



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث 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 و الحياة

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 : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Le vieillissement et ses altérations Immunologiques et Biologiques

Présenté et soutenu par :

Le : 21 / 06 /2023

BENLAKHELAF OUMEIMA

YAHIOUCHE ROUFAIDA

Jury d'évaluation :

Président du jury :

LOUAR IBTISSEM (Pr- UFM Constantine1).

Rapporteur :

BENLATRECHE MOUFIDA (MAA- UFM Constantine1).

Examineurs :

RAMLI IMENE (MCB- UFM Constantine1).

Année universitaire

2022-2023

REMERCIEMENTS

Tous d'abord nous remercions Dieu pour nous avoir donné la santé, la volonté et le courage pour affronter la pression, continuer et réussir nos études, comme nous l'avons toujours souhaité.

La réalisation de ce mémoire n'aurait pas été possible sans le secours de certaines personnes à qui nous voudrions adresser des remerciements particuliers.

Dans un premier temps, nous tenons exprimer toute ma reconnaissance à la directrice de ce mémoire, Mme **Benlatrèche Moufida**, pour sa patience, sa disponibilité, ses précieux conseils et sa supervision éclairée.

Nous tenons à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail, Mme **Louar Ibtissem** et Mme **Ramli Imane**

En fin, Nous adressons nos sincères remerciements au Professeur **Benembarek Karima** qui nous ouvert les portes de laboratoire d'analyses médicales de Biochimie du CHU Ibn Badis Constantine, qui nous a apporté son aide et nous a fourni des conditions de travail pour nos recherches de manière professionnelle.

Sans oublier les techniciens notamment madame **Saib Zeineb**

Nous adressons également nos remerciements à Mme **Ghegal Linda** (MBC en physique théorique à l'université Mantouri Constantine 1) pour son aide avec les articles en physique.

DEDICACES

Je dédie cet humble et Modeste travail avec grand amour
sincérité et fierté

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie,
ma réussite et tout mon respect : mon Cher père Mohamed

A la femme qui a souffrent sans me laisser souffre, qui n'a
jamais dit mon âmes exigences et qui n'a épargné aucun
effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Nedja

A mes sœurs {Ayet erahmanne}, {Hadil}, mon frère
{Youcef} pour l'amour qu'il me réserver

A mon soutien moral et source de jolie et de bonheur, mon
Marie {Nekkaa Lotfi} pour l'encouragement et l'aide qu'il
m'a toujours accordé

A chère binôme {Yahiouche Rofeida} pour son entente et
sa sympathie

A tous mes amis, et a tous les membres de ma famille, je
veux dit merci

DUMEIMA

DEDICACES

Je dédie ce travail à l'homme qui a travaillé dur pour moi et m'a fourni tout ce dont j'ai besoin chaque année pour l'homme qui fait l'impossible pour moi, mon père « Said ». Et au profit de la femme qui partage avec moi les nuits de études ma mère, « Habiba ». Mon soutien et ma moitié, qui était à côté de moi étape par étape, ma sœur, « Ayat Rahmane Oumniya ». Et je dois mentionner le nouveau membre, le fiancé de ma sœur, Ben Dib said, pour ses aides. Je n'oublie pas la Dr « Madi Aicha » et ma famille, en particulier « Anfal », ma compagne et ma sœur. Enfin, je dois mentionner mes amies d'enfance « Sarah », amie « Maya » et « Rihab ».

Rofaida

LISTE D'ABREVIATION

ADAM	Androgen Deficiency of the Aging Male
ADH	Antidiurétique hormone
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNmt	ADNmethocondrial
ARN	Acide ribonucléique
ASTN	Austin gène
ATP	Adénine triphosphates
AVC	Athérosclérose vasculaire cérébral
AVSD	Défaut septal auriculo-ventriculaire
BMI	Body Mass Index
Bp	Paires bases
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
C	Cytosine
CCR	Chemokine receptors
CD	Cluster de différenciation
CH3	chimique méthyle
CMH	Complexe majeur d'hitocompatibilit2
CMV	Cytomégalovirus
CpG	base cytosine phosphate base guanine
CSH	Cellules souches hématopoiétiques
CXCR	Récepteur de chimiokine
DALA	Déficit androgénique lié à l'âge
DC	Cellule dendritique
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone

DMLA	Dégénérescence maculaire
DPP	Dipeptidyl peptidase
E	Œstrogène
EDTA	acide éthylène diamine Tétracétique
FSH	hormone folliculostimulante
GH	Hormone de croissance (growth hormone)
GI	Gastro-intestinales
GnRH	Hormone gonadotrophines hypophysaires
H2A	Histone 2A
H3	Histones 3
Hcy	Homocystéine
HKR	Histidine kinase phosphorelay receptors
HP1	Heterochromatin protein 1
HTA	Hypertension artérielle
IF	Facteur intrinsèque
IFN	Interférons
IGF-1	Insuline-like growth factor
IgM	Immunoglobulines M
IL	Interleukine
IMC	indice de masse corporelle
INK	Inhibiteurs kinase
ISP	Phosphatases alcalines isoenzymes
JAK	Janus kinases
KIR	Killer inhibitory
LH	hormone lutéinisante
LHRH	Hormone libération lutéinostimuline
LMNA	Lamine A

LOH	Late onset hypogonadism
MAP-Kinase	Mitogen activated protein kinases
MLIP	Muscular LMNA interacting protein
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotides phosphate
NETose	Neutrophile extracellular traps
NK	Cellule natural killer
NMDA	N-methyl-d-aspartate
NuRD	Nucleosome Remodelling Deacetylase
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONS	Office national des Statistiques
ORL	Troubles oto-rhino-laryngologiques
P53	Protéine 53
PADAM	Partial Androgen Decline in the Aging Male
PARP	Poly-ADP-Ribose Polymérase
PDA	Défaut auriculaire secondaire
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PRR	Pattern recognition receptors
PSA	antigène prostatique spécifique
PSGL	P-selectin glycoprotein ligand
Rb	Retinoblastoma
RGO	Reflux gastro-oesophagien
ROS	Reactive oxygen species
RT-PCR	Reverse transcription-polymérase chain réaction
SBP	Sex Binding protein
SDHEA	sulfate déhydroépiandrostérone

SHBG	Sex hormone-Binding globulin
SIRT	Sirtuines
SSE	Statut socio-économique
STAT	Signal transducers and activators of transcription
SW	Syndrome de Werner
TAM	Myélopoïèse anormale transitoire
TC	Transcobalamine
TCR	Recepteur cellule T (T cell Receptor)
TeBG	Testostérone-estradiol Binding globulin
Th1	T helper1
TLR	Transmembranaires leucine-riche repeats
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TNF	Facteur de nécrose tumorale
UV	Ultra violet
VGM	Volume globulaire moyen
WIF	Inhibiteur facteur inhibiteur WNT
WRN	Werner gène
ZIP	Zinc intestinales protéin transporteur

LA LISTES DES FIGURES

numéro	Titre	page
Figure 1	les mécanismes épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes	38
Figure 2	histones et nucléosomes	39
Figure 3	le remodelage chromatinien	41
Figure 4	les cellules souches	46
Figure 5	les principales maladies dont la fréquence augmente avec le vieillissement	62
Figure 6	symptômes de progéria	79
Figure 7	maturation de la prélamine A sauvage A et mutée ou progérine B	80
Figure 8	étapes mécanistiques de réparation par recombinaison homologue un rôle pour le gèneWRN	83
Figure 9	modèle d'action de WRN et conséquences de la perte de fonction	84
Figure 10	caryotype d'une personne atteinte par le syndrome de down	86
Figure 11	symptômes de syndrome de down	88
Figure 12	symptômes d'acrogéria	89
Figure 13	formule chimique de la vitamine B12	97
Figure 14	niveau de production et d'absorption de la vitamine B12	97
Figure 15	transport et absorption de la vitamine B12	98
Figure 16	distribution tissulaire de la vitamine B12 dans le plasma	100
Figure 17	assimilation ; transport et métabolisme de la vitamine B12	100
Figure 18	circuit entérohépatique de vitamines B9 et B12	101
Figure 19	formule chimique de testostérone	104
Figure 20	les voies de la formation de testostérone	106
Figure 21	hormonaux contrôleurs de testostérone	106

Figure 22	testostérone chez l'homme et chez la femme	107
Figure 23	la transmission de testostérone dans le sang	108
Figure 24	les glandes de système endocrinien	109
Figure 25	les hormones endocriniennes	110
Figure 26	tubes Héparinés	115
Figure 27	centrifugation et récupération du sérum	117
Figure 28	appareil du dosage, l'Architect	118
Figure 29	répartition des patients selon le sexe	123
Figure 30	repartition en tranche d'âge des patients	126

LA LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	page
Tableau 1	modification des lymphocytes T avec l'age	65
Tableau 2	modification des lymphocytes B avec l'âge	66
Tableau 3	modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge	68
Tableau 4	modification des natural killer avec l'âge	70
Tableau 5	moyenne d'âge	123
Tableau 6	répartition en tranche d'âge	125
Tableau 7	moyennes de testostérone	130

Liste d'Abbreviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Titre	Page
Introduction	19
Partie théorique	
Chapitre 1 : VIEILISSISSEMENT NORMALE	
1. Le vieillissement normal	29
1.1. Epidémiologie	29
2. Le vieillissement pathologique	32
3. Historique	32
4. Etiologie du vieillissement	33
4.1. Lésions de l'ADN : une cause du vieillissement	33
4.2. Rétrécissement des télomères	36
4.3. Les facteurs épigénétiques	37
4.3.1. Premier mécanisme Épigenétique : La méthylation de l'ADN	37
4.3.2. Le 2ème mécanisme Épigenétique : Les modifications d'histones	39
4.3.3. Le 3ème mécanisme Épigenétique : Le remodelage chromatinien	40
4.4. Détérioration de la réponse protéique	41
4.4.1. Protéines chaperonnes	42
4.5. Sénescence cellulaire	44
5. Approche systémique : l'inflammation chronique liée au vieillissement	48

5.1. Le cas de l'inflammation chronique	48
6. Les aspects de vieillissement	49
7. Les types de vieillissement physiologique (normal)	49
8. Facteurs de risques de vieillissement	50
8.1. Une mauvaise alimentation	50
8.2. Le surpoids et l'obésité	50
8.3. L'alcool	50
8.4. La sédentarité	50
8.5. Le soleil	51
8.6. La pollution	51
9. Modifications physiologique (vieillissement normal)	51
9.1. Le métabolisme et le vieillissement	51
9.2. L'activité cardiaque	51
9.3. La diminution de la capacité respiratoire	52
9.4. La diminution de l'activité des reins	52
9.5. La capacité de digestion	53
9.6. La diminution du renouvellement Osseux	53
9.7. Effet du vieillissement sur les organes sexuels	53
9.8. La baisse d'hydratation et du renouvellement des cellules de la peau	54
9.9. Système nerveux	54
9.9.1. Système nerveux central	54
9.9.2. Système nerveux périphérique	55
9.10. Organes des sens	55

9.11. Appareil cardiovasculaire	56
9.12. Fonctions endocrines	57
9.13. Barrière cutané muqueuse	58
9.14. Appareil locomoteur	59
9.14.1. Tissu osseux	59
9.14.2. Muscles	59
9.14.3. Articulations	59
9.15. Système immunitaire	59
9.16. Rythmes biologiques et sommeil	60
9.17. Fonctions cognitives	60
9.18. Fonctions amnésiques	60
10. Les pathologies liées au vieillissement	60
10.1. Les maladies rhumatologiques	61
10.2. L'arthrose	61
10.3. L'arthrite	61
10.4. l'ostéoporose	61
10.5. Les maladies oculaires	61
10.6. Les maladies neurologiques	62
10.7. Les cancers	62
10.8. Le diabète	62
10.9. Maladies chroniques	62
11. Immunosénescence : vieillissement et le système immunitaire	63
11.1. Involution thymique	63
11.2. Modification de la moelle osseuse hématopoïétique	64
11.3. Modification concernant la lignée T	65

11.4. Modifications concernant la lignée B	66
11.5. Modification de la réponse immunitaire innée	67
11.6. Modifications des polynucléaires neutrophiles	68
11.7. Modifications des monocytes/macrophages	69
11.8. Modifications des cellules dendritiques	70
11.9. Modifications de la cellule natural killer	70
11.10. Perturbations des voies de signalisation	71
11.11. Environnement inflammatoire («inflammaging») et infectieux	72
11.12. Raccourcissement des télomères	74
11.13. MicroARNs	75
11.14. Modifications anatomiques	75
Chapitre 2 : VIEILLISSEMENT PRECOCE	
1. Syndrome de vieillissement précoce	78
2. Syndrome de Hutchinson-Gilford /progéria	78
2.1. Symptômes de la progéria	79
2.2. L'origine de la progéria	80
2.3. Causes de la progéria ou syndrome de Hutchinson-Gilford	80
2.4. Diagnostic et détection de la progéria	81
2.5. Traitement de la progéria	81

3. Le syndrome de Werner	81
3.1. La voie métabolique pour WRN : la recombinaison homologue	82
3.2. Description clinique	84
3.3. Le diagnostic clinique	84
3.4. L'analyse moléculaire	84
3.5. Traitement	85
3.6. Pronostic	85
4. Syndrome de down	85
4.1. Symptômes et complication du syndrome de Down	86
4.2. Pronostic du syndrome de Down	88
5. Acrogérie	88
5.1. Signes cliniques et Symptômes d'acrogéria	88
5.2. Causes d'acrogéria	89
5.3. Test diagnostique	89
Chapitre 3 : VIEILLISSEMENT ET GENITIQUE	

1. Vieillessement et télomères	91
Chapitre 4 : VIELLESSEMENT ET B12	
1. La vitamine b12	97
2. Métabolisme de cobalamine ou vitamine b12	97
3. Absorption dans l'intestin	98
3.1. Absorption incomplète	98
4. Distribution tissulaire dans le plasma	99
5. Distribution dans les tissus	100
6. Élimination	101
7. Le rôle de la vitamine b12	101
8. Vieillessement et vitamine b12	102
Chapitre 5 : VIELLESSEMENT ET TESTOSTERONE	
1. La testostérone	104
2. Métabolisme de la testostérone	105
2.1. La voie 4-ène	105

2.2. La voie 5-ène	105
3 .la sécrétion de la testostérone	106
4. Transport Sanguin de la testostérone	107
5. Vieillessement et système endocrinien	108
6. Vieillessement et testostérone	110
7. Signification clinique de la baisse de la testostérone chez le sujet âgé	112
Partie II : Partie Pratique	
PATIENTS ET METHODES	
1. Recrutement des sujets	114
2. Prélèvement	114
3 .Méthodes des dosages	116
4. Analyse statistique	118
RESULTATS ET DISCUSSION	
1. Aspect Clinique des nos patients	119
1.1.Âge et Sexe Ratio	123
2. Moyennes d'âge	123
3. Répartition en Tranche d'âge	125

4. Vitamine B12	126
5. Testostérone	129
Conclusion et Perspectives	133
Références Bibliographiques	135
Références webographique	148
Annexes	153
Résumé	156

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 rencontrés 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 (13) 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 (17).

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 (18) (19).

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 (20).

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... » (21).

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.

CHAPITRE 1 :
VIEILLISSEMENT
NORMALE

1. LE VIEILLISSEMENT NORMAL :

Le vieillissement est un phénomène progressif, universel, inéluctable et irréversible. D'après le Larousse, c'est l'ensemble Des phénomènes qui marque l'évolution d'un organisme vivant vers la mort. C'est l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme sous l'action du temps (22)

Le vieillissement dépend de facteurs intrinsèques (génétiques) et de facteurs extrinsèques (environnementaux et/ou liés au mode de vie). (1 web)

En outre, il a été démontré que le vieillissement est également tributaire de l'existence (ou pas) de pathologies chroniques et peut s'accélérer à l'occasion de pathologies aiguës. Ainsi, on distingue trois modalités de vieillissement : le vieillissement réussi, sans pathologie, avec peu de risque d'en développer et une grande autonomie. Cette forme de vieillissement allie le maintien et l'entretien des capacités physiques et psychologiques, l'engagement de la personne dans la société (sentiment d'utilité) et la faible probabilité de développer des pathologies (2 web) ; le vieillissement normal (fragile), c'est-à-dire sans pathologie mais avec des risques d'en développer. (23)

Le vieillissement est un processus de détérioration cellulaire et moléculaire qui se fait au fil du temps et qui aboutit au déclin progressif des différentes fonctions de l'organisme (motrices, neurologiques, auditives, visuelles, goût, olfaction, cardiaques, respiratoires, digestives, diminution des réponses immunitaires... etc.). La notion de vieillissement peut se comprendre de deux manières : (3 web)

-La première, c'est le vieillissement biologique: le fait pour un être vivant de décliner physiquement au fil de l'âge en s'approchant du décès. L'âge de la vieillesse biologique augmente avec la progression de l'espérance de vie et les transformations de la société. (4 web)

-La seconde est le vieillissement chronologique : qui révèle (le vieillissement démographique) l'augmentation du nombre de personnes âgées dans la population totale. À l'inverse du vieillissement biologique, qui est un processus inéluctable, une population peut vieillir, puis rajeunir. (4 web)

Le vieillissement de la population dépend de l'évolution de l'espérance de vie, de la fécondité et dans une moindre mesure de la composition par âge des nouveaux immigrants. Pour mesurer le vieillissement de la population, il faut définir un âge à partir duquel on considère qu'une personne devient "âgée". Pour cela, il n'existe aucun critère objectif. (5 web)

Le vieillissement est considéré comme normal lorsqu'il survient de manière progressive et qu'il ne s'accompagne pas de la survenue de maladies. Le déclin des fonctions de l'organisme est inévitable, il se produit plus ou moins précocement selon les individus. Parmi les principales caractéristiques propres au vieillissement normal; figurent notamment : (6 web)

- Une perte de force et d'endurance,
- Une perte d'équilibre,
- Une altération de la vue et de l'ouïe,
- Un sommeil plus léger,
- Une diminution de l'appétit,
- Une moins bonne réponse immunitaire,
- Des troubles urinaires et digestifs,
- Des troubles de la mémoire.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le vieillissement est réparti en 3 étapes caractérisées par une détérioration des fonctions physiologiques et mentales: (7 web)

- 60 – 70 ans : jeune senior ; début de la vieillesse.
- 75 – 90 ans : senior ; vieillesse tardive.

+90 ans : grand senior ; longévité

Certaines études se concordent sur le fait de classer l'âge du vieillissement en 03 types : (8 web)

➤ L'âge chronologique : c'est l'âge de la personne en années ; se base uniquement sur le passage du temps. il a une signification limitée en santé parce que la probabilité de développer un problème de santé augmente avec l'âge.

➤ L'âge biologique : se rapporte aux changements physiologiques qui surviennent lors du vieillissement .ces changements touchent certains personnes plus tôt que d'autre, parce qu'ils sont affectés par le mode de vie, les habitudesetc.

L'âge psychologique : se base sur le degré de motivation de la personne, la fatigue psychique, les crises d'identités qui changent avec l'âge, et d'autres critères relatifs et qui changent d'un individu à l'autre. Le vieillissement psychologique est un processus difficile à cerner et analyser pour lequel il n'existe pas de modèle clairement défini actuellement. L'action du psychogérontologue concerne en premier lieu la personne elle-même. L'adulte âgé se trouve inexorablement confronté à des situations de perte et à des changements somatiques, psychomoteurs, cognitifs et relationnels qui pour être surmontés requièrent parfois une aide psychologique. En l'absence de cette dernière des difficultés adaptatives peuvent apparaître qui vont se traduire par des troubles psychosomatiques ou des évolutions dépressogènes. Les bouleversements psychologiques et sociaux entraînés par l'accroissement de la longévité et ses conséquences sur la pyramide des âges dans nos sociétés contribuent à ouvrir de nouveaux champs d'investigations et de pratiques pour la psychologie. Les chercheurs en psychologie pensent que dans les années qui viennent, la meilleure connaissance de ces phénomènes et l'accroissement de la demande sociale à cet égard jouera le même rôle que celui qui fut dévolu à l'étude de l'enfance au cours du siècle précédent.

(24)

1.1. EPIDEMIOLOGIE

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial presque tous les pays du monde connaissent une augmentation de leur population d'aînés.

Selon les statistiques de l'édition 2019 du rapport Perspectives de la population mondiale la population âgée de 65 ans et plus étaient 9 % de la population générale. La population âgée de 60 ans et plus passera de 1 milliard de personnes en 2020 à 1,4 milliard. Estimations de 2023 ; 807790 milliers personnes plus de 65 ans .Le pourcentage devrait augmenter à 16% en

2050 et atteindre 2,1 milliards de personnes ; alors que les personnes plus de 80 ans ou plus passeront de 143 millions en 2019 à 426 millions en 2050. (9 web) (10 web)

En Algérie : La personne âgée est une préoccupation majeure de notre système de santé. Cette catégorie, non négligeable, de notre population s'est imposée de par son nombre, qui

s'accroît régulièrement, d'année en année, il est rapporté 6.5% soit 3,4 millions en 2018 et une projection de 12.5% soit 7.2 millions en 2040.

En Algérie, cet accroissement est le résultat de l'allongement sensible de l'espérance de vie : 77.2 ans pour les hommes et 78.6 ans pour les femmes, a cause de La dépense nationale de santé était et reste importante et s'adapte régulièrement aux besoins exprimés par la société par des programmes de santé menés depuis le recouvrement de l'indépendance avec la vaccination massive, la lutte contre les maladies transmissibles, la diminution de la mortalité infantile et maternelle ; de l'amélioration des conditions socio-économiques, de la politique de la gratuité à l'accès aux soins, de la formation du personnel dédié à la santé et du maillage du pays par des structures de santé de proximité et des structures hospitalières spécialisées. (11 web)

2. LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE :

On parle de vieillissement pathologique quand celui-ci est accéléré par l'émergence de différentes pathologies chroniques telles que : les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), les maladies rhumatologiques (ostéoporose, arthrose), les maladies métaboliques comme le diabète les cancers. Il est difficile de déterminer un âge à partir duquel on peut considérer qu'une personne entre dans la vieillesse. Il est nécessaire de distinguer l'âge biologique (changements corporels), l'âge psychologique (vision de la vie) et l'âge chronologique (lié au temps qui passe). Une personne de 50 ans peut avoir les organes d'une personne de 40 ans, tandis qu'une personne de 40 ans peut avoir un âge biologique de 50 ans. De la même manière, certaines personnes rêvent d'être à la retraite à 45 ans quand d'autres sont très motivés et ont encore des projets plein la tête à 80 ans. (12 web)

3. HISTORIQUE :

Le mot "Vieillesse " n'apparaît dans les textes qu'à partir de 1904. (13 web). Dérivé du mot latin « senex », signifiant "vieil homme" ; Vieillesse vient du latin populaire veclus, vetulus, qui est d'origine grecque et qui signifie année. (14 web).

Le Canon de la médecine d'Ibn Sina (1025) présente des instructions pour prendre soin des personnes âgées, y compris un régime alimentaire et des remèdes pour des problèmes tels que la constipation (15 web)

Premier centre de recherche universitaire dédié à l'étude du vieillissement, a été le « Center for Gerontology » en 1967(16 web)

En 1975, l'Université de Californie du Sud est devenue la première école de gérontologie du pays et a ensuite offert le premier doctorat en gérontologie. (16 web)

Les premières découvertes de la génétique du vieillissement débutent en 1984 par les travaux de Luckinbill et Rose qui établissent qu'un système de sélection artificielle permet de mettre en évidence la participation de gènes dans le vieillissement (25)

4. ETIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT :

4.1. LESIONS 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 (26)

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 (27) Des études ont montré que ces protéines réparant l'ADN (PARP) sont présentes en plus grand nombre dans les organismes âgés (28) 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 (29). 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 (30) (31). 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 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 apparait 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 focalisé 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 la 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.

4.2. RETRECISSEMENT DES TELOMERES

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.) (32 web) (33 web)

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 [(34) (17 web)]

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 "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.

4.3. LES FACTEURS EPIGENETIQUES

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

4.3.1. PREMIER MECANISME ÉPIGENETIQUE : LA METHYLATION 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 (35). On comprend ainsi facilement que la méthylation joue un rôle important dans le contrôle de l'expression génique.

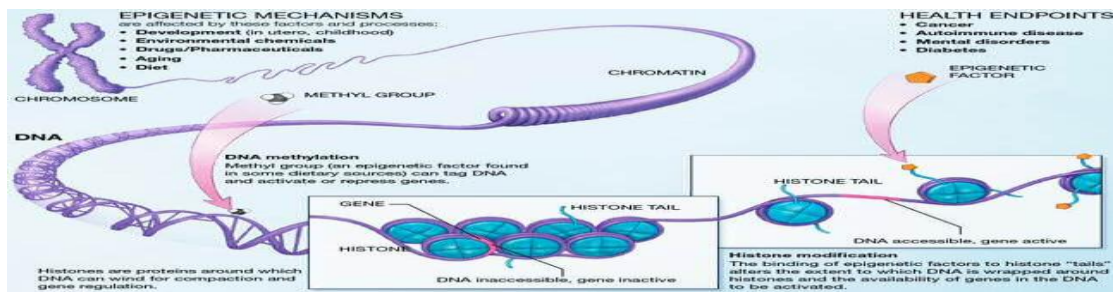


Figure № 01: les mécanismes épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes

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 (36). 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 (37).

