



## REMERCIEMENT

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

*Nous tenons À remercier dans un premier temps, Vivement et, très sincèrement Melle Benlatrèche Moufida ; notre directrice de mémoire, pour sa disponibilité ; sa gentillesse ; son professionnalisme et le degré d'humanisme dont elle fait preuve et surtout pour ses efforts et ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre travail,*

*On ne saura jamais vous remercier assez ; sans vos efforts, et votre patience, ce travail n'aurait jamais vu le jour, Vraiment merci infiniment pour votre dévouement ;*

*Nous remercions aussi nos parents pour leur soutien moral et leur encouragement continus*

*Enfin ; nous tenons à remercier tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Merci infiniment à vous toutes et tous*

LINA ET NIHEL

## *DEDICACE*

*À ma chère mère, « Zouyed Sabrina » que dieu ait son âme*

*C'est vrai que tu n'es pas présente aujourd'hui, mais tu étais toujours avec moi à chaque seconde. Ton seul souhait était de me voir porter ma robe de graduation, je te l'avais promis, et aujourd'hui. J'ai tenu ma promesse.*

*Maman ce succès est ton succès. J'espère que tu es satisfaite de moi*

*(Ta fille Nihel)*

*À l'homme de ma vie, mon cher papa « Nabil »*

*Tu es toujours à mes côtés à tout moment pour me soutenir et me contenir et m'encourager, et aujourd'hui je te dédie mon succès, pour que je puisse te rendre la pareille, même avec un peu, de ce que tu as fait pour moi.*

*À mon petit frère, mon fils « Bahaa »*

*NIHEL*

*DEDICACE*

*À ma très chère mère « Rafika »*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier  
comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me  
guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force  
pour affronter les différents obstacles*

*(Ta fille Lina)*

*À mon très cher père*

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager  
que ce travail traduit ma gratitude et mon affection*

*À mes petits frères Mouhaned et Anes*

*À tous nos amies, surtout notre meilleur amie « fulla »*

*Merci pour ton support dans les moments difficiles*

*À nos chats « jisso » et « réo ».*

*LINA*

## Liste des figures

<b>Titre de la figure</b>	<b>page</b>
<b>Figure N° 01</b> : Coupe d'un Œil Normal	<b>26</b>
<b>Figure N°02</b> : Coupe du Cœur.	<b>27</b>
<b>Figure №3</b> : symptômes de progeria.	<b>43</b>
<b>Figure№ 4</b> : Maturation de la prélamine A sauvage et mutée (ou progérine).	<b>44</b>
<b>Figure№ 5</b> : symptômes d'acrogéria.	<b>46</b>
<b>Figure №06</b> : les mécanismes épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes.	<b>59</b>
<b>Figure №07</b> : Histones et Nucléosomes.	<b>60</b>
<b>Figure №08</b> : Le remodelage chromatinien.	<b>62</b>
<b>Figure №09</b> : Les cellules souches.	<b>67</b>
<b>FigureN°10</b> : Cycle pentano-perhydrophénanthrène.	<b>74</b>
<b>Figure N°11</b> : Structure de l'androstane.	<b>74</b>
<b>Figure N°12</b> : Structures de la DHEA et de son sulfate, le DHEA-S.	<b>75</b>
<b>FigureN°13</b> : Structure chimique du stérane.	<b>76</b>
<b>Figure N°14</b> : Synthèse du cholestane.	<b>76</b>
<b>Figure N°15</b> : Synthèse de la DHEA à partir du cholestérol.	<b>77</b>
<b>FigureN°16</b> : Structure de la déhydroépiandrostérone et de son ester sulfate .	<b>78</b>
<b>FigureN°17</b> : Biosynthèse des principaux androgènes et estrogènes.	<b>79</b>

## La liste de tableaux

<b>Titre de tableau</b>	<b>N° de page</b>
<b>TableauN°1 : Facteurs modifiant le taux de DHEA-S</b>	<b>84</b>

## Liste des abréviations

**ADN:** acid désoxyribonucléique.

**ACTH :** Adreno CorticoTropic Hormone

**AFSSAPS :** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

**APOE :** Apolipoprotéine E

**ARN:** acid ribonucléique.

**ARNm:** acide ribonucléique messenger.

**ATP :** Adénosine triphosphate.

**AVC :** accidents vasculaires cérébraux.

**AVP :** l'arginine vasopressine.

**CHUC :** Centre Hospitalo Universitaire Constantine.

**CSB :** cockayne syndrome B.

**CSA :** cockayne syndrome A.

**COFS:** Syndrome Cérébro-Oculo-Facio-Squelettique.

**CRP:** protéine C réactive.

**CRF:** corticotrophin releasing factor.

**DHEA:** déhydroépiandrostérone.

**DCI:** dénomination commune international.

**FDA:** U.S. food and drug administration.

**GH:** Growth hormone.

**GnRH:** gonadotropin releasing hormone.

**HPO:** human phenotype ontology.

**HP1:** heterochromatin protein 1.

**HDL:** Hight Density Lipoproteins ou lipoprotéines de haute densité.

**IL :** interleukins.

**IGF1:** insuline like growth factor 1.

**LMNA:** gène LMNA codant pour les lamines de type A.

**LED :** lupus erythémateux disséminé.

**LH :** luteinizing hormone.

**NK :** naturel killer.

**NLR :** récepteurs de type nod \_ like.

**NURD :** nucleosome remodelling deacetylase.

**OMS :** Organisation mondiale de la santé.

**ONS :** Office national des statistiques.

**ONU :** Organisation des nations unies.

**PNUD :** programme des nations unies pour le développement.

**PARP:** poly\_ ADP\_ Ribose\_ Polymérase.

**PSA:** prostate specific antigen.

**RC:** Restriction Calorique.

**RTS:** syndrome de rothmund thomson.

**SDHEA :** déhydroépiandrostérone sans sulfate.

**SC:** syndrome de cockayne.

**SW:** syndrome de warner.

**SIRT:** silent mating type information regulation two.

**STAR:** steroidogenic acute regulatory protein.

**SHBG:** Sex hormone binding protein.

**TLR:** Récepteurs toll.

**THS:** traitement hormonal substitutif.

**TNP :** tumor necrosis factor.

**UV :** rayons ultraviolets.

**UVA :** rayons ultraviolets A

**UVB :** rayons ultraviolets B



**WRN:** Werner Syndrome.

*Liste d'Abbreviations*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

## Sommaire

<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Introduction	17-20
<b>Chapitre 1 : Vieillessement</b>	
1. Définition	22
2. Effets du vieillissement	22
2.1. Effets du vieillissement sur les Cellulaires	23
• Vieillessement des organes	24
2.2. Effets du vieillissement sur les métabolismes	25
2.3. Effets du vieillissement sur le système nerveux	25
2.4. Effets du vieillissement sur les organes des sens	25
2.5. Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire	26
2.6. Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire	27
2.7. Effets du vieillissement sur l'appareil digestif	27
2.8. Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur	28
2.9. Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire	
2.10. Effets du vieillissement sur les organes sexuels	29
2.11. Effets du vieillissement sur la peau et les phanères	29

2.12. Effets du vieillissement sur le système immunitaire	29
3. HISTORIQUE	30
4.ÉPIDEMIOLOGIE	32
<b>Chapitre 2 : Vieillessement précoce pathologique</b>	
1. LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE	35
2. FACTEURS DE RISQUE IMPLIQUÉS DANS L'APPARITION DU VIEILLISSEMENT PRÉCOCE	35
2.1. Facteurs Génétiques	36
2.2. Les Syndromes du vieillissement précoce	36
1. <i>Syndrome de cockayne (SC)</i>	36
2. <i>Syndrome de Werner (SW)</i>	39
3. <i>Syndrome de Rothmund-Thomson (RTS)</i>	41
4. <i>Syndrome de Hutchinson-Gilford /progéria</i>	42
4.1. <i>Symptômes de la progéria</i>	42
4.2. <i>L'origine de la progéria</i>	43
4.3. <i>Diagnostic et détection de la progéria</i>	45
4.4. <i>Traitement de la progéria</i>	45
5. <i>Syndrome de down</i>	45
6. <i>Acrogérie</i>	46
3. LES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ACCOMPAGNANT LE VIEILLISSEMENT BIOLOGIQUE PRECOCE	47

<i>*Les mécanismes cellulaires et moléculaires immunologiques touchés par le vieillissement précoce</i>	48
<b>CHAPITRE 3 : Vieillesse normale et génétique</b>	
<b>1. VIEILLISSEMENT NORMAL ET GENETIQUE</b>	54
<b>1. Lésions de l'ADN : une cause du vieillissement</b>	54
<b>2. Rétrécissement des télomères</b>	57
<b>3. Les facteurs épigénétiques</b>	58
3.1. Premier mécanisme Épigenétique : La méthylation de l'ADN	58
<b>3.2 2<sup>ème</sup> mécanisme Épigenétique : Les modifications d'histones</b>	58
3.3 3 <sup>ème</sup> mécanisme Épigenétique : Le remodelage chromatinien	61
<b>4. Détérioration de la réponse protéique</b>	62
• <i>Protéines chaperonnes</i>	63
<b>5. Dysfonctionnement des mitochondries</b>	64

• Stress oxydatif	64
• Communication entre noyau et mitochondrie	64
<b>6. Sénescence cellulaire</b>	65
<b>7. Épuisement des cellules souches</b>	66
<b>8. Détection de nutriments : la restriction calorique pour prolonger la durée de vie</b>	68
<b>9. Approche systémique : L'inflammation chronique liée au vieillissement</b>	69
• Le cas de l'inflammation chronique	69
<b>CHAPITRE 4 : DHEA</b>	
<b>1. DHEA</b>	72
<b>2. HISTORIQUE</b>	72
<b>3. STRUCTURE CHIMIQUE</b>	73
<b>4. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES</b>	75
<b>4. 1. BIOSYNTHESE</b>	75
<b>5. CONVERSION ENZYMATIQUE DE LA DHEA</b>	78
<b>6. METABOLISME DE LA DHEA</b>	78
*Biosynthèse des androgènes et estrogènes à partir de la DHEA	79
*DHEA et les métabolismes : glucidique, lipidique et osseux	80

<b>7.DHEA ET PHYSIOLOGIE</b>	82
<b>7.1. DHEA Plasmatique</b>	82
<b>7.2. DHEA et son Transport sanguin</b>	84
<b>7.3. DHEA et ses variations au cours du nyctémère</b>	85
<b>7.4. Variation du DHEA en fonction de l'âge, et du sexe</b>	85
<b>8. AUTRES EFFETS DU DHEA</b>	87
<b>8.1. Effets sur le système cardiovasculaire</b>	87
<b>8.2. Effets du DHEA sur la mémoire, l'énergie, le bien être, l'humeur et l'activité sexuelle</b>	87
<b>8.3. DHEA et ses Effets sur la peau</b>	88
<b>8.4. DHEA et ses Effets sur les cancers</b>	88
<b>8.5 .DHEA et ses Effets sur le système immunitaire et le VIH</b>	88
<b>8.6. DHEA et ses Effets sur la ménopause</b>	88
<b>8.7. DHEA et ses Effets sur l'insuffisance surrénalienne</b>	89
<b>8.8. DHEA et ses Effets sur le Lupus Erythémateux Disséminé (LED)</b>	89
<b>CHAPITRE 5 : Vieillesse et DHEA</b>	
<b>1. VIEILLISSEMENT ET SYSTEME ENDOCRINIEN</b>	91
<b>2. HORMONES ET VIEILLISSEMENT NORMAL</b>	91
*Hormones thyroïdiennes	92
*Les hormones de stress	92

*Hormone de croissance	92
*Les hormones sexuelles	92
*La mélatonine	94
*DHEA	94
<b>3. CONCENTRATIONS DE LA DHEA ET VIEILLISSEMENT</b>	95
* <i>Concentration de la DHEA en fonction de l'âge</i>	95
* <i>Taux de DHEA et rythme circadien</i>	96
Conclusion et Perspectives	97
RÉSUMÉ	98
Summary	99
ملخص	100
Références Bibliographiques	102
Webographies	118

---

---

# INTRODUCTION

---

---



### Introduction

À sa conception, chaque être vivant devient porteur de la totalité du génome. Cet héritage génétique s'assemble alors en un agencement singulier n'en exprimant qu'environ 30%. Les autres gènes demeurant en latence. L'ensemble représente les potentialités de l'être vivant.

L'unicité de chaque être vivant, ainsi présente dès sa conception, repose sur cette sélection première, source de sa singularité vitale, aussitôt inscrite dans des conditions particulières d'espace et du temps: elle s'instaure en concertation avec le milieu ambiant, tant proche maternel que lointain planétaire.

Le vieillissement et le maintien des fonctions physiologiques sont liés à deux phénomènes complémentaires qui sont : l'élimination par apoptose des vieilles cellules ou des cellules incapables de se diviser (cellules sénescents) et, le renouvellement constant des cellules.

Les signes de vieillissement cellulaire sont liés aux dommages causés à l'ADN :

- L'accumulation de mutations dans le matériel génétique.
- Les modifications de la structure de la chromatine
- Le raccourcissement des télomères

Les sollicitations continues de la vie constituent pour l'organisme autant d'événements qu'il doit traiter. Le potentiel agresseur des événements auquel l'organisme est confronté peut remettre en cause son équilibre et alors nécessiter l'usage de sa fonction d'adaptation afin de préserver son intégrité, de conserver sa stabilité (1)

Vieillir correspond à une limitation de l'aptitude de l'organisme à s'adapter à une situation mettant en jeu les réserves fonctionnelles (comme l'effort, le stress, les maladies aiguës (2)

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(3).

Pour savoir quand les personnes deviennent vieilles, on peut répondre de différentes manières (4) :

\*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.

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).

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 (5)

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, sont plus basses que celles de l'adulte jeune.

La déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA) par exemple, 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 (6)

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 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 (7). Il s'avère que des études complémentaires sont nécessaires pour conclure définitivement sur les bénéfices d'une hormonothérapie substitutive.

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... » (8).

En 2020 le Dr Hayflick a publié un article 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.

## INTRODUCTION

---

Pour toute cette "succulente" problématique lorsque 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 Ferritinémie, et 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, physique, 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 central de Biochimie (CHUC), on a opté pour une approche théorique qui s'intéresse spécialement à l'étude de lien entre vieillissement et la DHEA; sachant que jusqu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore reçu.

Cependant, et d'après notre approche théorique il nous apparait, très nécessaire de réaliser des études multidisciplinaires sur le phénomène de vieillissement, pour, pouvoir élucider sa complexité.

## **CHAPITRE 1 : Le Vieillessement**

## 1. DEFINITION

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante des facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et des facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie (vieillissement extrinsèque). Il s'agit d'un processus lent et progressif. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës (9)

Vivre à un âge très avancé est héréditaire et transmit par des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, selon différentes études (10). Le vieillissement est inévitable et universel, et se manifeste au niveau du visage et le reste du corps ensuite, tels que les rides, les cheveux blancs et les taches brunes sur les mains. (Web 1)

Cependant, le vieillissement doit être distingué de "pathologie". Les changements dus au vieillissement ne sont pas des maladies et ne peuvent pas être. Ce sont des déperditions naturelles de fonctions (ex : rides, alopecie, presbytie, amnésie...etc.). Certains n'augmentent pas notre vulnérabilité à mourir. D'autres déclin "normaux" des organes accroissent la vulnérabilité aux changements pathologiques (ex. : déclin du système immunitaire) (11)

Le vieillissement normal est différent du vieillissement pathologique, qui est causé par des maladies ou des affections médicales (12).

## 2. EFFETS DU VIEILLISSEMENT

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. D'une façon générale, cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). La diminution de ces réserves induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression. De même, plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé. Il souligner que réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre. De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu à l'autre. La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité(9)

## 2.1. Effets du vieillissement sur les Cellules

Lorsque les cellules vieillissent, elles fonctionnent moins bien. Finalement, les vieilles cellules doivent mourir, ce qui est une étape normale du fonctionnement de l'organisme.

Les vieilles cellules meurent parfois parce qu'elles sont programmées pour cela. Les gènes des cellules programment un processus qui, lorsqu'il est déclenché, entraîne la mort de la cellule. Cette mort programmée, appelée l'apoptose, est une sorte de suicide de la cellule. Le vieillissement d'une cellule est un déclencheur. Les vieilles cellules doivent mourir pour faire de la place aux nouvelles. D'autres déclencheurs sont un nombre excessif de cellules et éventuellement des lésions dans une cellule(9)

Les vieilles cellules meurent aussi parce qu'elles ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. Cette limite est programmée dans les gènes, et elle est appelée limite : de Hayflick.

La limite de Hayflick a été découverte par Leonard Hayflick en 1965 : Hayflick avait observé que des cellules en division (mitose) dans une culture cellulaire ne se divisaient que 50 fois avant de mourir. Quand des cellules approchaient cette limite, elles montraient des signes de sénescence (sénescence répllicative en opposition à la sénescence prématurée ou induite par un stress cellulaire).

Hayflick a proposé son expérience comme un modèle général d'étude du vieillissement in vitro(13.).

Lorsqu'une cellule ne peut plus se diviser, elle grossit, existe encore un peu, puis meurt. Le mécanisme qui limite la division cellulaire implique une structure appelée télomère. Les télomères sont utilisés pour déplacer le matériel génétique de la cellule en préparation pour la division cellulaire. Chaque fois qu'une cellule se divise, les télomères raccourcissent un peu. Finalement, les télomères deviennent si courts que la cellule ne peut plus se diviser. Lorsqu'une cellule s'arrête de se diviser, on parle de sénescence(14).

Parfois, les lésions d'une cellule provoquent directement sa mort. Les cellules peuvent être endommagées par des substances nocives, comme les radiations, la lumière solaire et les médicaments de la chimiothérapie. Les cellules peuvent aussi être endommagées par certains sous-produits de leurs propres activités normales. Ces sous-produits, appelés radicaux libres, sont émis lorsque les cellules produisent de l'énergie(9)

- **Vieillessement des organes**

La manière dont fonctionne un organe dépend de la manière dont les cellules qui le composent fonctionnent. Les vieilles cellules fonctionnent moins bien. De plus, dans certains organes, les cellules meurent et ne sont pas remplacées, donc le nombre de cellules diminue. Le nombre de cellules des testicules, des ovaires, du foie et des reins diminue de façon sensible à mesure que l'organisme vieillit. Lorsque le nombre de cellules devient trop faible, un organe ne peut plus fonctionner normalement. Ainsi, la plupart des organes fonctionnent moins bien en vieillissant. Cependant, les organes ne perdent pas tous un grand nombre de cellules. Le cerveau est un exemple. Les personnes âgées en bonne santé ne perdent pas un grand nombre de cellules du cerveau. Des pertes considérables surviennent essentiellement chez les personnes ayant souffert d'un accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou qui sont atteintes d'un trouble qui provoque la perte progressive des cellules nerveuses (affection neurodégénérative), telle que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson

Souvent, les premiers signes du vieillissement touchent le système musculosquelettique. Les yeux, suivis des oreilles, commencent à changer au début de la quarantaine. La plupart des fonctions internes déclinent aussi avec le vieillissement. La plupart des fonctions corporelles atteignent leur potentiel maximal peu avant 30 ans, puis entament un déclin progressif, mais continu. Toutefois, malgré cette diminution, la plupart des fonctions restent normales car la plupart des organes commencent avec une capacité fonctionnelle supérieure aux besoins de l'organisme (réserve fonctionnelle). Par exemple, si la moitié du foie est détruite, les tissus restants sont plus que suffisants pour maintenir un fonctionnement normal. Ainsi, ce sont les troubles, plutôt que le vieillissement normal, qui entraînent bien souvent la plupart des pertes fonctionnelles chez les personnes âgées.

Même si la plupart des fonctions demeurent suffisantes, le déclin fonctionnel signifie que les personnes âgées sont moins capables de gérer les différentes contraintes, notamment l'activité physique intense, les changements extrêmes de température dans l'environnement et les troubles. Cette baisse signifie également que les personnes âgées sont plus susceptibles de subir les effets secondaires des médicaments. Dans une situation de tension, certains organes sont plus susceptibles de mal fonctionner que d'autres. Ces organes comprennent le cœur et les vaisseaux sanguins, les organes urinaires (tels que les reins) et le cerveau(9).



## 2.2. Effets du vieillissement sur les métabolismes

La composition de l'organisme se modifie au cours du vieillissement. Ce dernier s'accompagne à poids constant, d'une réduction de la masse maigre (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale). Même si les personnes vieillissantes mangent moins, leurs besoins alimentaires sont sensiblement les mêmes qu'un sujet plus jeune ayant le même niveau d'activité physique.

