de Constantine.

Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire de l'UC3.

Jury d'évaluation :

Président du jury : KHEROUATOU NAOUEL-ep Chaoui (Pr- UFM- Constantine1)

Rapporteur : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MA.A- UFM- Constantine1)

Examineurs : LOUAR IBTISSEM (MCB- UFM- Constantine1)

Date de soutenance: 21/06/2023