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 (38) (39).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.

4.3.2. LE 2EME MECANISME ÉPIGENETIQUE : LES MODIFICATIONS D'HISTONES

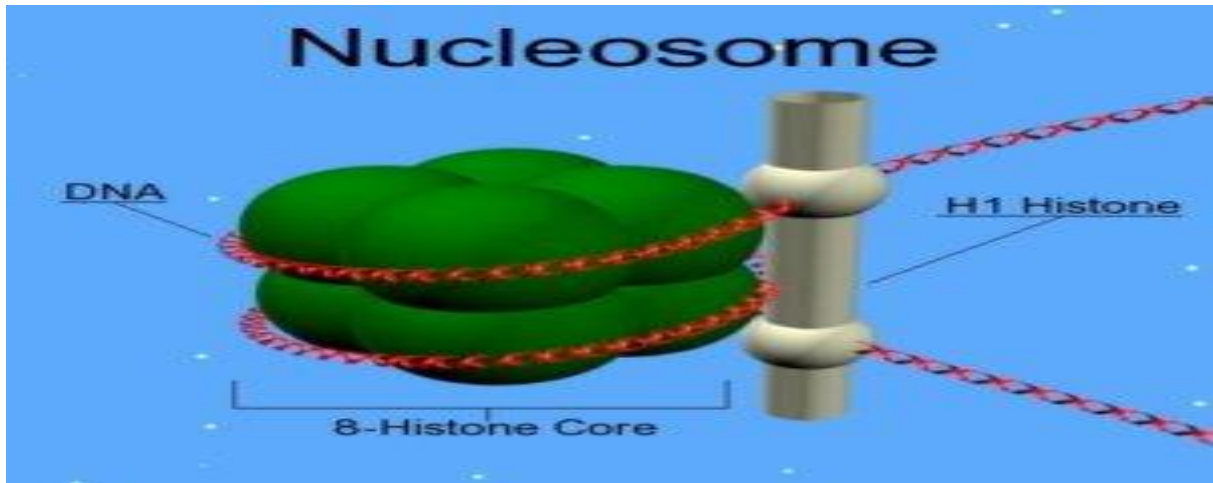


Figure N° 02: histones et nucléosomes

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 (40)

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 progéria (cité aux chapitres précédents ; c'est une maladie rare engendrant un phénotype de vieillissement accéléré) (41)

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 (42) 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 (43) 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. (44) (45)

4.3.3. LE 3EME MECANISME ÉPIGENETIQUE : 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 (46)

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

Huntchinson-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.) (47)

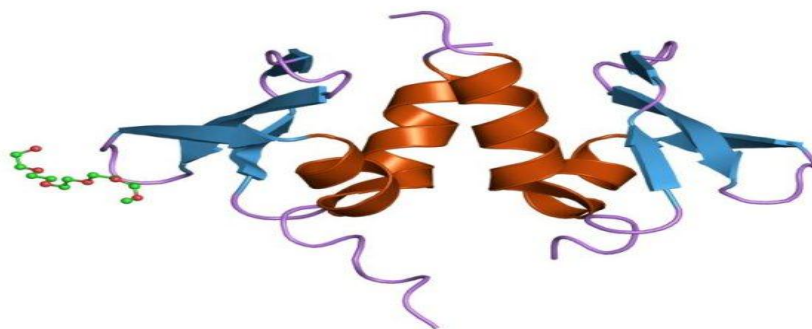


Figure N° 03: le remodelage chromatinien

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 (48). 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 (49) (50).

4.4. DETERIORATION DE LA REPONSE PROTEIQUE

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 (51)

4.4.1. PROTEINES 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 (52). Le vieillissement réduit leur activité et leur synthèse, cela crée donc des problèmes de gestion des protéines (53) 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 (54)

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

vieillessement. Les protéines chaperonnent et la communication entre noyau et mitochondries régressent le bon fonctionnement des protéines. Leur détérioration a donc un impact direct sur le vieillissement.

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 survient 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 (55) (56). 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 (57). 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.

4.5. SENESCENCE 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 (58). Les Cellules sénescences sont présentes 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 (59).

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.

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 (60).

L'épuisement du stock de cellules souches fait partie des risques impliqués dans les processus de vieillissement (61). 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 (62).

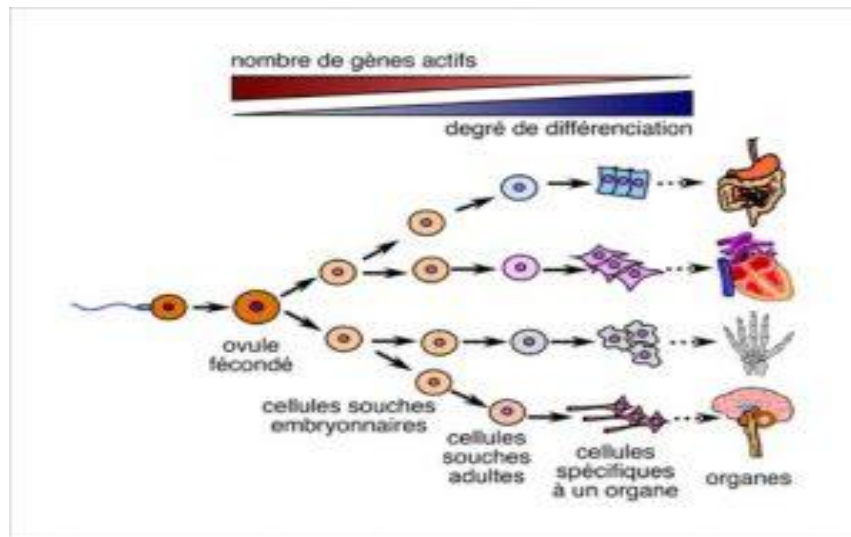


Figure N° 04: les cellules souches

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 doit 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. (63) (64)

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 réplication 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.

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 (65).

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. (66)

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." (67)

5. APPROCHE SYSTEMIQUE : L'INFLAMMATION CHRONIQUE LIEE 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.

5.1. 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-inflammatoires (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 (68). 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 (69) (70).

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

6. LES ASPECTS DE VIEILLISSEMENT

- Vieillissement chimique : les changements de la structure des cristaux ou dans l'agrégation macromoléculaire [(71) (18 web)]
- Vieillissement chromosomique : comme la perte de télomères.
- Vieillissement cellulaire : comme les modifications de mitochondries
- Vieillissement tissulaire : touche les liaisons réticulant
- Vieillissement clinique : altération de l'apparence du corps et sa fonction

7. LES TYPES DE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE (NORMAL)

Ils en résultent différents types de vieillissement classés comme suit: (19 web)

- Vieillissement métabolique : le développement de diabète ou l'augmentation de taux d'hémoglobine A1C
- Vieillissement hépatique : concerne le foie
- Vieillissement néphrotique : concerne les détériorations rénales
- Vieillissement immunitaire : concerne les maladies auto immunes ou pathologies inflammatoires

8. FACTEURS DE RISQUES DE VIEILLISSEMENT :

Le vieillissement à plusieurs causes et facteurs de risques qui peuvent être des causes intrinsèques (tel que : dégradation des processus et structures cellulaires, réduction de la densité osseuse, changement hormonaux. et/ ou des causes externes : lié à plusieurs facteurs tel que l'exposition aux xénobiotiques, manque d'hygiène de vie...etc. (20 web). Parmi les facteurs prépondérants et qui ont été largement étudiés par la littérature scientifique :

8.1. UNE MAUVAISE ALIMENTATION

Une alimentation trop riche en sucres et en graisses saturées atteint le cœur et les poumons, est responsable d'obésité, de troubles métaboliques (hypercholestérolémie, diabète...etc.), d'inflammation au niveau des tendons, des articulations, d'acidité, de stress oxydant et de glycation des protéines. (21 web)

8.2. LE SURPOIDS ET L'OBESITE :

Le surpoids et l'obésité favorise les maladies cardio-vasculaires (hypertension artérielle, athérome), le syndrome métabolique (avec diabète, hypertension), les problèmes articulaires...etc. On parle de surpoids si l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI pour Body Mass Index) est supérieur à 25, et d'obésité s'il est supérieur à 30. Si l'excès de graisse se situe au niveau de la taille et du ventre (obésité androgénique), les risques cardiovasculaire et métaboliques sont plus élevés que si les graisses se localisent plutôt en dessous de la ceinture (obésité oostrogénique ou gynoïde). Les adipocytes, cellules de la graisse abdominale favorisent l'inflammation générale de l'organisme et la formation de la plaque athéromateuse. On parle d'obésité abdominale lorsque le tour de taille dépasse 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme. (18 web)

8.3. L'ALCOOL :

Il affaiblit les reins et l'appareil digestif. Il nuit aussi à l'éclat de la peau. (22 web)

8.4. LA SEDENTARITE :

Le manque d'activité physique affecte le cœur, les poumons, les muscles, les os. Elle est aussi un facteur de surpoids qui augmente les risques de maladies cardio-vasculaires et de maladies métaboliques. (22 web)

8.5. LE SOLEIL :

La plupart des dommages créés par les rayons UV sont dus à l'exposition occasionnelle au soleil (activité quotidienne comme boire un café sur une terrasse, marché...). Les rayons UV fragilisent les yeux et la peau. (22 web)

8.6. LA POLLUTION :

L'utilisation de pesticides, insecticides, la présence de métaux lourds favorisent le stress oxydant responsable de perturbations dans le fonctionnement de nos cellules. (22 web)

9. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUE (VIEILLISSEMENT NORMAL)

Plusieurs changements sont observés au cours de vieillissement ; des changements apparents à la constatation phénotypique : comme les rides, cheveux gris, sourcil et paupière abaissés, cernes, perte de poids involontaire, fatigue chronique, faible endurance, marche plus lente.

Retrait de vie sociale, la perte d'acuité visuelle, la baisse de l'audition, les troubles de l'équilibre, les douleurs, les troubles de la mémoire et les difficultés de concentration.

En plus de ces symptômes, il existe plusieurs changements internes et fonctionnels; Le vieillissement physiologique est l'ensemble des modifications se produisant au cours de l'avancée en âge Il intervient à tous les niveaux (gène, molécules, cellules, tissus) (72) :

9.1. LE METABOLISME ET LE VIEILLISSEMENT

Les métabolismes changent au cours du vieillissement. Ces changements s'accompagnent d'une réduction de la masse maigre musculaire (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une augmentation proportionnelle de la masse grasse (en particulier abdominale). Ceci a pour conséquence une mauvaise utilisation des glucides de l'alimentation. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées ne présentant pas de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline. (22 web).

9.2. L'ACTIVITE CARDIAQUE

Comme tous les muscles, le cœur a besoin d'être bien irrigué pour bien fonctionner. La diminution de l'activité du cœur et la rigidification des artères agissent sur la vascularisation des tissus de l'organisme (qui sont alors moins bien oxygénés). Ceci occasionne une baisse des capacités physiques et intellectuelles, mais aussi des accidents vasculaires. (23 web).

9.3. LA DIMINUTION DE LA CAPACITE RESPIRATOIRE

Les mouvements de la cage thoracique perdent en amplitude avec l'âge ce qui diminue le volume d'air brassé à chaque respiration. De plus, les alvéoles pulmonaires (les petits sacs où se font les échanges d'oxygène et de dioxyde de carbone) fusionnent, ce qui réduit la surface totale d'échange entre l'air et le sang. Tout ceci aboutit à une mauvaise oxygénation, essoufflement, baisse des performances. Ce phénomène est aggravé par la consommation de tabac. (23 web).

Ces modifications diminuer les réserves respiratoires des sujets âgés, et avec le déclin des performances du système immunitaire augmente le risque de complications pulmonaires, notamment infectieuses.

9.4. LA DIMINUTION DE L'ACTIVITE DES REINS

Elle est responsable d'une mauvaise élimination des déchets et d'une accumulation de toxines. [22 web]. Le vieillissement rénal s'associe d'une atrophie rénale progressive portant essentiellement sur le cortex. La modification la plus importante est la diminution progressive du débit sanguin rénal, de 10 % par décennie à partir de 40 ans, et ce phénomène s'accompagne d'une perte progressive de glomérules fonctionnels. Au plan histologique, on observe une diminution progressive du nombre de néphrons fonctionnels, qui débute vers 40 ans et s'accroît avec l'âge. Les reins sont le siège d'une diminution progressive de leur masse fonctionnelle, au profit de graisse et de tissu fibreux. Le débit de filtration glomérulaire s'amointri, limitant les capacités d'élimination rénale.

La clairance de la créatinine est divisée par deux entre 20 et 80 ans mais elle reste le plus souvent comparable à celle des plus jeunes, du fait de la diminution de la masse musculaire dont elle constitue le reflet. Certaines formules permettent d'estimer le débit de filtration glomérulaire constituent de bien meilleurs marqueurs de la fonction rénale chez le sujet âgé que la créatininémie ; Cette réduction de la masse fonctionnelle rénale s'accompagne d'une sclérose glomérulaire avec épaissement progressif de la membrane basale, prédominante dans les zones corticales superficielles. Ce processus est plus marqué en présence de testostérone. Il est accéléré par une hypertension artérielle ou un diabète sucré. Il s'accompagne d'une réduction de la capacité de concentration et de dilution des urines. Par une relative résistance, avec l'avancée en âge, des tubes collecteurs à l'action de l'hormone antidiurétique ; l'absence de cycle nyctéméral de sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) favorise l'augmentation de diurèse nocturne fréquemment observée chez le sujet âgé donc le rein vieillissant est incapable de s'adapter rapidement à une réduction des apports sodés. Aussi, il est incapable de faire face à une brutale surcharge hydro sodée, parce que

ses capacités de filtration sont réduites. De cette manière, le vieillard est sujet à des troubles de l'équilibre hydrosodé plus que l'adulte jeune. (23 web)

9.5. La capacité de digestion

Des modifications de l'appareil buccodentaire associé au vieillissement comme une diminution du flux salivaire, une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et une hypochlorhydrie gastrique ; ces modifications favorisent une baisse de l'absorption, notamment du fer et du calcium, ainsi que de l'assimilation de la vitamine B12.

En outre chez les sujets âgés la diminution du péristaltisme, favorisant le ballonnement abdominal et la constipation, aggravée par les modifications alimentaires et le manque d'hydratation. Une diminution de la masse et du débit hépatiques. La fonction pancréatique exocrine n'est que modérément altérée.

Avec le vieillissement, on observe une mauvaise assimilation des nutriments essentiels, d'où des carences nutritionnelles. Un ralentissement du transit intestinal. D'autre part, le tube digestif ne joue plus son rôle de barrière et laisse passer certaines particules indésirables. Il en découle des phénomènes d'intolérances alimentaires responsables d'inflammation chronique, fatigue, troubles cutanés, articulaires, immunitaires. (22 web).

9.6. LA DIMINUTION DU RENOUVELLEMENT OSSEUX

Elle provoque l'ostéoporose et fragilité osseuse, responsable de fractures plus fréquentes (22 web).

9.7. EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LES ORGANES SEXUELS

Chez la femme, la ménopause s'accompagne de l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes, de la disparition des cycles menstruels, de l'involution de l'utérus et des glandes mammaires.

Chez l'homme, il se produit une diminution progressive de la sécrétion de testostérone qui est variable d'un individu à l'autre. Une proportion importante d'hommes âgés conserve une spermatogenèse suffisante pour procréer. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation du volume de la prostate. Le retentissement du vieillissement sur la fonction sexuelle est variable d'un individu à l'autre, et est influencé par le statut hormonal, mais aussi par des facteurs sociaux, psychologiques et culturels. (23 web).

9.8. LA BAISSÉ D'HYDRATATION ET DU RENOUVELLEMENT DES CELLULES DE LA PEAU

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaississement fibreux du derme et une diminution du nombre de mélanocytes. Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes exposées aux rayons ultra-violetts. La peau du sujet âgé prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules. La vitesse de croissance des cheveux et des ongles diminue avec l'âge. La réduction du nombre de mélanocytes contribue au grisonnement des cheveux. L'activité des glandes Sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée. (23 web).

9.9. SYSTEME NERVEUX :

Le cerveau subit des changements avec l'âge : perte de neurones mais surtout de circuits neuroniques. Son poids diminue, mais il n'y a pas de corrélation obligatoire entre la forme et la fonction. Les zones développées tardivement chez le fœtus sont les premières à subir les effets du temps. Des déchets métaboliques s'accumulent d'où le risque de sénilité trop prononcés. (24 web).

9.9.1. Système nerveux central : Le vieillissement cérébral est caractérisé par l'apparition progressive de quatre types de lésions : dégénérescences neurofibrillaires, plaques séniles, pertes neuronales et synaptiques, anomalies vasculaires. (24 web).

Les principaux effets de l'âge sur le système nerveux sont :

- ✓ une diminution sélective des neurones corticaux avec une perte neuronale dans certaines zones du thalamus, du locus cœruleus et de certains ganglions de la base du crâne avec une réduction généralisée de la densité neuronale entraînant une perte globale de 30 % de la masse cérébrale à 80 ans associe une raréfaction de la substance blanche et une réduction de la masse des neurones fonctionnels avec diminution parallèle du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène du cerveau. S'accompagne d'une réduction progressive des connexions entre les neurones qui survivent et d'un ralentissement de la transmission synaptique
- ✓ une déplétion globale en neurotransmetteurs due à une diminution de la synthèse et à une dégradation accrue par les enzymes catalytiques endogènes. Elle est à l'origine de nombreuses pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge

✓ cette diminution significative de concentration du système nerveux central en neuromédiateurs, notamment en acétylcholine et dopamine, s'accompagne d'une diminution importante du nombre et de la capacité des récepteurs

un déclin progressif de l'innervation périphérique des muscles squelettiques, qui entraîne une amyotrophie particulièrement nette au niveau des muscles de la main. peut être retardée par un exercice physique régulier. Ces altérations favorisent l'augmentation des temps de conduction des nerfs périphériques.

✓ Le système nerveux autonome est le lieu des mêmes modifications structurelles que le système nerveux central. La mémoire et notamment l'encodage diminuent avec l'avancée en âge .En revanche, contrairement à ce qui a longtemps été évoqué, le vieillissement normal ne s'accompagne pas d'une perte neuronale importante (24 web).

9.9.2. Système nerveux périphérique : avec l'avancée en âge, une perte du nombre de fibres résultant de l'apoptose de neurones moteurs (motoneurones) de la moelle épinière. Ces altérations conduisent à la réduction du nombre d'unités motrices et à la formation d'unités « géantes », qui participe au phénomène de sarcopénie. Les capteurs somesthésiques, fortement impliqués dans le processus d'équilibre, leur efficacité est essentiellement compromise par les diverses pathologies rhumatologiques (arthrose notamment) les altérations des capteurs somesthésiques liées au vieillissement vont altérer le contrôle de la posture et du mouvement. Les effets du vieillissement et des maladies sur la qualité des différents messages sensoriels aboutissent parfois à un véritable processus de désafférentation. Ainsi, chez le sujet âgé, l'arthrose, notamment cervicale, l'altération de la sensibilité tactile discriminatoire plantaire (neuropathie, arthrose, hallux valgus), et la diminution de l'efficacité des propriocepteurs musculotendineux entraînent une diminution des stimuli et une altération des réflexes posturaux (24 web).

9.10. ORGANES DES SENS :

-Le vieillissement cause la perte régulière des cellules rétinienne photoréceptrices, mais sans altération de l'acuité visuelle parce que 30 % des cônes et bâtonnets suffisent pour une fonction normale. Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation gênant la lecture de près. Produit aussi une opacification progressive du cristallin à un âge plus tardif et retentissant sur la vision. Dégénérescence maculaire liée à l'âge altère la vision et son rôle dans la fonction d'équilibration. (24 web).

-Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire associé avec la perte progressive de l'audition principalement sur les sons aigus. La diminution de l'audition altérerait l'équilibre et la mobilité du sujet âgé. Le plus important problème lié au vieillissement c'est la fonction d'équilibration de l'appareil vestibulaire. (24 web).

Le vieillissement diminue le nombre des cellules ciliées et des fibres myélinisées vestibulaires. L'autonomie et la qualité de vie des personnes âgées est impactées par ces troubles de la fonction d'équilibration et de la marche ; ils constituent un marqueur de fragilité du sujet âgé.

Avec l'avancée en âge on observe une altération progressive des réactions d'équilibration.

Posture et mouvement sont liés à une organisation sensorimotrice et cognitive, contrôlée par le système nerveux central, qui utilise la référence gravitaire verticale dans la régulation posturale. (24 web).

Les sujets âgés présentent plusieurs déficits sensoriels progressifs s'accumulant pour fragiliser la programmation et le contrôle posturo cinétique. Les données du phénomène de la perception montrent l'importance d'identifier l'impact sur l'équilibration, des atteintes sensorielles du sujet âgé (24 web).

9.11. APPAREIL CARDIOVASCULAIRE :

Plus de 50 % des sujets âgés de plus de 75 ans ont au moins une affection cardiovasculaire à cause de vieillissement. Les principales altérations cardiovasculaires sont :

-Près de 40 % du capital cellulaire va être détruit au fur et à mesure de l'avancée en âge, par nécrose et apoptose, qui conduit à une diminution progressive du nombre des cardiomyocytes, qui ont une durée de vie limitée et dont le nombre est fixé dès la période néonatale. Cette réduction cellulaire atteint également le tissu de conduction et, à 75 ans, seuls 10 % en moyenne des cellules du nœud sinusal présentes à l'âge de 20 ans sont encore présentes. Les myocytes perdus sont progressivement remplacés par du tissu conjonctif (24 web).

-Avec l'âge le tissu élastique est progressivement remplacé par du tissu conjonctif plus fibreux. Cette rigidité artérielle est due en grande partie à une glycation des protéines. Les résistances vasculaires périphériques augmentent, induisant une élévation de la pression artérielle et une hypertrophie ventriculaire gauche par augmentation de la résistance à l'éjection en réponse à une augmentation de post charge va entraîner une altération de la

relaxation active en début de diastole et une réduction du remplissage ventriculaire diastolique précoce ; en partie compensée par l'augmentation de la systole auriculaire parallèlement, la baisse de l'élasticité aortique diminue le débit sanguin coronaire et aggrave la cardiopathie ischémique dont la fréquence augmente avec le vieillissement (24 web).

-Une altération progressive avec l'âge du baroréflexe et une diminution de la réponse à une stimulation bêta adrénergique malgré une augmentation réactionnelle de la concentration plasmatique en catécholamines les sujets âgés n'augmentent pas leur fréquence cardiaque autant que les sujets jeunes les vieillards compensent la réponse insuffisante à l'effort de la

Fréquence cardiaque par une dilatation télé diastolique et une augmentation du volume d'éjection systolique (24 web).

-L'index cardiaque diminue progressivement à partir de 30 ans. Cette diminution de l'index cardiaque chez le sujet âgé varie selon les individus et leur hygiène de vie.

-Effets sur la paroi artérielle : Les modifications structurelles de l'élastine avec rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle aboutissent à une élévation de la pression artérielle systolique avec l'âge supérieure à celle de la pression artérielle diastolique, et la baisse de la compliance artérielle.

-Le risque thrombotique : le vieillissement s'accompagne d'une activité procoagulante accrue associée à un plus grand risque de thrombose. Les facteurs anticoagulants et les facteurs fibrinolytiques ne sont pas modifiés par l'âge (24 web).

9.12. FONCTIONS ENDOCRINES :

Les modifications hormonales concernent les deux sexes. Comme la ménopause chez les femmes, il existe également des perturbations hormonales sexuelles chez l'homme : baisse de la testostérone et des œstrogènes avec persistance de la spermatogenèse. La baisse de fertilité est due à la diminution du capital ovocytaire ovarien ; le nombre de cellules ovocytaires augmente de façon importante au troisième et le sixième mois de la vie fœtale il se stabilise à la puberté diminué à nouveau à partir de 35 ans. La fertilité diminue également chez l'homme avec l'âge (24 web).

Des modifications de l'histologie testiculaire accompagnent le vieillissement comme l'altération de la micro vascularisation, baisse du nombre de cellules de Sertoli et de cellules de Leydig et la diminution du volume de l'éjaculat sans changement de la concentration en

spermatozoïdes, diminution de la mobilité de ceux-ci et augmentation de leurs anomalies morphologiques (24 web).

La tolérance au glucose des sujets âgés est mauvaise par rapport au sujet plus jeune, avec une diminution de l'activité insulinaire.

Chez les sujets âgés Les valeurs de base des concentrations plasmatiques de catécholamines sont plus élevées que chez les sujets jeunes rapprocher de la moindre sensibilité de cette Population à la stimulation adrénergique, par une moindre sécrétion de facteur natriurétique auriculaire et par une plus faible réponse hyperglycémique (24 web).