Le métabolisme des glucides est modifié au cours de l'avance en âge. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète de type I ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline(15)

## 2.3. Effets du vieillissement sur le système nerveux

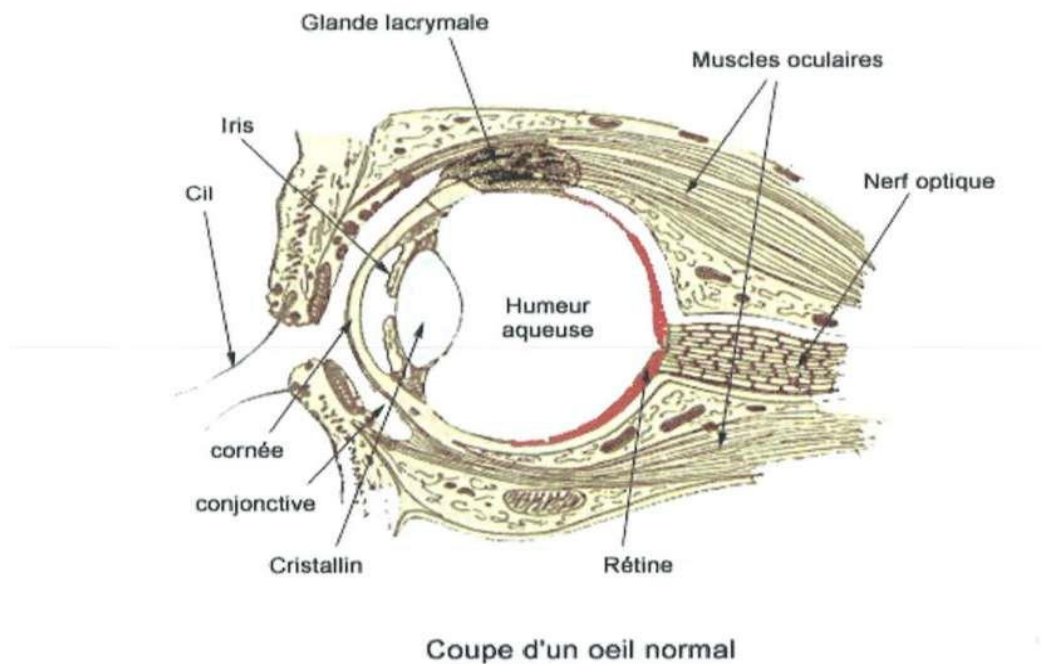
De nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du système nerveux central ont été décrites au cours du vieillissement parmi lesquelles il faut principalement mentionner : la diminution du nombre de neurones corticaux, la raréfaction de la substance blanche et la diminution de certains neurotransmetteurs cérébraux, notamment l'acétylcholine.

Le vieillissement se traduit par une augmentation des temps de réaction et par une réduction des performances mnésiques. Il s'accompagne d'une réduction et d'une déstructuration du sommeil.

La diminution de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse rend compte au moins en partie d'une désorganisation des rythmes circadiens chez les sujets âgés. La réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif et les modifications du métabolisme de l'arginine vasopressine (AVP) rendent compte au moins en partie de la diminution de la sensation de la soif chez les personnes âgées (9)

## 2.4. Effets du vieillissement sur les organes des sens

-Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie), gênant la lecture de près. Ce processus débute en fait dès l'enfance, et évolue pendant 10 à 15 ans, mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers la cinquantaine. Il se produit aussi une opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et retentissant sur la vision (cataracte)



**Figure N° 01 : Coupe d'un Œil Normal**

-Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition principalement des sons aigus, à l'origine de la presbyacousie.

La presbyacousie est la surdité due au vieillissement de l'organe auditif. IL existe des prédispositions génétiques, familiales et non-familiales à cette perte d'audition. On estime que dès l'âge de 65 ans, un tiers des personnes présentent une presbyacousie (9)

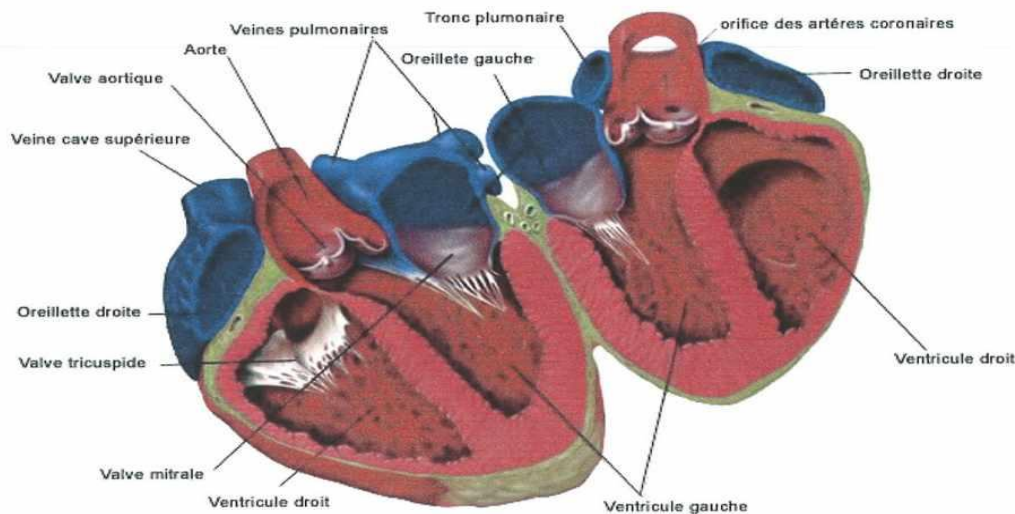
### **2.5. Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire**

Le débit cardiaque au repos est stable et peu diminué à l'effort. Toutefois, le vieillissement cardiaque s'accompagne de modifications anatomiques : augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'origine du moins bon remplissage ventriculaire par défaut de la relaxation ventriculaire. Cette altération de la fonction diastolique est habituellement compensée par la contraction des oreillettes et la préservation de la fonction systolique ventriculaire qui contribue au maintien du débit cardiaque

Le vieillissement de la paroi artérielle se caractérise par des modifications structurelles de l'élastine, la rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle. La

diminution de la compliance artérielle (capacité de distention) en résultant rend compte de l'augmentation de la pression artérielle systolique avec l'âge.

\* la compliance artérielle, capacité de distention, c'est le degré de dilatation d'un vaisseau lorsque ce dernier est soumis à une pression. La compliance est proportionnelle au changement de volume du vaisseau et inversement proportionnelle à la pression nécessaire(9)



Coupe du coeur

### **Figure N°02 : Coupe du Cœur**

#### **2.6. Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire**

La diminution de la compliance pulmonaire, de la compliance thoracique et la réduction de volume des muscles respiratoires rendent compte de la réduction de la capacité ventilatoire au cours du vieillissement. Une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration et une réduction du calibre des bronches qui diminue les débits expiratoires, sont notés.

Par ailleurs, la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel diminue progressivement avec l'âge (9)

#### **2.7. Effets du vieillissement sur l'appareil digestif**

Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'appareil bucco-dentaire, d'une diminution du flux salivaire, d'une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et d'une hypochlorhydrie gastrique.

Par ailleurs, le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme. Le vieillissement est aussi associé à une diminution de la masse et du débit sanguin hépatiques(9).

### **2.8. Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur**

Le vieillissement du muscle squelettique se traduit au plan histologique par une diminution de la densité en fibres musculaires, au plan anatomique par une réduction de la masse musculaire et au plan fonctionnel par une diminution de la force.

Le vieillissement osseux se caractérise par la réduction de la densité minérale osseuse due principalement chez la femme à la privation estrogénique de la ménopause et par la réduction de la résistance mécanique de l'os.

Le vieillissement du cartilage se caractérise essentiellement par la diminution de son contenu en eau, la réduction du nombre de chondrocytes (cellules du cartilage ayant atteint leur maturité) et la modification de sa composition en glycosaminoglycanes. Ces modifications génèrent un amincissement du cartilage et une altération de ses propriétés mécaniques à l'origine d'une fragilité, accentuée par l'existence d'ostéophytes marginaux (productions osseuses exubérantes) (9)

### **2.9. Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire**

À partir d'une quarantaine d'années, il se produit une perte de néphrons fonctionnels, induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein. La clairance de la créatinine des personnes âgées de 80 ans est d'environ la moitié de celle des sujets de 20 ans ayant le même poids, cette diminution s'opère sur plusieurs dizaines d'années mais passe inaperçue jusqu'à des stades très avancés. La fonction tubulaire est aussi modifiée au cours du vieillissement. Les capacités de concentration et de dilution des urines diminuent progressivement avec l'avance en âge (9)

### **2.10. Effets du vieillissement sur les organes sexuels**

Chez la femme, la ménopause s'accompagne de l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'estrogènes, 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 spermatogénèse 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 physiologiques (9)

### **2.11. Effets du vieillissement sur la peau et les phanères**

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement du derme, un aplatissement de la jonction dermo-épidermique et une production anarchique de mélanine par les mélanocytes. Ces modifications sont plus prononcées sur les zones découvertes exposées au rayonnement UV, notamment aux UVA (vieillessement extrinsèque). 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. L'activité des glandes sébacées, sudorifiques, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée (9)

- Les UVA ont une longueur d'onde de 320 à 400 nm. Bien que leur énergie soit inférieure à celle des UVB, ils pénètrent dans le derme et sont responsables du bronzage immédiat, du vieillissement prématuré de la peau et peuvent jouer un rôle dans l'apparition de certains cancers de la peau (16)

### **2.12. Effets du vieillissement sur le système immunitaire**

La réponse immunitaire humorale est globalement préservée. En revanche, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T. La mise en jeu de certaines interleukines (IL), qui interviennent dans la coopération des cellules immunitaires est modifiée : diminution de la production d'IL-2 et d'IL-4 et augmentation de l'IL-6. L'immunisation conférée par la vaccination n'est pas altérée chez les personnes âgées en bonne santé, même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez les sujets plus jeunes (9).

### 3. HISTORIQUE

L'étude du vieillissement naturel lié à l'hérédité et à la génétique a une histoire longue et complexe, couvrant des siècles de recherches et de découvertes scientifiques.

Le vieillissement est un phénomène qui intrigue les humains depuis des millénaires, remontant à l'époque d'Aristote et de Platon. Platon, un philosophe grec de 400 av. J.-C., a caractérisé le vieillissement et la maladie comme deux phénomènes différents. À ses yeux, tous les humains vieillissent. En vivant une vie saine, l'être humain peut créer une harmonie entre le mouvement de l'âme et du corps. Aristote, un étudiant de Platon, pensait que le vieillissement conduisait à la détérioration de l'intellect mental. Il n'a pas fait de distinction entre le vieillissement et la maladie, comme le faisait Platon ; au lieu de cela, Aristote a proposé que le vieillissement soit une maladie naturelle qui s'accompagne d'une perte naturelle de l'intellect. Alors que le vieillissement a piqué l'intérêt des premiers philosophes, pendant des années, la communauté scientifique n'a pas semblé se soucier du vieillissement. Il était considéré comme faisant partie du processus évolutif, et le vieillissement, d'un point de vue évolutif, n'était rien de plus que la sélection naturelle(17)

Au début des années 1900, les scientifiques ont commencé à étudier les taux et les courbes de mortalité des organismes unicellulaires, des souris et des humains. Fait intéressant, la conclusion a également été faite qu'il n'est pas possible d'arrêter le processus de vieillissement, mais plutôt, les scientifiques ont réalisé que le taux de vieillissement pouvait être ralenti et que la même espèce pouvait vivre des durées de vie radicalement différentes selon le type d'intervention, l'une de ces interventions est appelée restriction calorique, la RC est juste comme il se doit: réduire la quantité de nourriture consommée par un organisme. Le traitement par RC peut entraîner une augmentation de la durée de vie et de la durée de vie maximale d'une espèce (17)

La valeur de l'étude des interventions visant à augmenter la durée de vie a commencé à croître. En 1988, un professeur de biologie à l'Université de Houston, Michael Klass, a étudié les vers *Caenorhabditis elegans* (*C. Elegans*) pour comprendre les gènes impliqués dans le vieillissement. Les vers ont été génétiquement modifiés avec un composé appelé éthylméthanesulfonate et étudiés de manière approfondie. Il s'avère que ces vers ont vécu plus longtemps que le ver sauvage moyen non modifié. Les chercheurs travaillant sur les études de Klass ont découvert que certains des *C.elegans* qui vivaient plus longtemps avaient

une activité réduite dans leur gène PI3-K d'un an .Cela a conduit les chercheurs à découvrir la voie de signalisation de type insuline/insuline-like growth factor 1 (IGF-1). Des mutations dans divers composants de l'IIS se sont avérées augmenter la durée de vie. Par exemple, le professeur Cynthia Kenyon de l'Université de Californie à San Francisco a découvert qu'une seule mutation du gène daf-2, qui code un récepteur de l'insuline, peut presque doubler la durée de vie des vers *C. elegans*(17).

Ainsi, les découvertes de Klass ont ouvert la voie à la recherche sur le vieillissement. Les chercheurs vieillissants continuent de concevoir des études basées sur les études de Klass, même aujourd'hui (17).

Cependant, l'étude du vieillissement lié à l'hérédité a commencé au 20ème siècle avec la découverte de gènes. Dans les années 1960 et 1970, Brian Charlesworth a mené des expériences sur les drosophiles qui ont démontré la théorie évolutive du vieillissement (18). Les expériences de Charlesworth ont été les premiers tests empiriques de la théorie du vieillissement. En 2000, Charlesworth a publié un article sur l'évolution du vieillissement, qui traitait des travaux de Fisher, Medawar et Hamilton (18)

Au fur et à mesure que la recherche génétique progressait, les scientifiques ont commencé à explorer le rôle de la génétique dans le vieillissement et les maladies liées à l'âge. Au milieu du XXe siècle les chercheurs ont commencé à étudier la génétique des syndromes progéroïdes, des troubles génétiques rares qui provoquent un vieillissement accéléré. L'un des premiers syndromes progéroïdes à être étudié était le syndrome de Werner, qui a été décrit pour la première fois en 1904. En 1988, le gène responsable du syndrome de Werner, WRN, a été identifié par deux groupes de recherche indépendants (19)

Depuis lors, les scientifiques ont fait des progrès significatifs dans la compréhension de la génétique du vieillissement, avec la découverte de nombreux gènes et des voies supplémentaires qui influencent le processus de vieillissement chez les humains et d'autres organismes. Par exemple, en 1993, le premier gène de longévité humaine, APOE, a été découvert (20)

Ultérieurement d'autres recherches ont identifié de nombreux gènes de longévité supplémentaires, y compris FOXO3A, qui a été identifié pour la première fois en 2003 (21)

La recherche sur le vieillissement a continué d'évoluer, les études se concentrant sur les interactions entre les facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux qui influencent le processus de vieillissement (**web2**). En 1990, Finch a publié un document sur la caractéristique commune du vieillissement chez les métazoaires (**22**)

Le document décrit le vieillissement comme l'effet total des changements intrinsèques dans un organisme qui conduisent à un déclin de la fonction et une susceptibilité accrue à la maladie. Le document traitait également de l'évolution du vieillissement et des deux scénarios qui ont été décrits(**22**).

L'étude du vieillissement a également porté sur la longévité et les centenaires. En 2011, une étude a analysé l'héritabilité de la durée de vie dans une population semi-isolée et a révélé qu'environ un tiers de la variation phénotypique associée au caractère est attribuable à la génétique(**23**).

L'étude suggère que la longévité exceptionnelle peut être influencée par les polymorphismes dans les gènes liés à l'inflammation au, stress oxydatif et à la réparation de l'ADN (**23**)

#### **4.ÉPIDEMIOLOGIE**

L'épidémiologie du vieillissement est un sujet complexe qui nécessite une analyse approfondie des données démographiques et des facteurs de risque associés au vieillissement normal (**24**).

Selon différentes études, il est important de comprendre les aspects normaux du vieillissement pour mesurer l'importance épidémiologique des maladies dont l'âge est un facteur de risque, ainsi que l'impact fonctionnel de ces maladies et de leur association chez les sujets âgés (**25**)

Selon le rapport du Fonds des Nations unies pour la population (UNFPA) sur le vieillissement de la population mondiale, publié en 2020, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus devrait passer de 703 millions (9%) en 2019 à 1,5 milliard (16%) en 2050 et à 2,1 milliards (21%) en 2100 (**26**)

Cela signifie que le pourcentage de la population âgée augmente rapidement dans la plupart des pays, ce qui représente un défi pour les systèmes de santé et les services sociaux (**26**)



Les données démographiques montrent que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes dans la plupart des pays du monde(27).Selon le rapport du Programme des Nations unies pour le développement (PNUD) sur le vieillissement de la population mondiale, publié en 2021, l'espérance de vie à la naissance des femmes était en moyenne de 75,6 ans en 2020, tandis que celle des hommes était de 70,8 ans (27).

En Afrique, le taux de vieillissement est également en augmentation, bien que le continent soit encore relativement jeune (28)

Selon les données démographiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2020, le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans représentait environ 3% de la population africaine. Cependant, d'ici 2050, ce pourcentage devrait doubler pour atteindre environ 6% (28)

En Algérie, le taux de vieillissement de la population est également en augmentation (29). Selon les données de l'Office national des statistiques (ONS) algérien, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus était d'environ 2,3 millions en 2018, soit environ 6% de la population totale du pays. Cette proportion devrait passer à 10,4% d'ici 2050, ce qui représente une augmentation significative (29)

En Europe, l'Europe représente le taux de vieillissement le plus élevé au monde (**web 3**). Cela est dû à deux facteurs : la baisse de la natalité et l'augmentation de l'espérance de vie. L'Organisation des Nations unies (ONU) prévoit que la population européenne continuera de vieillir à un rythme rapide dans les décennies à venir. En 2020, près de 20% de la population européenne avait 65 ans ou plus, et ce chiffre devrait augmenter à plus de 30% d'ici 2050 (**web 3**).

## **CHAPITRE 02 : Le Vieillessement Précoce ou Pathologique**

## 1. 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 (**web4**).

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 les désordres hormonaux entraînent des difficultés futures pour la maternité ou les vieillissements précoces. (**web4**). 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.

Le vieillissement précoce est un phénomène complexe qui peut être causé par des facteurs génétiques, des altérations du fonctionnement cellulaire, des systèmes de protection contre l'oxydation, ou encore des modifications du génome (**web 5**)

## 2. FACTEURS DE RISQUE IMPLIQUÉS DANS L'APPARITION DU VIEILLISSEMENT PRÉCOCE

### 2.1. Facteurs Génétiques

✓ **Lésions de l'ADN** : L'accumulation de lésions au niveau de l'ADN peut entraîner un dysfonctionnement de la cellule, pouvant poser un problème au niveau de l'organe concerné. Avec le vieillissement, les systèmes de réparation deviennent plus faibles, ce qui peut entraîner une accumulation de mutations et une augmentation des risques de cancer (**web 5**)

✓ **Rétrécissement des télomères** : Les télomères sont les extrémités des chromosomes qui protègent l'ADN. À chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent. Lorsqu'ils

deviennent trop courts, la cellule ne peut plus se diviser et meurt. Le raccourcissement des télomères est donc considéré comme un marqueur du vieillissement cellulaire. (**web5**)

✓ **Mauvais repliement des protéines** : Les protéines sont des molécules essentielles à la vie cellulaire. Leur fonctionnement dépend de leur forme tridimensionnelle. Si les protéines ne se replient pas correctement, elles peuvent former des agrégats qui endommagent les cellules et entraînent des maladies neurodégénératives comme Alzheimer. (**web5**)

✓ **Syndromes de vieillissement précoce liés aux hélicases** : Les hélicases sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la réplication de l'ADN. Des mutations dans les gènes codant pour les hélicases peuvent entraîner des syndromes de vieillissement précoce. (**30**) Certains travaux ont permis de décrire un des mécanismes responsables du vieillissement précoce jusque-là inconnu et qui pourra éclairer le mécanisme du vieillissement en général. (**web4**)

## 2.2. Les Syndromes du vieillissement précoce

Les syndromes du vieillissement précoce sont des maladies génétiques rares qui provoquent un vieillissement prématuré et accéléré (**web4**). Ces maladies ont les mêmes effets que le vieillissement normal, mais de manière beaucoup plus rapide (**web6**)

Les enfants atteints de ces syndromes développent toutes les manifestations extérieures du grand âge, y compris la calvitie, la posture voûtée et la peau sèche, inélastique et ridée (**web6**) Les syndromes progéroïdes sont des troubles rares qui provoquent un vieillissement prématuré et raccourcissent l'espérance de vie. (**web6**) Parmi ces syndromes progéroïdes:

### 1. *Syndrome de Cockayne (SC)*

Le syndrome de Cockayne est une maladie génétique rare qui affecte le développement et le vieillissement chez les enfants (**web7**), il s'agit d'un syndrome héréditaire à transmission autosomique récessive, touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique. Il est caractérisé phénotypiquement par un faciès typique ( grandes oreilles et yeux creux ), un déficit de croissance , une détérioration intellectuelle , une perte du pannicule sous - cutané , une dégénérescence pigmentaire de la rétine , une surdité de perception , un nanisme , une photosensibilité , une atrophie optique , une neuropathie périphérique et une cataracte (**web8**). D'autres organes peuvent être touchés, comme le foie ou les reins. Les enfants ont un visage qui apparaît prématurément vieilli et sont d'une très grande maigreur (cachexie). (**web7**). Dans environ deux tiers des cas, il est dû à la mutation du gène ERCC6, qui est situé sur le chromosome 10 et conditionne la production d'une protéine appelée CSB (pour Cockayne

Syndrome B). Une fois sur trois c'est le gène ERCC8, situé sur le chromosome 5 et responsable de la production de la protéine CSA (pour Cockayne Syndrome A), qui est en cause. Ces protéines sont mal connues, mais elles joueraient un rôle essentiel dans la réparation et la transcription de l'ADN, qui sont des processus normaux et nécessaires au bon fonctionnement des cellules. (**web7**).

L'examen anatomopathologique révèle une perte parcellaire de la myéline centrale et une atrophie de la substance blanche. La transmission de cette maladie est autosomique récessive, ce qui signifie que les deux parents les deux parents sont des porteurs sains (d'un gène muté) et il y a 25 % de chances d'avoir un enfant atteint (qui a hérité des deux gènes) à chaque grossesse (**web8**)

Le SC est associé à une anomalie de réparation de l'ADN, ce qui entraîne une hétérogénéité clinique et génétique(**31**). Il existe différents types du syndrome. Ils dépendent de l'âge auquel la maladie se manifeste et de la sévérité des manifestations, la forme du SC la plus fréquente (type I) se manifeste durant la première année de vie. Des cas de début plus précoce avec des symptômes plus sévères (typeII) et des cas de début plus tardif avec des symptômes plus modérés (type III) ont également été décrits. (**web9**)

-**SC type 1** est aussi appelé « forme classique », la première année de vie est pratiquement normale avec un poids de naissance normal et les symptômes apparaissent au cours de la deuxième année (**web9**) comprenant: par un retard de croissance et des troubles neurologiques, puis par une baisse de la vue et de l'audition(**web7**). Le décès survient entre 10 ans et 20 ans. (**web8**)

-**SC type 2** : aussi appelé « forme sévère » (**web7**), est une forme sévère du syndrome. Les troubles neurologiques et certaines anomalies oculaires sont présents d'emblée à la naissance. Les troubles neurologiques et certaines anomalies oculaires sont présents d'emblée à la naissance (**web9**).Des contractures articulaires et de la colonne vertébrale entraînent une scoliose. L'âge du décès est avant 10 ans (**web9**).

-**SC type 3** : correspond à une forme modérée (tardive) (**web7**), est plus rare avec poids de naissance normal et survenu tardif de troubles du développement (**web9**).

Il existe deux autres formes du syndrome de Cockayne :

- **Une forme très sévère**, le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS), qui entraîne de très graves malformations du cerveau (microcéphalie), des yeux (microphthalmie et cataracte) et des articulations (arthrogrypose) qui sont déjà présentes chez le fœtus. Elle est en général détectée avant la naissance et conduit souvent à une interruption de grossesse(**web7**)
- **Une double atteinte** appelée syndrome de Cockayne – xeroderma pigmentosum, qui associe toutes les manifestations du syndrome de Cockayne et une sensibilité extrême de la peau et des yeux aux rayons ultraviolets (UV), entraînant des lésions importantes de la peau et un risque accru de cancer de la peau. (**web7**)
- Les symptômes varient en fonction du type de SC, mais ils incluent généralement un retard de croissance, une microcéphalie, un retard psychomoteur, une perte sensorielle (cataractes, rétinopathie pigmentaire, surdité) et un vieillissement prématuré. (**32**)Le diagnostic du SC peut être difficile en raison de sa rareté et de la similitude de ses symptômes avec d'autres maladies(**web10**) Cependant, des tests génétiques et des biopsies cutanées peuvent aider à confirmer le diagnostic. Beaucoup de patients atteints du syndrome de Cockayne ne sont pas diagnostiqués car la maladie est si rare qu'elle reste mal connue de beaucoup de médecins. Une fois le diagnostic posé, il est possible de demander un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes. (**web10**).Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour le SC, et la prise en charge est principalement symptomatique, incluant la kinésithérapie, la protection solaire, l'appareillage auditif et, souvent, une alimentation entérale ou une gastrostomie(**web11**)

Les personnes atteintes de ce syndrome ont une taille de tête plus petite que la normale (microcéphalie), sont de petite taille (nanisme), leurs yeux semblent enfoncés et elles ont un aspect « âgé ». Ils ont souvent des membres longs avec des contractures articulaires (incapacité à détendre le muscle au niveau d'une articulation), un dos voûté (cyphose), et ils peuvent être très minces (cachétiques), en raison d'une perte de graisse sous-cutanée. Leur petit menton, leurs grandes oreilles et leur nez pointu et fin donnent souvent une apparence vieillie(**33**). La peau des personnes atteintes du syndrome de Cockayne est également fréquemment affectée: une hyperpigmentation, des varices ou des varicosités (télangiectasie) (**33**), et une sensibilité grave au soleil sont courantes, même chez les personnes sans XP-CS. Souvent, les patients atteints du syndrome de Cockayne ont de graves brûlures ou des cloques avec très peu

d'exposition à la chaleur. Les yeux des patients peuvent être affectés de diverses manières et les anomalies oculaires sont courantes dans le CS. Les cataractes et la nébulosité de la cornée (opacité cornéenne) sont courantes. La perte et l'endommagement des nerfs du nerf optique, provoquant une atrophie optique, peuvent survenir (34). Le nystagmus, ou mouvement oculaire involontaire, et les pupilles qui ne se dilatent pas démontrent une perte de contrôle des mouvements musculaires volontaires et involontaires (33). Une pigmentation rétinienne poivre et sel est également un signe typique.

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

## 2. *Syndrome de Werner (SW)*

Le syndrome de Werner, également connu sous le nom de progeria de l'adulte, une maladie génétique rare, autosomique récessive, ce qui signifie qu'il faut hériter de deux copies défectueuses du gène pour développer la maladie (35). Il se caractérise par un vieillissement prématuré, affectant plusieurs systèmes du corps. Les symptômes typiques incluent une diminution de la taille, une perte de poids, une peau atrophique, des rides précoces, une calvitie, une cataracte, une ostéoporose, une athérosclérose et une augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires et des cancers. (36). Le décès survient vers 40-50 ans suite à un accident cardiovasculaire ou au développement d'une tumeur maligne. La survenue précoce de signe de sénescence doit faire évoquer ce diagnostic de principe et impose un suivi adapté avec le dépistage et le traitement des complications systémiques. (37) Progeria de l'adulte présente de multiples caractéristiques progéroïdes, mais il s'agit d'une imitation du vieillissement plutôt que d'une sénescence accélérée ou prématurée. Des aberrations chromosomiques somatiques se produisent dans de nombreux tissus in vivo et in vitro, et il y a une incidence accrue de néoplasie. Le syndrome de Werner peut donc être classé dans le groupe des syndromes d'instabilité chromosomique. Des découvertes récentes viennent étayer l'idée d'une aberration du métabolisme du tissu conjonctif dans le syndrome de Werner, mais on ne sait pas s'il s'agit d'une manifestation primaire ou secondaire de l'anomalie génétique sous-jacente. Des caractéristiques de croissance anormales sont observées dans les cellules de type fibroblaste de la peau en culture, ce qui constitue une autre piste de recherche actuelle. L'identification de l'anomalie génétique de base dans le syndrome de Werner pourrait clarifier notre compréhension du processus de vieillissement normal en général, ou élucider des aspects

spécifiques tels que le développement de néoplasies, d'athérosclérose, de diabète ou d'ostéoporose (38).

- **Historique du syndrome de Werner**

Le syndrome de Werner a une histoire intéressante qui remonte à sa découverte et à la compréhension progressive de ses caractéristiques cliniques et génétiques. Il a été initialement décrit par le Dr Otto Werner, un médecin allemand, en 1904. Le Dr Werner a observé et décrit les caractéristiques cliniques distinctives de cette maladie chez quatre frères et sœurs d'une même famille(39).

En 1934, le médecin japonais Harumi Kawamura a utilisé le terme "syndrome de Werner" pour décrire la maladie en l'honneur du médecin allemand Otto Werner, qui l'avait initialement décrite(40). En 1996, l'équipe de recherche dirigée par les scientifiques Elizabeth Yu et George Martin a réussi à localiser et cloner le gène responsable du syndrome de Werner. Ils ont identifié le gène WRN (Werner Syndrome RecQ Like Helicase) situé sur le bras court du chromosome 8 (8p12) en utilisant des techniques de cartographie génétique. Cette découverte a permis de mieux comprendre la base génétique de la maladie (41). Au fil du temps, les chercheurs ont décrit plus en détail les caractéristiques cliniques du syndrome de Werner. Le Dr Masao Goto a publié une étude en 1997 qui a examiné les symptômes communs observés chez les patients atteints du syndrome de Werner, y compris le vieillissement prématuré, la diminution de la taille, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, la cataracte et d'autres affections médicales associées. (36)

- **Critères diagnostiques**

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



patients le plus souvent sur les membres inférieurs (malléole, tendon d'Achille), mais peuvent parfois toucher les membres supérieurs, notamment les régions cubitales(37)-L'élévation de l'acide hyaluronique urinaire est un bon marqueur diagnostique biologique du SW [21]. Des critères du diagnostic clinique de SW ont été établis [17]. Une analyse génétique moléculaire peut actuellement être réalisée à la recherche d'une mutation homozygote du gène *WRN* [7]. Dans la plupart des cas, il s'agit de mutations bialléliques entraînant un décalage du cadre de lecture ou l'apparition d'un codon stop (37).

- **Génétique du SW**

La Transmission est autosomique récessive associée à une mutation du gène *WRN* situé sur le bras court du chromosome 8, qui code pour une protéine *WRN* de la famille des hélicases *RecQ* (*RecQ3*). Cette protéine a une activité hélicase et exonucléase et serait impliqué dans la réparation des dommages structurels à l'ADN associés au stress oxydatif (système de réparation des coupures) et métabolisme télomères. L'échec ou la perte de *RecQ* entraînerait responsable de l'instabilité génétique qui cause le vieillissement risque précoce et accru de tomber malade tumeurs bénignes et malignes. Dans la 20e année Cependant, dans 35 cas sur 100, il n'y a pas de mutation du gène *WRN* n'est pas détecté, signe de l'hétérogénéité génétique de la maladie. Récemment, des mutations du gène *LMNA*, qui code pour les têtes A et C sont indiqués dans un chez une minorité de patients avec un gène *WRN* intact. Ces malades étaient une forme plus grave de la maladie et de l'éclosion plus tôt (37).

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

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS) est une génodermatose caractérisée par une poïkilodermie associée à une petite taille due à un retard de croissance pré et postnatal, des cheveux épars, des cils et sourcils épars ou absents, une cataracte précoce, des anomalies squelettiques, des anomalies de l'axe radial, un vieillissement précoce et une prédisposition à certains cancers. Le syndrome est transmis selon un mode autosomique récessif (**web12**). Le RTS2 est dû à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *RECQL4* de la famille des *RecQ*-hélicases (8q24.3; détectées dans 60-65% des patients) alors que l'étiologie reste inconnue dans le cas du RTS1. (**web12**)

### □ Historique et épidémiologie

Le syndrome de Rothmund Thomson a été décrit pour la première fois en 1868. C'est une maladie génétique hétérogène rare dont la prévalence est inconnue, mais à ce jour environ 300 cas ont été rapportés dans la littérature. (**web13**)

### □ Diagnostic

Le diagnostic est basé sur le tableau clinique (principalement sur l'âge du début de la maladie, l'étendue et l'aspect de la poïkilodermie) et sur la recherche de mutations RECQL4. Le diagnostic de RTS doit être considéré chez tous les patients ayant un ostéosarcome, surtout s'il est associé à des anomalies cutanées. (**web11**)

## ***4. Syndrome de Hutchinson-Gilford /progeria***

La progeria est considérée comme une maladie très rare des enfants plus. 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.

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.

### ***4.1. Symptômes de la progeria***

Le principal symptôme de la progeria est le vieillissement prématuré du corps de l'enfant touché par la maladie. Sur le plan poids, les enfants vieillissants sont 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. D'autres symptômes de la progeria comprennent des articulations raides, des ongles hypoplasiques, un amincissement de la peau.

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.



**Figure №3 : symptômes de progéria(web14).**

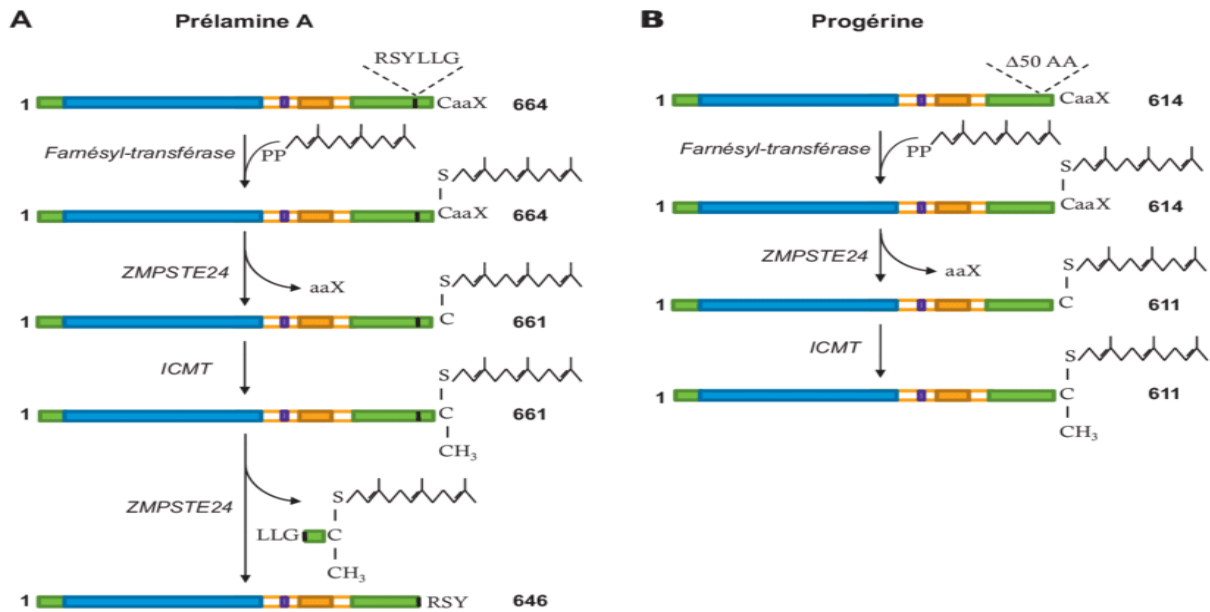
#### **4.2. L'origine de la progéria :**

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.

Récemment, différentes études concordent sur le fait que la cause de la progeria est une mutation hétérozygote de novo dans le gène de la lamine A. Cette mutation est localisée dans l'exon 11, codon 608, où une seule base mute de GGC en GGT. La mutation conduit à un site d'épissage activé et, par conséquent, à la suppression de 150 nucléotides au niveau de l'ARNm. Par la suite, 50 acides aminés sont supprimés à l'extrémité C terminale fin de la lamine A,

résultant en une version tronquée de la lamine A (progérine). La région délétée contient un site de clivage à l'extrémité C-terminale de la prélamine A, et on sait que la protéine de la lamine A est l'un des composants de l'enveloppe nucléaire. Par conséquent, la progérine carboxylée farnésylée s'accumule dans la lamina nucléaire au lieu de la lamine A, ce qui entraîne des lobulations dans l'enveloppe nucléaire des cellules progéroïdes. Cette structure de noyau lobulée empêche stériquement la copie d'ADN pendant la mitose, augmente les dommages à l'ADN et conduit à une apoptose rapide des cellules. Par conséquent, une plus grande production de progérine déformerait la membrane nucléaire(42). Un changement génétique extrêmement rare provoque la progeria et il ne se produit généralement pas dans les familles. Les risques globaux d'avoir un enfant atteint de progeria sont d'environ 1 sur 4 millions. Cependant, une fois que la famille a eu un enfant atteint de progeria, il y a 2 à 3 % de risques en plus d'avoir un autre enfant avec. C'est à cause d'une condition appelée mosaïsme. Avec le mosaïsme, une petite proportion des cellules d'un parent porte la mutation génétique de la progeria, mais le parent n'a pas la maladie (**web15**).

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 (**43**).



**Figure N° 4: Maturation de la prélamine A sauvage et mutée (ou progérine) (web16)**

#### 4.3. Diagnostic et détection de la progéria :

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.

#### 4.4. Traitement de la progéria

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 (44).

En novembre 2020, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) l'a approuvé pour une utilisation contre la progeria aux États Unis. Une étude clinique datant de 2018(45) 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 lonalfanib pour la progeria. 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(46).

### **5. 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 existe trois types de syndrome de Down :

-Trisomie 21

-Syndrome de translocation Down

-Syndrome de Down en mosaïque (**web17**)

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. (**web18**)

### **6. Acrogérie**

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 (**web19**).

#### **1. Signes cliniques et Symptômes d'acrogéria**

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

certain 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) ([web20](#)).



**Figure.Nº 5: symptômes d'acrogéria([web19](#))**

## 2. Causes d'acrogéria

L'acrogéria est une maladie génétique très rare, de transmission autosomique dominante par atteinte du gène LMNA codant pour les Lames 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. ([web19](#))

Le diagnostic d'acrogéria est basé essentiellement sur les techniques de génétique moléculaire telle que le Séquençage ([web19](#))

## 3. LES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ACCOMPAGNANT LE VIEILLISSEMENT BIOLOGIQUE PRECOCE

Le vieillissement précoce a un impact significatif sur l'immunité, entraînant des altérations dans le fonctionnement du système immunitaire. Ces altérations peuvent rendre les individus plus vulnérables aux infections et aux maladies([47](#)). Les personnes atteintes de vieillissement



précoce peuvent présenter une diminution de la fonction immunitaire, ce qui compromet leur capacité à lutter efficacement contre les agents pathogènes. De plus, le vieillissement prématuré peut conduire à une inflammation chronique, perturbant l'équilibre immunitaire et augmentant le risque de maladies auto-immunes et cardiovasculaires. Des études ont souligné l'importance de la recherche sur le vieillissement précoce pour mieux comprendre ces effets sur l'immunité (48). Des études scientifiques ont été menées pour explorer les liens entre le vieillissement précoce et l'immunité du corps. Une étude publiée dans le journal "Nature Reviews Immunology" en 2019 a examiné les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le vieillissement précoce et son impact sur le système immunitaire. L'étude a souligné que des altérations au niveau des cellules souches hématopoïétiques, responsables de la production des cellules immunitaires, peuvent contribuer à la dysfonction immunitaire associée au vieillissement précoce(49). Une autre recherche publiée dans "Aging Cell" en 2018 a examiné les effets du vieillissement précoce sur l'inflammation systémique et les réponses immunitaires. L'étude a montré que le vieillissement précoce peut induire une activation accrue des cellules immunitaires inflammatoires, ce qui entraîne une inflammation chronique et des dysfonctionnements dans les processus de réparation tissulaire(50). En outre, le stress oxydatif, qui est une conséquence du vieillissement précoce, a également été identifié comme un facteur déterminant dans la détérioration de l'immunité. Une étude publiée dans "Trends in Immunology" en 2017 a analysé l'impact du stress oxydatif sur les cellules immunitaires et leurs fonctionnements. Les résultats ont montré que le stress oxydatif peut altérer la signalisation des cellules immunitaires et leur capacité à répondre efficacement aux agents pathogènes (51).

### ***- LES MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES IMMUNOLOGIQUES TOUCHÉS PAR LE VIEILLISSEMENT PRECOCE***

\* **les lymphocytes T** : sont des cellules clés du système immunitaire adaptatif qui jouent un rôle crucial dans la reconnaissance et la destruction des agents pathogènes. Cependant, avec l'avancée en âge, plusieurs altérations peuvent se produire au niveau des lymphocytes T, ce qui peut avoir un impact sur leur fonctionnement et compromettre la réponse immunitaire. (52). Une des altérations les plus significatives est la diminution de la production de nouveaux lymphocytes T. Ce processus, appelé thymopoïèse, se déroule dans le thymus, un organe situé dans la partie supérieure de la poitrine. Le thymus atteint sa taille maximale à la puberté, puis subit une involution progressive, ce qui réduit la production de nouveaux lymphocytes T au fil du temps. Cette diminution de la production de lymphocytes T peut entraîner une réduction de



la diversité du répertoire des lymphocytes T, ce qui limite la capacité du système immunitaire à reconnaître de nouveaux antigènes (53).