Un déficit en hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1 s'associe avec l'avancée en âge qui favorise la baisse de la masse maigre, de la masse osseuse et l'augmentation de la masse grasse. Avec un déficit en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en mélatonine dont le rôle anti-inflammatoire cérébral, en luttant contre les radicaux libres (24 web).

9.13. BARRIERE CUTANE MUQUEUSE :

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement fibreux du derme, un aplanissement de la jonction dermoépidermique et une diminution du nombre de mélanocytes. Sont plus prononcées sur les zones découvertes exposées aux rayonnements ultraviolets. Le renouvellement de l'épiderme s'échelonne sur une période de 20 jours chez le jeune adulte dure plus de 30 jours après 50 ans ce processus ralentit. Par déficit en acide hyaluronique et son récepteur le CD44, qui donnent la viscoélasticité cutanée donne à la Peau son apparence caractéristique de papier de soie et Le derme s'amincit, avec une perte importante d'élastine qui confère à la peau sa tonicité. Avec l'âge une diminution de la fonction de barrière de la peau, de la fonction immune, de la réponse inflammatoire, de la capacité de cicatrisation et de la production de vitamine D (24 web).

La peau du sujet âgé prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules ; le vieillissement s'observe variable selon des facteurs comme la race, le sexe, les gènes et les hormones au niveau des phanères cheveux, poils et ongles La vitesse de croissance des cheveux et des ongles diminue et la réduction du nombre de mélanocytes contribue au grisonnement des cheveux. Une sécheresse cutanée cause la diminution d'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines (24 web).

9.14. APPAREIL LOCOMOTEUR :

9.14.1. TISSU OSSEUX

Il y a une diminution de la densité osseuse et de la résistance mécanique de l'os. Avec un amincissement de la corticale de l'os et une augmentation de la graisse de la moelle (24 web).

9.14.2. MUSCLES

Diminution de la densité des fibres musculaires pour conséquence une baisse de la force musculaire (24 web).

9.14.3. ARTICULATIONS : Tendance à l'ankylose (24 web).

9.15. SYSTEME IMMUNITAIRE :

Une augmentation de la fréquence des affections malignes, de la susceptibilité aux infections, des maladies auto-immunes et de la diminution de la réponse aux vaccinations au cours de vieillissement comme la conséquence d'une immunosénescence touchant aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Ces modifications observées sont souvent indissociables des conséquences de facteurs externes. Au cours de vieillissement les lymphocytes T diminué sa prolifération, les cellules « naïves » s'affaiblir par rapport aux cellules ayant déjà été en contact avec un antigène. La production d'interleukine-2 et 4 (IL-2, IL-4) diminue, ainsi que le nombre de récepteurs de ce médiateur. Avec une augmentation de l'IL-6. L'ensemble de ces modifications contribué au déclin progressif de la réponse immunitaire au contact de nouveaux antigènes. Chez le sujet âgé en bonne santé Les vaccinations restent cependant efficaces même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez des sujets jeunes. Une baisse de la capacité de sécrétion d'anticorps au contact de nouveaux antigènes. Le degré de dégradation du système immunitaire est choisi comme un marqueur de "l'âge biologique".

Chez les personnes âgées la réponse immunitaire humorale est globalement préservée. (24 web)

9.16. RYTHMES BIOLOGIQUES ET SOMMEIL

- Modification des phases du sommeil
- Périodes plus fréquentes de sommeil léger

- Répartition différente des heures de sommeil (sieste) (22 web).

9.17. FONCTIONS COGNITIVES:

Perception, (orientation, jugement...etc) de Person âgé sont modifiés par des facteurs biologiques et psycho-sociaux. Les fonctions intellectuelles baissent avec l'âge. (22 web).

Les capacités verbales restent en général stables ; L'attention présente une tendance à se laisser distraire, la concentration aussi réduite. Les stimuli auditifs ou visuels brouillent l'attention et affectent la performance. L'apprentissage automatique est plus difficile. Il y a une augmentation du temps de réaction face à un problème compliqué. (22 web).

9.18. FONCTIONS AMNESIQUES

Atteinte au niveau des trois stades :

- Messages perçus par les sens
- Mémoire à court terme
- Mémoire long terme

La personne âgée a plus de difficulté à mémoriser une information verbale. C'est comme si elle est codée. S'imprègne moins facilement l'information visuelle et verbale (22 web).

10. LES PATHOLOGIES LIEES AU VIEILLISSEMENT :

De nombreuses maladies associées au vieillissement sont liées au système immunitaire. La plupart des maladies sont multifactorielles. Il peut exister un facteur de risque principal à une pathologie. Certains facteurs de risque ne sont pas soumis à notre contrôle. Nous ne choisissons pas nos prédispositions génétiques, le fait d'être un homme ou une femme, ou de vieillir. Les maladies liées à l'âge sont celles dont le vieillissement est un facteur de risque important. Certaines peuvent apparaître tout au long de la vie, mais dans tous les cas, elles sont en forte augmentation chez les personnes de plus de 60 ans. Pour prévenir leur apparition, il est possible de limiter les facteurs de risque contrôlables. De plus, elle aide à mieux faire face à la maladie (25 web).

10.1. LES MALADIES RHUMATOLOGIQUES :

Douleurs des os, des tendons, raideurs des articulations...etc. Ces symptômes rhumatologiques sont particulièrement fréquents après 60 ans. (25 web)

10.2. L'ARTHROSE :

L'arthrose Est la première maladie liée à l'âge selon l'Inserm dont 65% des plus de 65 ans. La destruction du cartilage articulaire qu'elle provoque est responsable de douleurs et d'une rigidité parfois invalidante au niveau des articulations. (25 web).

10.3. L'ARTHRITE :

Souvent confondue avec l'arthrose en raison de la localisation de la douleur et de son apparition tardive, son origine est bien différente. Cette maladie du système immunitaire est liée à des prédispositions génétiques. Elle entraîne des inflammations visibles au niveau des articulations et à terme des déformations osseuses. (25 web).

10.4. L'OSTEOPOROSE :

Le phénomène de déminéralisation est responsable de 400 000 fractures chaque année. Avec plusieurs conséquences pour les seniors. Une immobilisation de plusieurs semaines augmente le risque d'une perte d'autonomie irréversible. Un apport de calcium et vitamine D suffisant permet de prévenir cette maladie silencieuse. (25 web).

10.5. LES MALADIES OCULAIRES :

Les personnes âgées constatent une baisse de leur acuité visuelle. Dans ce cas, une consultation auprès d'un ophtalmologue pour corriger la vue, mais prévenir d'autres problèmes, s'avère importante. (25 web).

- La DMLA ou Dégénérescence Maculaire :

C'est la première cause de malvoyance ou de cécité après 50 ans. L'apparition d'une tâche au centre de la vision (scotome) est un symptôme caractéristique, mais d'autres troubles visuels doivent alerter comme une diminution de la vue ou de la perception des couleurs. (25 web)

.- Le glaucome :

Il touche 10% de la population après 70 ans et détruit progressivement le nerf optique. Ce phénomène, qui peut conduire à la perte de la vue, se manifeste parfois par des douleurs, des yeux rouges, un larmoiement constant ou une sensibilité à la lumière (photophobie). (25 web).

- La cataracte :

Une personne sur cinq est concernée par la cataracte chez les 65 ans et plus. Le cristallin de l'œil devient opaque et modifie la vision. Les personnes qui en sont atteintes se plaignent

souvent d'être éblouies par les phares des voitures la nuit ou de trouver les couleurs plus ternes. (25 web).

10.6. LES MALADIES NEUROLOGIQUES :

Les personnes âgées sont plus exposées à certaines maladies neurologiques et plus précisément à des maladies neurodégénératives. Elles provoquent la dégradation des cellules nerveuses. (25 web).

10.7. LES CANCERS :

Après 65 ans, le cancer de la prostate est fréquent chez l'homme, comme celui du sein chez la femme. (25 web).

10.8. LE DIABETE :

Le diabète de type 2, ainsi que le diabète de sujet âgé, les risques d'être affecter augmentent avec l'âge. (26 web).

10.9. MALADIES CHRONIQUES :

Le vieillissement est considéré comme un facteur de risque majeur pour les maladies chroniques. L'insuffisance cardiaque est en premier plan et pourrait participer au déclenchement et à l'accélération du processus de vieillissement pathologique. [26 web].

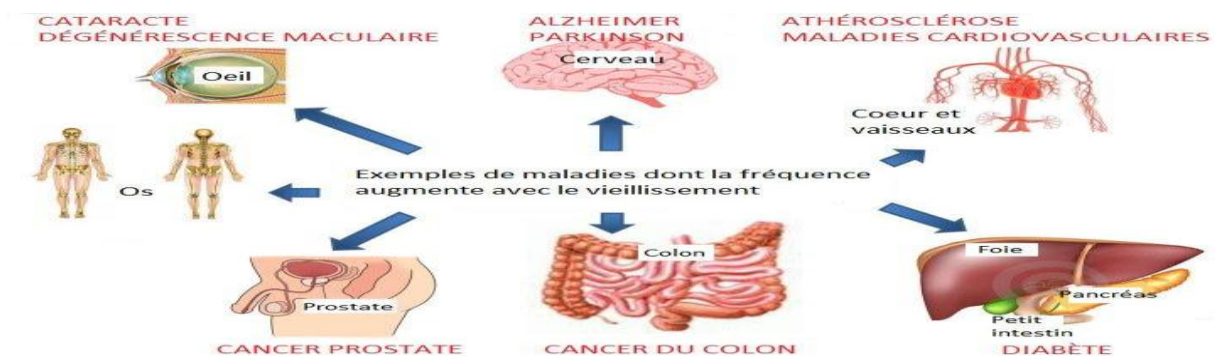


Figure №05: les principales maladies dont la fréquence augmente avec le vieillissement

11. IMMUNOSENESCENCE : VIEILLISSEMENT ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE :

Sous la pression démographique, le champ disciplinaire de l'étude du vieillissement s'est considérablement développé. L'OMS a déclaré la prévision d'atteindre 2 milliards d'individus de plus de 60 ans en 2050 (27 web).

Les sujets âgés représentent la plus grande sensibilité aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto immunes et la mauvaise réponse vaccinale, la déficience de la réponse immunitaire identifiée sous le vocable d'immunosénescence c'est La participation du système immunitaire au processus de vieillissement physiologique et les conséquences de ce dernier sur la réponse immunitaire dans ses branches innée et adaptative, avec des facteurs génétiques, épigénétique et environnementaux intriqués. L'étude de nombreux paramètres immunitaires a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire une plus grande fréquence de lymphocytes T CD8+CD28-, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas 1, un nombre de lymphocytes B2 diminué et une séropositivité pour le CMV (C'est une infection grave causée par un virus appelé cytomégalovirus) (24 web).

11. 1. INVOLUTION THYMIQUE :

Le thymus joue un rôle fondamental pour l'acquisition du répertoire T chez le fœtus et le nouveau-né son poids relatif diminue avec l'âge. La conséquence est une diminution de la production des lymphocytes T naïfs et une surreprésentation des lymphocytes T « mémoire » qui conduise une restriction du répertoire T. il n'existe pas pour autant de déficit sévère de l'immunité cellulaire chez le sujet âgé, cela suppose un mécanisme thymo-indépendant pour maintenir les lymphocytes T « naïfs » en durée de vie longue et le renouvellement des lymphocytes T « mémoire », des études sur la quantification de la thymopoïèse du sujet âgé permet d'améliorer les techniques qui permettent d'identifier un produit du réarrangement du récepteur T TCR $\alpha\beta$ (TREC pour T cell Receptor Excision Circle). Retrouvée uniquement dans les émigrants thymiques récents, diluée au cours des divisions. La thymopoïèse dépend de la migration de précurseurs médullaires dans le thymus exprimant des récepteurs de chémokines (CCR7, CCR9 et PSGL1) capables de reconnaître des ligands sur les cellules stromales thymiques, mécanisme qui ne pas altéré au cours du vieillissement. (24 web).

Les cellules souches hématopoïétiques développent un biais de progression vers la lignée myéloïde au détriment de la lignée lymphoïde au cours du vieillissement. Les progéniteurs thymiques précoces sont définis par leur phénotype CD44+CD25-CD117(c-kit) High. Ils sont diminués dans le thymus du sujet âgé, par diminution de la prolifération et augmentation de l'apoptose. (24 web).

Les études de séquençage haut débit montre que les gènes en lien avec le cycle cellulaire, la réponse au stress, et l'inflammation étaient surexprimés dans ces progéniteurs thymiques précoces tandis que ceux impliqués dans la réparation de l'ADN et le remodelage de la chromatine étaient réprimés ; peut être résultant de modifications épigénétiques de méthylation d'ADN. Dans des modèles murins été montré que le défaut de prolifération des précurseurs était lié avec l'augmentation de production d'une protéine (INK4a) régulant la progression dans le cycle cellulaire, par le facteur de suppression des tumeurs Rb (retinoblastoma) et surexpression de la protéine Arf régulant l'arrêt dans le cycle et l'apoptose via la protéine p53. (24 web).

Le microenvironnement, les cellules épithéliales thymiques joue un rôle dans le processus de vieillissement comme le prouve l'arrêt de l'involution thymique de souris âgées après transplantation de thymus fœtal. Les cellules épithéliales thymiques vieillissantes, aussi les adipocytes qui envahissent le thymus au cours de l'involution, produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL-6], oncostatine M, leukemia inhibiting factor), faisant un lien entre l'inflammation et le vieillissement. Deux facteurs influençant les cellules épithéliales thymiques capables de lever l'involution. On été identifiés dans des modèles murins thymique : le facteur de transcription Foxn1 dont la mutation est par ailleurs responsable du phénotype de souris nude et le keratinocyte growth factor. Au niveau des cellules épithéliales thymiques interviennent les hormones expliquant l'involution thymique à la puberté le blocage du récepteur des androgènes ou de l'enzyme, aromatase, qui transformer la testostérone en œstrogène, se traduisent par une augmentation de volume du thymus en tout point équivalent à celui observé après une castration. (24 web).

11.2. MODIFICATION DE LA MOELLE OSSEUSE HEMATOPOÏËTIQUE :

Les cellules hématopoïétiques deviennent défectueuses avec l'âge. L'auto- renouvellement est diminué avec l'âge. (24 web).

Les études de séquençage haut débit ont montré une répression des gènes des recombinaisons pour la lignée B qui impliquer dans les réarrangements des gènes des parties variables des chaînes lourds et légères des immunoglobulines. Cette altération fonctionnelle des CSH est le résultat de deux mécanismes : les altérations de l'ADN secondaires au stress oxydatif et le raccourcissement des télomères. Dans les modèles murins : les taux de radicaux libres d'oxygène ROS sont inversement corrélés aux capacités fonctionnelles des CSH qui peuvent être restaurées par des traitements anti-oxydants, l'hypoxie favorise la

longévité des CSH et avec l'âge la production d'antioxydants par les cellules stromales diminue. (24 web).

11.3. MODIFICATION CONCERNANT LA LIGNEE T :

Au cours de vieillissement des différentes sous-populations de lymphocytes T modifiés leur homéostasie (24 web).

Tableau N°01: modification des lymphocytes T avec l'age

Paramètre	Variation
Poids du thymus	Diminution
Lymphocytes T naïfs	Diminution
Lymphocytes T mémoire	Augmentation
Progéniteurs thymiques	Diminution

Avec le vieillissement, il se produit une diminution des lymphocytes T naïfs avec une augmentation des lymphocytes T mémoires.

Dans les lymphocytes T naïfs les anomalies observées sont : réduction de la durée de vie, diminution de l'influx de calcium et de la production d'IL2 sous stimulation du TCR (24 web).

La stimulation des lymphocytes TCD4 naïfs par l'antigène in vitro de sujets âgés, chez la souris les lymphocytes T mémoire produisent moins d'IL2 et moins de cytokines Th2 (IL4, IL5 et IL13), mais gardent leur capacité de production d'IFN γ , de TNF α et d'IL-10 β . Donc il y a une diminution de la fonction d'aide (helper), ce qu'explique les défauts de la réponse humorale adaptative et la moins bonne réponse vaccinale au vieillissement. (20 web).

L'homéostasie diminuée la prolifération et l'allongement de la durée de vie des lymphocytes T naïfs avec une diminution de la production de molécules pro-apoptotiques comme la protéine BIM pour compenser la diminution de la production des lymphocytes T naïfs précoces. (24 web).

Une infection virale ou bactérienne intracellulaires chez des modèles murins active une réponse immunitaire adaptative cellulaire ; il en résulte une diminution de la réponse des lymphocytes T CD8 qui affecte la prolifération, l'amplitude de la réponse, l'expression des marqueurs membranaires d'activité, et la quantité de cytokines et de molécules cytotoxiques. (24 web).

La diminution ou la disparation du CD28 sur les lymphocytes développerait un défaut d'activation : des anomalies de réorganisation du cytosquelette entraînant une incapacité à former des synapses immunologiques fonctionnelles entre les différentes cellules, et des défauts dans les voies de transduction du signal. (20 web).

11.4. MODIFICATIONS CONCERNANT LA LIGNEE B :

Le nombre global de lymphocytes B ne varie pas chez les sujets âgés (24 web).

TableauNº0 2: modification des lymphocytes B avec l'âge

Paramètre	Variation
Répertoire	Oligoclonal
Réponse vaccinale	Diminution
Lymphocytes B naïfs	Diminution
Lymphocytes B mémoire	Augmentation
Lymphocytes B1 CD5+	Augmentation
Lymphocytes pré-B	Diminution
Pseudo-chaîne légère V pré-B λ5	Diminution

Au cours de temps le nombre de lymphocytes B naïfs diminue progressivement par contre les lymphocytes B mémoire augmente. Les sujets âgés ont une diversité réduite en immunoglobulines par rapport aux sujets jeunes. (24 web).

La réponse vaccinale du sujet âgé c'est le meilleur outil d'étude de la réponse humorale adaptative. Dans un modèle d'antigène T tel que le vaccin antigrippal on observe que les sujets âgés produisent moins d'anticorps bloquant des hémagglutinines virales par rapport aux sujets jeunes. En plus il existe une réaction croisée des anticorps contre les sérotypes anciens chez les sujets âgés. (24 web).

Les modifications épigénétiques (méthylation, micro ARN), raccourcissement télomérique associé des modifications des capacités de production par les cellules stromales des cytokines indispensables au développement des précurseurs B tels que l'IL7. La résistance secondaire à une élévation d'expression du gène bcl-2 ou à un défaut d'expression des molécules membranaires fas ou TNF qui est due à un défaut d'apoptose pourrait être à l'origine de variations qualitatives de la réponse humorale spécifique. Elle touche sous-population de lymphocytes B (les lymphocytes B1 CD5+). (24 web).

Les dysrégulations de l'immunité humorale spécifique liées au vieillissement sont associées à des modifications du répertoire B : le passage de la réponse IgG de haute affinité dirigée contre non soi et produite par les lymphocytes B2 à la réponse IgM de faible affinité dirigée contre soi et produite par les lymphocytes B1. Ce qui montre que la vieillesse est comme un retour au phénotype de « nouveau-né » (24 web).

Les anomalies de la lymphopoïèse B médullaire au cours de vieillissement :

- Diminution des lymphocytes pré-B de 60 à 90 %
- Difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines
- Défaut de production de pseudo chaîne légère
- Plus grande sensibilité à l'apoptose ou un défaut de production de certaines cytokines par les cellules stromales comme IL7 ET IL16. (24 web).

En périphérie malgré la diminution de production médullaire des lymphocytes B2 les compartiments cellulaires sont stables, ce qui s'explique par la prépondérance relative des lymphocytes B1 sans l'aide des lymphocytes T et caractérisés par une augmentation de la durée de vie et un renouvellement périphérique. Dans le centre clair germinatif, haut lieu de la différenciation B terminale, une diminution des mutations somatiques, avec support de la maturation d'affinité des anticorps, et un retour à un profil Th2 (prédominance de l'IL-4). .

Ces modifications font suspecter une diminution de l'aide du lymphocyte T qui pourrait s'expliquer par un défaut de CD40L nécessaire au contact cellulaire cognitif entre lymphocyte T et lymphocyte B. (24 web).

11.5. MODIFICATION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE :

La réponse immunitaire naturelle c'est la première ligne de défense contre les pathogènes soit humoraux ou cellulaires mettent des modes de reconnaissance globaux, spécifiques de motifs conservés des pathogènes sans réarrangement génique. Les principales activités mises en jeu sont la phagocytose et la cytotoxicité cellulaire, avec production de médiateurs pro-inflammatoires, cytokines et chimiokines. (24 web).

11.6. MODIFICATIONS DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

Il ne remarque pas y avoir de variation en nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN), (24 web).

Tableau №03: modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge

Paramètre	Variation
Chimiotactisme	Diminution
Production de radicaux libre d'oxygène	Diminution
Phagocytose	Diminution
Lyse	Diminution
Signalisation	Diminution
Production de NET (neutrophil extracellular traps)	Diminution

Les travaux actuels s'orientent plus vers une modification de l'homéostasie entre des sous-populations avec une expansion de PNN résistants à l'apoptose. (24 web).

Première étape du recrutement de ces cellules au foyer infectieux, est préservée c'est l'adhérence des PNN, il exister un défaut intrinsèque de chimiotactisme pas sur les médiateurs (chimiokines), plutôt élevés parce que le témoin de l'état pro inflammatoire, mais sur leur récepteur, notamment le CXCR2, et la signalisation en aval. (24 web).

La phagocytose et la lyse intracellulaire dépendante des ROS sont diminuées chez le sujet âgé. (24 web).

Les modifications architecturales observées au niveau du micro domaines membranaires (radeaux lipidiques) qui concentrent les récepteurs des opsonines causer un déclin de la phagocytose. Ensuite une perturbation de la signalisation sous-membranaire des voies MAP kinases, Jak/STAT et PI3K-Akt kinase avec Des perturbations identiques affectent un

deuxième groupe de récepteurs présents à la surface des PNN, appartenant aux PRR (pattern recognition receptors) leur nombre semble respecté, mais la signalisation est affectée, conduisant à un dysfonctionnement de l'inflammasome et de l'autophagie indispensables à la lyse des pathogènes phagocytés. (24 web).

La NETose (de Neutrophile Extracellular Traps) est un mécanisme de lutte pour les PNN qui ne peuvent, par la seule phagocytose, venir à bout d'une armée de pathogènes Les PNN de sujettes âgées moindres grandes productions de NETs. (24 web).

Diminution de la NETose, de la chimiotaxie, expression moindre du TLR1 et diminution de la signalisation (24 web).

Chez le sujet âgé les interactions des PNN avec les autres cellules de la réponse immunitaire présentes au foyer infectieux, indispensables pour une réponse harmonieuse et coordonnée, peuvent être altérées. (24 web).

On mit en évidence une diminution de l'alarmine cathélicidne (ou LL-37), produite par les PNN et induisant la maturation des cellules dendritiques, ce qui pourrait participer à la diminution de la réponse Th1. (24 web).

11.7. MODIFICATIONS DES MONOCYTES/MACROPHAGES :

Sont fortement impliquées dans la réponse immunitaire innée en lien avec les PNN, mais, elles font aussi le lien avec la réponse adaptative. Par leur propriété de présentation antigénique. (24 web).

Le nombre global ne semble pas modifié avec l'âge mais la répartition entre différentes sous-populations, avec une surreprésentation de monocytes pro-inflammatoires exprimant le marqueur CD16 modifiés avec altérations de la phagocytose et de la production des ROS. (24 web).

Chez sujet âgé les monocytes ont un statut pro inflammatoire lorsque l'on étudie le profil des cytokines qu'ils sécrètent avec une diminution de leur capacité à éliminer les cellules apoptotiques dont la persistance est un puissant stimulus inflammatoire. (24 web).

Des variations des voies de signalisation d'expression des TLR ou de leur fonctionnalité causer mauvaise réponse vaccinale observée. (24 web).

11.8. MODIFICATIONS DES CELLULES DENDRITIQUES

Des modifications fonctionnelles des deux grands types de ces cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques (DC) myéloïdes (mDC) et les DC plasmocytoïdes (pDC) observer chez le sujet âgé. (24 web).

Les mDC ont une endocytose, une chimiotaxie et une production d'IL-12 diminuées. La diminution de l'activité PI3K causer une stimulation de la voie du NF-kB concourant à une forte production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α) aboutissant à un état que les Anglo-Saxons dénomment « inflammaging » Les pDC, caractérisées par leur production d'interféron de type I (IFN-I), diminuée après stimulation des TLR7 et TLR9 par des produits viraux. Tout ces modification causer plus grande susceptibilité à l'infection par Haemophilus influenzae et le caractère prédictif de la réponse à la stimulation via TLR en cytokines inflammatoires lors de la vaccination chez sujets âgés. (24 web).