De plus, les lymphocytes T vieillissants peuvent présenter une altération de leur fonctionnement. Par exemple, l'activation des lymphocytes T peut être moins efficace chez les individus âgés, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire moins robuste. De plus, les lymphocytes T âgés peuvent montrer une diminution de leur capacité à proliférer et à se différencier en différentes sous-populations spécialisées, ce qui peut altérer la réponse immunitaire adaptative(54).Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ces altérations des lymphocytes T liées à l'âge. Les changements intrinsèques, tels que l'accumulation de dommages à l'ADN et la dégradation des mécanismes de réparation de l'ADN, peuvent affecter la fonctionnalité des lymphocytes T. De plus, les modifications de l'environnement thymique et des interactions avec d'autres cellules immunitaires peuvent également influencer la maturation et la fonction des lymphocytes T(55). Il convient de noter que ces altérations des lymphocytes T liées à l'âge peuvent contribuer à une augmentation de la susceptibilité aux infections, à une réponse vaccinale réduite et à une augmentation du risque de maladies auto-immunes chez les personnes âgées

**\*Diminution de l'activité des cellules NK :** les cellules tueuses naturelles (Natural Killer, NK) sont un type de lymphocytes appartenant au système immunitaire inné. Elles sont connues pour leur capacité à détecter et à éliminer les cellules anormales, notamment les cellules infectées par des agents pathogènes et les cellules cancéreuses, sans nécessiter une reconnaissance spécifique préalable(56). Cependant, au fur et à mesure que nous vieillissons, il y a une diminution de la quantité et de l'activité des cellules NK, ce qui peut avoir un impact sur la réponse immunitaire. Cette diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge est souvent observée chez les personnes âgées et peut être associée à une augmentation de la susceptibilité aux infections et au développement de maladies liées au vieillissement (56).

Plusieurs études ont été menées pour comprendre les mécanismes sous-jacents de cette diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge. Une des causes possibles est le vieillissement du thymus, un organe impliqué dans la maturation des cellules du système immunitaire, y compris les cellules NK. Des altérations dans le microenvironnement du thymus peuvent entraîner une diminution de la production et de la fonction des cellules NK(57).

De plus, des altérations dans les récepteurs et les molécules de signalisation des cellules NK peuvent également contribuer à leur dysfonctionnement lié à l'âge. Par exemple, l'expression des récepteurs activateurs, qui sont responsables de l'activation des cellules NK lorsqu'ils se

lient à des ligands sur les cellules cibles, peut être altérée, ce qui réduit leur capacité à reconnaître et à éliminer les cellules anormales (56). Des changements dans le profil d'expression des cytokines, qui sont des molécules de signalisation impliquées dans les réponses immunitaires, peuvent également jouer un rôle dans la diminution de l'activité des cellules NK liée à l'âge. Des études ont montré que la production de certaines cytokines par les cellules NK diminue avec l'âge, ce qui peut altérer leur fonction et leur capacité à répondre efficacement aux stimuli (58). En outre, des facteurs environnementaux tels que le stress chronique, l'exposition à des infections récurrentes et l'inflammation chronique peuvent également influencer négativement l'activité des cellules NK chez les personnes âgées.

**\*Inflammation chronique :** l'inflammation chronique, également appelée inflammaging, est un processus biologique caractérisé par une réponse immunitaire persistante et de bas niveau dans le corps. Elle survient lorsque le système immunitaire est constamment activé, souvent en réponse à des facteurs de stress internes ou externes tels que les infections persistantes, l'obésité, le tabagisme, le stress chronique, une alimentation déséquilibrée ou une activité physique insuffisante (51). Avec l'âge, il a été observé que cette inflammation chronique peut s'installer et jouer un rôle clé dans l'apparition de maladies liées au vieillissement précoce. Plusieurs études scientifiques suggèrent que l'inflammation chronique peut contribuer au développement de diverses pathologies, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer (51).

Dans le cas des maladies cardiovasculaires, l'inflammation chronique peut endommager les parois des vaisseaux sanguins, favorisant ainsi la formation de dépôts de graisse et de plaques qui peuvent entraîner des obstructions et des troubles de la circulation sanguine. Des études épidémiologiques ont montré que des marqueurs inflammatoires élevés, tels que la protéine C réactive (CRP), sont associés à un risque accru de maladies cardiaques(59). Concernant le diabète de type 2, l'inflammation chronique peut interférer avec le métabolisme de l'insuline et entraîner une résistance à l'insuline, ce qui perturbe la régulation normale de la glycémie. Des études ont également mis en évidence une corrélation entre les niveaux élevés de marqueurs inflammatoires et l'incidence du diabète de type 2 (60).

L'inflammation chronique est également impliquée dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Des processus inflammatoires chroniques, caractérisés par une augmentation des

marqueurs inflammatoires tels que les cytokines pro-inflammatoires, peuvent contribuer à la formation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires, ainsi qu'à la mort neuronale observée dans la maladie d'Alzheimer (61).

**\*Altérations de la réponse des anticorps:** les altérations de la réponse des anticorps sont des phénomènes courants qui se produisent avec l'âge. Les anticorps sont des protéines produites par les lymphocytes B, une catégorie de globules blancs, qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections. Leur fonction principale est de se lier à des antigènes spécifiques présents sur les pathogènes tels que les bactéries, les virus ou les parasites, afin de les neutraliser ou de les marquer pour une élimination ultérieure par d'autres cellules du système immunitaire(62). Plusieurs facteurs peuvent contribuer aux altérations de la réponse des anticorps liées à l'âge. L'un des principaux est l'involution du thymus, un organe lymphoïde essentiel pour le développement et la maturation des lymphocytes T, qui jouent un rôle clé dans la coordination de la réponse immunitaire. La diminution de la production de lymphocytes T par le thymus peut entraîner une altération de l'activation des lymphocytes B et, par conséquent, une réduction de la production d'anticorps(63).

De plus, le processus de vieillissement lui-même peut affecter la capacité des lymphocytes B à produire des anticorps de haute qualité. Les cellules impliquées dans la production d'anticorps subissent des changements fonctionnels et structurels, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité. Par exemple, il a été observé que les lymphocytes B des personnes âgées ont une capacité réduite à se différencier en cellules plasmiques, qui sont responsables de la production d'anticorps (64). Des altérations au niveau des mécanismes de signalisation cellulaire peuvent également contribuer aux changements dans la réponse des anticorps liés à l'âge. Les voies de signalisation impliquées dans l'activation des lymphocytes B peuvent être altérées, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire moins efficace. De plus, des altérations de l'équilibre des cytokines, des molécules de signalisation impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire, peuvent également avoir un impact sur la production d'anticorps (65). Il convient de noter que les altérations de la réponse des anticorps liées à l'âge peuvent varier d'une personne à l'autre et sont influencées par des facteurs génétiques et environnementaux. Certaines personnes âgées peuvent maintenir une réponse immunitaire robuste, tandis que d'autres peuvent être plus susceptibles aux infections en raison de la diminution de la production d'anticorps.

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

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au dysfonctionnement du système immunitaire inné chez les personnes âgées. L'un de ces facteurs est la diminution de la fonction des cellules immunitaires, telles que les cellules naturelles killer (NK), les cellules dendritiques et les macrophages. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes. Des études ont montré que les cellules NK chez les personnes âgées ont une activité réduite, ce qui peut compromettre leur capacité à combattre les infections **(65)**. En outre, des altérations de la production et de la fonction des cytokines, qui sont des molécules de signalisation impliquées dans la communication entre les cellules immunitaires, peuvent également contribuer au dysfonctionnement du système immunitaire inné. Des études ont montré une diminution de la production de certaines cytokines, telles que l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-6 (IL-6), chez les personnes âgées, ce qui peut affecter la réponse inflammatoire et la capacité du système immunitaire à combattre les infections **(66)**. De plus, les molécules de reconnaissance du système immunitaire inné, telles que les récepteurs Toll-like (TLR) et les récepteurs de type NOD-like (NLR), peuvent également subir des altérations. Ces récepteurs reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes et déclenchent la réponse immunitaire innée. Cependant, avec l'âge, l'expression et la fonctionnalité de ces récepteurs peuvent être altérées, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire innée affaiblie **(67)**.

## **CHAPITRE 03 : VIEILLISSEMENT NORMAL ET GENETIQUE**

## 1. VIEILLISSEMENT NORMAL ET GENETIQUE

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

Tout au long de la vie, les cellules se divisent un grand nombre de fois, et des anomalies génétiques apparaissent, notamment chez les organismes âgés (68). 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<sup>+</sup> ou des liens avec le fonctionnement des mitochondries(69). Des études ont montré que ces protéines réparant l'ADN (PARP) sont présentes en plus grand nombre dans les organismes âgés (70). Une surexpression de ces protéines pourrait alors mener à l'épuisement des réserves de NAD<sup>+</sup>, 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(71). 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 surexpression 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 [(71),(72)]. 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 (**P**oly-**A**DP-**R**ibose **P**olymérase), qui protège l'organisme contre les dégâts de l'ADN dans les cellules, est aussi liée à l'épuisement des cellules en NAD<sup>+</sup>. Cette coenzyme est nécessaire à l'activation de tous les NAD-dépendants (sirtuines), cet appauvrissement provoque un mauvais fonctionnement des cellules.

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

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

Les sirtuines sont impliquées dans divers processus biologiques cellulaires :

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

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

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

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

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

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

Selon différents travaux, la restriction calorique aurait son effet bien connu sur la longévité (chez l'animal) grâce à l'activation des sirtuines qu'elle entraîne (notamment la sirtuine 1). Le



jeune intermittent, en plus d'améliorer la sensibilité à l'insuline et la réparation de l'ADN, augmenterait l'activité des gènes sirtuines (73).

## 2. *Rétrécissement des télomères*

Les chromosomes, situés dans le noyau, sont le support de l'information génétique. Leur extrémité, appelée télomère, est une région ne possédant pas d'information génétique. Des études ont montré que la longueur des télomères diminuait progressivement avec l'âge et que ce rétrécissement augmentait le risque de développement de maladies liées à l'âge (fibrose pulmonaire, dégénérescence des tissus...etc.)[(74),(75), (76)] .

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 [(77), (web20)] .

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 (78).

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

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

### *3. Les facteurs épigénétiques*

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

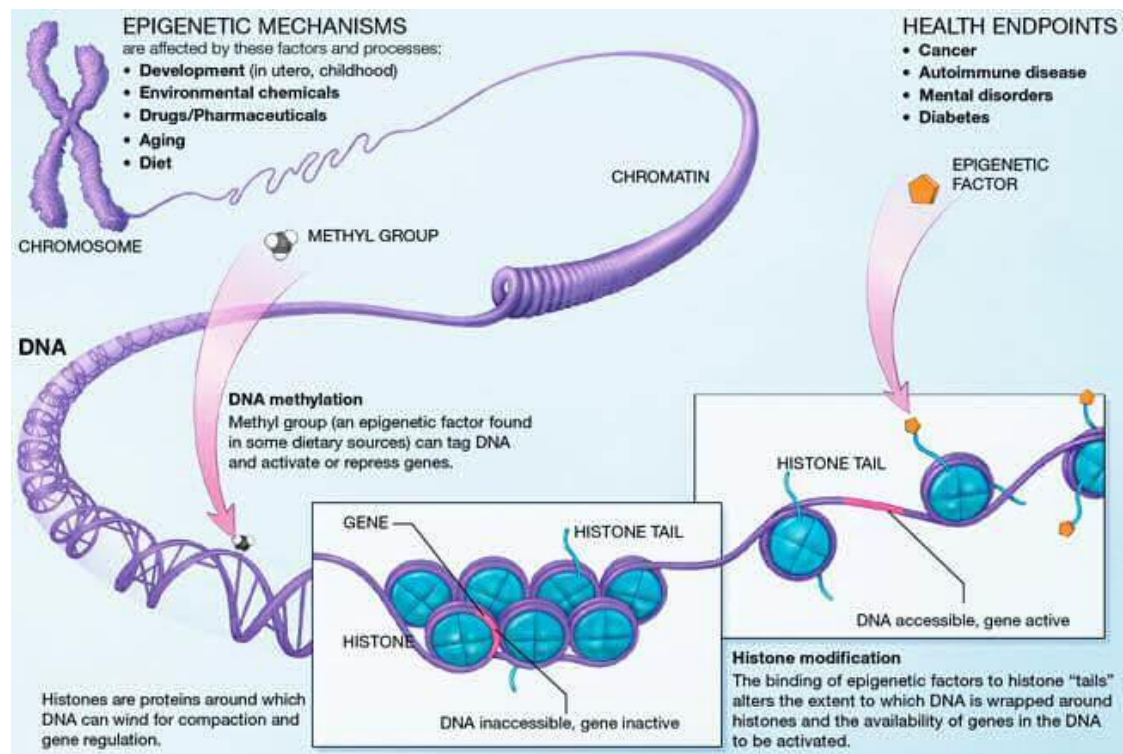
L'épigénétique, c'est l'étude des mécanismes qui vont modifier l'état de la chromatine, permettant ainsi de moduler l'expression des gènes sans changer la séquence. Ces mécanismes regroupent la méthylation de l'ADN, les modifications d'histones, le remodelage de la chromatine et les altérations transcriptionnelles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

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

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

Les aberrations de méthylation de l'ADN sont les altérations épigénétiques les plus courantes et les plus étudiées. Avec le temps, des anomalies de méthylation s'accumulent et contribuent à la dérive épigénétique pendant le vieillissement. La méthylation de l'ADN, c'est l'ajout d'un

groupement chimique méthyle (-CH<sub>3</sub>) 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 (79). On comprend ainsi facilement que la méthylation joue un rôle important dans le contrôle de l'expression génique.

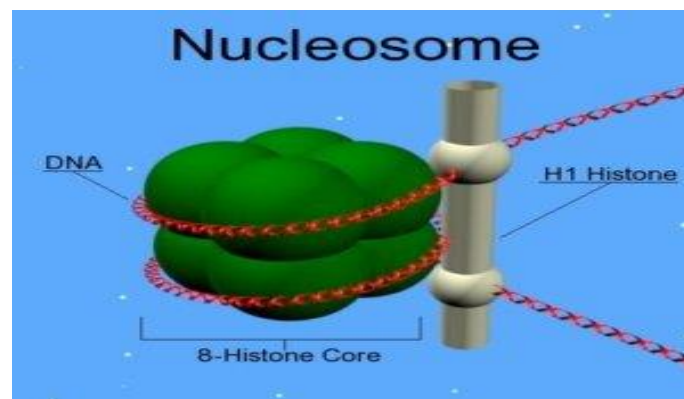


**Figure №06 : les mécanismes épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes**

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 (79). 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 (80).

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 [(81),(82)], c'est notamment le cas pour les gènes suppresseurs de tumeur. Une hyperméthylation sur ces gènes accentue aussi le risque de développer des cancers. Les changements de méthylation sont donc volontiers associés au développement de maladies, en particulier des cancers.

### 3.2 . Le 2<sup>ème</sup> mécanisme Épigenétique : Les modifications d'histones



**Figure N°07 : 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 (83).

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 au chapitres précédents ; c'est une maladie rare engendrant un phénotype de vieillissement accéléré) (84).

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 (85). 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 (83). 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.

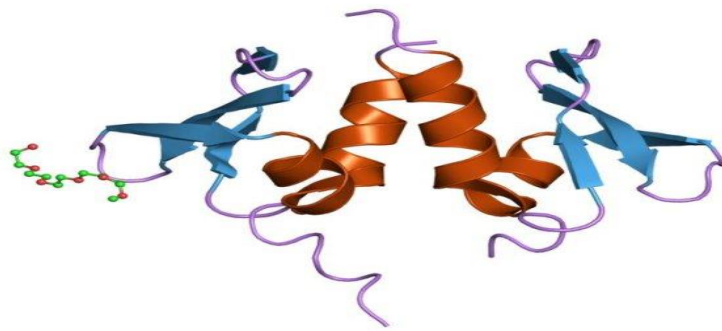
Avec le temps, les histones subissent d'autres phénomènes. On observe une perte globale de leur nombre dans le génome avec l'âge. Il existe également des variants d'histones, cruciaux pour la régulation de la dynamique chromatinienne et retrouvés dans certaines conditions cellulaires. Le variant H3.3 de l'histone H3 est la forme qu'on retrouve majoritairement dans la chromatine des cellules sénescentes, 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. [(85),(86)]

### ***3.3. Le 3<sup>ème</sup> mécanisme Épigenétique : Le remodelage chromatinien***

En plus de la méthylation d'ADN et des modifications d'histones, d'autres mécanismes moléculaires influencent la structure de la chromatine par le biais de protéines spécifiques. C'est le cas des protéines HP1 (Heterochromatin protein1) 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 (85).

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 (Citer çï-déçu). Les recherches conduites sur cette maladie pourraient bénéficier à des patients atteints d'autres maladies de la famille des laminopathies.)(87).



**Figure N°08 : 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 (88). 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 [(89),(90)].

#### ***4. Détérioration de la réponse protéique***

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

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

Des études ont montré que de nombreuses maladies liées à l'âge, en particulier les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...etc.) seraient due à l'accumulation de protéines dépliées au sein des cellules, provoquant leur mauvais fonctionnement (91).

- ***Protéines chaperonnes***

Les protéines chaperonnes sont indispensables à l'assemblage, au transport et à la destruction des protéines. Elles ont donc un rôle clé dans le fonctionnement du corps (92). Le vieillissement réduit leur activité et leur synthèse, cela crée donc des problèmes de gestion des protéines (93), (l'accumulation de protéines défectueuses au sein des cellules, et le repliement de protéines dénaturées). Deux causes probables du dysfonctionnement des protéines chaperonnes 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 (94).

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

### ***5. Dysfonctionnement des mitochondries***

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

- **Stress oxydatif**

Le stress oxydatif correspond à une oxydation des différents constituants de nos cellules qui se caractérise généralement par une perte d'électrons. Les molécules responsables de cette oxydation sont les radicaux libres. Ils proviennent de l'oxygène contenu dans l'air que nous respirons. Le stress oxydatif a été étudié comme cause possible du dysfonctionnement des mitochondries. En effet, on a longtemps lié le vieillissement à l'usure engendrée par ces espèces oxydantes (radicaux libres). Il semblerait que ce phénomène ait été mal compris. À l'inverse de cette théorie, des études ont montré qu'augmenter le nombre d'antioxydants n'avait pas d'effet sur l'espérance de vie, alors qu'en augmentant le niveau de radicaux libres, il y avait également augmentation de la durée de vie [(95),(96)]. 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 (97). Cette communication est nécessaire pour le bon fonctionnement de la mitochondrie, et donc essentielles pour la cellule. Ces communications se dégradent avec le vieillissement et la régulation des protéines nécessaires à cette communication diminue, entraînant un problème de communication entre noyau et mitochondrie. C'est une cause possible de la détérioration des mitochondries, pouvant entraîner un vieillissement des tissus.

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

#### **6. *Sénescence cellulaire***

Une cellule sénescence est une cellule vieillissante dont les fonctions se dégradent, elle cesse de se diviser et son activité change ( ex : sécrétion de molécules pro-inflammatoires (98) ). 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 (99).

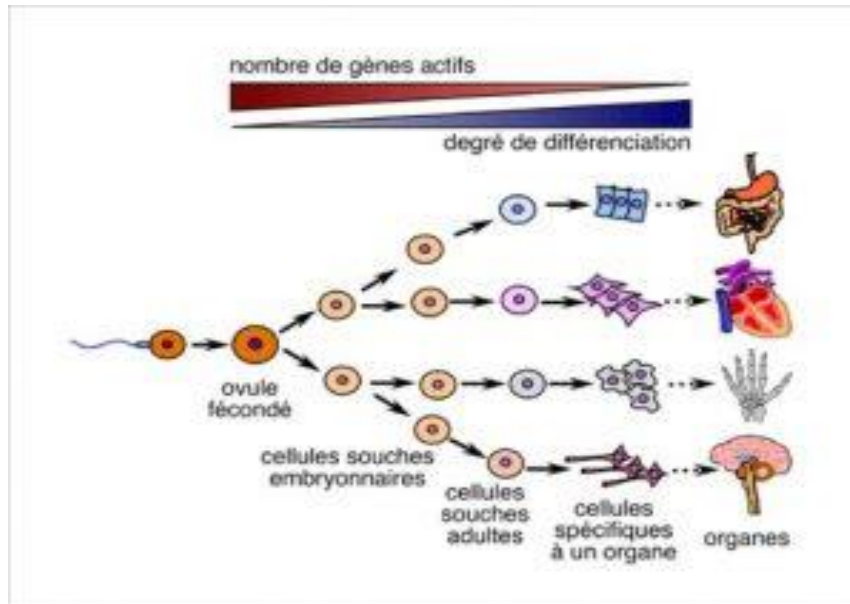
La sénescence arrête alors les mécanismes de développement cellulaire et ces cellules sont ensuite détruites (phagocytose), sous condition d'avoir un système immunitaire performant. Or, avec l'âge, le système immunitaire devient moins efficace, le nombre de cellules sénescences augmentant aussi, cela entraîne une accumulation de cellule sénescence dans certains tissus. L'entrée en sénescence des cellules est donc bénéfique pour l'organisme, lorsqu'il fonctionne correctement. Il le protège contre la prolifération de cellules cancéreuses, mais nécessite un système immunitaire efficace afin d'éliminer ces cellules sénescences. Dans le cas contraire, il s'agit d'un processus qui accentue le vieillissement de l'organisme, dû au manque de renouvellement des cellules souches et d'un système immunitaire moins efficace. Aujourd'hui, une des principales pistes thérapeutiques pour contrer ce problème est l'utilisation de médicaments sénolytiques (Les médicaments sénolytiques Découverts en 2015 par une équipe de la Mayo Clinic et du Scripps Research Institute (Etats-Unis), les sénolytiques sont des

médicaments très prometteurs dans le cadre de la lutte contre la sénescence cellulaire, une pierre angulaire du vieillissement de notre organisme. En se basant sur des recherches bioinformatiques permettant de trouver des molécules capables d'interagir avec les processus de sénescence, plusieurs dizaines de traitements potentiels ont été identifiés. Une partie d'entre eux a d'ores et déjà été testée sur les animaux, avec des résultats remarquables.), dont les essais sont encore en cours.