11.9. MODIFICATIONS DE LA CELLULE NATURAL KILLER :

Les cellules natural killer (NK) représentent 10 à 15 % des lymphocytes périphériques. Des cellules cytotoxiques contre les pathogènes intra-cellulaires et les cellules tumorales. Elles expriment les marqueurs CD56 et/ou CD16, des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs reconnaissant les antigènes de classe I du CMH tels que les KIR et les récepteurs de la famille de type lectine C. (24 web).

Il y a deux sous-populations selon l'expression du CD56 :

-10 % l'expriment fortement (CD56high) seraient à un stade moins mature de différenciation et ont une fonction régulatrice par leurs cytokines sécrétées

-90 % peu (CD56dim) ont une fonction cytotoxique bien que produisant aussi de l'IFN γ

On distingue un continuum de différenciation du stade CD56high au stade CD56dim CD57+ en passant par un stade intermédiaire CD56dim CD57- Selon l'expression d'un troisième marqueur, CD57. (24 web).

Le nombre total des cellules NK augmente avec l'âge, s'augmentation au profit par les cellules CD56dim CD57+, dont l'expression du CD57 augmente, avec une diminution des cellules CD56high. (24 web).

Tableau N°0 4: modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge

Paramètre	Variation
-----------	-----------

Nombre	Augmentation
CD56high CD57 -	Diminution
CD56dim CD57 +	Augmentation
Récepteurs NKp30, NKp46	Diminution

Chez le sujet âgé, la cytotoxicité globale NK dépendante n'est pas altérée malgré qu'individuellement les capacités cytotoxiques des cellules NK soient diminuées, l'augmentation du nombre de cellules CD56dim CD57+ étant le mécanisme compensatoire permettant ce maintien. L'expression du CD16, responsable via la voie PI3K de la dégranulation des granules cytotoxiques, n'est pas modifiée. Le récepteur NKG2D n'est pas modifiée. L'expression des NCRs qui est diminuée on retrouve des cellules NK soit double négatives pour ces deux marqueurs, soit n'en exprimant qu'un chez le sujet âgé Ceci expliquerait la diminution individuelle des capacités cytotoxiques. (24 web).

NKp30 jouant un rôle dans le dialogue avec les cellules dendritiques, sa diminution entraînerait une incapacité des cellules NK à participer correctement à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative contre les virus ou les cellules tumorales. (24 web).

11.10. PERTURBATIONS DES VOIES DE SIGNALISATION :

Parmes les neuf caractéristiques du vieillissement cellulaire c'est L'altération des communications intercellulaires, elle combine la diminution de la réponse immunitaire à un état inflammatoire chronique ; ces modification secondaire pour partie à des modifications des voies de signalisation impactant les signaux et les molécules de régulation dans les lymphocytes T et les PNN. (24 web).

-Pour les PNN : modifications touchent les voies MAP kinase, Jak/STAT et PI3K-Atk. La signalisation via le TCR (signal 1)

-Pour lymphocyte T : doit trouver l'équilibre exact entre la tolérance du soi et la réponse aux antigènes exogènes. L'engagement des molécules de costimulation (signal 2) décide de la réponse effectrice ou de l'anergie. Les récepteurs de cytokines (signal 3) dictent la prolifération et la différenciation via les voies Jak/STAT (24 web).

L'existence d'un milieu cytokinique pro-inflammatoire avec excès de ROS due à une altération de la signalisation via le TCR se traduisant par une diminution de la

phosphorylation des protéines kinases au sein du signalosome et de la mobilisation du calcium

-Pour mitochondrial : une modification de la voie NADPH oxydase par stimulation des mTOR sérine thréonine kinases sous contrôle de l'engagement du TCR et de CD28, est observée

-La diminution de la production de l'IL-2 l'une des caractéristiques des lymphocytes T naïfs

-L'augmentation de micro-ARNs (miR181) abaisse le seuil de sensibilité du TCR en activant des phosphatases, qui causent l'émergence des clones auto-réactifs, jusque-là sous contrôle,

-Les taux élevés d'IL-17 et IL-21 traduisent explique la plus grande fréquence des manifestations autoimmunes du sujet âgé.

Ces anomalies prennent place au sein des radeaux lipidiques, les centres organisationnels de la membrane plasmique du lymphocyte qui concourent à la formation de la synapse immunologique. (24 web).

Le embauchage des kinases, phosphatases et les protéines adaptatrices indispensables à la formation du signalosome après la stimulation de le TCR est diminué chez le sujet âgé La phosphatase SHP-1, inhibiteur de l'activation du TCR, exclue du radeau lipidique après l'engagement du TCR, ne l'est pas chez le sujet âgé. (24 web).

La chaîne respiratoire mitochondriale ou la voie de la NADPH oxydase produits Les ROS un des composants qui altèrent la signalisation. Les méthallothiénines stockent le zinc, et les protéines qui le transportent (ZIP) sont diminuées chez le sujet âgé, avec résultante une moins grande disponibilité du zinc, indispensable aux mécanismes anti-oxydants. (24 web).

11.11. ENVIRONNEMENT INFLAMMATOIRE («INFLAMMAGING») ET INFECTIEUX

La réponse inflammatoire est le mode opératoire ultime de la réponse immunitaire innée qui doit être finement régulée, par l'action coordonnée et limitée dans le temps des différents acteurs, pour Réussir à une restitution ad integrum des tissus lésés. Tout déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et facteurs anti-inflammatoires va venir perturber cette homéostasie. (24 web).

Les cytokines sont des médiateurs solubles néoformés produites par les cellules immunocompétentes pour faciliter le transfert d'information entre elles sur des modes autocrine et paracrine donc local. Elles sont caractérisées par la double diversité de leurs sources cellulaires et de leurs cibles, expliquant la redondance de leur activité, qui se fait le plus souvent en cascade. Les cytokines agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques bâtis sur le modèle des immunorécepteurs, avec une chaîne de reconnaissance alliée à une chaîne de signalisation, Il existe une augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoire (IL-6, TNF α) ce qui traduit une fuite du foyer inflammatoire dans la circulation sanguine et de potentielles actions inappropriées à distances chez le sujet âgé. Leurs taux dépendent avec la présence de pathologies chroniques (athérosclérose, diabète, cancers, maladies neurodégénératives) (24 web).

Chez le sujet âgé sain Les taux d'IL-6 et de TNF α sont deux à quatre fois plus élevés que chez le sujet jeune, ce qui régule négativement l'activation du lymphocyte T via le TCR et le CD28

L'hypothèse d'infectieuse comme catalyseur du vieillissement du système immunitaire ne sont pas les cytokines qui font vieillir le système immunitaire, ce sont les stimuli infectieux répétés, dont elles ne sont que le témoin. La cause de l'état pro-inflammatoire chez le sujet âgé est La nécessité de garder sous contrôle des infections latentes (CMV notamment) cette assertion soit remise en cause par des études qui ne retrouvent pas de strictes corrélations entre sérologie CMV, diminution des T CD8 et augmentation des cytokines pro-inflammatoires (24 web).

L'obésité Parmi les pathologies associées avec un tel état pro-inflammatoire : les acides gras peuvent constituer des signaux de danger pour les macrophages qui phagocytent les adipocytes et vont au final activer les lymphocytes T La résolution de l'inflammation nécessite l'élimination des PNN apoptotiques et de leurs NETs. (24 web).

Le polymorphisme de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, la balance inflammatoire, les mécanismes de régulation influencent en plus ou moins, selon les facteurs d'environnement, la longévité. Des études retrouvent selon les ethnies, une plus grande fréquence de certains allèles du CMH de variant polymorphiques des KIR, de cytokines, de TLRs (24 web).

11.12. RACCOURCISSEMENT DES TELOMERES :

L'homéostasie cellulaire est strictement et finement régulée, quel que soit l'âge, qui ne modifie que les proportions des différentes sous-populations. La durée de vie des cellules immunocompétentes est limitée, La sénescence cellulaire est un état irréversible. La progression jusqu'à cet état n'est pas fonction du temps chronologique, mais du nombre de divisions que subit la cellule, comme l'a démontré Hayflick, dès 1964. Cette horloge mitotique repose sur le raccourcissement graduel des télomères, avec une perte de 50 à 100 paires de bases (bp) par division. La taille des télomères est plus que de 4 000 bp chez le sujet de 80 ans. (24 web).

Ils sont constitués de séquences TTAGGG répétées des milliers de fois, difficiles à répliquer, et associées à des protéines. Chaque division cellulaire conduisant la perte de 50 à 100 bp parce que la séquence terminale n'est pas répliquée. (24 web).

Le simple brin d'ADN se replie en une boucle, qui, adjoint aux protéines, forme le télosome qui le protège. Isolé, l'ADN simple brin est reconnu par les mécanismes de reconnaissance et de protection contre l'ADN endommagé puis activer certains gènes, comme celui de la p53, qui bloquent la cellule au stade de transition G1/S du cycle cellulaire. La protection du télomère au sein du télosome disparaît quand le raccourcissement est tel que la boucle ne peut plus se former. (24 web).

Le complexe enzymatique de la télomérase, lutte contre le raccourcissement à partir de l'amorce de l'ADN simple brin est constitué d'une matrice ARN, présente dans toutes les cellules, indispensable à la réplication discontinue de l'ADN simple brin isolé et d'une enzyme, la reverse transcriptase, d'expression variable. L'accès de la télomérase aux télomères est contrôlé par Les protéines du télosome. (24 web).

Dans les cellules germinales et toutes les cellules souches (peau, intestin, moelle osseuse hématopoïétique) L'activité télomérase est très forte et faible ou nulle dans les cellules somatiques. Il montre que la sénescence secondaire au blocage du cycle cellulaire induit par le raccourcissement des télomères a pour objectif premier le contrôle de l'émergence de cancers consécutifs à l'accumulation des anomalies de l'ADN provoquées par les mitoses successives. (24 web).

Les lymphocytes, selon leur état de différenciation, forte expression pour les stades d'expansion (thymocytes, lymphocytes B du centre clair germinatif), faible ou nulle pour les lymphocytes quiescents. La régulation passerait par la phosphorylation des immunorécepteurs, et donc la stimulation antigénique. (24 web).

11.13. MICROARNS

Les micro-ARNs sont des séquences de 19 à 24 nucléotides, non codantes, qui régulent l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Ils se lient à la séquence non transcrite en 3' de l'ARNm et arrêtent la synthèse protéique par inhibition de la traduction et dégradation de l'ARN. Ils ont un rôle régulateur crucial dans la lymphopoïèse, les différenciations T et B, la prolifération des PNN et des monocytes, et la production de l'IFN γ et des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, en considération d'effets potentiellement opposés de certains de ces micro-ARNs, l'interprétation des seules données quantitatives pour ces plus de mille séquences n'est pas toujours facile. L'état d'« inflammaging » se traduit par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF α , secondaire, dans les macrophages, à une stimulation de la voie NF-kB, sous le contrôle de deux micro-ARNs (miR-146a et miR-146b) aux effets opposés. (24 web).

Pour les PNN, les micro-ARNs contrôlent la sénescence en ciblant des gènes impliqués dans l'apoptose et d'autres impliqués dans la réponse inflammatoire.

Dans le thymus du sujet âgé les thymocytes précoces (CD44+CD25-CD3-CD4-CD8-) qui expriment ; ce qui pourrait expliquer le blocage de la thymopoïèse. La diminution des micro-ARNs est associée avec la diminution du nombre de lymphocytes T CD8+ naïfs le plus de micro-ARNs. Certains microARNs peuvent modifier les fonctions des mitochondries, et générer l'augmentation du stress oxydatif lié à l'âge. (24 web).

11.14. MODIFICATIONS ANATOMIQUES :

Ne peuvent faire abstraction du contexte dans lequel Les acteurs de la réponse immunitaire, cellules immunocompétentes et médiateurs solubles évoluent. Ils sont susceptibles d'interférer avec les réponses immunitaires naturelle ou spécifique les modifications anatomiques ou de facteurs d'environnement liés à l'âge comme la diminution de la ciliature bronchique, du réflexe tussigène, les troubles des sphincters qui tous favorisent les infections, L'augmentation du tissu adipeux modifierait la balance cytokinique, ce tissu est responsable à hauteur de 25 % de la production d'IL-6, cytokine pro-inflammatoire.

Une autre cytokine pro-inflammatoire élevée chez le sujet âgé, a été retrouvée, Une corrélation entre le taux de leptine et celui du TNF. Certains facteurs d'environnement, comme l'exposition chronique au tabac, sont aussi cause d'augmentation d'IL-6 (24 web).

CHAPITRE 2 :
VIEILLISSEMENT
PRECOCE

1. SYNDROME DE VIEILLISSEMENT PRECOCE

Le vieillissement précoce c'est le décalage entre l'âge où apparaîtraient des manifestations de vieillissement et l'âge attendu normalement pour ces manifestations. Les dérèglements et des désordres hormonaux entraînent des difficultés futures pour la maternité ou les vieillissements précoces (73). Le vieillissement est considéré comme prématuré s'il commence anormalement tôt dans la vie. C'est le cas du syndrome de Hutchinson-Guilford, également connu sous le nom de progeria.

Il s'agit d'une maladie génétique très rare qui provoque un vieillissement prématuré dès la naissance. Toute condition caractérisée par des signes de vieillissement qui apparaissent très tôt dans la vie (28 web).

Il existe certaines maladies rares qui touchent très peu de personnes dans le monde et dont la cause a longtemps été difficile à déterminer. Ces maladies comprennent la progeria, une maladie génétique très rare qui affecte les enfants et n'affecte pas la plupart des gens dans le monde. (29 web).

2. SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD /PROGERIA

La progeria est considérée comme une maladie très rare des enfants plus âgés. En fait, le terme Progeria vient du mot grec geron qui signifie vieil homme. Le nom remonte aux symptômes de la maladie, car les enfants touchés montrent des signes de vieillissement prématuré. Les patients plus petits ont une espérance de vie limitée d'environ 12 à 13 ans, donnant l'impression d'un vieillissement accéléré (30 web).

Cette maladie a une origine génétique. Elle survient lorsqu'il y a une anomalie dans le gène LMNA. En fait, ce gène est impliqué dans la production de la lamine A, une protéine qui joue un rôle important dans la formation de la membrane nucléaire de la cellule (la membrane qui entoure le noyau de la cellule). Les anomalies de ce gène entraînent une production anormale de lamine A dans le corps, une instabilité nucléaire et une mort cellulaire prématurée. La transmission génétique du syndrome est dite autosomique dominante c'est-à-dire qu'une seule copie du gène anormal (de la mère ou du père) est suffisante pour qu'un enfant développe la maladie. De plus, ce gène a également des mutations aléatoires qui peuvent provoquer des maladies. Dans le second cas, il n'y a pas de transmission parentale. (30 web).

2.1. SYMPTOMES DE LA PROGERIA :

Le principal symptôme de la progeria est le vieillissement prématuré du corps de l'enfant touché par la maladie. Une prise de poids inappropriée rend les enfants vieillissants beaucoup plus minces que les autres enfants en bonne santé du même âge, La progeria cause de nombreux problèmes de mouvement, de sorte que l'enfant peut avoir du mal à S'asseoir, à se tenir debout ou même à marcher. En outre, la progeria provoque de nombreuses anomalies faciales, en particulier au niveau des yeux, des oreilles, du nez et du menton (31 web). D'autres symptômes de la progeria comprennent des articulations raides, des ongles hypoplasiques, un amincissement de la peau ou des problèmes de circuit. (32 web).

Enfin, la progéria provoque une contraction de certaines artères, (provoquant une athérosclérose) qui, à terme, peut aggraver les risques vasculaire cérébral (AVC) et d'arrêt cardiaque. (31 web).

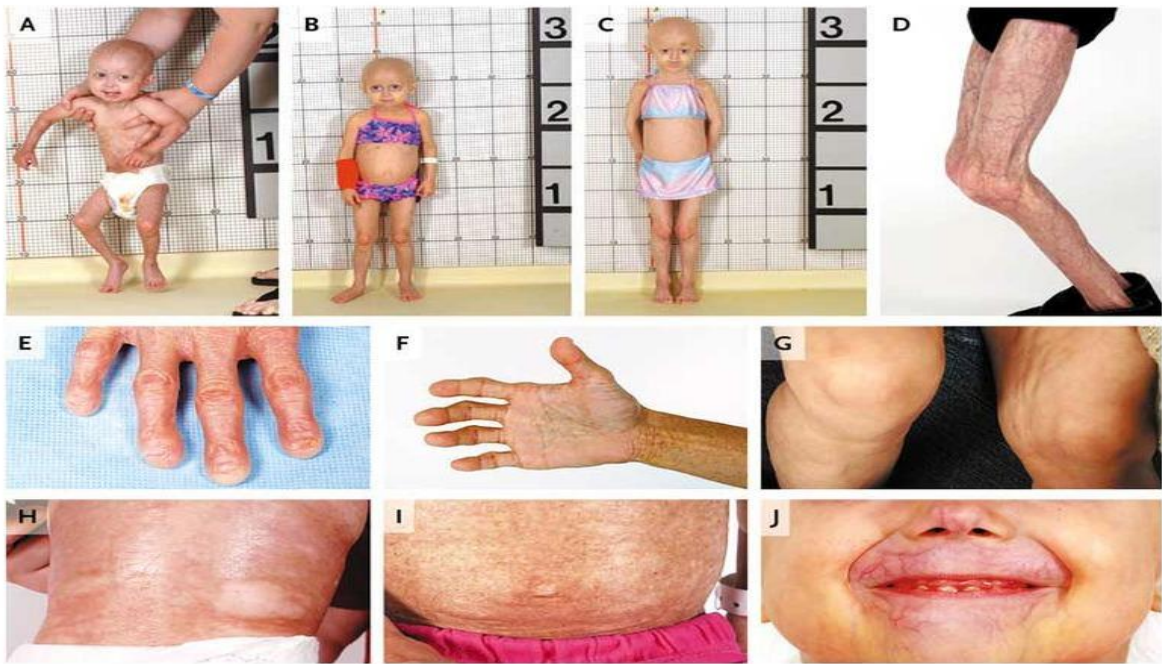


Figure №06: symptômes de progéria (33 web).

2.2. L'ORIGINE DE LA PROGERIA :

L'origine de la progeria a longtemps été un mystère. L'hormone de croissance, la première à être étudiée, a montré des niveaux normaux chez les patients. En 2003, une équipe française dirigée par Nicole Levy (Inserm UMR S 910 Unité Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle, Faculté de Médecine Timone, Université de la Méditerranée) à découvert une version mutée du gène présent dans plus de 90% des cas associés connus. Le gène de la progéria. Appelé LMNA, ce gène, situé sur le chromosome 1, code normalement pour les protéines lamines A et C. Lorsqu'il est muté, le gène produit une protéine tronquée appelée progérine, qui s'accumule lorsqu'elle est ancrée dans la membrane du noyau cellulaire, entraînant éventuellement une déformation, une défaillance, En 2003, l'origine de la progéria est identifiée. (34 web).

2.3. CAUSES DE LA PROGERIA OU SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD :

Une mutation du gène LMNA (un gène sur le chromosome 1 qui permet la synthèse de deux protéines appelées lamine A et C). Les lamines A et C sont donc des protéines, plus précisément des protéines de fibres centrales, ayant des fonctions structurales dans le noyau cellulaire. Cependant, la mutation du gène LMNA produit une protéine toxique appelée « progérine » qui s'accumule dans le noyau et provoque un grave dysfonctionnement cellulaire. Ces dysfonctionnements entraînent donc un vieillissement accéléré et un vieillissement prématuré, les symptômes de la progeria (35 web).

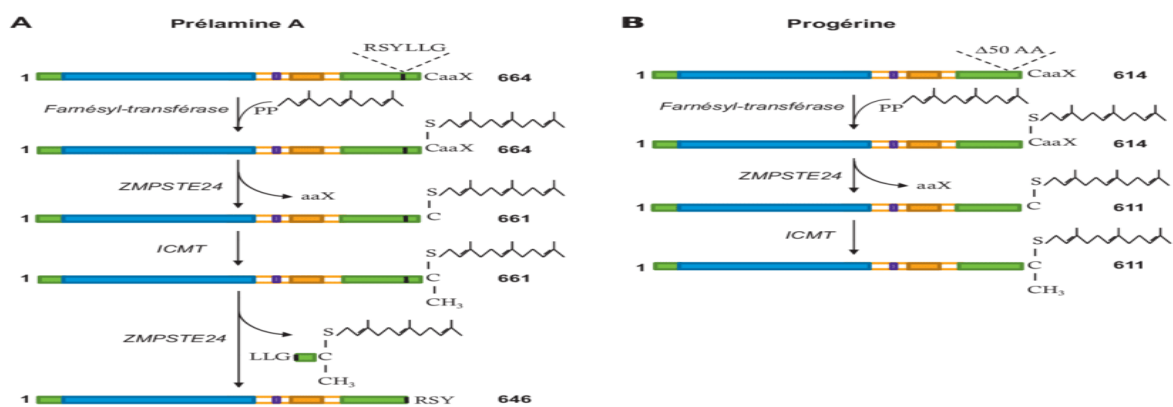


Figure N° 07: maturation de la prélamine A sauvage A et mutée ou progérine B (36 web).

2.4. DIAGNOSTIC ET DETECTION DE LA PROGERIA :

Le syndrome de Hutchinson-Gilford, plus communément appelé progéria, se retrouve chez des enfants, des adolescents ou des adultes qui présentent une morphologie du visage caractéristique (anomalies craniofaciales, comme un front proéminent, un petit visage, des petites mâchoires et un nez crochu), une croissance retardée, ainsi que des symptômes spécifiques au vieillissement accéléré. Néanmoins, le diagnostic de progéria néonatale n'est pas posé dès les premières heures de vie du nouveau-né, mais quelques semaines plus tard, à l'arrivée des symptômes, car ces derniers apparaissent généralement entre 6 mois et un an. 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 (37 web).

2.5. TRAITEMENT DE LA PROGERIA :

À ce jour, la maladie est systématiquement mortelle avant l'âge adulte normal, sans traitement ni prévention spécifique connu. La progérine reste liée à la membrane nucléaire par fixation du groupe farnésyle. L'inhibition de cette farnésylation soit en réduisant la synthèse de ce composant, soit en réduisant la liaison de ce groupe, semble avoir un certain effet sur la déformation du noyau. Ce traitement devrait prolonger la durée de vie du patient d'environ un an et demi. Le lonafarnib agit par ce mécanisme et a des effets puissants sur les complications osseuses, l'audition, l'artériosclérose, les atteintes neurologiques et la mortalité. En novembre 2020, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) l'a approuvé pour une utilisation contre la progéria aux États Unis. Une étude clinique de 2018 a montré que le médicament réduisait significativement la mortalité pendant le traitement et avec un suivi médian de 2,2 ans (33,3 % contre 3,3 % sans traitement). Depuis février 2021, trois nouveaux essais cliniques sont en cours évaluant les bénéfices du lonafarnib pour la progéria. La suppression de la production de lamine pourrait être un autre moyen. Les chercheurs ont récemment utilisé avec succès l'édition de gènes chez des souris atteintes de progéria et aimeraient expérimenter avec des humains atteints de progéria. (38 web).