### 7. *Épuisement des cellules souches*

Une cellule souche est une cellule indifférenciée capable, à la fois de générer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et de se maintenir dans l'organisme par prolifération (ou division asymétrique). Les cellules souches sont présentes chez tous les êtres vivants multicellulaires. Elles jouent un rôle central dans le développement des organismes ainsi que dans le maintien de leur intégrité au cours de la vie. Avec l'âge, on observe une diminution du nombre de cellules souches de l'organisme ainsi qu'un mauvais renouvellement des cellules somatiques, ce qui est à l'origine de la dégradation des organes au cours du vieillissement (100).

L'épuisement du stock de cellules souches fait partie des risques impliqués dans les processus de vieillissement (100). 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 polymérase 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 partie dû à la présence de la télomérase, enzyme chargée de synthétiser les télomères, qui est fortement exprimée au sein d'une cellule souche normale (100).



**Figure N°09 : Les cellules souches**

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

Avec le vieillissement, on observe que les tissus ont de plus en plus de mal à se régénérer. Cela est dû au ralentissement des divisions cellulaires et au manque de remplacement des cellules souches. Ce comportement peut être expliqué par la surexpression de protéines modifiant le cycle cellulaire ou l'accumulation de mutations sur l'ADN des cellules souches. [(100), (101).]

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.

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

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

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

La détection de nutriments semble alors avoir une influence sur le vieillissement et la durée de vie. Des études nutritionnelles pourraient alors apporter, non pas des informations sur le vieillissement, mais des indications sur la longévité(103).

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(104).

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 [ (105),(web21)].

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

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

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

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

Les causes d'une inflammation sont nombreuses : les lésions des tissus, les cellules sénescents sécrétant des molécules pro-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 (106). Les cytokines (médiators 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 [(107),(108)].

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.

## **CHAPITRE 04 : DHEA**

## 1. DHEA

La DHEA est l'hormone stéroïde la plus abondante de l'organisme (109). Elle est le précurseur des androgènes et des œstrogènes, d'où l'appellation « mother hormone » ou « hormone mère ». Elle serait impliquée dans les mécanismes du vieillissement (109)

La DHEA, dénomination abrégée de Déhydroépiandrostérone ou encore prastérone, et son sulfate, le DHEA-S, sont des hormones stéroïdes, synthétisées principalement par les glandes surrénales à partir du cholestérol sous le contrôle de l' « hormone corticotrope hypophysaire » ou « adrenocorticotrophin hormone » (ACTH) produite par l'hypophyse (109)

## 2. HISTORIQUE

Bien qu'ayant connu un succès médiatique ces dernières années, La déhydroépiandrostérone, alias DHEA source de jeunesse, qui maintiendrait le corps jeune, l'esprit alerte et qui entretiendrait la libido, superhormone qui protégerait contre les principales causes de mortalité ; l'histoire de la DHEA a commencé dans les années 1930.

- Dès 1931, l'Allemand Adolf Butenandt, prix Nobel de chimie en 1939, isole dans les urines humaines la DHEA, sous sa forme libre (110).

- En 1944, les docteurs Munson, Gallagher et Koch isolent le sulfate de DHEA (111).

- En 1954, la DHEA est isolée dans le sang humain après traitement du plasma en pH acide par les docteurs Migeon et Plager (111).

- En 1956 Symington et al découvrent que la DHEA est produite par la partie interne du cortex surrénalien (112).

- En 1958, le français Max Fernand Jayle, Professeur de biochimie à la faculté de Médecine de Paris, arrive à doser précisément la décroissance quasi linéaire de la DHEA sanguine chez l'homme et la femme au fur et à mesure du vieillissement. (web22).

- En 1960, le Professeur Etienne-Emile Baulieu, ancien élève du Professeur Jayle, démontre que la DHEA est synthétisée par les surrénales sous forme de sulfate de DHEA.

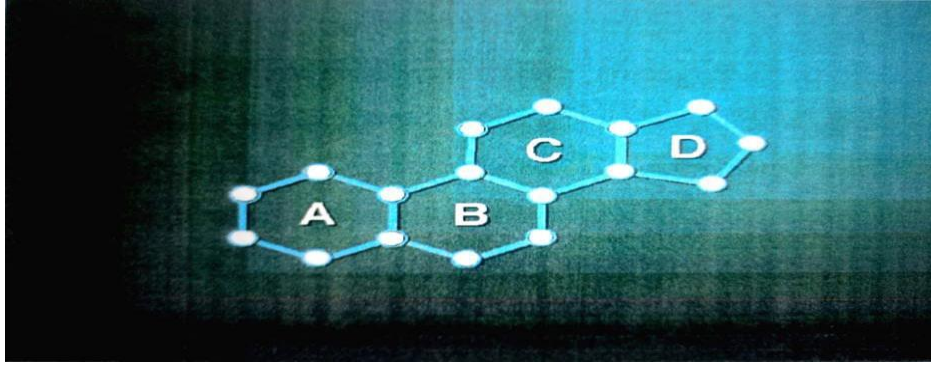
- En 1970, de nombreuses études internationales révèlent des effets bénéfiques de la DHEA sur les animaux. (web22).



- En 1990 c'était les travaux de Kalimi et Regelson qui ont connu une large diffusion **(113)**.
- En 1994, le Professeur Yen, de l'université de San Diego (Californie) confirme l'action anti-  
vieillesse de la DHEA (changements biologiques, physiques et psychologique par la  
publication des premiers résultats des essais positifs chez l'homme **(111)**.
- En 1995, l'Académie des Sciences de New-York organise la première conférence  
internationale sur la DHEA. Vermeulen déclare : « la DHEA a un effet positif sur le bien- être,  
la réponse à la vaccination, la mémoire, et est très active contre l'athérosclérose» **(web22)**, et  
aussi Bellino et al ont publié leurs travaux **(114)**. La même année, la Food and Drug  
Administration (FDA) autorise la commercialisation de la DHEA comme complément  
alimentaire aux Etats-Unis. **(web22)**
- En 1996, Fernand Labrie, de l'Hôpital Laval de Québec, démontre que la prise de DHEA  
permet une augmentation sensible de la densité osseuse et par conséquent l'importance d'une  
supplémentation dans la lutte contre l'ostéoporose. **(111)**
- En 1999 Thijssen et Nieuwenhuys**(115)** montrent que la DHEA à haute dose peut prolonger  
la durée de vie des animaux, traiter certaines obésités d'origine génétique, protéger de  
l'athérosclérose et prévenir certains cancers et maladies virales.
- En 2000, l'étude DHEA des Professeurs Baulieu et Forette, a été publiée, elle montre des  
effets positifs sur la peau, les os et la libido **(116)**.
- dès janvier 2003, La DHEA est inscrite à la Pharmacopée **[(117) (118) (119), (120)]**

### 3. STRUCTURE CHIMIQUE

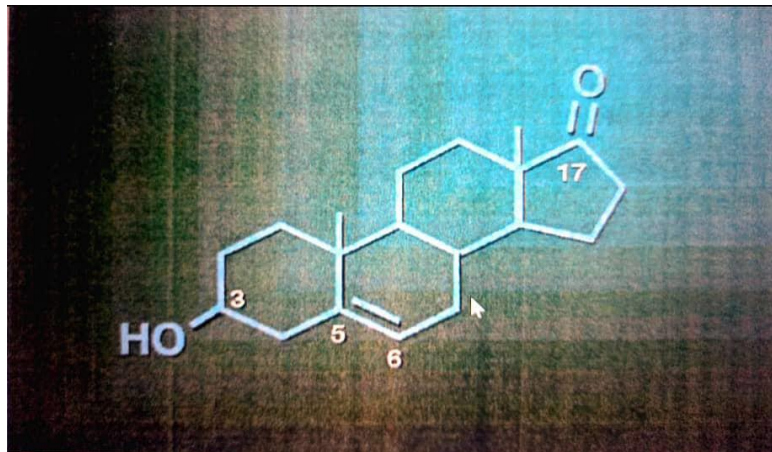
Comme tous les stéroïdes surrénaliens, la DHEA présente le cycle pentano-  
perhydrophénanthrène comme structure de base.



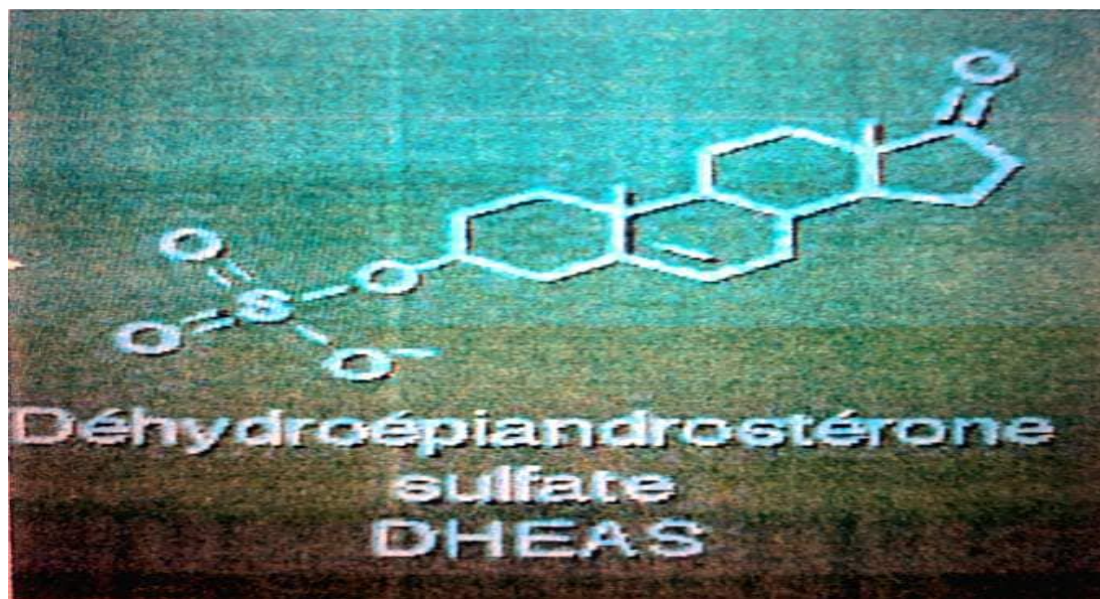
**Figure N°10 : Cycle pentano-perhydrophénanthrène [web23]**

Cette structure comporte un cycle pentagonal (cyclopentane) et trois cycles hexagonaux (comme le cyclohexane). La DHEA dérive du plus connu des stéroïdes : le cholestérol.

D'après l'abréviation DHEA ou déhydroépiandrostérone découle le fait qu'on a affaire à un dérivé de l'androstane (noyau stéroïde à 19 atomes de carbone). On obtient ainsi, les formules de la DHEA (C<sub>19</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub>) et de son sulfate, le DHEA-S (C<sub>19</sub> H<sub>28</sub> O<sub>5</sub> S).



**Figure N°11 : Structure de l'androstane [web23]**



**Figure N°12 :Structure de la DHEA et de son sulfate, le DHEA-S[web23]**

Le nom chimique de la DHEA est le 3 $\beta$ -hydroxyandrost-5-ène-17-one et sa dénomination commune internationale (DCI), c'est la prastérone. On remarque la présence d'une double liaison en position ~5-6 (comme le cholestérol), d'où la dénomination « déhydro ».

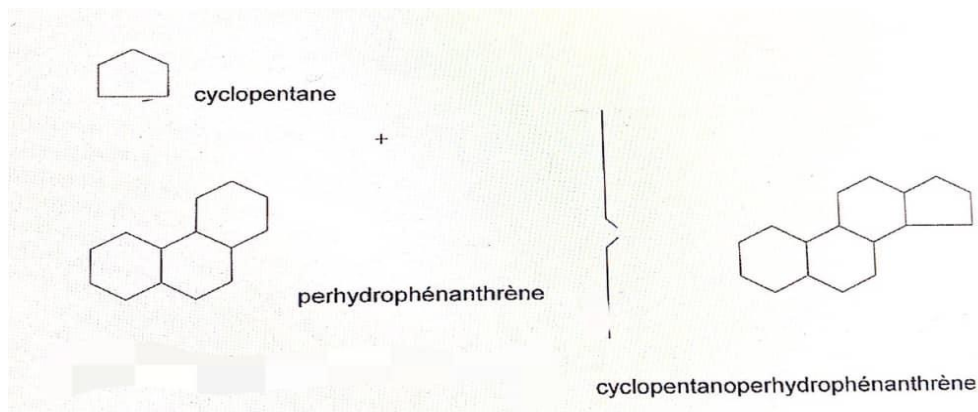
En C3, le groupement hydroxyle estérifiable se trouve en configuration 3 $\beta$  ou « épi », c'est à dire en dessus du plan général de la molécule. De plus, la fonction cétone en 17 justifie son appellation de dérivé de l'androstérone, d'où le préfixe « one ». La structure du sulfate de DHEA, le DHEA-S, implique une estérification de l'hydroxyle, catalysée par une sulfotransférase ou sulfokinase, par l'acide sulfurique au niveau du carbone C3.

#### 4. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES

La formule brute et le poids moléculaire de la DHEA sont respectivement : C<sub>19</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub> et 288,424 4 ± 0,017 8 g/mol. Organoleptiquement, il s'agit d'une poudre fine cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'alcool et le chlorure de méthylène mais pratiquement insoluble dans l'eau. Le point de fusion de la DHEA se situe entre 146°C et 151°C. La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et la chromatographie sur couche mince sont les deux principales méthodes d'identification (117).

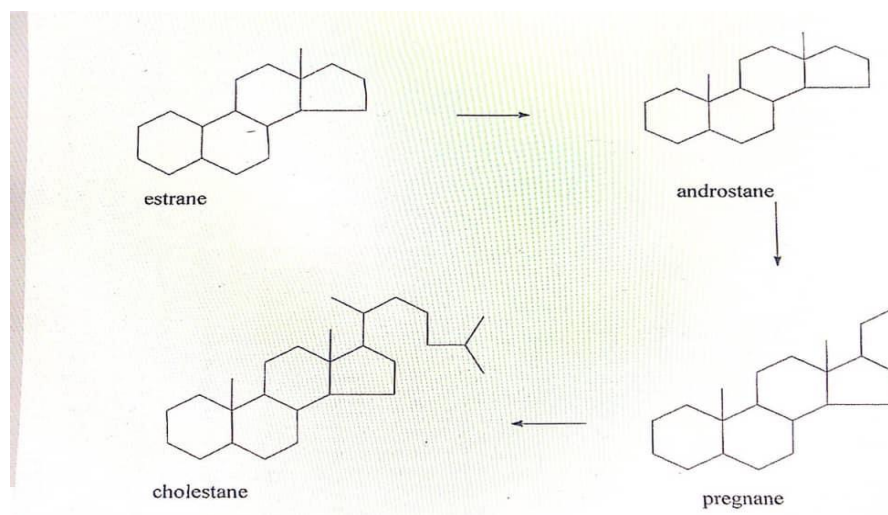
#### 4. BIOSYNTHESE

Comme citer précédemment, la Déhydroépiandrostérone est le principal androgène produit, dans les deux sexes, par la zone réticulée de la corticosurrénale, partie externe de la glande surrénale .Elle est le stéroïde dont la concentration plasmatique est la plus élevée. Le squelette carboné à 18 atomes de carbone, appelé cyclopentanoperhydrophénanthrène ou stérane, est le squelette de base de toutes les hormones stéroïdiques (121)



**FigureN°13 : Structure chimique du stérane.**

L`estrane est le résultat de la substitution d`un atome de carbone. Par substitutions successives sont formés le cholestane, puis le cholestérol.



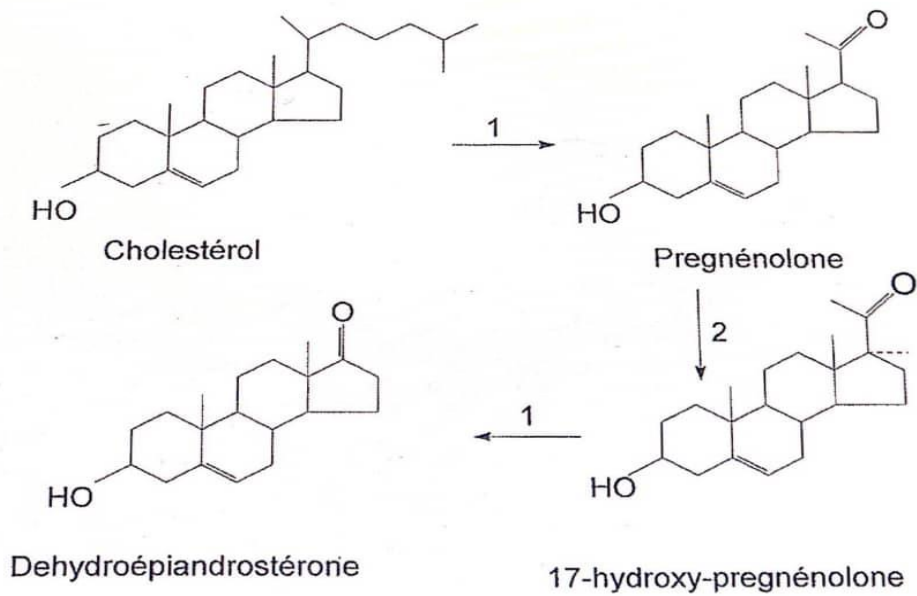
**FigureN°14 : Synthèse du cholestane.**

Dans la couche réticulée du cortex surrénalien, la conversion du cholestérol en DHEA implique tout d`abord le cytochrome P450scc qui convertit le cholestérol en pregnénolone après

pénétration de ce composé dans les mitochondries grâce à la protéine StAR. Cette synthèse de pregnénolone se déroule en trois étapes successive : une 20-a-hydroxylation et une 22-hydroxylation qui fragilisent la liaison carbone 17-20 permettant la scission de la chaîne latérale du cholestérol et donc la génération de pregnénolone d'une part et d'acide isocaproïque d'autre part. La protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) est une phosphoprotéine mitochondriale (purifiée et clonée dans certains travaux des recherches), responsable, sous l'effet de l'ACTH, de la translocation du cholestérol, du cytoplasme vers la membrane interne de la mitochondrie (121). Puis la pregnénolone subit une 17a-hydroxylation pour donner la 17a-hydroxypregnenolone. Ce stéroïde fait alors l'objet d'une scission de la liaison carbone C17-20 qui aboutit à la biosynthèse de la DHEA. Ces deux réactions enzymatiques sont quant à elles catalysées par la même protéine, le cytochrome P450C17.

\*Chez l'homme un seul gène code pour la protéine P450<sub>sc</sub>. Ce gène appelé CYP11A, il a une taille de 20 kilobase, est composé de 9 exons et localisé dans la région q23 ou q24 du bras long du chromosome 15. Il est exprimé dans tous les tissus stéroïdogènes (cortex surrénalien, testicules, ovaire et placenta).

- Le gène codant pour le cytochrome P450C17 est situé sur le bras long du chromosome 10 dans les régions q24-q25. Des anomalies de ce gène sont à l'origine des déficits combinés en 17-hydroxylase, 17-20 lyase ou isolés en 17-20 lyase.

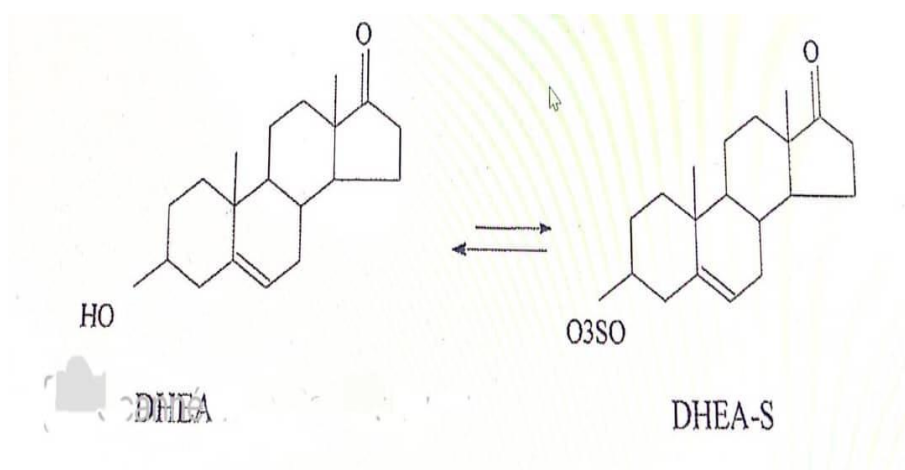


1 : desmolase ; 2 : 17 $\alpha$ -hydroxylase

**Figure N°15 : Synthèse de la DHEA à partir du cholestérol(121)**

## 5. CONVERSION ENZYMATIQUE DE LA DHEA

La DHEA existe sous deux formes qui sont en interconversion permanente : la forme libre de la DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S.