3. LE SYNDROME DE WERNER :

Le syndrome de Werner a été décrit pour la première fois au début du XX^e siècle par un médecin allemand et apparaît dans toutes les régions du globe avec une fréquence de 1 à 2 cas pour 100 000 individus (74). Le syndrome de Werner (SW) est une maladie rare autosomique récessive héréditaire causée par la mutation du gène de la DNA hélicase

(WRN), caractérisée par la survenue de manifestations liées au vieillissement précoce ainsi que des modifications cutanées similaires à la sclérodermie (75)

Génétiquement transmise, elle résulte de l'inactivation mutationnelle du gène WRN localisé sur le chromosome 8p12. Le gène responsable du syndrome code pour une protéine, WRN, qui comprend deux domaines fonctionnels impliqués dans le métabolisme de l'ADN : un domaine hélicase de type RecQ et un domaine exonucléase. Le rôle de cette protéine dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologe a été montré récemment. Nous avons aussi montré que les porteurs sains, hétérozygotes pour le gène WRN, ont une instabilité génétique augmentée, ce qui pourrait avoir des conséquences importantes dans la sensibilité individuelle aux maladies liées à l'âge ainsi qu'aux traitements anti-tumoraux (74). Le phénotype WRN est caractérisé par un vieillissement précoce, une instabilité génétique, une sénescence répllicative des cellules accélérée et une susceptibilité élevée à l'apparition de tumeurs. La protéine WRN est une hélicase de type RecQ qui intervient dans la réparation de l'ADN et les recombinaisons génomiques, avec l'instabilité génétique lorsque la protéine est absente ou non fonctionnelle. Un travail de plusieurs groupes américains des côtes Est et ouest a montré que le gène *c-myc* module positivement l'expression de WRN, conduisant à la suppression de la sénescence et favorisant l'immortalisation cellulaire. Cette stimulation pourrait expliquer le rôle oncogénique joué par *c-myc* dans la genèse de certaines tumeurs. On voit donc, à la lumière de ces résultats, qu'il existe en cancérologie des situations où la combinaison de certains gènes interactifs (couple *c-myc* surexprimé/WRN normal) peut induire un processus tumorigène et que la disparition d'une protéine WRN fonctionnelle dans ce couple peut induire un autre type de tumeurs (76)

3.1. LA VOIE METABOLIQUE POUR WRN : LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE

Dans les précédents travaux, nous avons mis en évidence une augmentation dans les cellules de patients atteints du syndrome ou dans les lignées dérivées de ces cellules de la fréquence ou du taux de mutations somatiques. En particulier, les lignées de fibroblastes

WRN ont un phénotype mutateur assez inhabituel, caractérisé par des délétions génomiques fréquentes et étendues. Comme les études biochimiques qui montrent que WRN et les autres hélicases de type RecQ sont capables de dérouler des structures d'ADN associées au processus de recombinaison de l'ADN, il paraissait logique d'envisager que WRN puisse jouer un rôle comparable dans les cellules humaines somatiques. Par la mesure des événements de recombinaison homologe grâce à l'intégration, dans le génome de

cellules témoins et de cellules WRN, de deux allèles inactifs d'un gène rapporteur cette hypothèse a été explorée. L'activité de ce gène rapporteur ne sera détectable que dans les cellules ayant subi un événement de recombinaison génique entre ces deux allèles (77) L'analyse des deux substrats utilisés, qui diffèrent par leur exigence de croissance cellulaire pour révéler les événements de recombinaison préciser étape situer à la fin du processus, lorsque les molécules filles recombinantes nouvellement produites sont résolues et ségréguées du processus de recombinaison homologue WRN intervient. (77)

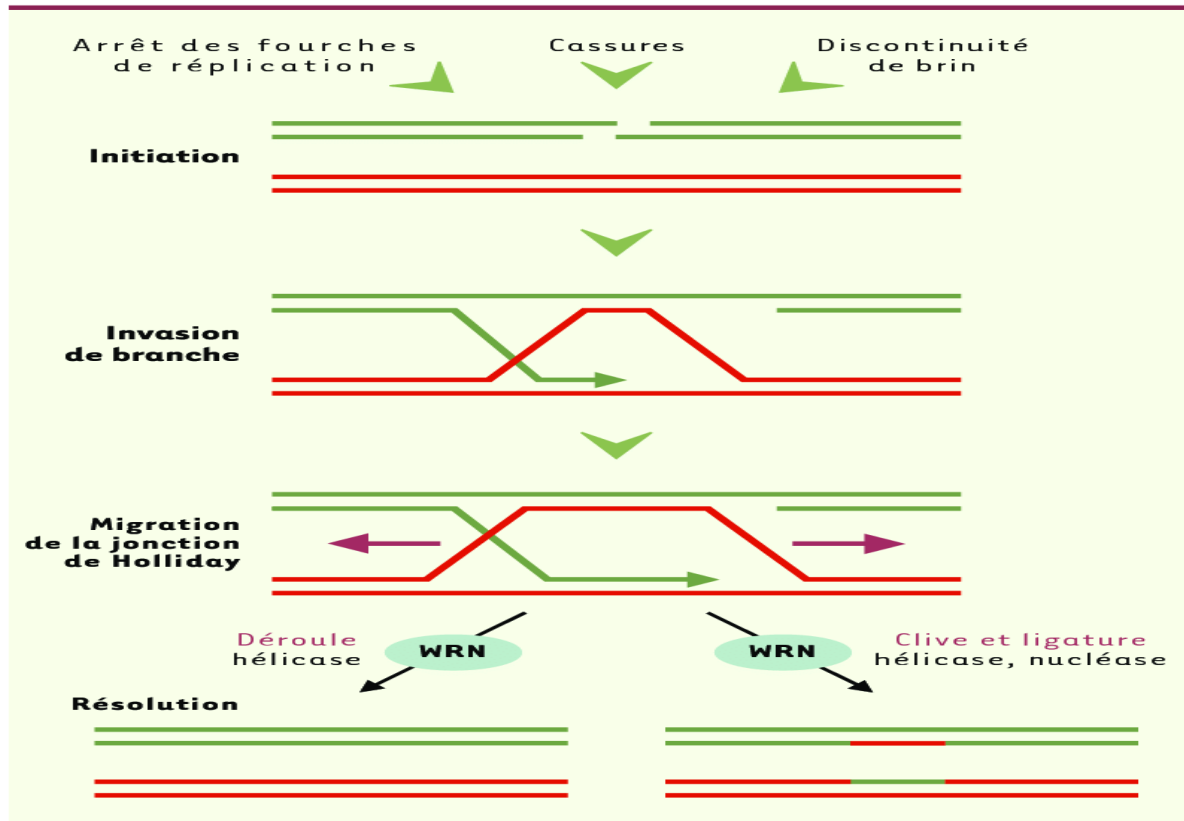


Figure № 08: étapes mécanistiques de réparation par recombinaison homologue: un rôle pour WRN (39 web).

Le phénotype cellulaire de Werner comprend une prolongation de la phase S du cycle cellulaire, une fraction élevée d'arrêts en phase S, une prolifération réduite, une sensibilité accrue aux agents provoquant des dommages de l'ADN (4NQO, camptothécine, cis-platine), des anomalies cytogénétiques et un phénotype mutateur par délétion. Des dommages de l'ADN, dus à des facteurs exogènes ou endogènes, peuvent conduire à un arrêt d'une fourche de réplication en cours de polymérisation. Un mécanisme de recombinaison homologue sera alors indispensable au traitement de la lésion et à la restauration d'une fourche opérationnelle. La protéine WRN interviendrait dans la ségrégation des molécules d'ADN après la restauration de la fourche de réplication. Elle pourrait en outre être

impliquée dans la résolution des intermédiaires de recombinaison illégitime afin de prévenir les mutations ou les réarrangements géniques. (77)

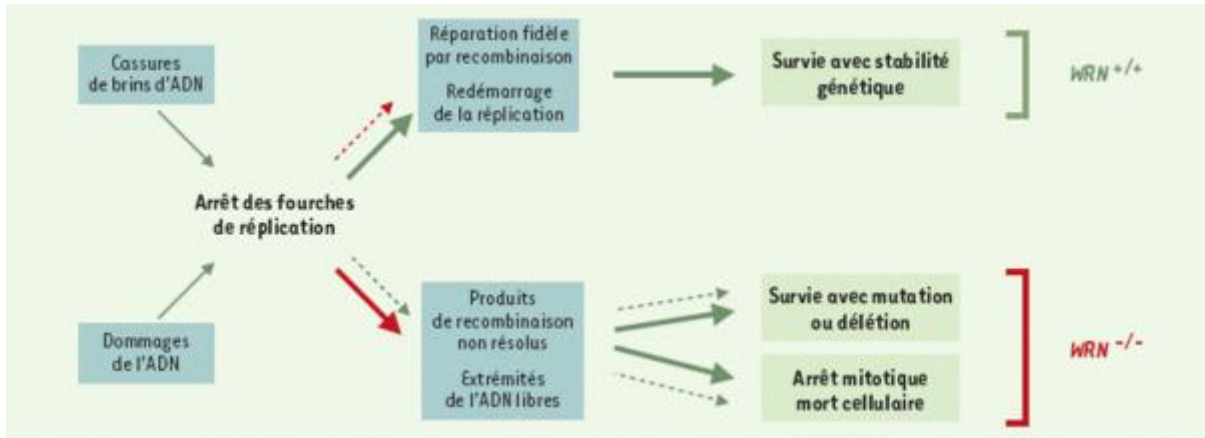


Figure N° 09 : modèle d'action de WRN et conséquences de la perte de fonction (77).

3.2. DESCRIPTION CLINIQUE :

Les patients sont normaux à la naissance et durant l'enfance, avec l'absence de poussée pubertaire. Les symptômes apparaissent entre 20 et 30 ans : cataracte bilatérale, cheveux prématurément gris et fins, petite taille et changements cutanés. On observe d'autres anomalies liées au vieillissement ostéoporose, diabète, tumeurs mésoenchymateuses et athérosclérose, changement de voix et parfois des pieds plats. La mort est généralement due aux tumeurs malignes ou un infarctus du myocarde secondaire à l'athérosclérose étendue. (78)

3.3. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE :

La présence de tous les symptômes principaux : cataracte, changements cutanés, cheveux prématurément gris et fins et petite taille, et de deux signes additionnels : l'ostéoporose et la modification de la voix après l'adolescence. (78)

3.4. L'ANALYSE MOLECULAIRE :

Identifie la plupart des mutations sur le gène WRN grâce à un séquençage standard des exons des produits RT-PCR en combinaison avec une analyse Western blot révélant l'absence de protéines WRN normales. Le SW est transmis sur le mode autosomique récessif. la famille de patient doivent recevoir un conseil génétique de façon à identifier les parents susceptibles de développer la maladie et ceux qui en sont porteurs. Les descendants d'un patient atteint sont nécessairement porteurs. (78)

3.5. TRAITEMENT :

Il n'existe aucun traitement curatif mais La cataracte peut être traitée chirurgicalement. Un examen clinique régulier est nécessaire afin de rechercher des ulcères cutanés, du diabète, des tumeurs et une maladie cardiovasculaire. La Tumeur devrait faire l'objet d'une intervention chirurgicale, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. Un soutien psychologique peut aussi être bénéfique pour aider les patients atteints du syndrome de Werner ainsi que et leurs familles. (78)

3.6. PRONOSTIC :

L'espérance de vie des patients atteints du syndrome de Werner est réduite mais le pronostic dépend des maladies déclarées et de leur gravité. (78)

4. SYNDROME DE DOWN :

Le syndrome de Down est une anomalie chromosomique, causée par la présence d'un chromosome 21 supplémentaire, qui entraîne un déficit intellectuel et des anomalies physiques. Il est dû à la présence d'un chromosome 21 supplémentaire (79) Il existe trois types de syndrome de Down :

-Trisomie 21 -Syndrome de translocation Down

-Syndrome de Down en mosaïque (40 web)

Le vieillissement des personnes porteuses de trisomie 21 présentent un vieillissement accéléré, avec des signes physiques et des pathologies généralement observées chez la personne âgée surviennent à un âge plus précoce par rapport à la population générale. Ce phénomène est largement associé à certains gènes situés sur le chromosome 21, les personnes porteuses de trisomie 21 observent un ralentissement lorsque ces personnes approchent 40 ou 50 ans. Il est plus difficile de prévoir le processus du vieillissement et de s'y préparer. (41web).

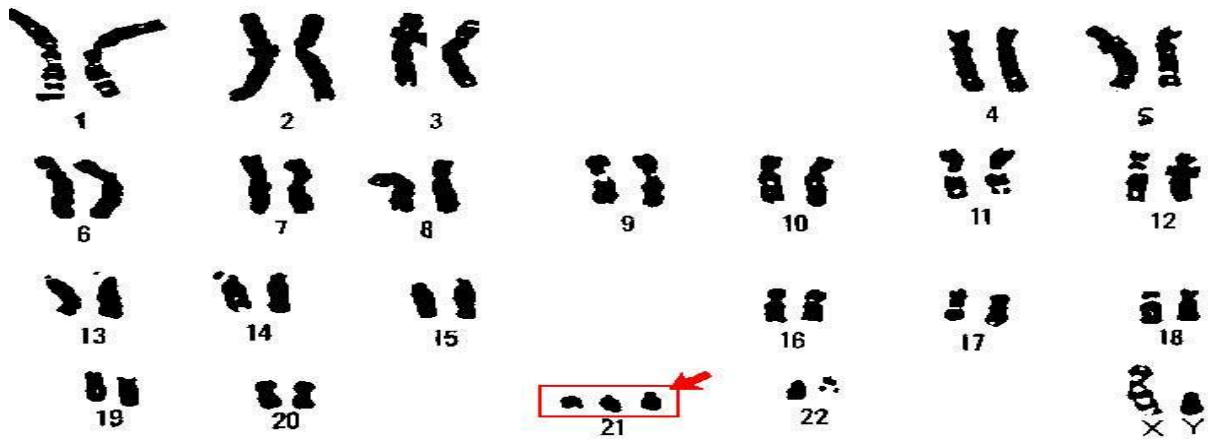


Figure N° 10: caryotype d'une personne atteinte par le syndrome de down (42 web).

4.1. SYMPTOMES ET COMPLICATION DU SYNDROME DE DOWN :

Plusieurs caractéristiques physiques sont plus courantes chez les bébés atteints du syndrome de Down : un profil facial plat, des yeux en forme d'amande et bridés, des paupières inhabituelles (présence d'un épicanthus, un repli de peau sur le côté interne des yeux), une racine du nez aplatie, une langue proéminente, de petites oreilles, un pli unique sur les paumes des mains, des membres plus petits que la moyenne, une petite ossature et une petite tête (43 web)

-Caractéristiques faciales distinctives : Petite tête, Visage aplati, Cou court, Langue saillante, Fissures palpébrales - Paupières inclinées vers le haut (40 web)

-Malformations cardiaques congénitales : Défaut septal auriculo-ventriculaire (AVSD), Communication interventriculaire (VSD), Défaut auriculaire secondaire, Tétralogie de Fallot, PDA isolé

-Anomalies gastro-intestinales (GI) : Maladie de Hirschsprung, Obstruction intestinale, Atrésie duodénale, Imperforation de l'anus, Reflux gastro-oesophagien (RGO), Constipation chronique, Diarrhée intermittente, Maladie cœliaque (40 web)

-Troubles hématologiques : Myélopoïèse anormale transitoire (TAM) ou leucémie transitoire, Neutrophilie, Thrombocytopénie, polycythémie

-Troubles neurologiques : Déficience intellectuelle, Moins de concentration, Saisies, Crises myocloniques, Syndrome de Lennox-Gestaut, Démence, maladie d'Alzheimer, Trouble d'apprentissage, Flexibilité excessive (40 web)

-Troubles endocrinologiques : Dysfonctionnement de la glande thyroïde, L'hypothyroïdie, Hyperthyroïdie (rare), Puberté retardée, Hypogonadisme primaire (chez les filles), Cryptorchidie, micropénis, organes génitaux ambigus, petits testicules, faible nombre de spermatozoïdes et moins de poils pubiens. (Chez les garçons)

-Troubles musculo-squelettiques : Hypotonie (diminution du tonus musculaire) ,Diminution de la masse osseuse entraînant un risque accru de fractures, Une carence en vitamine D, Retard de croissance, Faible hauteur, Mains larges et courtes, Doigts courts et petites mains et pieds

-Erreurs de réfraction et anomalies visuelles

-Troubles oto-rhino-laryngologiques (ORL) (40 web)

Les hommes atteints du syndrome de Down sont souvent stériles. La grossesse est possible pour les femmes, bien que le risque d'avoir un enfant atteint du syndrome de Down soit augmenté. Les conseillers en génétique et les spécialistes en planification familiale interviennent généralement dans ces cas pour dispenser l'information et l'aide nécessaires. Les adultes atteints sont également plus sujets à la forme précoce de la maladie d'Alzheimer. Ils sont également plus susceptibles de présenter de l'obésité (43 web)

Les capacités d'apprentissage des personnes atteintes du syndrome de Down varient de quasi normal à très faibles. (43 web)

Complications comme : Problèmes cardiaques-Problèmes gastro-intestinaux (GI)-Troubles du système immunitaire-Obésité-Leucémie-Apnée du sommeil-Problèmes de colonne vertébrale-Démence-Autres problèmes de santé - problèmes dentaires, problèmes endocriniens, otites, problèmes auditifs et visuels et convulsions. (40 web)



Figure N° 11: symptômes de syndrome de down (44 web)

4.2. PRONOSTIC DU SYNDROME DE DOWN :

L'espérance de vie moyenne est d'environ 60 ans, et certaines personnes atteintes vivent jusqu'à 80 à 90 ans. Les symptômes d'une démence de type Alzheimer, tels que la perte de mémoire, une baisse supplémentaire des capacités intellectuelles et des changements de personnalité, peuvent être observés à un âge précoce. Les troubles cardiaques sont souvent traités par des médicaments ou une intervention chirurgicale. Les maladies cardiaques et la leucémie sont responsables de la plupart des décès des personnes atteintes du syndrome de Down. (79)

5. ACROGERIE

Syndrome rare de vieillissement prématuré caractérisé par une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés affectant principalement les parties distales des extrémités, conférant aux mains et aux pieds un aspect prématurément vieilli. (45 web)

5.1. SIGNES CLINIQUES ET SYMPTOMES D'ACROGERIA :

Parmi les autres traits caractéristiques figurent un faciès typique marqué par des joues creuses, un nez en bec d'oiseau et des yeux dont la forme rappelle ceux d'un hibou. D'autres manifestations non dermatologiques, telles que des anomalies osseuses, ont été décrites chez certains patients. La description phénotypique de cette maladie est basée sur l'analyse de la littérature biomédicale et utilise les termes de la Human Phenotype Ontology (HPO). (45 web)



Figure № 12: symptômes d'acrogéria (46 web)

5.2. CAUSES D'ACROGERIA :

L'acrogéria est une maladie génétique très rare, de transmission autosomique dominante par atteinte du gène LMNA codant pour les Lamines A/C. La présentation clinique emprunte certains aspects aux grands phénotypes des laminopathies, dont elle se distingue par une atteinte essentiellement distale (acro-ostéolyse, acrosclérose, lipodystrophie) contrastant avec une dysmorphie faciale modérée ou absente. (80)

5.3. TEST DIAGNOSTIQUE :

Basés essentiellement sur les techniques de génétique moléculaire telle que le Séquençage par NGS (excepté WES)

(45web)

CHAPITRE 3 :
VIEILLISSEMENT
ET GENETIQUE

1. VIEILLISSEMENT ET TELOMERES

Tout au long de la vie, les cellules se multiplient et accumulent des cycles de division et de réplication, afin de renouveler les cellules et tissus endommagés. Dans un organisme âgé, on observe un raccourcissement de la longueur des télomères (81)

Plus le télomère est court, plus il y a un risque de perdre de l'information génomique à la division suivante et d'induire des dysfonctionnements cellulaires majeurs. De ce fait, dans les cellules somatiques, lorsque les télomères atteignent la longueur "critique " de Hayflick, il y a activation de voies de réponse afin de réparer d'éventuels dommages subis par l'ADN. L'activation de ces voies entraîne un arrêt du cycle cellulaire, pouvant aller jusqu'à la sénescence ou l'apoptose de la cellule (82)

Au cours du processus de vieillissement, les cellules cumulent de multiples divisions mitotiques et il y a augmentation du risque de développement d'anomalies génétiques. Les télomères permettent d'éviter le développement de ces cellules en fin de vie. Leur mesure pourrait ainsi apporter des informations sur la vitesse de vieillissement et sur l'âge biologique.

De nombreuses études mettent en avant le fait que le raccourcissement des télomères est un phénomène associé à l'âge (83) Cependant, la vitesse de raccourcissement peut varier d'un individu à l'autre, sans que cela ne soit encore pleinement clarifié. Parmi les causes qui pourraient expliquer les différences de longueur de télomères d'un individu à l'autre :

- Le sexe : Les vitesses de raccourcissement des télomères sont différentes entre les hommes et les femmes (84) En effet, une étude a démontré que chez un groupe d'homme et de femme de 48 ans, il y avait une différence significative de longueur de télomères d'environ 320 pb (85) Le raccourcissement des télomères semblerait plus rapide chez les hommes que chez les femmes.
- l'âge biologique : la longueur des télomères étant associée à l'âge biologique et au vieillissement, cette différence de vitesse de raccourcissement pourrait être un facteur expliquant que l'espérance de vie soit en moyenne plus grande chez les femmes que chez les hommes.
- Il existe également des facteurs extérieurs qui peuvent accentuer le raccourcissement des télomères. On retrouve par exemple le tabac, le stress ou encore les conditions

socioprofessionnelles (86) Les facteurs relatifs au mauvais état de santé tels que l'obésité, l'état inflammatoire ou les maladies cardiovasculaires (87) entrent également en compte.

Un état de stress psychologique au travail survient lorsqu'il y a déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes que lui imposent ses conditions de travail et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face. Si le stress n'est pas une maladie, une exposition prolongée au stress peut être délétère pour la santé, on parle alors de stress chronique (47 web)

De nombreuses études ont démontré qu'il existe un lien entre le stress chronique au travail et la dégradation de l'état de santé, par une augmentation du risque d'apparition de maladies cardiovasculaires et un affaiblissement du système immunitaire (88) Si le mécanisme reliant le stress à la santé et au vieillissement n'a pas encore été parfaitement élucidé, on sait qu'il provoque des dérèglements dans le fonctionnement cellulaire. Or l'environnement cellulaire joue un rôle important lors de la régulation de la longueur des télomères et de l'activité de la télomérase. Des chercheurs ont mené une étude chez des femmes en bonne santé subissant différents niveaux de stress chronique, afin de déterminer si cela avait un impact sur la longueur des télomères et une influence sur l'âge physiologique (89)

Il a été observé que les individus subissant un stress plus important présentaient des télomères plus courts. En moyenne, on retrouve une différence de 550 pb dans la séquence télomérique, indépendamment de l'âge, entre les individus subissant un stress élevé et ceux subissant peu de stress au travail (90) Cette différence est associée à une augmentation d'environ 10 ans de l'âge biologique (91)

Concernant l'activité de la télomérase chez le groupe subissant un stress élevé, elle est plus faible de 48 % en comparaison aux individus subissant un stress plus faible. Lorsque cette baisse de l'activité télomérase devient chronique, elle contribue également au raccourcissement accéléré des télomères (92) Il a donc été démontré que le raccourcissement des télomères est influencé par des facteurs extracellulaires, tels que le stress psychologique au travail. Ce dernier serait fortement relié à l'augmentation du stress oxydatif, à une baisse de l'activité télomérase et à un raccourcissement accéléré des télomères. Tous ces facteurs auraient pour conséquence l'entrée prématurée des cellules en sénescence (93), avec un impact direct sur la durée de vie des cellules et sur l'âge physiologique des études comparatives sur la longueur des télomères ont été menées chez des femmes adultes entre 18 et 76 ans. Il a tout d'abord été observé que la longueur des télomères diminue de façon régulière avec l'âge : environ 27 pb par an (94)

Cependant, chez les femmes en surpoids, les télomères étaient plus courts de 240pb en comparaison aux femmes ayant une corpulence « normale ». Cette différence de longueur de télomère correspondrait à une augmentation de 8,8 ans de l'âge physiologique (95)

Concernant la cigarette, une relation de dépendance avec la dose consommée a été observée. Pour le groupe de fumeurs, chaque année il y a une perte supplémentaire de 5pb d'ADN télomérique, soit 18 % de perte en plus, que chez un individu non-fumeur. Cela a été associé à 4,6 ans d'âge biologique supplémentaire pour les fumeurs et de 7,4 ans de plus pour ceux ayant fumé 1 paquet par jour pendant 40 ans ou plus (96) Cette étude est représentative de la grande diversité de vitesse de raccourcissement des télomères entre les individus. Ces deux facteurs de risques pour la santé, que sont le tabac et l'obésité, semblent alors avoir une influence directe sur l'espérance de vie.

-Le statut socio-économique (SSE) détermine la position qu'occupe un individu dans la société, en se rapportant à la combinaison de plusieurs facteurs sociaux et économiques. De nombreuses études ont démontré que chez les personnes ayant un niveau SSE faible, il y a un plus grand risque d'apparition de maladies cardiovasculaires, respiratoires, articulaires et psychologiques (97) Les conditions socio-économiques défavorables pourraient alors induire une réduction de l'espérance de vie. Des chercheurs ont utilisé la longueur des télomères comme indicateur biologique du vieillissement, afin de vérifier le lien avec le SSE. L'étude a été menée sur les globules blancs de 1552 femmes jumelles, dont la longueur des télomères a été mesurée. En parallèle, un questionnaire au sujet du mode de vie des participantes a été distribué concernant : la profession, le niveau d'études, les revenus, la cigarette, l'activité sportive, la taille et le poids. L'hypothèse selon laquelle cette différence pourrait avoir pour origine la pauvreté ou le manque n'a pas été avérée. En effet, il n'existe pas de lien prouvé entre le niveau de revenus et la longueur des télomères (98) Cependant, une autre hypothèse pourrait expliquer ces disparités : celle du manque d'accès à l'information concernant les risques relatifs à la santé, en dépit du fait qu'il n'y ait pas de corrélation significative entre le niveau d'éducation et la longueur des télomères (99), lorsque tous les autres paramètres sont égaux. L'origine de ces différences de longueur de télomères entre les différents niveaux de SSE reste alors encore à déterminer.

Toutefois, cette étude a permis de mettre en avant le fait que les conditions socio-économiques défavorables accentuent l'influence qu'ont les facteurs extérieurs tels que le tabac, l'obésité et le manque d'exercice sur le raccourcissement des télomères.

Des modifications sur la télomérase entraînent un raccourcissement accéléré des télomères. Cela a pour conséquence l'apparition de maladies telles que la dyskératose congénitale, pathologie qui touche les tissus nécessitant un renouvellement cellulaire rapide et constant, ou encore l'anémie aplasique, qui entraîne une diminution des globules du sang (100). Ces maladies sont associées à un mauvais renouvellement des cellules et des tissus et reprennent des symptômes généralement retrouvés lors du vieillissement. La longueur des télomères et la télomérase semblent fortement impliquées dans les processus de vieillissement. C'est pourquoi il serait intéressant d'inclure les télomères dans le développement d'une métrologie du vieillissement.

Ainsi, il existe de nombreux facteurs pouvant avoir une influence sur la longueur des télomères (101) On pourrait penser qu'il serait possible d'augmenter l'espérance de vie en agissant directement sur ces différents facteurs, même si les mécanismes expliquant le lien avec le vieillissement physiologique ne sont pas encore totalement élucidés.

- D'autres facteurs proviennent de notre génome directement, de telle sorte que ce dernier semble être programmé pour entraîner le vieillissement de l'organisme. Par exemple, l'ADN télomérique a une forte proportion de guanine dans sa séquence. Or, la guanine a un risque élevé d'oxydation en "8 — oxo-guanine", un composé causant de nombreux dysfonctionnements dans le génome et difficilement réparable (102) La composition même du télomère pourrait alors rendre sa conservation dans le temps difficile. Tous ces facteurs peuvent accélérer le raccourcissement des télomères et accélérer le vieillissement.

En outre différents travaux ont montré l'implication d'un certain nombre des gènes impliqués dans le processus de vieillissement, parmi ces gènes :

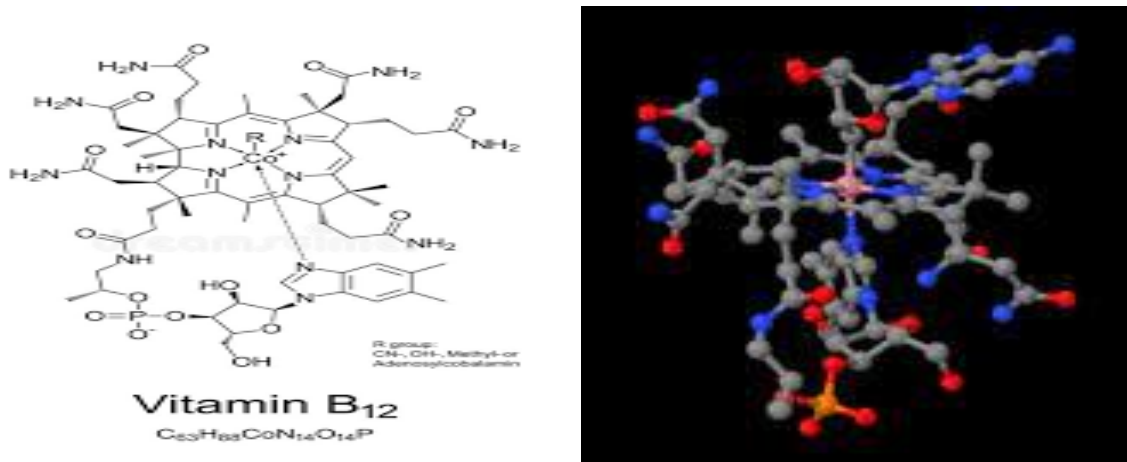
- ✓ Gène HKR impliqué dans la mort cellulaire
- ✓ Gène WIF1 impliqué dans développement de l'embryon
- ✓ Gène DPP impliqué dans diabète
- ✓ Gène ASTN2 impliqué dans la migration neuronale
- ✓ Une mutation sur le gène ISP1 ou clock 1 produisaient beaucoup moins radicaux libres donc espérance de vie élevée
- ✓ un gène appelé MLIP ou muscle enriched A-type lamin interacting protein », La découverte de MLIP, qui jouerait un rôle dans le développement du cœur et le processus de vieillissement

*une étude a démontré l'existence d'un variant d'un gène découvert chez des centenaires ralentirait le processus de vieillissement et améliore la réparation d'ADN : le SIRT 6 plus fréquent chez les centenaires Ce variant permettrait d'améliorer la réparation de l'ADN et d'éviter l'accumulation de mutation génétique, ce variant présentait plusieurs effets susceptibles de ralentir le vieillissement Ce gène supprime l'activité de transposons (48 web)

CHAPITRE 4 :
VIEILLISSEMENT ET
VITAMINE B12

1. VITAMINE B12

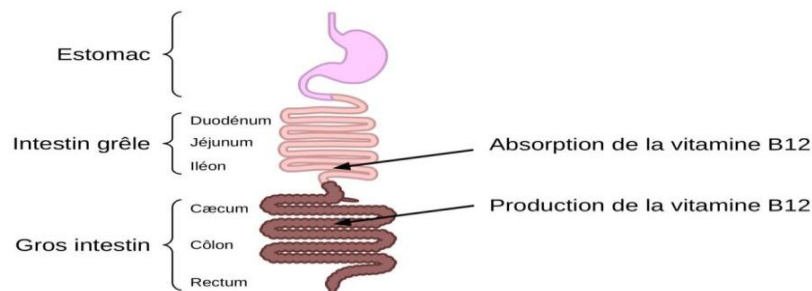
La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une vitamine du groupe B, elle est facilement soluble dans l'eau. C'est une vitamine très importante pour le fonctionnement du cerveau, du système nerveux et dans la synthèse de l'ADN. Cette vitamine doit être apportée par l'alimentation, les personnes les plus à risque de cette carence vitaminique sont les végétariens ainsi que les personnes âgées. (49 web)



Figure№ 13 : formule chimique de la vitamine B12 (50web)

2. METABOLISME DE COBALAMINE OU VITAMINE B12

La vitamine B12 est produite uniquement par des micro-organismes (bactéries et archées). La vitamine B12 se trouve aussi dans le système digestif d'animaux. (103). Chez l'humain, la production de vitamine B12 par les bactéries de l'intestin (micro biome intestinal) n'est pas suffisante pour subvenir aux besoins journaliers. L'absorption de cette vitamine a lieu au niveau de l'intestin grêle (iléon) tandis que la production bactérienne est réalisée plus loin au niveau du gros intestin (colon). La production ayant lieu en aval de la zone d'absorption, elle est inutilisable. (104)



Figure№ 14: niveau de production et d'absorption de la vitamine B12 (51 web)

3. ABSORPTION DANS L'INTESTIN

La vitamine B12 est apportée par les aliments et est synthétisée par certains micro organismes. La vitamine B12 alimentaire est libérée de sa liaison aux aliments sous l'influence de la cuisson, de l'acide gastrique, de la pepsine. Dans l'estomac et les intestins, sous forme libre, la vitamine B12 se lie au facteur intrinsèque IF synthétisé par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Le facteur intrinsèque possède deux sites de liaison, l'un qui se lie à la vitamine B12 et l'autre à un récepteur de la muqueuse intestinale, permettant une absorption spécifique de la vitamine B12. L'anémie pernicieuse est causée par une carence anormale en vitamine B12 ou en facteur intrinsèque. Le mécanisme d'absorption de la vitamine B12 par les cellules intestinales est stable. Une dose de 2 à 3 microgrammes par jour suffit à le saturer. À des doses beaucoup plus élevées, un faible pourcentage de vitamine B12, environ 1 %, est passivement absorbé. Les besoins alimentaires en vitamine B12 sont d'environ 2 microgrammes par jour. (52 web)

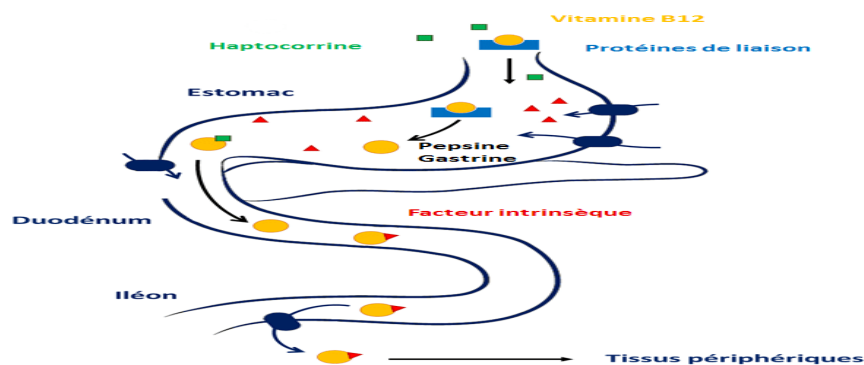


Figure.Nº 15 : transport et absorption de la vitamine B12 (53 web)

3.1. ABSORPTION INCOMPLETE :

La cause la plus fréquente de carence en vitamine B12 est une absorption inadéquate. Les facteurs suivants peuvent entraîner une absorption inadéquate :

- Prolifération bactérienne dans une partie de l'intestin grêle.
- Absorption altérée (troubles de malabsorption, tels que la maladie cœliaque ou certains troubles pancréatiques)
- SIDA
- La maladie intestinale inflammatoire affecte la dernière partie de L'intestin grêle.
- infestation de ténia du poisson

- Chirurgie pour maigrir
- Chirurgie pour enlever la partie de l'intestin grêle où la vitamine B12 est absorbée
- Médicaments tels que les antiacides et la metformine (utilisés pour traiter le diabète)
- Exposition répétée au protoxyde d'azote (gaz hilarant)
- Absence de facteur intrinsèque
- Diminution de l'acidité gastrique (fréquente chez les personnes âgées)

Chez les personnes âgées, l'absorption peut être insuffisante en raison de la diminution de l'acide gastrique. La diminution de l'acide gastrique réduit la capacité du corps à extraire la vitamine B12 des protéines de viande. Cependant, la vitamine B12 contenue dans les suppléments vitaminiques est bien absorbée par les personnes ayant un faible taux d'acide gastrique. (54 web)

4. DISTRIBUTION TISSULAIRE DANS LE PLASMA

Les concentrations plasmatiques normales de vitamine B12 sont comprises entre 0,2 et 1 microgramme par litre, ce qui correspond à moins de 0,05 microgramme par litre de cobalt. La concentration de cobalt total, sous forme de vitamine B12 et d'autres formes, sera d'environ 0,1 microgramme par litre. Dans le plasma, la vitamine B12 se lie aux protéines de transport appelées transcobalamine TC, qui sont des glycoprotéines sécrétées par les entérocytes et le foie. Les gènes de la transcobalamine et du facteur intrinsèque ont plusieurs choses en commun.

Les concentrations de vitamine B12 diminuent dans le plasma des femmes enceintes au cours du troisième trimestre. La proportion de vitamine B12 présente dans le plasma sous forme de cyanocobalamine est beaucoup plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Des concentrations plasmatiques élevées de vitamine B12 sont observées dans un certain nombre de maladies, en particulier la leucémie myéloïde chronique. (52 web)

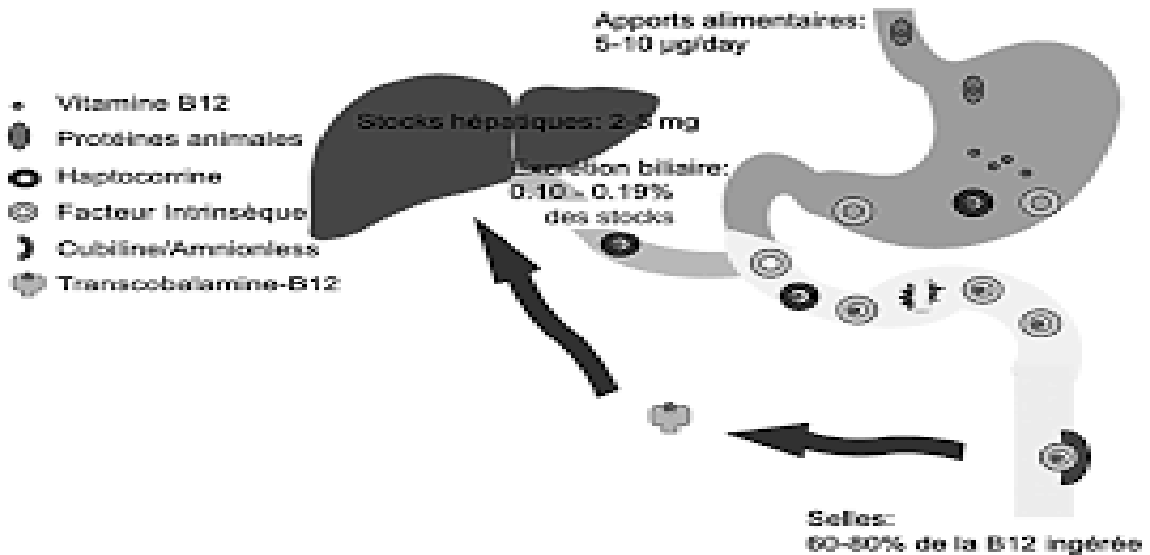


Figure N° 16: distribution tissulaire de la vitamine B12 dans le plasma (55 web)

5. DISTRIBUTION DANS LES TISSUS

Les tissus présentent des récepteurs de haute affinité pour les complexes transcobalamine-cobalamine. Le complexe de liaison cellulaire pénètre ensuite dans le cytoplasme, où il se lie à d'autres protéines, y compris des enzymes. Le foie contient plus de 60% de la quantité totale de vitamine B12 dans le corps. On estime qu'il en contient entre 3 et 10 mg, constituant une réserve importante qui, en cas de carence d'apport, ne s'épuise que très lentement. Les cellules nerveuses, en particulier le cerveau, contiennent également de la vitamine B12. (52 web)

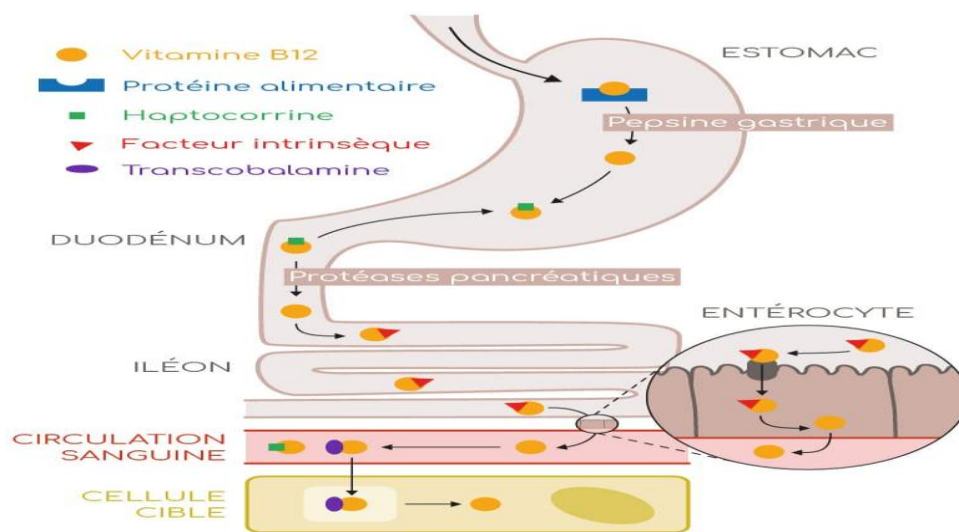


Figure N° 17: assimilation ; transport et métabolisme de la vitamine B12 (56 web)

6. ÉLIMINATION

La vitamine B12 est éliminée par la bile, l'urine, diverses sécrétions et les cellules squameuses. Il existe un cycle entérohépatique de la vitamine B12. (52 web)

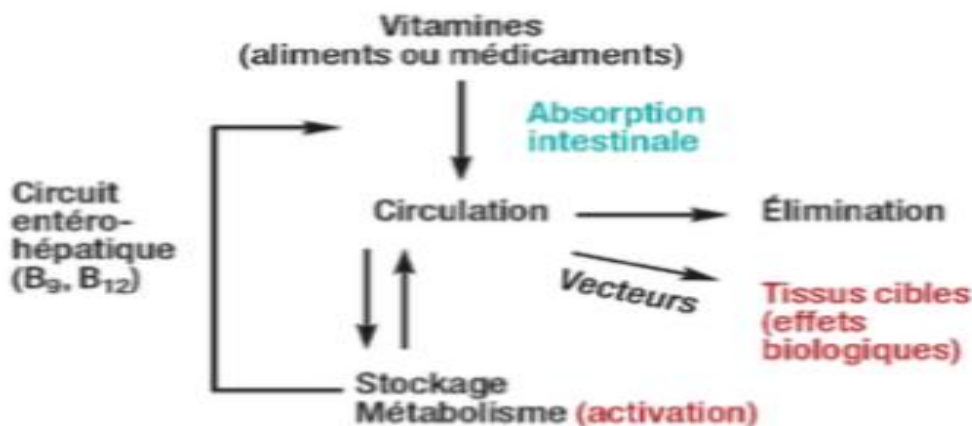


Figure № 18: circuit entérohépatique de vitamines B9 et B12 (57 web)

7. LE RÔLE DE VITAMINE B12

La vitamine B12 joue un rôle dans la division cellulaire. Elle contribue à un métabolisme énergétique normal. Elle est impliquée dans la formation normale des globules rouges, ainsi que dans le fonctionnement du système immunitaire. Elle intervient aussi dans le fonctionnement du système nerveux et des fonctions psychiques. (58 web)

Lorsqu'elle est combinée à la vitamine B9, elle réduit les taux sanguins d'homocystéine (un excès est lié aux maladies cardiovasculaires). Chez les femmes, pendant la grossesse, la vitamine B12 est importante pour la croissance du volume sanguin, ainsi que pour le développement du système nerveux du fœtus¹ (58 web).

Elle a aussi plusieurs autres rôles tel que :

- un rôle d'anti-anémie, elle aide aussi à assimiler l'acide folique (vitamine B9) (58 web)
- Maintien du système nerveux Surtout au niveau de la gaine de myéline, la vitamine B12 joue un rôle en participant à la protection des cellules nerveuses. (58 web)
- Rôle anti allergique en combinaison avec des antihistaminiques, la vitamine B12 peut jouer un rôle utile dans le soulagement des symptômes d'allergie. De plus, elle a également un effet détoxifiant et aide le corps à se purger des toxines accumulées dans le foie. (58 web)

8. VIEILLISSEMENT ET VITAMINE B12

La vitamine B12 a tendance à être moins bien absorbée avec l'âge. Pour cette raison, de nombreuses personnes âgées souffrent d'une carence en vitamine B12, ce qui affecte leur santé. La carence en vitamine B12 se manifeste de plusieurs façons. Les personnes âgées touchées par cette carence peuvent souffrir d'anémie, une diminution de la production de globules rouges, ce qui entraîne une faiblesse et une grande fatigue. D'autres symptômes physiques tels que des crampes et même de la constipation peuvent survenir. La vitamine B12 est essentielle au bon fonctionnement du cerveau, donc une carence peut entraîner des pertes de mémoire, des troubles de l'humeur, de l'irritabilité, etc. (59 web).

La carence en vitamine B12 est très difficile à reconnaître, du moins au début. L'anémie, qui provoque une fatigue extrême dans la plupart des cas, est un symptôme de ce dysfonctionnement. Des tests sanguins confirment une carence en vitamine B12 lorsqu'il y a certains résultats, tels qu'un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Diminution de l'hématocrite (rapport du volume de globules rouges au volume sanguin) ou diminution de l'hémoglobine. (59 web).

Les facteurs de risque les plus courants de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées sont : affaiblissement de la paroi de l'estomac ou faible acidité gastrique due à certains médicaments les médicaments qui affectent l'absorption de la vitamine B12, en particulier la metformine (utilisée pour traiter le diabète), l'alcoolisme qui irrite l'estomac, chirurgie impliquant l'ablation partielle ou complète de l'estomac ou de l'intestin grêle, aussi autres conditions conduisant à une malabsorption de la vitamine B12, en particulier la maladie de Crohn ou l'anémie pernicieuse (maladie de Biermer) (59 web). Les personnes âgées présentant une carence en vitamine B12 doivent prendre des suppléments de vitamine B12 car il est difficile d'absorber la vitamine de la viande. Ils peuvent absorber les suppléments vitamini ques plus facilement que la via

CHAPITRE 5 :
VIEILLISSEMENT
ET TESTOSTERONE

1- LA TESTOSTERONE

La testostérone est une des importantes hormones androgènes en d'autres termes une hormone "mâle". Souvent envisagée comme l'hormone de la sexualité ; sexuelle ou stéroïdienne par excellence .Elle est produite naturellement et sécrète chez l'homme et chez la femme à des différentes quantités, inférieur degré chez la femme par rapport a l'homme ; ces quantités que mettre en évidence différents dysfonctionnements. Elle est synthétisée à partir du cholestérol. Sécrétée par les glandes sexuelles des mammifères mâles les testicules. Les cellules fabriquant de la testostérone sont les cellules de Leydig. (60web)(61 web) (62web)

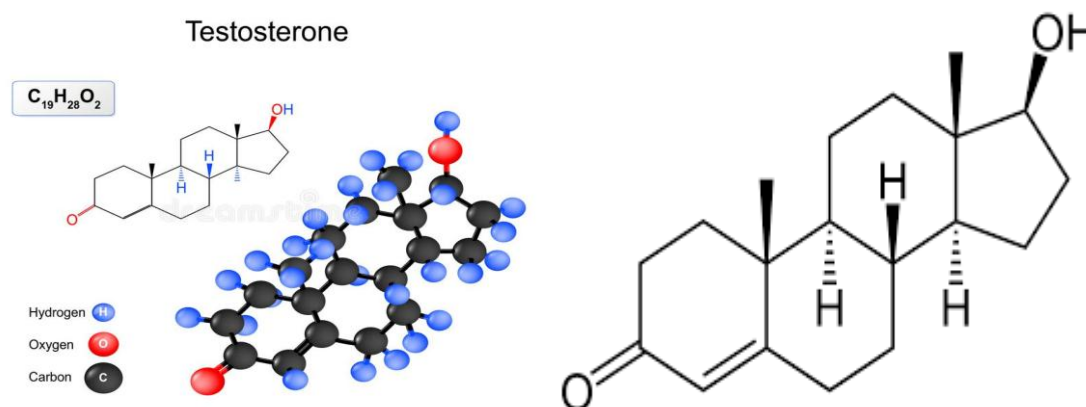


Figure N° 19: formule chimique de testostérone (63 web)

La testostérone a un rôle important à différents moments de la vie.

Chez femme

Joue un rôle dans le désir sexuel, la fabrication et la croissance des muscles, la production des cellules sanguines et la protection contre l'ostéoporose. C'est également un précurseur de l'œstrogène.