**FigureN°16 : Structure de la dèhydroépiandrostéronie et de son ester sulfate(121)**



La conversion enzymatique de la DHEA en DHEA-S implique le transfert d'un groupe sulfate à partir du 3`-phosphoadénosine5`-phosphosulfate(PAPS) vers un composé accepteur, qui dans le cas présent, est la fonction 3B-OH de la DHEA. Le transfert du groupe est catalysé par une famille d'enzymes appelées sulfotransférases. La présence d'un groupe sulfate chargé augmente la solubilité mais aussi la demi-vie de la DHEA.

## 6. METABOLISME DE LA DHEA

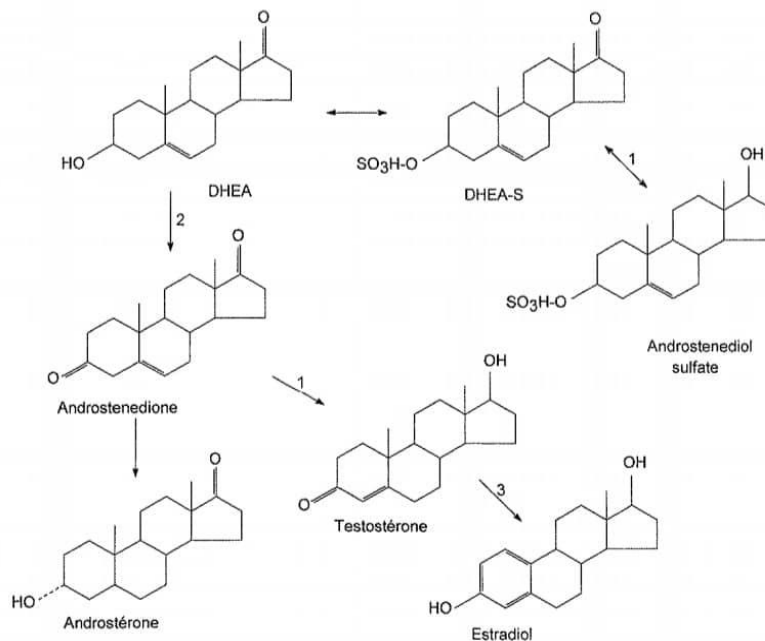
Les concentrations plasmatiques de D.H.E.A. sont comprises entre 1800 et 9000 nmol soit 100 à 500 fois plus élevées que les valeurs normales de la concentration plasmatique de testostérone chez l'homme. Dans plusieurs tissus, tout particulièrement la prostate, la D.H.E.A d'origine surrénalienne peut être transformée en androgènes actifs et exerce son action à l'intérieur même de la cellule qui les produits. Cette activité hormonale, dite intracrine, constitue un mode d'action différent du type endocrine où l'hormone transportée par la circulation sanguine va agir sur une cellule située à distance de son site de formation. Elle est également différente des activités autocrines, où l'hormone sécrétée par une cellule exerce son action sur la même cellule, et du mode paracrine où l'hormone exerce son action sur une cellule voisine [(122, 123)]

Comme citer précédemment, la DHEA est le précurseur de nombreuses hormones stéroïdes sexuelles. Elle est à l'origine de 30% des androgènes et de 90% des œstrogènes synthétisés chez la femme post-ménopausée (124).

Cette synthèse de stéroïdes sexuels à partir du métabolisme de la DHEA ne se fait qu'au niveau des cellules contenant des récepteurs androgéniques et ostrogéniques (tissu adipeux, os, muscles, seins, prostate, peau, cerveau, foie ...etc.) avec formation d'un pool plasmatique.

### \*Biosynthèse des androgènes et estrogènes à partir de la DHEA

La DHEA permet l'obtention, après plusieurs substitutions successives, des stéroïdes sexuels : la testostérone, l'androstérone et l'estradiol lui-même en interconversion permanente avec l'estrone.



**Figure N°17 : Biosynthèse des principaux androgènes et œstrogènes (125)**

Les deux enzymes clés intervenant au cours de la biosynthèse des stéroïdes sexuels sont la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD) et la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD). L'aromatase, responsable de la conversion de la testostérone en estradiol, est aussi largement exprimée dans de nombreux tissus.

Les surrénales peuvent être stimulées par de très faibles doses d'ACTH. La DHEA semble être la plus sensible à cette médiation. (111). Outre cette influence hypophysaire, la régulation de la DHEA semble être également sous la dépendance de facteurs extrasurrénaux tels que l'insulinémie (126). Sous l'influence d'une enzyme de coupure, la 20-22 desmolase, le cholestérol est transformé en prégnénolone (stéroïde intermédiaire), précurseur de toutes les hormones synthétisées dans les trois zones de la corticosurrénale, les ovaires et les testicules. Cette première étape est l'étape limitante de cette chaîne (127).

Sous l'action de deux enzymes : la 17 $\alpha$ hydroxylase puis la 17-20 desmolase, on obtient la DHEA à partir de la prégnénolone. La DHEA issue de la prégnénolone sera convertie en œstrogènes (par l'intermédiaire du système enzymatique nommé "aromatase" retrouvé au niveau du foie, du tissu adipeux et du cerveau) et en testostérone, intervenants dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires selon le schéma simplifié



suivant : Indirectement, la DHEA peut donc avoir une action féminisante. De plus, du fait qu'elle permet la formation d'autres hormones (testostérone et œstrogènes), la DHEA est une pro-hormone.

En résumé, au niveau des cellules endocrines, le cholestérol est transformé en stéroïdes intermédiaires (prégnénolone et DHEA), qui permettent à leur tour la fabrication d'hormones stéroïdes sexuelles gonadiques (testicules et ovaires) et surrénaliennes (corticosurrénale), sécrétées dans la circulation sanguine. DHEA et prégnénolone ont leurs propres activités biologiques au niveau des cellules cibles. La régulation de la synthèse des hormones corticosurrénaliennes se fait à l'aide d'un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que sous l'influence d'un rythme circadien (variation de la synthèse en fonction de l'heure de la journée) (111).

#### **\*DHEA et les métabolismes : glucidique, lipidique et osseux**

Considérée comme un complément alimentaire dans les années 80, la DHEA était utilisée pour ses propriétés amaigrissantes permettant la perte de masse grasseuse en intensifiant la sensibilité des cellules à l'insuline. L'administration de DHEA a montré des propriétés intéressantes chez les rongeurs ayant un taux très faible pour prévenir de l'obésité, du diabète sucré et des maladies cardiaques(128). Mais la transposition de ces résultats à l'homme n'est pas aussi claire, car les résultats des différentes études consacrées à cette question sont toujours sujets à controverse (129). D'autres études ont démontré que les sujets atteints de diabète de type2 présentaient une diminution des taux endogènes de DHEA-S (130).

Ceci explique l'hypothèse du traitement de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline par un apport exogène en DHEA(131). Les résultats montrent une augmentation de 50 % de la réponse à l'insuline sans modification de la glycémie à jeun. En conclusion, les résultats obtenus font supposer que la diminution de la DHEA endogène est liée au diabète de type2. Malgré leur positivité, les modalités des différentes études réalisées restent très critiquables (courte durée des essais, nombre de patient réduit.), d'où l'intérêt de garder certaines réserves quant à leurs fondements.

À ceci s'ajoute l'hypothèse que la DHEA semble avoir tendance à faire diminuer le taux de cholestérol total(132)], en particulier le LDL cholestérol mais aussi le HDL cholestérol.

[(133), (134)]. Cette diminution prépondérante du HDL cholestérol, dûe à l'effet androgénique de la DHEA (135), peut accroître le risque cardiovasculaire à long terme.

Au niveau du métabolisme osseux, la DHEA semble agir au niveau de la formation et de la résorption osseuse (effet très modeste) (136). Elle stimule la prolifération des ostéoclastes (augmentation de la densité osseuse chez la femme ménopausée) (137) et améliore l'absorption du calcium par action sur le métabolisme de la vitamine D. il est noté également l'augmentation des facteurs de la formation osseuse: phosphatase alcaline, ocytocine et IGF1 (138). Elle diminue la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes (diminution des facteurs de la résorption osseuse : N téloptide urinaire et interleukine 6 (IL6) (138)

L'étude DHEA<sup>Âge</sup> du Baulieu et ses collaborateurs, montre une augmentation de la densité osseuse sans accroissement des marqueurs biologiques du métabolisme osseux chez les femmes âgées de plus de 70 ans, mais aucun effet réel n'est observé chez les hommes indépendamment de l'âge et chez les femmes avant l'âge de 70 ans [web24].

En conclusion, l'apport de DHEA semble augmenter la densité osseuse [129] ce qui laisse supposer une réelle efficacité dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique mais ceci reste à confirmer. Par conséquent, le traitement de référence de l'ostéoporose reste le traitement hormonal substitutif (THS) selon l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) auquel le traitement par DHEA ne peut être le substitut ni le complément (140). Quant à l'augmentation de la masse musculaire sous DHEA semble s'expliquer indirectement via l'augmentation des concentrations sanguines de testostérone et/ ou IGF-1 (132).

## 7. DHEA ET PHYSIOLOGIE

Les glandes surrénales sont de petites glandes situées sur les reins. Elles sont composées de deux entités anatomiques qui sécrètent différents type d'hormones :

1. la médullosurrénale, lieu de synthèse des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), hormones du stress, et,
2. la corticosurrénale (partie périphérique de la glande), sécrète trois grands types d'hormones(141):

- la zone réticulée, lieu de synthèse des androgènes dits mineurs : DHEA (DHEA-S majoritairement) (142) et androstènedione. Les glucocorticoïdes sont synthétisés au niveau de la zone fasciculée.

-la zone glomérulée synthétise l'aldostérone (minéralocorticoïde ayant un rôle dans la régulation de la pression artérielle)

La DHEA est produite sous le contrôle de l'ACTH (comme toutes les hormones stéroïdes) à partir du cholestérol principalement au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale chez l'homme et la femme. Il semblerait que la DHEA possède des propriétés neurotrophiques et excitatrices du fait d'une faible production au sein même du cerveau et du système nerveux, d'où le concept de neurostéroïdes (stéroïdes fabriqués par le système nerveux central). (139)

Au niveau des ovaires et des testicules, on retrouve également une faible production de DHEA, qui jouerait le rôle de produit intermédiaire de la synthèse des hormones sexuelles testostérone et œstrogène.(139) Suite à une stimulation par l'hormone de libération de la corticotropine" ou "Corticotrophin Releasing Factor" (CRF) libéré par l'hypothalamus, l'hypophyse sécrète l'ACTH. L'ACTH va ainsi pouvoir stimuler les récepteurs de la corticosurrénale et donc déclencher la chaîne de synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol (précurseur) à court terme. À long terme, elle provoque la croissance du tissu surrénalien.

### **7.1. DHEA Plasmatique**

Chez l'être humain, la DHEA existe sous deux formes dans la circulation sanguine : la forme libre DHEA et la forme sulfatée DHEA-S. Ces deux formes sont en interconversion permanente dans l'organisme (web23), mais le DHEA-S, principale forme circulante, représente ainsi un réservoir hormonal (143).

Grâce au transfert d'un groupe sulfate (sulfatation) provenant du 3'phosphoadénosine-5'phosphosulfate (PAPS) sur la fonction 3P OH, la DHEA synthétisée est alors transformée en DHEA-S dans les surrénales et les tissus périphériques (foie, intestin par effet de premier passage). Au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale ainsi qu'au niveau du foie, de l'intestin, des muscles et du système nerveux central, l'immunohistochimie et la microscopie électronique ont permis la mise en évidence d'une sulfotransférase, enzyme responsable de la conversion de la DHEA en DHEA-S (144)

L'hydrolyse de la fonction ester par une sulfatase présente au niveau tissulaire permet le retour à la forme DHEA libre. (142) La solubilité et la demi-vie du stéroïde sont augmentées par la présence du groupe sulfate chargé.

\*Avec des concentrations de l'ordre du ng/mL pour la DHEA et du µg/mL pour le DHEA-S (100 fois supérieures à celle de la DHEA) (142) le DHEA-S est le stéroïde le plus abondant de l'organisme (139). Sa valeur correspond à 10 fois celle du cortisol et environ 400 fois celle de la testostérone (145) La forme de stockage de la DHEA semble être le DHEA-S, dont le taux plasmatique reste stable tout au long de la journée alors que celui de la forme libre DHEA varie en fonction du rythme circadien. D'un individu à l'autre, le taux de DHEA-S est très variable. L'âge, le sexe, le stress, la maladie ainsi que des facteurs individuels sont responsables de ces variations.

En effet, le stress ainsi qu'une susceptibilité accrue aux maladies sont les deux facteurs essentiels du déclin de fabrication de la DHEA dès l'âge de 30 ans. De plus, le taux sanguin de DHEA-S dépendrait également de facteurs héréditaires (146). Un taux sanguin de DHEA-S bas est un marqueur non spécifique d'un mauvais état de santé (111).

**Tableau N°1 : Facteurs modifiant le taux de DHEA-S (111)**

	<b>Maladies</b>	<b>Médicaments</b>	<b>Divers</b>
<b>Facteurs diminuant le DHEA-S</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance surrénalienne</li> <li>- Déficit en 17<math>\alpha</math>hydroxylase</li> <li>- Anorexie mentale</li> <li>- Lupus érythémateux</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>- Carence en antioxydants (vitamine C et E, sélénium, magnésium)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucocorticoïdes</li> <li>- Dopamine</li> <li>- Insuline</li> <li>- Œstrogènes</li> <li>- Diurétiques</li> </ul>	
<b>Facteurs augmentant le DHEA-S</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers de la surrénale</li> <li>- Déficit en 11<math>\beta</math> hydroxylase</li> <li>- Déficit en 21<math>\beta</math> hydroxylase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alprazolam / Xanax®</li> <li>- Administration aiguë d'ACTH</li> </ul>	Tabac

## 7.2. DHEA et son Transport sanguin

Le DHEA-S est fortement lié aux protéines de transport, ce qui lui apporte une certaine stabilité. [147].

La Sex Hormone Binding Protein (SHBG) (a une haute affinité et faible capacité) et l'albumine (a une faible affinité et forte capacité) sont des protéines de transport permettant aux hormones stéroïdes de circuler dans le sang de façon liées. Ces liaisons ont pour effet d'inactiver temporairement l'hormone et de la protéger de la métabolisation (seule la fraction libre est active) (147).

La DHEA est liée à 90% à l'albumine, 3-8% à la SHBG et 4% sous forme libre tandis que le DHEA-S, forme de stockage de la DHEA, est lié à 97-99% à l'albumine (d'où sa faible voie d'élimination métabolique) (140)

### 7.3. DHEA et ses variations au cours du nyctémère

Du fait de la stimulation dose-dépendante de l'ACTH libérée par l'hypophyse de façon cyclique sur les sécrétions de DHEA et de cortisol, la DHEA a également un rythme circadien (111) responsable de la synthèse variable selon l'heure de la journée. La nuit la sécrétion de DHEA est supérieure à celle de la journée mais plus précisément vers 8 heures du matin, on retrouve un pic donc la quantité la plus importante de DHEA. Chez le sujet âgé, ce rythme nyctéméral disparaît.

Cependant, le taux plasmatique du DHEA-S reste à des concentrations relativement stables au cours du temps du fait de sa faible clairance (5-20L/24h contre 2000L/24h pour la DHEA (148) et de sa longue demi-vie (20h contre 15-30 min pour la DHEA (149)). Ainsi, tout prélèvement sanguin ayant pour but un dosage du DHEA-S peut-être réalisé à n'importe quel moment de la journée alors que le dosage de la DHEA ne peut se faire que vers 8h du matin lorsque la concentration plasmatique est la plus élevée. Toutefois, les taux plasmatiques de DHEA-S varient en fonction de la saisonnalité. Entre août et octobre, la concentration en DHEA-S est supérieure et est maximale entre février et avril. (150)

### 7.4. Variation du DHEA en fonction de l'âge, du sexe

Au fil de la vie, la concentration plasmatique en DHEA évolue (150). L'âge et le sexe de la personne influencent les valeurs de DHEA. (151) La diminution de l'activité de l'enzyme 17-20 desmolase (enzyme permettant la transformation de la 17 hydroxypregnenolone en DHEA) explique en partie le mécanisme de la chute de DHEA avec l'âge (152). Chez le fœtus, les glandes surrénales produisent juste avant la naissance de très fortes quantités de DHEA (et de DHEA-S) dont une partie est transformée en œstrogènes par le placenta, permettant ainsi les contractions et la parturition. Le taux élevé de DHEA-S retrouvé le premier jour de vie (environ 1400 ng/mL) s'explique par cette synthèse accrue (153). Le niveau de DHEA chute de manière très importante le premier mois de vie, il continue ensuite de baisser pour atteindre son niveau le plus bas vers l'âge de un an. Jusqu'à l'âge de 6-8 ans, les surrénales se mettent en veille (production faible de DHEA).

À partir de sept ans, le taux plasmatique de DHEA remonte progressivement et corrélativement avec l'âge (adrénarchie) jusqu'à l'obtention d'un pic vers l'âge de 25-35 ans. (154). Il est à noter qu'avant l'âge de 15ans, pas de variation significative entre les deux sexes (155). Au cours du vieillissement, une diminution de la concentration plasmatique de DHEA est noté (lien avec

l'adrénopause, diminution des cellules réticulées du cortex surrénalien) proportionnellement à l'âge **(156)** (2,3% par an pour les hommes et 3,9% par an chez les femmes) **(157)**. Pour cette raison certains chercheurs pensent que la DHEA est un marqueur du vieillissement, avis non partagé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) du fait de la grande variabilité interindividuelle (variation d'un facteur 1 à 20 dans une même tranche d'âge) **(149)**.

D'autres études ont montré que des facteurs héréditaires ont un impact sur la concentration de DHEA. **(158)**

Chez les femmes, la ménopause ne modifie en rien la chute de DHEA avec l'âge. **(159)**

À 70 ans, le corps humains ne produit pratiquement plus de DHEA, il ne reste plus que 1/7 des valeurs maximales pour les hommes contre 1/5 pour les femmes **(150)**.

À 90 ans, les taux de DHEA-S ne représentent plus que 5% des taux retrouvés à 25 ans. Même si la différence diminue avec l'âge, les concentrations plasmatiques de DHEA sont 10 à 20% plus élevées chez les hommes que celles des femmes **(160)**.

Cependant, certains travaux ont montré que 20% des individus connaissent au contraire une augmentation de leur taux de DHEA au lieu d'une diminution. **(161)** ; Il paraît clair que, le vieillissement est donc une des étapes de la vie associée à une diminution du DHEA-S. Les processus impliqués dans ces modifications de la composition du corps sont en partie liés à des modifications hormonales **(162)**.

Une prévention serait donc possible par l'administration de ce stéroïde, à doses substitutives, aux personnes âgées **(163)**.

## **8. AUTRES EFFETS DU DHEA**

### **8.1. Effets sur le système cardiovasculaire**

Le risque de développer une maladie cardiovasculaire chez l'homme est augmenté si le taux de DHEA-S est bas (relation disproportionnelle : inverse). La DHEA exercerait un effet antiathérogène via des augmentations en œstradiol et en oxyde nitrique (NO) **(164)**, ainsi que par des diminutions d'adhésion plaquettaire et de formation de plaques coronariennes. **(165)**. À long terme, aucune étude ne montre clairement l'effet bénéfique d'un apport en DHEA. La

prudence est de mise également du fait de l'accroissement du risque cardiovasculaire par la baisse du taux d'HDL cholestérol (HDL).

## **8.2. Effets du DHEA sur la mémoire, l'énergie, le bien être, l'humeur et l'activité sexuelle**

Grâce à son effet anti-glucocorticoïde (neuroprotecteur), la DHEA semblerait contrebalancer les déficits cognitifs ainsi que les troubles de mémoire (critère intéressant dans le traitement des démences séniles des sujets âgés en particulier ceux atteints d'Alzheimer) (166). Jusqu'à ce jour, rien ne prouve que la DHEA permette d'atténuer ou de prévenir le déclin cognitif lié à l'âge ou de retarder l'apparition d'une démence (167). Avec une diminution de la fatigue, de l'anxiété, une amélioration de l'estime de soi et de la capacité à faire face au stress, les études montrent une amélioration du bien-être physique sous DHEA avec augmentation de la vitalité, du tonus et du niveau d'énergie (168).

Cependant, d'autres études donnent des résultats contradictoires (169). Des effets antidépresseurs sont attribués à la DHEA d'après l'étude de Wolkowitz et ses collaborateurs (170), (traitement des états dépressifs liés à un dérèglement hormonal) mais ceci reste encore à confirmer. Des modifications significatives de l'intérêt et de la satisfaction en matière de sexualité (améliorations très modérées [(171), (172)] sont observées chez la femme âgée de plus de 70ans sous DHEA dès les 6 premiers mois (173) accompagnées d'un effet positif sur la sécheresse et l'atrophie vaginale (maturation de l'épithélium (162).

Chez l'homme, la fonction érectile est améliorée sans modification du volume de la prostate et d'un marqueur spécifique, l' « Antigène Spécifique de la Prostate » ou le « Prostate Specific Antigen » (PSA) (174). Toutefois, d'autres études démontrent une absence d'effets de la DHEA sur la libido [(173),(175)].

## **8.3. DHEA et ses Effets sur la peau**

Au niveau cutané, l'étude DHEAge du Baulieu et ses collaborateurs, montre que la prise de DHEA procure une nette amélioration de la peau: plus souple, plus épaisse et plus hydratée. Cette amélioration est constatée dès le 12ème mois de prise. Les auteurs ont observé également une diminution considérable de l'atrophie et de la pigmentation cutanée avec régression des rougeurs diffuses et une augmentation de la production de sébum. Ces observations sont plus sensibles chez les femmes que chez les hommes. Enfin, la DHEA jouerait un rôle dans le



vieillissement cutané par inhibition de la dégradation de la matrice extracellulaire et activation des mécanismes de production du collagène (176).

D'autres travaux suggèrent qu'une amélioration de la perception de sa propre image et de l'estime de soi sont en bonne partie responsables des effets favorables de la prise de DHEA au niveau de la peau (effet placebo ?).(162).

#### **8.4. DHEA et ses Effets sur les cancers**

Selon différents travaux sur les cancers, la DHEA semble agir comme :

1. un inhibiteur enzymatique antiprolifératif (inhibition de la glucose-6-phosphatase deshydrogénase et de la prolifération des cellules cancéreuses) (177).
2. un facteur aggravant des cancers hormonaux dépendants, un inhibiteur de la croissance des tumeurs malignes non hormono-dépendantes par activation du système immunitaire (177).

Les effets de la DHEA sur les cancers sont complexes et encore bien mal connus.

#### **8.5 DHEA et ses Effets sur le système immunitaire et le VIH**

La DHEA stimulerait les défenses immunitaires de l'organisme par l'augmentation de l'interleukine-2 (IL-2) et du taux du Facteur nécrosant des tumeurs ou Tumor Necrosis Factor (TNF) ainsi qu'une diminution de l'interleukine-6 (IL-6), renforçant alors la résistance aux maladies (178). Dans le traitement du sida, la DHEA semblerait apporter un effet bénéfique par ses actions immunostimulatrice et antistress. (111). D'autres études semblent encore nécessaires pour pouvoir trancher.

#### **8.6. DHEA et ses Effets sur la ménopause**

Jusqu'à ce jour il est connu que, le THS vise à apporter les hormones déficientes de la ménopause corrigeant ainsi les phénomènes bien connus que sont les bouffées de chaleur, la prise de poids, l'ostéoporose ...etc. Du fait de ses propriétés comme « précurseur hormonal », la DHEA semble avoir un potentiel intéressant dans le traitement de ces troubles. Des études complémentaires sont encore nécessaires afin de prouver l'effet adjuvant de la DHEA sur le THS. (111)

### **8.7. DHEA et ses Effets sur l'insuffisance surrénalienne**

Le patient insuffisant surrénalien présente des taux abaissés de nombreuses hormones. Les études montrent que l'administration de DHEA permet de ramener à des valeurs normales les taux de différentes hormones (dihydrotestostérone, testostérone, androsténone et DHEA) **(179)**.

### **8.8. DHEA et ses Effets sur le Lupus Erythémateux Disséminé (LED)**

Lupus Erythémateux Disséminé (LED) est une maladie auto-immune ayant des répercussions essentiellement cutanées et articulaires. Chez les femmes atteintes, l'administration de DHEA (200 mg/ jour pendant 07 à 12 mois) permettrait de diminuer les doses de corticoïdes nécessaires (traitement de référence) nécessaires via une diminution de l'IL-6 et une augmentation de l'IL-2 **(180)**. Ceci reste tout de même à confirmer.

## **CHAPITRE 05 : Vieillessement et DHEA**

## 1. 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. La vascularisation diminue, la teneur en tissu conjonctif augmente. Cette restructuration provoque une diminution dans la production d'hormones ; exemple une nette diminution de la quantité d'hormone de croissance humaine produite, est notée au fur et à mesure avec l'avancement dans l'âge. Les glandes surrénales subissent des modifications, de sorte qu'au fur et à mesure que le corps vieillit la quantité du tissu fibreux augmente, la production de cortisol et d'aldostérone diminue la production et la sécrétion d'épinéphrine (adrénaline) et de norépinéphrine (noradrénaline) 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 les glandes endocrines ainsi que la ménopause et les fonctions ovariennes. 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 (181).

## 2. HORMONES ET VIEILLISSEMENT NORMAL

D'après les travaux scientifiques réalisés jusqu'à ce jour, il y a une interdépendance entre vieillissement et différentes hormones. Cette relation (vieillessement/hormones) est influencée par d'autres facteurs tels que le sexe, l'âge, l'hérédité et la génétique...etc.

Sur le plan génétique endocrinienne, il est important de noter aussi le fort lien : gène-hormone. Par exemple, l'hormone de croissance est régulée par le gène GH1, qui peut subir des mutations qui affectent la production et la régulation de cette hormone. Ces mutations peuvent contribuer au vieillissement prématuré ou à d'autres troubles liés au vieillissement. (web24)

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

- **Hormones thyroïdiennes :** Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le métabolisme énergétique et régulent plusieurs aspects de la santé liés au vieillissement, tels que la densité osseuse, la fonction cardiaque, la composition corporelle et la fonction cognitive. Des niveaux trop faibles ou trop élevés de ces hormones peuvent affecter la fonction de l'organisme et accélérer le vieillissement (182). Les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans la régulation de l'apoptose, ou la mort cellulaire programmée, qui peut avoir des implications pour la santé et la longévité (183).
- **Les hormones de stress:** telles que le cortisol, peuvent être élevées chez les personnes soumises à un stress chronique, ce qui peut accélérer le vieillissement en affectant les cellules et les tissus de l'organisme. Le cortisol peut endommager les tissus musculaires, réduire la densité osseuse, altérer la fonction immunitaire et causer une inflammation chronique. Des niveaux chroniquement élevés de cortisol peuvent également contribuer à des maladies chroniques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et la dépression(184).
- **Hormone de croissance :** L'hormone de croissance (GH) est une hormone produite par l'hypophyse qui stimule la croissance, la régénération cellulaire et la réparation des tissus chez les enfants et les adultes. Des niveaux trop élevés ou trop faibles de cette hormone peuvent affecter le vieillissement de diverses manières. Chez les enfants, un manque de GH peut entraîner un retard de croissance et des problèmes de développement. Chez les adultes, des niveaux trop faibles de GH peuvent contribuer à une perte de masse musculaire, une prise de poids, une diminution de la densité osseuse et une diminution de la fonction immunitaire. Cependant, des niveaux excessifs de GH peuvent également causer des problèmes de santé tels que l'acromégalie et le diabète. (185)
- **Les hormones sexuelles :** telles que l'oestrogène et la testostérone, peuvent avoir des effets différents sur le vieillissement en fonction du sexe et de l'âge.
  1. **Oestrogène et vieillissement :** Les effets protecteurs de l'oestrogène sur la santé osseuse chez les femmes ont été bien documentés. L'oestrogène inhibe la résorption osseuse et stimule la formation osseuse, ce qui réduit le risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées(186). L'oestrogène peut également protéger contre les maladies cardiovasculaires, réduire les symptômes de la ménopause et améliorer la fonction cognitive(187). Cependant, la prise prolongée d'hormones de remplacement après la ménopause peut augmenter le risque de cancer du sein et d'autres maladies, donc leur utilisation doit être soigneusement évaluée avec le clinicien(187).

2. **Testostérone et vieillissement** : La testostérone est principalement connue pour son rôle dans la fonction sexuelle masculine, mais elle peut également avoir des effets sur la santé musculaire et la densité osseuse chez les hommes plus âgés(188). La baisse de la testostérone chez les hommes peut contribuer à la sarcopénie, une perte de masse et de force musculaire liée à l'âge, ainsi qu'à l'ostéoporose. Cependant, les effets de la testostérone sur la santé cardiovasculaire sont controversés et doivent être étudiés plus en détail (189). La testostérone est l'une des principales hormones sexuelles produites par le corps, tant chez les hommes que chez les femmes (190). Chez l'homme (masculin), la testostérone est l'androgène le plus puissant en circulation, à la fois qualitativement et quantitativement. Plus de 95% de la concentration plasmatique totale de testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig des testicules, tandis que le reste est produit par les glandes surrénales (191). Chez les femmes, les ovaires sécrètent environ 25 % de la testostérone plasmatique, tandis que le reste de la testostérone circulante est obtenu par conversion périphérique (192). Dans le sang, la testostérone est liée à la globuline liant les hormones sexuelles, et seule une petite partie (testostérone non liée ou libre) est disponible pour les récepteurs et est donc biologiquement active. Afin d'exercer ses effets, la testostérone doit être convertie en dihydrotestostérone dans certains tissus cibles. Dans d'autres cas, il agit directement ou par aromatisation pour générer des œstrogènes (193). La testostérone orchestre l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses cérébrales et spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle (194), il a un rôle aussi bien connu et important dans le développement des attributs sexuels secondaires ; par exemple, augmentation de la masse musculaire, osseuse et des poils chez les hommes. Cependant, il présente également un intérêt particulier dans l'étude du comportement socio-émotionnel et économique car il influence le cerveau dans des situations archétypiques, telles que le combat, la fuite, l'accouplement et la recherche et la lutte pour le statut (190).

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

manière pulsatile, avec une boucle de rétroaction négative à l'hypothalamus afin de moduler la sécrétion de LH (195).

- **La mélatonine**

La mélatonine est une hormone sécrétée la nuit qui favorise notamment, le sommeil et la synchronisation des différents systèmes physiologiques de notre organisme. Elle exerce un contrôle sur la régulation des rythmes physiologiques (sur vingt-quatre heures), mais également sur la régulation de la fonction sexuelle, entre autres. De toutes les hormones, la mélatonine détient le plus fort potentiel antivieillesse. Son pouvoir réside dans sa capacité à protéger et à renforcer le système immunitaire, notamment au sein des organismes vieillissant. Ainsi, vers deux ou trois heures du matin, au moment où l'être humain produit le plus fort taux de mélatonine, le nombre de cellules immunitaires s'accroît de manière considérable dans le sang, renforçant les défenses contre le cancer, les virus et les bactéries. La mélatonine contribue également à fortifier le système immunitaire dans les moments difficiles telles que les infections virales, le stress émotionnel, les traitements à base de médicaments immunodépresseurs ou le simple vieillissement.

Selon différentes études, l'insomnie augmente avec l'âge. Un tiers environ des sujets de plus de 65 ans ont une insomnie rapportée comme plus ou moins continue. La plainte d'insomnie est une fois et demie plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais le sommeil est de plus mauvaise qualité chez l'homme, sans doute en partie à cause de problèmes respiratoires liés au sommeil. Le trouble de l'initiation du sommeil est plus une caractéristique du sujet jeune, et le trouble du maintien du sommeil plus caractéristique du sujet d'âge moyen ou élevé (196).

La correction d'un déficit avéré en mélatonine peut donc restructurer le sommeil en rééquilibrant son architecture. Ainsi la mélatonine permettrait à la personne de profiter au mieux du repos réparateur nocturne. En donnant une faible dose de mélatonine au sujet âgé le soir, ça pourrait stabiliser son rythme circadien, contribuant à compenser le vieillissement de son horloge interne (197).

- **DHEA**

Connu comme produit capable d'améliorer les fonctions cognitives, la qualité de vie, l'état psychoaffectif, la libido, la force musculaire, l'aspect de la peau (hyperpigmentation,

sècheresse), la densité osseuse du sujet âgé, d'éviter les pathologies, de guérir des maladies infectieuses ou auto-immunes, La déhydroépiandrostérone, alias DHEA source de jeunesse, qui protégerait contre les principales causes de mortalité.

Bien que de loin le plus abondant des stéroïdes produits par la surrénale, la DHEA (et son ester sulfaté la S-DHEA) a suscité peu d'intérêt et a été délaissée au profit du cortisol et de l'aldostérone, hormones surrénaliennes vedettes aux implications physiopathologiques mieux établies. Le fait que ce stéroïde ne soit pas sécrété par les surrénales des animaux de laboratoires les plus courants (il est propre aux primates) n'a pas facilité l'exploration de son rôle physiologique. De surcroît, il semble que la DHEA n'ait pas d'activité intrinsèque bien démontrée puisqu'elle ne serait qu'un précurseur d'autres stéroïdes actifs androgéniques et estrogéniques, produits dans les tissus cibles périphériques [198,199].

La mauvaise connaissance de la DHEA surprend d'autant plus que sa concentration plasmatique est 20 fois plus élevée que celle des autres stéroïdes circulants, le taux de S-DHEA étant 300 à 500 fois plus élevé que celui de la DHEA. Elle est sécrétée dans la zone réticulée de la corticosurrénale et est rattachée à la famille des androgènes surrénaliens(200). Longtemps la DHEA a été considérée comme un androgène « faible ».En cas d'inhibition des tyrosine kinases locales, les cellules surrénaliennes adoptent un phénotype dit « réticulé » avec augmentation de l'expression des enzymes conduisant à la synthèse de DHEA. Plus de 90 % de la DHEA circulante provient de la surrénale (201)

### **3. CONCENTRATIONS DE LA DHEA ET VIEILLISSEMENT**

Comme citer dans le chapitre précédent, le pic de la DHEA est obtenu vers l'âge de 25-35 ans (202). Au cours du vieillissement, passé ce pic, on observe une diminution de la concentration plasmatique de DHEA (lien avec l'adrénopause, diminution des cellules réticulées du cortex surrénalien) proportionnellement à l'âge (203) (2,3% par an pour les hommes et 3,9% par an chez les femmes) [(204),(205)].

#### ***\*Concentration de la DHEA en fonction de l'âge***

Comme citer précédemment, la concentration plasmatique de la DHEA, chez l'être humain, est fortement dépendante de l'âge, et, à moindre degré, du sexe.

Pendant la vie fœtale, la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des œstrogènes par le placenta. Les travaux



scientifiques n'ont pas encore tranché, si le DHEAS joue un autre rôle, en particulier dans le développement du fœtus. Une hypothèse possible serait qu'il stimule la production d'IGF1 - métabolite de l'hormone de croissance - comme il a été rapporté chez l'adulte ; ce facteur de croissance étant abondant à cette période de la vie.

Après la naissance se produit une involution de la surrénale fœtale, avec apparition d'une corticale adulte. Ces surrénales produisent essentiellement du cortisol et peu d'androgènes. À cet âge, seule l'activité 17 $\alpha$ -hydroxylase est exprimée.

À partir de 7 ans, début de l'Adrénarche, les surrénales commencent à produire de la DHEA et cette biosynthèse est associée à une augmentation de l'activité 17-20 lyase, indépendante de toute modification de la sécrétion de cortisol et d'ACTH. Ainsi le cytochrome. P450C17 exprimé par la surrénale à tous les âges modifie son activité catalytique au cours du développement. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire (204) Il faut noter que les taux de DHEA et de DHEA-S plasmatiques varient considérablement, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge (205).

#### **\*Taux de DHEA et rythme circadien**

La sécrétion de la D.H.E.A. est irrégulière et soumise à un rythme nyctéméral identique à celui de l'ACTH qui est responsable de cette rythmicité. Classiquement la production est maximale le matin au réveil et décroît dans la deuxième partie de la journée. Toutefois chez le sujet âgé, ce rythme nyctéméral peut disparaître. Le taux de DHEA-S est, quant à lui, extrêmement stable au fil de la journée (206).

### Conclusion et Perspectives

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.

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.

D'après notre étude théorique sur le lien : taux plasmatiques de la DHEA, et vieillissement, il nous apparaît, que la réalisation d'un travail pluridisciplinaire s'avère très nécessaire, pour répondre à cette question.

### Résumé

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

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

Le vieillissement normal est différent du vieillissement pathologique, qui est causé par des maladies ou des affections médicales. Les changements physiologiques et cérébraux associés au vieillissement normal ne sont pas considérées comme des maladies, mais ils peuvent augmenter le risque de développer des maladies liées à l'âge, telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer et les maladies cardiovasculaires, ces changements, quoique non souhaités, sont considérés comme normales et sont parfois appelés « vieillissements pur ».

L'objectif de cette étude a été de d'étudier théoriquement le lien : taux plasmatiques de la DHEA, génétique, et vieillissement.

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 apparait intéressant de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

**Mots Clés : DHEA- Génétique-Vieillessement.**

### Summary

Living in advanced age is hereditary and transmitted with genetic, environmental and behavioral factors according to different studies, aging is a universal inevitability that manifest initially on one's face and then the rest of the body in form of wrinkles, white hair and brown spots on the hands.

Meanwhile aging must be distinguished from pathology the changes occurring due to aging aren't a form of diseases and illnesses and they cannot be, they are a natural depravity of functionalities (ex: wrinkles, presbyopia, alopecia, amnesia....etc) some don't increase our vulnerability to death, others decrease vulnerability to pathological changes of our organs (ex: decrease of the immune system).

Normal aging is different from pathological aging that affected by disease and medical affects, physiological and cerebral changes associated with normal aging aren't considered as diseases but can increase the risks of catching a disease related to aging like alzheimer's, cancer and cardiovascular diseases, these changes despite being not wanted, they are considered normal and they're often called "pure aging"

The objective of this research is to theoretically study the link between the DHEA plasmatic rates, aging and genetics.

Convinced by the study of aging is extremely complex and the process of aging is difficult to asses and analyze, it appears interesting to us to enlarge the sample and realize more excessive research with the need of achieving a multidisciplinary work.

**Key Word's: DHEA- Genetics-Aging**

### ملخص

العيش في سن متقدمة جدا وراثي و ينتقل عن طريق العوامل الوراثية و البيئية و السلوكية . وفقا لدراسات مختلفة. الشيخوخة امر لا مفر منه و عالمي يتجلى على الوجه ثم بقية الجسم مثل التجاعيد و الشعر الرمادي و البقع البنية على اليدين.

و مع ذلك يجب التمييز بين الشيخوخة و "علم الامراض" التغيرات الناجمة عن الشيخوخة ليست امراضا و لا يمكن ان تكون فهذا يعتبر فساد طبيعي للوظائف (مثل التجاعيد, الثعلبة, طول النظر الشيخوخي, فقدان الذاكرة... الخ) بعضها لا يزيد من تعرضنا للموت. و البعض الاخر يقلل من التعرض للتغيرات المرضية لعضائنا (على سبيل المثال: انخفاض في جهاز المناعة... الخ)

تختلف الشيخوخة الطبيعية عن الشيخوخة المرضية التي تتأثر بالمرض و التأثيرات الطبية، و لا تعتبر التغيرات الفيسيولوجية و الدماغية المرتبطة بالشيخوخة الطبيعية امراضا و لكنها يمكن ان تزيد من مخاطر الاصابة بمرض مرتبط بالشيخوخة (مثل مرض الزهايمر و السرطان و القلب و الاوعية الدموية)

هذه التغيرات على الرغم من انها غير مرغوب فيها تعتبر طبيعية و يشار اليها احيانا باسم "الشيخوخة الخالصة". كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة العلاقة نظريا بين : مستويات هرمون ديهيدرو ايبي اندروستيرون في البلازما و الشيخوخة و علم الوراثة

و اقتناعا منا بان دراسة الشيخوخة معقدا للغاية و ان الشيخوخة عملية يصعب تحديدها و تحليلها يبدو من المثير للاهتمام بالنسبة لنا اجراء دراسات اكثر شمولاً مع الحاجة الى القيام بعمل متعدد التخصصات.