Chez homme

Pendant l'embryogenèse, elle permet la différenciation sexuelle ; à la puberté, la testostérone est de nouveau produite en plus grande quantité Elle intervient dans le développement des caractéristiques physiques masculines comme la maturation des organes génitaux, la pilosité et la mue de la voix. Elle joue un rôle dans la spermatogénèse (maturation des Spermatozoïdes), induire la différenciation et le développement des organes

reproducteurs masculins et de la fonction reproductrice voix, pilosité, taille de l'appareil génital). La testostérone intervient dans : la fonction sexuelle (libido) ; le maintien d'un bon état de santé général ; la spermatogenèse ; l'accroissement de la masse musculaire ; l'humeur ; la peau ; les cheveux ; la protection contre l'ostéoporose ; la production des cellules sanguines ; la prise de décision, l'agressivité, etc. (60web) (61 web) (62web)

2. METABOLISME DE LA TESTOSTERONE

La testostérone est métabolisée selon deux voies. Elle est synthétisée à partir du cholestérol. La biosynthèse anabolisme de testostérone dépend des hormones hypophysaires, notamment de la LH qui favorise la transformation du cholestérol en prégnénone. La sécrétion masculine de testostérone démarre pendant la vie in utero puis s'arrête presque complètement après la naissance puis reprend lors de la puberté. Le pic de production est obtenu entre 20 et 30 ans. La testostérone peut être formée dans les trois compartiments suivants follicule, corps jaune et stroma et selon les deux voies biosynthétiques. La synthèse est effectuée dans les cellules de Leydig selon les 2 voies dans le testicule, la voie 5-ène soit prépondérante dans l'ovaire. La testostérone peut être également formée à partir de ses précurseurs dans le foie et les tissus périphériques, précis le tissu adipeux et les muscles. (64 web) (65 web) (66 web)

2.1. La voie 4-ène :

La voie 17 β -hydroxy produit l'androsténone par l'intermédiaire de la DHT (64 web)

2.2. La voie 5-ène :

La voie 17-oxo produit 17-oxostéroïdes ou 17-cétostéroïdes: androsténone et étiocolanone [8 web]. Sous l'effet de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase on peut passer de l'une à l'autre voie à tous les niveaux. (64 web)

Ces métabolites sont conjugués puis éliminés dans les urines sous forme de glucuronides ou de sulfates. Une très faible fraction environ 1 % de la testostérone produite totale peut être formée in situ dans le foie à partir des précurseurs est conjuguée à l'acide glucuronique qui est éliminé dans les urines. (64 web)

Chez la femme

Chez la femme, la testostérone est synthétisée en faible quantité par les ovaires et les glandes surrénales. Elle sert de précurseur aux œstrogènes. Après la ménopause une faible sécrétion de testostérone est constatée chez la femme. (66 web)

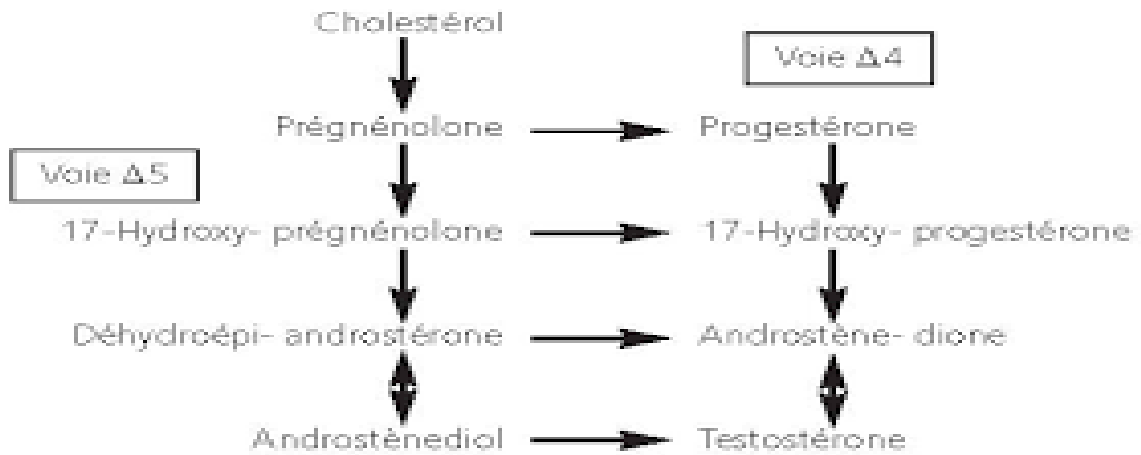


Figure N° 20: les voies de la formation de testostérone (64 web)

3 .LA SECRETION DE LA TESTOSTERONE :

La synthèse de la testostérone est contrôlée par une neurohormone c'est la GNRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires). La production de testostérone commence au niveau de l'hypothalamus, qui sécrète deux hormones qui stimulent la production de testostérone sont l'hormone lutéinisante (LH) ; et l'hormone folliculostimulante (FSH). (61 web)

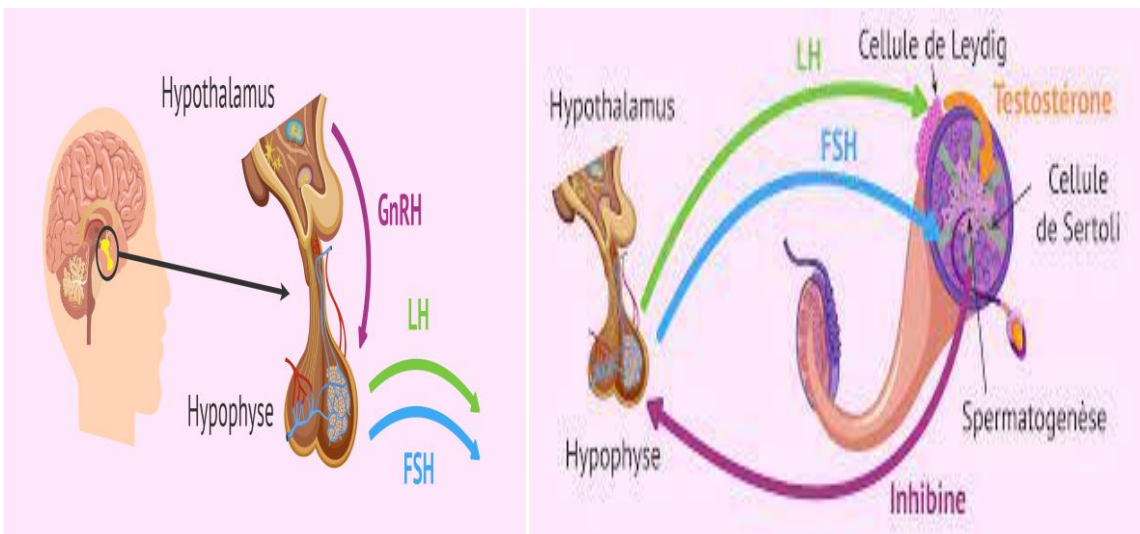


Figure N° 21: hormonaux contrôleurs de testostérone (67 web) (68 web)

Chez l'homme

La testostérone est principalement sécrétée par les organes sexuels des mammifères mâles les testicules majoritairement, (95 %) de testostérone est fabriquée par les cellules de Leydig à partir de cholestérol et une partie par les glandes sexuelles : les glandes surrénales qui sont situées au-dessus des deux reins. (60 web) (61 web) (62 web) (69 web)

Chez la femme

La testostérone est synthétisée mais en quantités moins importantes ; en partie par les glandes surrénales et en petite quantité par les ovaires et surtout de la transformation de certaines substances comme les précurseurs androstènedione et déhydroépiandrostéone au niveau du foie, du tissu adipeux et de la peau. (62 web) (69 web). La production de la testostérone est démarrée pendant le développement embryonnaire. La testostérone permet la différenciation des canaux de Wolff en épididyme, canal déférent et vésicule séminale et elle stimule le développement des organes génitaux masculins (pénis et bourses). (69 web). Pendant la puberté, une augmentation de la production de testostérone pour stimuler la gamétogenèse et l'apparition de caractères sexuels secondaires ; un problème de sécrétion de production d'une substance spécifique par un tissu ou une glande qui circule dans le sang, dans un autre organe ou à l'extérieur du corps ; l'organisme sécrète par exemple salive, hormones, peut être causé des anomalies de la différenciation sexuelle (69web)

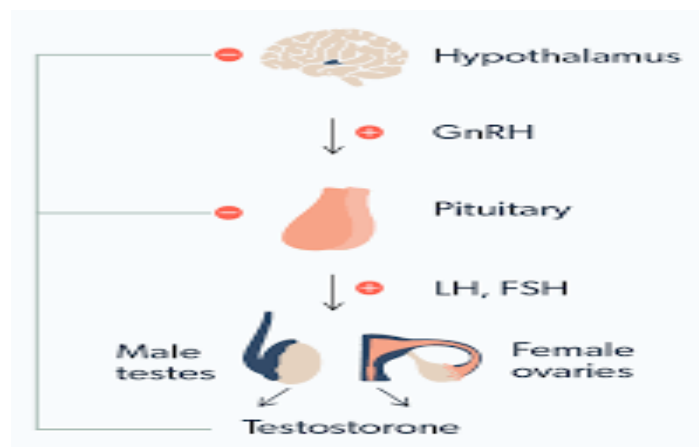


Figure N° 22: testostérone chez l'homme et chez la femme (70 web)

4. Transport Sanguin de la testostérone:

La testostérone peut se trouver dans le sang sous deux formes totale et biodisponible, La première 70 à 60% est liée à la protéine SHBG ou TeBG et la SBP et 30 à 40% liée à l'albumine a peu d'effet sur l'organisme ; la seconde est libre et utilisable par l'organisme.

Ces différentes formes conditionnent différemment l'action de la testostérone. (60 web) (61 web) (62 web)

Par diffusion la testostérone traverse la membrane cellulaire. Dans le cytoplasme, elle se lie à un récepteur : réduite en dihydrotestostérone (DHT) sous l'effet de la 5α -réductase : la DHT se lie au récepteur. Le complexe formé migre vers le noyau et se lie au site d'action nucléaire. La testostérone et DHT partagent le même récepteur cytosolique et la disponibilité du tissu en 5α -réductase détermine la liaison préférentielle de la DHT.

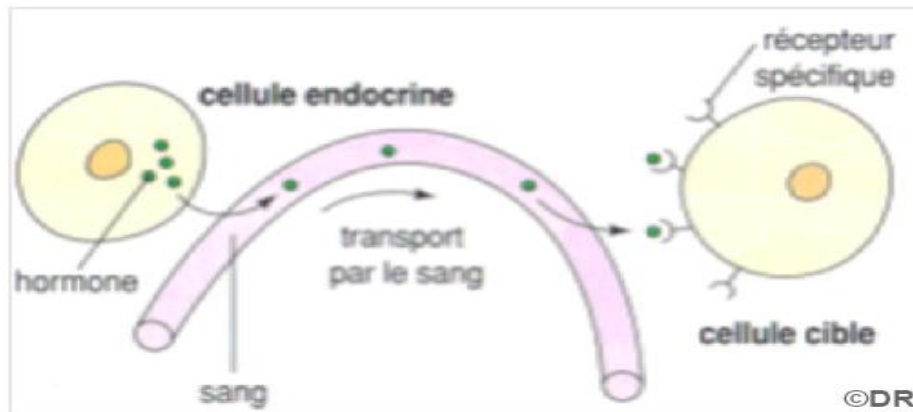


Figure N° 23: la transmission de testostérone dans le sang (71 web)

5. VIEILLISSEMENT ET SYSTEME ENDOCRINIEN

Au cours de vieillissement des changements se produisent qui affectent le système endocrinien, modifiant parfois la production, la sécrétion et le catabolisme des hormones. La structure de l'hypophyse antérieure change à mesure : La vascularisation diminue, la teneur en tissu conjonctif augmente Cette restructuration affecte la production d'hormones la quantité d'hormone de croissance humaine produite diminue avec l'âge. Les glandes surrénales subissent des modifications à mesure que le corps vieillit mesure que le tissu fibreux augmente, la production de cortisol et d'aldostérone diminue la production et la sécrétion d'épinéphrine et de norépinéphrine restent normales.

La glande thyroïde produit moins d'hormones thyroïdiennes, entraîne une diminution progressive du taux métabolique basal. La baisse du taux métabolique réduit la production de chaleur corporelle et augmente les niveaux de graisse corporelle. Dû à une réduction du taux de calcium alimentaire, entraînant une augmentation compensatoire de l'hormone parathyroïdienne. L'âge influe sur le métabolisme du glucose, car la glycémie augmente plus rapidement et met plus de temps à revenir à la normale chez les personnes âgées. En raison d'une diminution progressive de la sensibilité cellulaire à l'insuline. Le vieillissement affecte

une glande endocrine est la ménopause et le déclin de la fonction ovarienne. Avec l'âge, la taille et le poids des ovaires diminuent et deviennent progressivement moins sensibles aux gonadotrophines. Entraîne progressivement une diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone, ce qui entraîne la ménopause et l'incapacité de se reproduire. (72 web)

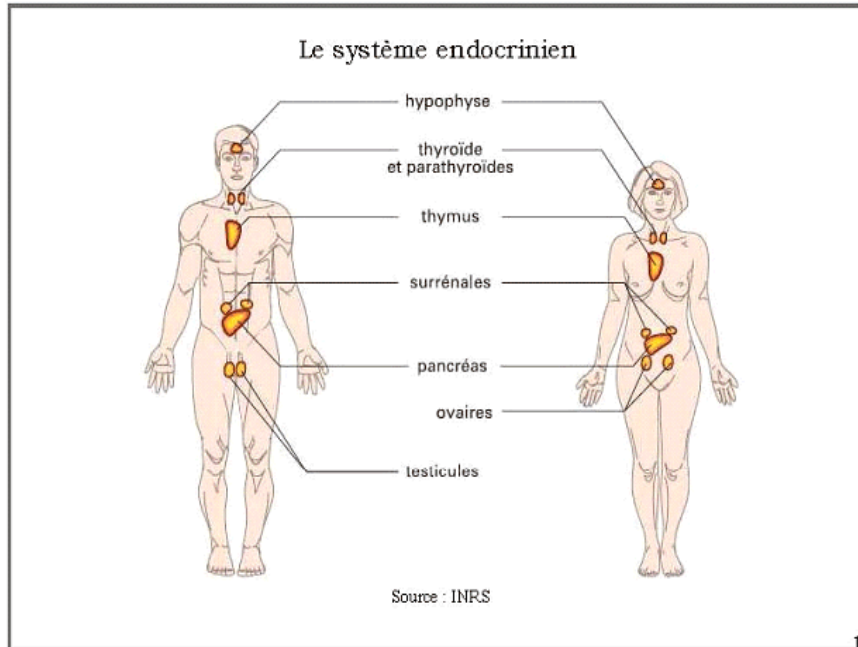


Figure N° 24: les glandes de système endocrinien (73 web)

HORMONES

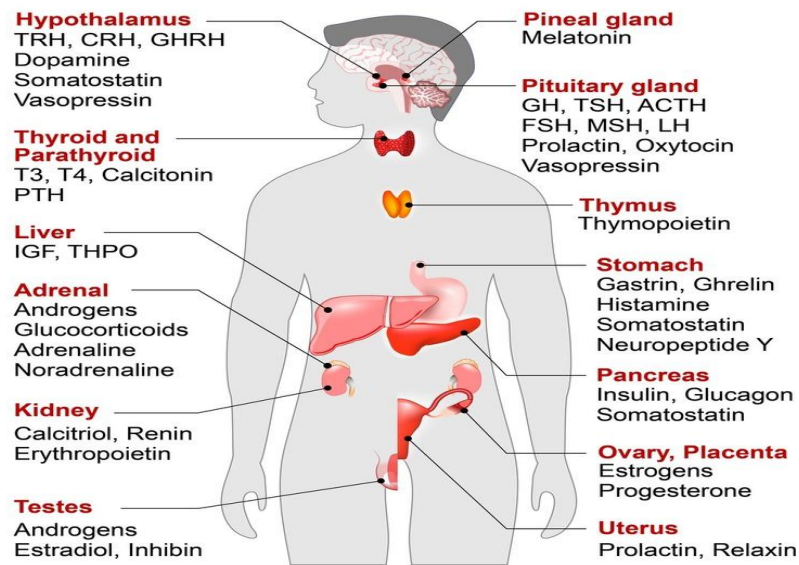


Figure № 25: les hormones endocriniennes (74 web)

6. VIEILLISSEMENT ET TESTOSTERONE

Le processus de vieillissement est marqué chez l'homme par une baisse de la production de testostérone de 0,8 à 1,3% chaque année, responsable d'une diminution globale de la testostérone biodisponible atteignant 30 à 50% vers 50-70 ans (105) Or, les androgènes ont des effets très importants en dehors de l'appareil reproducteur. Ils ont notamment un rôle anabolique essentiel dans le maintien du capital musculaire et osseux et une action très importante sur les paramètres psychologiques, y compris en dehors de la sphère sexuelle. Enfin, le déclin des androgènes avec l'âge est intriqué avec celui de la GH et des androgènes surrénaliens faibles. La compréhension des mécanismes intégrés responsables de ces modifications et des conséquences physiologiques qui en découlent est indispensable à la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge.

Le terme andropause, si l'on se réfère à la racine grecque, ou de viropause, si l'on préfère l'origine latine, est (mal) formé sur celui de ménopause dont la signification est toute autre : fin des capacités reproductives par arrêt quasiment total de la production de stéroïdes sexuels par les gonades. Le processus en cours lors du vieillissement masculin est fondamentalement différent : il s'agit d'une chute très progressive de la sécrétion de testostérone par les testicules, étalée sur plusieurs dizaines d'années, alors que les capacités reproductives sont conservées jusqu'à un âge avancé (106) (107) Ce déclin progressif,

inélucltable mais très variable d'un individu à un autre (108), débute vers l'âge de 30 ans. Son effet est majoré par les comorbidités et les traitements médicamenteux [(109) (110)], et peut aboutir chez certains individus à une valeur critique laissant apparaître diverses pathologies cliniques. C'est l'association de ce déficit biologique et d'un syndrome clinique compatible avec un déficit en testostérone qui définit le déficit androgénique lié à l'âge ou DALA et le différencie clairement d'un processus simplement physiologique (111). Les termes de déficit androgénique de l'homme vieillissant (ADAM ou Androgen Deficiency of the Aging Male), de déficit androgénique partiel de l'homme vieillissant (PADAM ou Partial Androgen Decline in the Aging Male) ont la même signification que le DALA. L'appellation d'hypogonadisme de survenue tardive (LOH ou Late Onset Hypogonadism) fait à notre avis mieux ressortir le caractère pathologique de cet état. Le terme d'andropause bien qu'inapproprié, reste cependant couramment utilisé par de nombreux experts (112). La diminution de la production de testostérone lors du vieillissement a été démontrée sur des prélèvements effectués dans les veines spermatiques (113), des méta-analyses (114), des études transversales (115) et des études longitudinales sur des populations en bonne santé [(116) (117)].

Démontrée sur le plan statistique, la chute de testostérone liée à l'âge est souvent modérée. Par ailleurs, il n'y a pas de critère biochimique rigoureux et unanimement accepté de déficit en testostérone (118). Différentes études ont montré les aléas du dosage de testostérone auquel s'ajoutent, au sein d'un groupe d'individus en bonne santé, la grande variabilité interindividuelle des taux, les valeurs critiques différentes d'un tissu à un autre ou suivant les fonctions (en notant que ces valeurs critiques sont également susceptibles de varier suivant l'âge...etc.), enfin les différences de puissance du signal androgène conditionnées par des facteurs génétiques. Chez les hommes jeunes, la substitution hormonale après suppression de la testostérone endogène par administration d'un agoniste de la LHRH ne stabilise la masse grasse que si un taux minimal de testostérone totale de 3 ng/ml (ou 12 nmol/l) est maintenu, alors qu'à 2,5 ng/ml elle augmente et qu'à 5,7 ng/ml elle diminue (119). Enfin, l'effet de la substitution sur la densité minérale osseuse n'est notable que chez les sujets présentant une testostérone totale inférieure à 3 ng/ml (120). Cette valeur de 3 ng/ml semble donc un seuil au dessous duquel le déficit androgénique peut être affirmé chez l'homme jeune. Comme rien n'indique qu'il faille définir pour l'homme âgé des critères différents, le consensus établi est que le déficit androgénique est défini par un taux sérique inférieur aux valeurs les plus basses rencontrées chez le sujet jeune. Avec ce critère, que l'on considère la testostérone totale ou libre, la fraction d'hommes hypogonadiques augmente

progressivement après 50 ans, mais l'augmentation de fréquence est comparativement plus importante avec la fraction libre qu'avec la testostérone totale.

7. SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA BAISSSE DE LA TESTOSTÉRONE CHEZ LE SUJET AGÉ

La signification du déclin des androgènes est encore controversée, en partie du fait de la variabilité du syndrome clinique (121) et de manifestations parfois difficiles à distinguer de celles du vieillissement [(122), (123)]. Est-ce un simple effet adaptatif à considérer comme une évolution normale ou au contraire une entité pathologique qu'il peut devenir nécessaire de traiter? En d'autres termes :

- est ce qu'il y a, chez les patients âgés présentant un taux de testostérone abaissé, les signes et symptômes de l'hypogonadisme observés dans les autres groupes d'âge ?
- la supplémentation androgène de l'homme âgé présentant un déficit en testostérone améliore-t-elle, et dans quelle mesure, les signes et symptômes imputés au déficit androgène ?

Différents travaux postulent que, l'abaissement de la testostérone observée au cours du vieillissement est statistiquement associée à des modifications de la composition corporelle avec une augmentation de la masse grasse, notamment abdominale, et une diminution de la masse maigre responsable d'une diminution de la force musculaire et des capacités fonctionnelles et de la densité minérale osseuse ; et il est observé simultanément une diminution des fonctions sexuelles et cognitives, une tendance à la dépression. Des modifications similaires sont observées chez des hommes jeunes hypogonadiques et sont améliorées par l'androgénothérapie [(124) (125)].

Les chercheurs ont émis l'hypothèse que la baisse de la testostérone liée à l'âge contribue, au moins en partie, à ces modifications, en particulier chez les hommes présentant une testostéronémie inférieure aux valeurs normales de l'homme jeune (126). Cependant, certaines caractéristiques du vieillissement évocatrices de déficit androgénique, comme la perte de masse musculaire et osseuse, ne s'accompagnent pas obligatoirement d'un abaissement correspondant des taux plasmatiques d'androgènes. Pour ces raisons les chercheurs ont évoqué l'hypothèse de mécanismes associés, comme la diminution de l'action tissulaire des androgènes, soit par diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs aux androgènes comme cela a été démontré chez le rat âgé (127), soit par altération des mécanismes intervenant après l'activation du récepteur. Démunis d'un instrument de mesure pratique de l'action androgène réelle, les chercheurs se contentent des taux plasmatiques, avec le fait d'intégrer ces valeurs aux données cliniques pour en assurer la cohérence, et pour une meilleure interprétation

Partie Pratique

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) Constantine. Pour le 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 exclus aucun patient, sauf ceux ou celles, qui n'ont pas voulu signer le consentement.

2. PRELEVEMENT

Ce recueil a débuté depuis Mars 2023. Selon les données des recherches scientifiques, le dosage de la testostérone est préconisé sur tube Hépariné 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(128)



FigureN° 26: 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)

1. 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.

3. METHODES 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 jeun 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° 27: 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° 28: appareil du dosage, l'Architect

4. 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

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

$$\text{L'écart type} = \delta = \sqrt{\text{Variance}} = \sqrt{\frac{\sum (X^- - X)^2}{N}} \text{ si } n > 3$$

RESULTATS

Notre étude a été de type transversal qui a débuté en Mars 2023 et qui a duré trois mois. Elle a porté, sur 40 sujets, 34 de ces sujets sont recrutés, au niveau de la maison de retraite (Abdelkader Boukhroufa) 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 présentent, 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(129). Comme cité 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." (130) 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..." (131).

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". (132) 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 (133) Le concept de fragilité en médecine gériatrique est apparu depuis une Trentaine d'années, dans le contexte d'une évolution démographique (vieillessement 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 (134) 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. (135) Le principal axe de recherche des biogérontologues a été toujours centré 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" (135). 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.

1.1.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%.

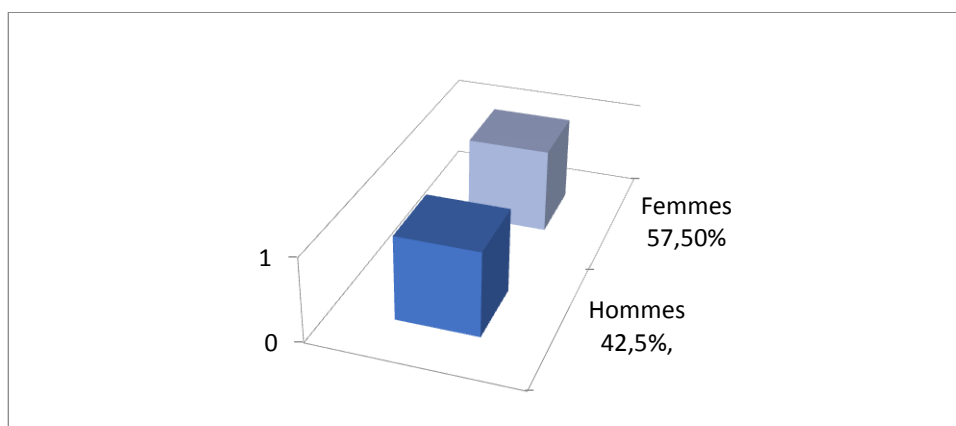


Figure N° 29: répartition des patients selon le sexe

Notre échantillonnage a été réalisé aléatoirement (on a prélevé uniquement les sujets qui ont signé le consentement). La 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(136) 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 meilleurs estimations.

2. MOYENNES D'AGE :

Tableau N° 5: 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 $71,55 \pm 08,42$. La moyenne d'âge de femmes est $74,36 \pm 09,68$, et la moyennes d'âge d'hommes est de $76,62 \pm 09,17$.

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 20e siècle et au début du 21e 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) (137) 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. (138) Selon les travaux scientifiques, plusieurs facteurs influencent l'espérance de vie (138):

- 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

3. REPARTITION EN TRANCHE D'AGE :

Tableau N° 6: 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 %

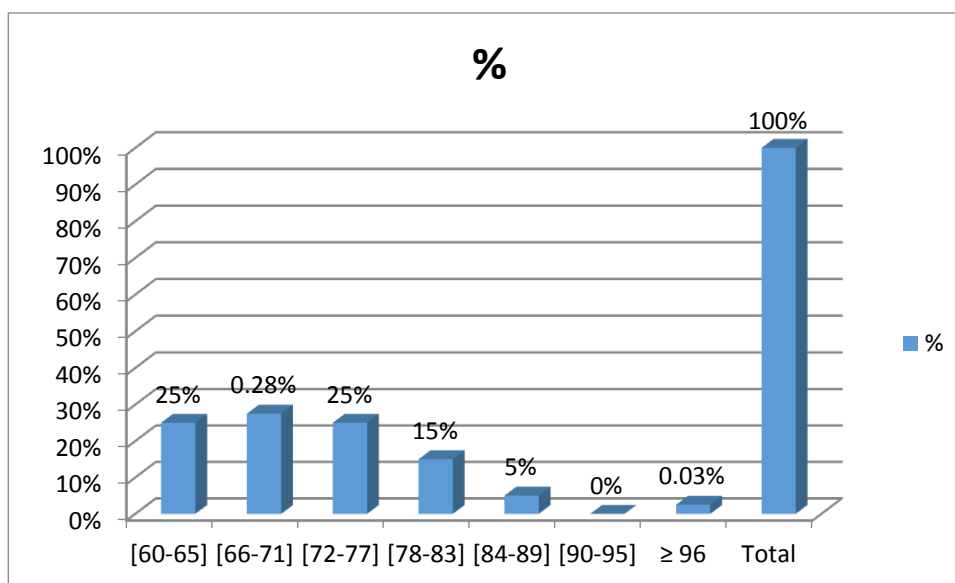


Figure N° 30: repartition en tranche d'âge des patients

Pour ce qui est de la répartition en tranche d'âge le Tableau N° 6 et la figure N° 30 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(137)

4. 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'adénylcobalamine. 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 perniciose) 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(139)

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 (140)

- Dans notre échantillon, la moyenne du taux plasmatiques de la vitamine B12, a été de :

274,93 ± 114,14 chez la population générale ; chez les hommes la moyenne a été de :

293 ± 150,95, et chez les femmes elle a été de : 292,47 ± 93,75. Les Valeurs usuels selon les trousseaux qui nous avons utilisés pour le dosage se situent dans l'intervalle [193-982] µg /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. (140)

5. TESTOSTERONE

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 (141)

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 liée 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. (142)

Différente étude ont confirmé le déficit androgénique lié à l'âge entre autre la diminution de la production de la testostérone lors du vieillissement (143)

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 № 7: 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 apparait, 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.

(144)

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVE

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 médicosychosociale 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 plasmatiques 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

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. M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, September 2005, Pages 44-49
6. P.J. Garry *et al.* Clinical chemistry reference intervals for healthy elderly subjects Am J Clin Nutr (1989)
7. Organisation mondiale de la santé, 2002
8. M. Tubiana Le bien vieillir : la révolution de l'âge (2003)
9. T.E. Johnson Recent results: biomarkers of aging (2006)
10. K.R. Huber *et al.* Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons Clin Chem Lab Med (2006)
11. J. Henny *et al.* need for revisiting the concept of reference values Clin Chem Lab Med (2000)
12. 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)
13. T. Hertoghe The multiple hormone deficiency theory of aging. Is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies? Ann N Y Acad Sci (2004))
14. C.G. Fraser *et al.* Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people Clin Chem (1989).
15. 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
16. 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)

17. TraishAM, KangHP, SaadF. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011; 8:2960–82
18. K.R. Huber *et al.* Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons *Clin Chem Lab Med* (2006).
19. J. Heline et al. Interprétation des examens de laboratoire chez la personne âgée : effet de l'âge ou du vieillissement. .. Volume 638, Issue 3, May 2010, Pages 170-185)
20. 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).
21. Elie. Metchnikov.Etudes sur la nature humaine 19031903
22. Peggy C., (2023) .SANTE.JOURNALESFEMMES.FR
23. Sylvie A et Muriel L. (2021). DEAS, 88 -93
24. 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
25. J. Tréton ; Génétique et vieillissement ; Volume 59, numéro 4, Juillet - Août 2001; 431-5
26. 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
27. 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,
28. 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,
29. Judith Campisi, “Senescent Cells, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors,” *Cell* 120, no. 4 (February 25, 2005): 513–22,
30. Judith Campisi, “Senescent Cells, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors,” *Cell* 120, no. 4 (February 25, 2005): 510–12,
31. Braidy et al., “Age Related Changes in NAD⁺ Metabolism Oxidative Stress and Sirt1 Activity in Wistar Rats

- 32.** 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,
- 33.** Jerry W. Shay., Woodring E. Wright, “Senescence and Immortalization: Role of Telomeres and Telomerase,” *Carcinogenesis* 26, no. 5 (May 1, 2005): 867–74
- 34.** Partial Reversal of Aging Achieved in Mice,” *Harvard Gazette*, accessed September 2, 2016
- 35.** 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
- 36.** 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
- 37.** Steve Horvath. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14:R115
- 38.** 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
- 39.** Eric L. Greer., Yang Shi. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance, *Nature Reviews, Genetics*, Vol. 13 (May 2012), 343-357
- 40.** 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
- 41.** Brenna S. McCauley., Weiwei Dang, Histone methylation and aging: Lessons learned from model systems, *Biochim Biophys Acta*. 2014 December; 1839(12): 1454–1462.
- 42.** Pal and Tyler *Sci. Adv.* 2016; 2: e1600584

43. Eric L. Greer., Yang Shi. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance, *Nature Reviews, Genetics*, Vol. 13 (May 2012), 343-357
44. Manlio Vinciguerra et Pal and Tyler *Sci. Adv.* 2016; 2
45. Oriana Lo Re., Manlio Vinciguerra, Histone MacroH2A1: A Chromatin Point of Intersection between Fasting, Senescence and Cellular Regeneration, *Genes* 2017, 8, 367;
46. Tyler., *Adv.* 2016; 2: e1600568
47. 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
48. Jeannine Basta., Michael Rauchman. The Nucleosome Remodeling and Deacetylase (NuRD) Complex in Development and Disease, *Transl Res.* 2015 January; 165(1): 36–47.
49. 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.
50. 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.
51. Susmita Kaushik., Ana Maria Cuervo, “Proteostasis and Aging,” *Nature Medicine* 21, no. 12 (December 2015): 1406–15
52. 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
53. 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,
54. Protein Modification and Maintenance Systems as Biomarkers of Ageing,” n.d

- 55.** 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
- 56.** 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,
- 57.** Michael T. Ryan., Nicholas J. Hoogenraad, “Mitochondrial-Nuclear Communications,” *Annual Review of Biochemistry* 76 (2007): 701–22,
- 58.** Tamara Tchkonina et al., “Cellular Senescence and the Senescent Secretory Phenotype: Therapeutic Opportunities,” *Journal of Clinical Investigation* 123, no. 3 (March 1, 2013): 966–72,
- 59.** Chunfang Wang et al., “DNA Damage Response and Cellular Senescence in Tissues of Aging Mice,” *Aging Cell* 8, no. 3 (June 2009): 311–23,
- 60.** Blasco, M. A. (2007). Telomere length, stem cells and aging. *Nature chemical biology*, 3(10), 640-649
- 61.** Ayesha Murshid; Telomere length, stem cells and aging. *Nature chemical biology*, 3(10), 640-649
- 62.** Ruhe, R. C Accumulation of DNA Damage in Hematopoietic Stem. March 7, 2011
- 63.** 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
- 64.** Claudia E. Rube et al., “Accumulation of DNA Damage in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells during Human Aging,” *PLoS ONE* 6, no. 3 (March 7, 2011),
- 65.** McDonald, R. B., Ruhe, R. C. (2011). Aging and longevity: why knowing the difference is important to nutrition research. *Nutrients*, 3(3), 274-282
- 66.** Corporate.dukehealth.org. (2017). Study Analysis Shows Cutting Calories Might Slow Biological Aging | Duke Health.

- 67.** 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*.
- 68.** Salminen, A., Kaarniranta, K., Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 4, 166175
- 69.** Morley, J.E., Baumgartner, R.N. (2004). Cytokine-Related Aging Process *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, Vol. 59A, No. 9, 924929
- 70.** 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
- 71.** A.GIORDANO 2010. *Aging (Albany NY)* 4, 166175
- 72.** Jaeger C. *Physiologie du vieillissement. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation* 2018;14(1):1-11 [Article 26-007-D-10].
- 73.** *Revue Française des Affaires sociales*, 2005, Bernard Azéma, Nathalie Martinez (Cairn.info)
- 74.** Yannick Saintigny et Raymond J. Monnat Jr ; Department of Pathology, University of Washington, Box 357705, 1959 N.E. Pacific St, Room K-065 HSB, Seattle, WA 98195-7705, États-Unis
- 75.** Werner's syndrome and endocrine disorders B. Zantour, R. Messaoud, M. Zouali, A. Ladjimi, H. Braham, H. Hamza, A. Zebidi M.H. *Star Ann Endocrinol.* 2003, 64, 3: 205-209
- 76.** Christian-Jacques Larsen ; Le gène du syndrome de Werner, la protéine c-myc et la sénescence ; *Bulletin du Cancer* ; Volume 90, numéro 8, Août 2003 ; Page(s) : 671
- 77.** *Med Sci (Paris)*, 18 1 (2002) ; Volume 18 / No 1 (Janvier 2002) ; page 79-85
- 78.** Dr Fuki HISAMA - Dr George MARTIN - Dr Junko OSHIMA ; *GeneReviews et Eur J Hum Genet* - Dernière mise à jour : Avril 2012
- 79.** Nina N. Powell-Hamilton , MD, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University; *Revue/Révision complète* déc. 2021

- 80.** L'acrogeria, une cause exceptionnelle d'acro-ostéolyse Author links open overlay panels. Valayer 1, G. Hickman 1, A. Petit 1, M. Cohen Solal 2, A. De Sandre Giovannoli 3, E. Bourrat 1 4 Available online 14 December 2022, Version of Record 14 December 2022. Volume 2, Issue 8, Supplement 1, November 2022, Page A275
- 81.** Chatterjee, S. Telomeres in health and disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, [online] 21(1), p.87. (2017)
- 82.** Shay, J. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discovery*, [online] 6(6), pp.584-593. (2016).
- 83.** Blasco, M. (2007). Telomere length, stem cells and aging. *Nature Chemical Biology*, 3 (10), pp.640-649.);
- 84.** Shay, J. (2016). Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discovery*, 6(6), pp.584-593
- 85.** Wolkowitz, O. M., Jeste, D. V., Martin, A. S., Lin, J., Daly, R. E., Reuter, C., & Kraemer, H. (2017). Leukocyte telomere length: Effects of schizophrenia, age, and gender. *Journal of psychiatric research*, 85, 42-48
- 86.** Blasco, M. A. Telomere length, stems cells and aging. *Nature chemical biology*, 3(10), 640-649. 2007
- 87.** Blasco, M. A. Telomere length, stems cells and aging. *Nature chemical biology*, 3(10)
- 88.** Telomere length, stem cells and aging. *Nature chemical biology*, 640-649
- 89.** Epel, E. S., et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(49), 17312-17315-.2004
- 90.** Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(49)
- 91.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (2004).

- 92.** Epel, E. S., et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(49), 17312-17315. (2006).
- 93.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105(49), (2012).
- 94.** Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(49), 17312-17315. (2004).
- 95.** Valdes, A.M. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Lancet 366, 662–664 (2005)
- 96.** Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Lancet 366, 662–664 (2005)
- 97.** Balia, S., & Jones, A. M. Mortality, lifestyle and socio-economic status. Journal of health economics, 27(1), 1-26. (2008)
- 98.** Cherkas, L. F., et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. Aging cell, 5(5), 361-365. - 2006
- 99.** The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. Aging cell, 5(5), 361-367. - 2009
- 100.** Blasco, M. Telomere length, stems cells and aging. Nature Chemical Biology, (2007).
- 101.** Balia, S., & Jones, A. M. Mortality, lifestyle and socio-economic status. Journal of health economics, 27(1), 1-26-2008
- 102.** Blasco, M. A. Telomere length, stems cells and aging. Nature chemical biology, 3(10), 640-649-2007
- 103.** Pereira, J., Simões, M., & Silva, J. L. (2019). Microalgal assimilation of vitamin B12 toward the production of a superfood. Journal of Food Biochemistry, e12911.
- 104.** Degnan, P. H., Taga, M. E., & Goodman, A. L. (2014). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. Cell Metabolism, 20(5), 769–778
- 105.** VELDHUIS J., IRANMANESH A., KEENAN D. An ensemble perspective of aging-related hypoandrogenemia in men. In: Male Hypogonadism: Basic, Clinical, and Therapeutic Principles. Winters S.J., ed. Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2004, 263-286

- 106.** TSITOURAS P.D., BULAT T. The aging male reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995, 24, 297-315.
- 107.** MAHMOUD A.M., et al. Serum inhibin B levels in community-dwelling elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53, 141-147
- 108.** VERMEULEN A.: Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73, 221-224
- 109.** ABBASI A.A., et al. Low circulating levels of insulin-like growth factors and testosterone in chronically institutionalized elderly men. *J Am Geriatr Soc*, 1993, 41, 975-982
- 110.** BLACKMAN M.R., WEINTRAUB B.D., ROSEN S.W., HARMAN S.M. Comparison of the effects of lung cancer, benign lung disease, and normal aging on pituitary-gonadal function in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66, 88-95
- 111.** MATSUMOTO A.M.: Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol ABiol Sci Med Sci*, 2002, 57, M76-M99
- 112.** *J Gerontol ABiol Sci Med Sci*, 2002, 57, M76-M99
- 113.** HOLLANDER N., HOLLANDER V.P. The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 1958, 18, 966-971
- 114.** GRAYA., BERLIN J.A et al. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44, 671-684
- 115.** VERMEULEN A., KAUFMAN J.M., GIAGULLI V.A.: Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 1821-1826
- 116.** FELDMAN H.A., et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle- aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 589-598
- 117.** HARMAN S.M., al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 724-731

- 118.** VERMEULEN A.: Androgen replacement therapy in the aging male - a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 2380-2390
- 119.** BHASIN S., et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008
- 120.** SNYDER P.J., et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 1966-1972
- 121.** MORALES A., et al. 3RD: Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol*, 2000, 163, 705-712
- 122.** CHRIST-CRAIN M., et al. Is there a clinical relevance of partial androgen deficiency of the aging male? *J Urol*, 2004, 172, 624-627
- 123.** HEINEMANN L.A.J., ZIMMERMANN T., VERMEULEN A., THIEL C., HUMMEL W.: A new "aging males' symptoms" rating scale. *Aging Male*, 1999, 2, 105-114
- 124.** JOCKENHOVEL F., et al. Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur J Med Res*, 1997, 2, 293-298
- 125.** MEDRAS M., JANKOWSKA E.A., ROGUCKA E.: Effects of long-term testosterone substitutive therapy on bone mineral content in men with hypergonadotrophic hypogonadism. *Andrologia*, 2001, 33, 47-52
- 126.** MATSUMOTO A.M.: Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol ABiol Sci Med Sci*, 2002, 57, M76-M99
- 127.** GREENSTEIN B.: Androgen receptors in the rat brain, anterior pituitary gland and ventral prostate gland: effects of orchidectomy and ageing. *J Endocrinol*, 1979, 81, 75-81
- 128.** 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
- 129.** M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. *NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie*. Volume 5, Issue 28, September 2005, Pages 44-49) ; (Valérie Golaz, Muriel Sajoux., "Politiques publiques et vieillesse dans les Suds" France, mars 2019.)
- 130.** Organisation mondiale de la santé, 2002

- 131.** Elie Metchnikov. Etudes sur la nature humaine 1903
- 132.** 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
- 133.** 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
- 134.** M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, September 2005, Pages 44-49
- 135.** Richard G. Stefanacci. Présentation du vieillissement. Le Manuel MSD déc. 2022) à chercher dans reshrchGate
- 136.** Adelman L'azhémérisation du vieillissement 1995
- 137.** Richard G. Stefanacci . Présentation du vieillissement. Le manuel MSD Déc. 2022
- 138.** l'Office nationale des statistiques : ONS 2022
- 139.** M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, September 2005, Pages 44-49
- 140.** 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
- 141.** 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
- 142.** J. Henny et al. 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
- 143.** 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).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

144. 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

Références webographique

1. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01342929/document>
2. <https://www.cairn.info/deas--9782311660791-page-88.htm>
3. <https://www.cairn.info/revue-economie-et-prevision-2006-3-page-39.htm>
4. <https://www.cairn.info/revue-population-2016-2-page-349.htm>
5. <https://www.observationsociete.fr/definitions/vieillissement/>
6. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2894653-comment-bien-vieillir-apres-60-ans/>
7. https://seni-france.fr/fr_FR/content/les-nuances-du-vieillessement
8. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-vieillissement/pr%C3%A9sentation-du-vieillissement>
9. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
10. https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/tous-les-pays-du-monde/?lst_continent=903
11. <https://www.cairn.info/revue-economie-et-prevision-2006-3-page-39.htm>
12. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2894653-comment-bien-vieillir-apres-60-ans/>
13. <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/vieillissement>
14. <https://fr.wiktionary.org/wiki/senex>
15. <https://charbi.education/%D8%AF%D8%B1%D8%A7%D8%B3%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D8%B4%D9%8A%D8%AE%D9%88%D8%AE%D8%A9/>
16. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/11/msc200019/msc20001
17. <http://news.harvard.edu/gazette/story/2010/11/partial-reversal-of-aging-achieved-in-mice/>
18. https://fmed.univ-tlemcen.dz/ressources/documents_actualites/scolimed_131.pdf
19. <https://www.axaprevention.fr/maison/facteurs-vieillissement>
20. <https://www.docteur-gilles-korb.com/fr/centre/votre-consultation/vos-attentes/les-mecanismes-du-vieillissement/>
21. <https://www.medecine-anti-age.com/processus-de-vieillissement>
22. <https://www.medecine-anti-age.com/processus-de-vieillissement/effets-du-vieillissement>

23. <https://www.medicine-anti-age.com/processus-de-vieillessement/effets-du-vieillessement>
24. <http://www;em-consulte.com/article/1340289/physiologie-du-vieillessement>
25. <https://www.independanceroyale.com/perte-autonomie/maladies>
26. <https://www.docteur-gilles-korb.com/fr/centre/votre-consultation/vos-attentes/les-mecanismes-du-vieillessement/>
27. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
28. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2805619-vieillessement-definition-premature-cellulaire-pathologique-peau/#cest-quoi-un-vieillessement-premature>
29. <https://www.femmeactuelle.fr/sante/maladie/la-progeria-causes-et-traitement-2127049>
30. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-rares/syndrome-de-hutchinson-gilford/>
31. <https://www.femmeactuelle.fr/sante/maladie/la-progeria-symptomes--2127049>
32. <https://www.inserm.fr/dossier/progeria-syndrome-hutchinson-gilford/>
33. https://www.nejm.org/na101/home/literatum/publisher/mms/journals/content/nejm/2008/nejm_2008.358.issue-6/nejmoa0706898/production/images/img_medium/nejmoa0706898_f1.jpeg
34. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-endocriniennes/progeria-causes-traitements>
35. www.inserm.fr/dossier/progeria-syndrome-hutchinson-gilford/
36. <https://www.researchgate.net/publication/51701994/figure/fig2/AS:669289069699078@1536582357096/Maturation-de-la-prelamine-A-sauvage-A-et-mutee-ou-progerine-B-A-La-prelamine-A.png>
37. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-endocriniennes/progeria-causes-traitements>
38. <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Prog%C3%A9ria#Traitement>
39. <https://www.researchgate.net/publication/275170328/figure/fig2/AS:669088087023624@1536534439369/Etapes-mecanistiques-de-reparation-par-recombinaison-homologue-un-role-pour-WRN-Un.png>
40. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2312&Disease_Disease_Search_diseases

41. https://www.mdp37.fr/files/mdp37/fichiers/Guide-Brochure/Guide-bien_vieillir_avec_une_trisomie21.pdf
42. https://cdn.futurasciences.com/buildsv6/images/largeoriginal/a/7/3/a735aa6672_50035887_caryotype-trisomie-dr-01.jpg
43. <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/syndrome-de-down>
44. <https://www.ask4healthcare.com/healthcaresolutions/images/dis/DownSyndrome.jpg>
45. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2312&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2500&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Gottron&title=Syndrome-de-Gottron&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2312&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2500&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Gottron&title=Syndrome-de-Gottron&search=Disease_Search_Simple)
46. https://www.jle.com/e-docs/00/01/89/5D/texte_alt_fig3.gif
47. http://www.journal-officiel.gouv.fr/publications/bocc/pdf/2009/0019/CCO_20090019_0019_0041
48. <https://www.courrierinternational.com/article/genetique-un-variant-dun-gene-decouvert-chez-des-centenaires-ralentirait-le-processus-de>
49. https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=vitamine-b12_nu
50. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/cobalamine-vitamine-b12-metabolisme/>
51. https://souslemicroscope.com/wp-content/uploads/2020/05/Vitamine_B12_tube_digestif
52. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-b12>
53. <https://www.researchgate.net/profile/Jeremy-Willekens/publication/326030378/figure/fig2/AS:642350732812294@1530159757707/Transport-et-absorption-de-la-vitamine-B12.png>
54. <https://www.luxgouverneur.ca/les-vitamines-indispensables-aux-personnes-agees-de-60-ans-et-plus/>
55. <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.academie-medecine.fr>

56. <https://www.activeagingcanada.ca/blog/saine-alimentation/pourquoi-notre-besoin-de-vitamine-b12-augmente-t-il-avec-lage/?lang=fr>
57. <https://o.quizlet.com/RYhPneKn6Ad4zXLHCOAwsg.png>
58. <https://lemagdusenior.ouest-france.fr/dossier-393-carence-vitamine-b12-seniors.html>
59. <https://www.pressesante.com/les-vitamines-essentielles-pour-les-personnes-agees/>
60. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2513802-testosterone-homme-femme-taux-dosage-comment-l-augmenter/>
61. <https://grossesse.ooreka.fr/astuce/voir/419633/testosterone>
62. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-testosterone-sang>
63. <https://thumbs.dreamstime.com/b/testost%C3%A9rone-structure-d-une-mol%C3%A9cule-120284642.jpg>
64. <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TESTOSTERONE.pdf>
65. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-sexuelles-steroidiennes/androgenes-metabolisme/>
66. <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/testost%C3%A9rone/186031>
67. <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2019/04/hypothalamus-hypophyse.png>
68. <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2019/04/regulation-hormonale-spermatogenese.png>
69. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-testosterone-2855/>
70. <https://twnews.cz/img/testosterone/87/free-testosterone-your-health.png>
71. https://www.svtfemininmasculin.org/wp-content/uploads/2017/03/physiologie_doc3_hormone.jpg
72. [https://query.libretexts.org/Global/Fran%C3%A7ais/Livre_%3A_Anatomie_et_physiologie_1e_\(OpenStax\)/Unit_3%3A_R%C3%A9gulation%2C_int%C3%A9gration_et_contr%C3%B4le/17%3A_Le_syst%C3%A8me_endocrinien/17.11%3A_A_D%C3%A9veloppement_et_vieillessement_du_syst%C3%A8me_endocrinien](https://query.libretexts.org/Global/Fran%C3%A7ais/Livre_%3A_Anatomie_et_physiologie_1e_(OpenStax)/Unit_3%3A_R%C3%A9gulation%2C_int%C3%A9gration_et_contr%C3%B4le/17%3A_Le_syst%C3%A8me_endocrinien/17.11%3A_A_D%C3%A9veloppement_et_vieillessement_du_syst%C3%A8me_endocrinien)
73. <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.gif>
74. https://o.quizlet.com/UBQLGBWqNs4vdJt69-hzUQ_b.jpg

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 : μAlb : ... Hcys : ...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

RESUME

RESUME

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.

ملخص

الشيخوخة هي عملية مستمرة وتدرجية للتغيير الطبيعي تبدأ في وقت مبكر من مرحلة البلوغ. في بداية منتصف العمر، تبدأ العديد من الوظائف الجسدية في الانخفاض تدريجياً. لا يصبح المرء كبيراً في السن أو كبيراً في سن معينة.

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

تتوافق نتائجنا مع العمل المنجز في جميع أنحاء العالم حتى الآن والذي يؤكد الانخفاض في مستويات البلازما لهذين المعلمين لدى كبار السن.

واقترنا منها بأن دراسة الشيخوخة معقدة للغاية، وبأن الشيخوخة عملية يصعب تحديدها وتحليلها؛ ويبدو لنا من المثير للاهتمام توسيع نطاق العينة، وإجراء دراسات أكثر شمولاً، مع الحاجة إلى عمل متعدد التخصصات

كلمات مفتاحية : التستوستيرون – فيتامين : ب 12- الشيخوخة

ABSTRACT

Aging is a continuous and progressive process of natural alteration that begins early in adulthood. At the beginning of middle age, many bodily functions begin to decline gradually. One does not become old or old at a given age.

The objective of this study was to determine the plasma levels of vitamin B12 as well as testosterone in people 60 years of age and older in our Eastern Algerian population.

Our results are consistent with work done around the world to date that confirms the decrease in plasma levels of these two parameters in the elderly.

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

Keywords: testosterone-vitamin b12- aging

Année Universitaire : 2022/2023

Présenté par : Benlakhlaf Oumeima

Yahiouche Roufaïda

Le vieillissement et ses altérations Immunologiques et Biologiques

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et Cellulaire.

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 : LOUAR IBTISSEM (Pr- Université des frères Mentouri Constantine1)

Rapporteur : BENLATRÈCHE MOUFIDA (M.A.A- Université des frères Mentouri Constantine1)

Examineurs : REMLI IMENE (MCB- Université des frères Mentouri Constantine1)

Date de soutenance: 21/06/2023