**الكلمات المفتاحية : DHEA : هرمون ديهيدرو ايبي اندروستيرون - الشيخوخة - الوراثة**

## **Références Bibliographiques**

## Bibliographie :

1. *Société française d'Endobiogénéie et médecine., Endobiogénéie du sens en physiologie à la pratique en phytothérapie ; Elsevier Masson, Edition Septembre 2020*
2. *B. Vandewalle et al. Savoir et pouvoir de la médecine (2006) .*
3. *P.J. Garry et al. Clinical chemistry reference intervals for healthy elderly subjects Am J Clin Nutr (1989).*
4. *M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, September 2005, Pages 44-49] :*
5. *K.R. Huber et al. Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons Clin Chem Lab Med(2006)*
6. *C.G. Fraser et al. Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people Clin Chem (1989), (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)*
7. *Traish AM, Kang HP, Saad F. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. J Sex Med 2011; 8:2960–82*
8. *Elie. Metchnikov. Etudes sur la nature humaine 1903 1903*
9. *Chanson P., Young J, Endocrinologie- Doin, 2000).*
10. *Gérard-François Dumont, La France, LES NOUVELLES FRONTIÈRES DE L'ÂGE, Chapitre 13. Sénescence de la société et de la culture occidentales, p. 277-299)*
11. *MADDOX G.L., L'encyclopédie du vieillissement, Edition Française - Serdi and Springer Publishing Company, Paris-NY, 1997.*
12. *Richard G. Stefanacci, DO, MGH, MBA., Mai 2022 Modifié déc. 2022. Présentation du vieillissement, Thomas Jefferson University, Jefferson College of Population Health,)*
13. *Hayflick L, Moorhead PS. The limited in vitro life time of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961 ; 25: 585-621*
14. *William-J Marshall., Stephen-K Bangert ; BIOCHIMIE MÉDICALE – PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC ; édition : Elsevier, 2005).*
15. *R. ROELANDTS., Le soleil et la peau de l'enfant Rayonnement solaire ; Ann Dermatol Venereol 2007 ; 134 :4S7-4S8 4S7).*
16. *Mannino, E. (2022) History of aging research, Center for Healthy Aging. (Accessed: 20 June 2023)*

17. (Fabian, D. & Flatt, T. (2011) *The Evolution of Aging. Nature Education Knowledge* 3(10) :9).
18. Jiang-Cheng Shen et al., *Werner Syndrome Protein. DNA HELICASE AND DNA EXONUCLEASE RESIDE ON THE SAME POLYPEPTIDE. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* Vol. 273, No. 51, Issue of December 18, pp. 34139 – 34144, 1998),
19. (Chang-En Yu et al., *Mutations in the Consensus Helicase Domains of the Werner Syndrome Gene. Am. J. Hum. Genet.* 60:330-341, 1997)].
20. E. H. Corder et al., *Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. Science* 13 Aug 1993 Vol 261, Issue 5123 pp. 921-923.
21. (Bradley J. Willcox et al., *FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity PNAS* September 16, 2008 vol. 105 no. 37).
22. Zwaan, B. *The evolutionary genetics of ageing and longevity. Heredity* 82, 589–597 (1999)).
23. (Diddahally, G. Gil Atzmon, Nir Barzilai. *Genetics, lifestyle and longevity : Lessons from centenarians. 2015 Feb 4 ; 4:23-32, web 7*
24. *Université catholique de Louvain - Vieillissement normal et épidémiologie du vieillissement pathologique - cours-2021-wfsp2272*
25. *Dr Anne-Sophie Boureau, Pr Laure de Decker. (17 Septembre 2020). Vieillissement normal. 70(7) ; e223-9).*
26. *United Nations Population Fund (UNFPA). (2020). Ageing in the 21st Century: A Celebration and A Challenge. New York.).*
27. (Programme des Nations unies pour le développement (PNUD). (2021). *Human Development Report 2020: The Next Frontier- Human Development and the Anthropocene. New York.*)
28. *Organisation mondiale de la santé (OMS). (2020). World Population Ageing 2020 Highlights : Living arrangements of older persons. Genève, Suisse.*
29. *Office national des statistiques. (2018). Recensement général de la population et de l'habitat 2018. Algérie.*



30. Vincent Gatinois ; 27 novembre 2017. *Pathologies des hélicases et vieillissement précoce : modèle d'étude par dérivation de cellules souches pluripotentes induites (iPS). Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier. Page 22 -30*
31. Thouraya Ben Younes et al., (27 avril 2018). *Syndrome de Cockayne : étude clinique et génétique d'une série tunisienne. Vol 174 - N° S1. P. S63-S64.)*
32. L Pasquier et al., (2006 Feb). *Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. 91(2): 178–182.).*
33. Javadzadeh M. *Cockayne Syndrome. Iran J Child Neurol. Autumn 2014;8;4(Suppl.1):18-19.).*
34. Bender M, Potocki L, Metry D. *What syndrome is this? Cockayne syndrome. Pediatric Dermatology [serial online]. November 2003;20(6):538-540. Available from: MEDLINE with Full Text, Ipswich, MA. Accessed April 30, 2015.).*
35. Yu, C. E., Oshima, et al., (1996). *Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science, 272(5269), 258-262.).*
36. Goto, M. (1997). *Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes. In Werner's Syndrome (pp. 1-9). Springer, Tokyo*
37. N .Kluger et al ., 2007.*syndrome de werner (progeria de l'adulte ).*
38. .Darrel salk .,1982.*werner's syndrome :a review of recent reacerch with an analysis of connective tissue metabolism ,growth control of culturel cells ,and chromosomal aberrations).*
39. Werner, O. (1904). *On Cataract with Special Regard to Their Occurrence in Families. Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie, 59(1), 209-226.*
40. Kawamura, H. (1934). *The Werner syndrome: a preliminary report of four cases. Proceedings of the Imperial Academy, 10(1), 183-184).*
41. Yu, C. E., Oshima, J., Fu, Y. H., Wijsman, E. M., Hisama, F., Alisch, R., & Martin, G. M. (1996). *Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science, 272(5269), 258-262.)*
42. Asmaa Abdelrahman et al., (March 2023). *Nuclear envelope morphology change upon repetitive treatment with modified antisense oligonucleotides targeting Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Biochemistry and Biophysics Reports. Volume 33.).*

43. **Megan S. Kane et al.**, *LMNA-Associated Cardiocutaneous Progeria: a Novel Autosomal Dominant Premature Aging Syndrome with Late Onset* ; *Am J Med Genet A*. 2013 Jul; 161(7): 1599–1611.).
44. **Sae-Il Murtada et al.**, *Lonafarnib improves cardiovascular function and survival in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome* ; *Cell BiologyPhysics of Living Systems* ; Mars 2023).
45. **Leslie B Gordon et al.**, *Association du traitement par le lonafarnib et de l'absence de traitement avec le taux de mortalité chez les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria* ; *JAMA*. 2018; 319(16):1687-1695.)
46. **Hamczyk MR et al.**,2018. *Vascular smooth muscle-specific progerin expression accelerates atherosclerosis and death in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Circulation* 138:266–282.).
47. **Franceschi, C et al.**, (2018). *Inflammaging and 'Garb-aging'. Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(3), 199-212).
48. **Gupta, S., & Mohanty, S.** (2015). *Immune dysfunctions in aging: prime cause of morbidity and mortality in elderly. Aging and Disease*, 6(4), 237-249).
49. **López-Otín, C et al.**, (2013). *The hallmarks of aging. Cell*, 153(6), 1194-1217).
50. **Fülöp, T et al.**, (2019). *The immunology of aging: from function to intervention. Nature Reviews Immunology*, 18(10), 625-640
51. **Franceschi, C., Campisi, J., & Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. The Journals of Gerontology: Series A**, 69(Suppl\_1), S4-S9).
52. **Goronzy JJ, Weyand CM.** *Immune aging and autoimmunity. Cell Mol Life Sci*. 2012;69(10):1615-1623).
53. **Nikolich-Žugich J.** *Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. Nat Rev Immunol*. 2008 ; 8(7) :512-522).
54. **Linton PJ, Dorshkind K.** *Age-related changes in lymphocyte development and function. Nat Immunol*. 2004 ; 5(2) :133-139)
55. **Pawelec G, Larbi A.** *Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. Exp Gerontol*. 2008 ; 43(1):34

56. L. Lanna et al. "NK cells in healthy aging and age-associated diseases." *J Biomed Biotechnol.* 2012 ; 2012: 195956.
57. J. Hazeldine et al. "Natural killer cells in aging and age-related diseases." *Front Immunol.* 2013; 4: 1.)
58. A. R. Schlums et al. "Innate lymphoid cells in the human liver." *Immunol Cell Biol.* 2015; 93(3): 195-203.)
59. Ridker, PM. *Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999; 10 Suppl 1: S9-S12).
60. Donath, MY, Shoelson, SE. *Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol.* 20)
61. Heneka, M. T et al., (2015). *Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405
62. .Nikolich-Žugich, J., & Messaoudi, I. (2005). *Mice and flies and monkeys too: Caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. Experimental gerontology*, 40(11), 884-893)..
63. . Palmer, D. B. (2013). *The effect of age on thymic function. Frontiers in immunology*, 4, 316).
64. Gibson, K. L., Wu, Y. C., & Barnett, Y. (2012). *Divergent effects of aging on cytotoxic T cells and CD8+ T cells in humans. Journal of leukocyte biology*, 91(2), 323-329)
65. Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). *Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. Nature immunology*, 13(5), 428-436)
66. Shaw, A. C., Goldstein, D. R., & Montgomery, R. R. (2013). *Age-dependent dysregulation of innate immunity. Nature Reviews Immunology*, 13(12), 875-887.)
67. Panda, A., Arjona, A., Sapey, E., Bai, F., & Fikrig, E. (2009). *Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. Trends in immunology*, 30(7), 325-333)
68. 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, doi:10.1016/j.arr.2012.02.001

69. 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, doi:10.1016/j.cmet.2012.06.016.
70. Weihai Ying et al., “NAD<sup>+</sup> as a Metabolic Link between DNA Damage and Cell Death,” *Journal of Neuroscience Research* 79, no. 1–2 (January 1, 2005): 216–23, doi:10.1002/jnr.20289.
71. Judith Campisi, “Senescent Cells, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors,” *Cell* 120, no. 4 (February 25, 2005): 513–22, doi:10.1016/j.cell.2005.02.003.
72. Braidy et al., “Age Related Changes in NAD<sup>+</sup> Metabolism Oxidative Stress and Sirt1 Activity in Wistar Rats.”].
73. **Anca Ungurianu et al.**, Sirtuines, resvératrol et les voies cellulaires entrelacées qui les relient ; *Ageing Research Reviews* Volume 88, July 2023, 101936 .
74. Elizabeth H. et al., “Telomeres and Telomerase: The Path from Maize, Tetrahymena and Yeast to Human Cancer and Aging,” *Nature Medicine* 12, no. 10 (October 2006): 1133–38),
75. Jerry W. Shay., Woodring E. Wright, “Senescence and Immortalization: Role of Telomeres and Telomerase,” *Carcinogenesis* 26, no. 5 (May 1, 2005): 867–74
76. Mary Armanios., Elizabeth H. Blackburn, “The Telomere Syndromes,” *Nature Reviews. Genetics* 13, no. 10 (October 2012) : 693–704.].
77. “Partial Reversal of Aging Achieved in Mice,” *Harvard Gazette*, accessed September 2, 2016,
78. **Bär C, Thum T.**, Changing Direction: From Therapeutic Telomerase Inhibition to Activation? *Circ Res* 2017; 120(9):1393-1395.).
79. 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.].
80. Steve Horvath. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14:R115.
81. Andrey Tvardovskiy et al., 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.

82. Eric L. Greer., Yang Shi. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance, *Nature Reviews, Genetics*, Vol. 13 (May 2012), 343-357.
83. Andrey Tvardovskiy et al., 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
84. Brenna S. McCauley., Weiwei Dang, Histone methylation and aging: Lessons learned from model systems, *Biochim Biophys Acta*. 2014 December ; 1839(12): 1454–1462].
85. Pal and Tyler *Sci. Adv.* 2016; 2 : e1600584.
86. Oriana Lo Re., Manlio Vinciguerra, Histone MacroH2A1: A Chromatin Point of Intersection between Fasting, Senescence and Cellular Regeneration, *Genes* 2017, 8, 367.
87. Jia Liu et al., HP1 $\alpha$  mediates defective heterochromatin repair and accelerates senescence in Zmpste24-deficient cells, *Cell Cycle* (2014), 13:8, 1237-1247.
88. Jeannine Basta., Michael Rauchman. The Nucleosome Remodeling and Deacetylase (NuRD) Complex in Development and Disease, *Transl Res.* 2015 January; 165(1): 36–47.]
89. Wei Wang et al., Polycomb Group (PcG) Proteins and Human Cancers: Multifaceted Functions and Therapeutic Implications, *Med Res Rev.* 2015 November ; 35(6): 1220–1267.
90. 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
91. Susmita Kaushik., Ana Maria Cuervo, “Proteostasis and Aging,” *Nature Medicine* 21, no. 12 (December 2015): 1406–15.
92. 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.
93. 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, doi:10.1159/000225957
94. Protein Modification and Maintenance Systems as Biomarkers of Ageing,” n.d.
95. 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.)
96. Ana Mesquita et al., “Caloric Restriction or Catalase Inactivation Extends Yeast Chronological Lifespan by Inducing H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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.)
  97. Michael T. Ryan., Nicholas J. Hoogenraad, “Mitochondrial-Nuclear Communications,” *Annual Review of Biochemistry* 76 (2007): 701–22.
  98. 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.
  99. Chunfang Wang et al., “DNA Damage Response and Cellular Senescence in Tissues of Aging Mice,” *Aging Cell* 8, no. 3 (June 2009): 311–23.
  100. Blasco, M. A. (2007). Telomere length, stem cells and aging. *Nature chemical biology*, 3(10), 640-649.].
  101. 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]
  102. [Claudia E. Rübe et al., “Accumulation of DNA Damage in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells during Human Aging,” *PLoS ONE* 6, no. 3 (March 7, 2011), doi:10.1371/journal.pone.0017487.]
  103. McDonald, R. B., Ruhe, R. C. (2011). Aging and longevity: why knowing the difference is important to nutrition research. *Nutrients*, 3(3), 274-282.
  104. Corporate.dukehealth.org. (2017). Study Analysis Shows Cutting Calories Might Slow Biological Aging | Duke Health
  105. Belsky, D., Huffman, K., Pieper, C., Shalev, I. and Kraus, W. (2017). Change in the Rate of Biological Aging in Response to Caloric Restriction: CALERIE Biobank Analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. [online] DOI:
  106. Salminen, A., Kaarniranta, K., Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 4, 166175
  107. Morley, J.E., Baumgartner, R.N. (2004). Cytokine-Related Aging Process *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, Vol. 59A, No. 9, 924929]

- 108.** 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, 639-646.]
- 109.** Young J - Faut-il prescrire la DHEA ? - *Rev. Praticien* - 2003 ; 15 (10) : 1049  
53
- 110.** *Butenandt A., Tscherning K. - Uber androsten, einkristallisiertes mannliches sexual hormon. - Roppe Seylers Z. Physiol. Chem. -1934; 229: 167-84]*
- 111.** Gard P. - Melatonine et DHEA- Elsevier Ed. - 2001 ; 37-64].
- 112.** Symington T., Duguid W.P. et Davidson J.J. - Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1956; 16-580
- 113.** Kalimi M. et Regelson W. - The biologic role of dehydroépiandrosterone (DHEA) -Walter de Gruyter - 1990],
- 114.** Bellino F.C. et al., DHEA and Aging -*Ann. NY. Acad. Sei.* - 1995 ; 774
- 115.** Thijssen J.H.H. and Nieuwenhuys H. -DHEA, a comprehensive review. *Neuroactive neurosteroids: DHEA and DHEA-S* - Parthenon Publishing group; 1999; 35-68]
- 116.** Baulieu E.E., Thomas G., Legrain S. et al. - Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAage study to a sociobiomedical issue - *Proc. Nat. Acad. Sei.* - 2000; 97 (8) : 4279-4284
- 117.** Pharmacopée - Additif n° 48 - *Journal officiel* n°9 du 11 janvier 2003]
- 118.** Butenandt A, Tscherning K. *Uber androsten, einkristallisiertes mannliches sexual hormon. Hoppe Seylers Z Physiol Chem*1934 ; 229 : 167-84.]
- 119.** BMigeon CJ, Plager JE. Identification and isolation of dehydroepiandrosterone from peripheral human plasma. *J Biol Chem*1954; 209: 767-72
- 120.** Migeon CJ, Keller AR, Lawrence B, Shepard TH. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma. Effect of age and sex, day to day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab* 1957 ; 17 : 1051-62 .]
- 121.** CHANSON P., YOUNG J.- *Endocrinologie* - Doin, 2000. - 535 p).
- 122.** (KROBOTH PD et al.- DHEA et DHEA-S : une revue *J Clin Pharmacol*, 1999 ; 39 : 327-348.)

- 123.** Dr Thierry HERTOGHE, Dr Jules-Jacques NABETDHEA l'hormone du mieux-vivre.Presses du châtelet, 2002. 205 pages
- 124.** Labrie F et al., DHEA and peripheral androgen and estrogen formation : intracrinology - Ann. NY. Acad. Sei. -1995; 774 : 16-28].
- 125.** BAULIEU EE., KELLY PA., Hormones. Paris: Hermann, 1990. P697.)
- 126.** Schlienger J.L., Perri.11 A.E., Goichot B. - DHEA : célèbre et méconnue - Rev. Med. Int. - 2002 ; 23 ( 5) : 436-46
- 127.** Bourguignon R, Uhoda I., Henry F. - DHEA et intracrinologie de jouvence pour la peau?Entre raison et inagie - Rev. Med. Liege-2002 ; 57 (7) : 438-44]
- 128.** Labrie F., Belanger A., Simard J., Van Luu-The, Labrie C. -DHEA and peripheral androgen and estrogen formation : intracrinology - Ann. NY. Acad. Sei. 1995; 774 : 16-28)
- 129.** Cogan E. -DHEA : orthodoxie ou parallélisme-Rev. Med. Bruxelles-2001 ; 22 (4): A381-6].
- 130.** Wellman.M. et al., The role of dehydroepiandrosterone in diabetes mellitus; Pharmacotherapy- 1999; 19 (5): 582-591).
- 131.** Bates G.W et al., Dehydroepiandrosterone attenuates study-induced declines in insulin sensitivity in postmenopausal women-Ann. NY. Acad. Aci. -1995 ; 774: 291-293].
- 132.** Flynn.Weaver., Osterholtz, K.L. Sharpe Timms-Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans- J. Clin. Endocrinol. 1vletab. 1999; 84 (5) 1527-1533
- 133.** Arlt W., Callies F., Van Vlijmen J.C. -DHEA replacement in women with adrenal deficiency- N. Eng. J. Med. -1999; 341 : 1013-1020,)
- 134.** Barnhart K.T., Freeman E., Grisso J.A. –The effect ofDHEA supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health related quality of life - J. Clin. Endocrino 1. Metab. - 1999; 84 : 3 896-3 902
- 135.** Semmens J., Rouse J., Beiling L.J. -Relationship ofHDL cholesterol to testosterone, estradio l and sex-hormone binding glo bulin levels in men and women – Metabo lism -1983 ; 32 : 428-32
- 136.** Young J - Faut-il prescrire la DHEA ? - Rev. Praticien 2003 ; 15 (10) : 1049-53]).



137. Labrie , Belanger A., et al. - DHEA and the intracrine formation of androgens and in peripheral target tissues: its roles during aging - *Steroids* - 1998 ; 63 (5-6) : 332-328])
138. Gordon C.M., Grace E., Emans S.J. - Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa - *J. Bone Miner. Res.* - 1999; 14: 136-145.]
139. Baulieu E.E., DHEA: a fontain ofyouth ?-*J. Clin. Endocrinol. Metab* ; 1996; 81 (9): 3147-3151
140. Rapport sur la DHEA du 3 juillet 2001, réalisé par le groupe ad hoc et rédigé par l' AFSSAPS -*Journal de pharmacie de Belgique* 2001 56 (4) :81-87].
141. Endoh A., Kristiansen S.B., Casson P .R. - The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting:from its low expression of3B-hydroxysteroid deshydrogenase - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -1996 ; 81 (10) : 3558-3565
142. Young J., Chanson P., Scaison G. -DHEA : pilule de jouvence ou simple précurseur des stéroïdes sexuels - *Med. Ther. Endocr.* - 2001 ; 37 : 133-42
143. Cogan E. -DHEA: orthodoxie ou parallélisme-*Rev. Med. Bruxelles*-2001 ; 22 (4): A381-6].
144. Corner K.A., Falany C.N.–Immunological characterization of DHEA sulfotransferase :from human liver and adrenals. –*Mol. Pharmacol.* - 1992; 41: 645-651).
145. Herbert J., The age of dehydroepiandrosterone ; *Lancet*, 1995 - 13 : 1193-1194]
146. Rotter J.I., Wong F.L., Lifrak E.T., Parker L.N. -A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. - *Metabolism* - 1985 ; 34 (8) : 731-736]
147. De Jaeger C. - La DHEA, mythe ou réalités - Ed. Albin Michel- 2001
148. Oreintreich N., Brind J., Ronald L., Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood - *J. Clin. Endocrino L Metab.* -1984; 59 (13) : 551-555
149. Berr C., La:ffont S. , Debuire B., Dartigues J.F., Baulieu E.E. - Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the ederly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality : a french community-based study - *Proc. Natl. Acad. Sei.* -1996; 93 (23): 13410-13415].

- 150.** Liu C.H., Laughlin G.A., Fischer U.G. -Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of DHEA in postmenopausal women: evidence for reduced 17-20 desmolase enzymatic activity-*J. Clin. Endocrinol. Metab.* -1990; 71(4):900-906
- 151.** De Peretti E. , Forest MG. - Pattern of plasma DHEA-S levels in humans from birth to adulthood : evidence for testicular production - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1978 ; 47 (3)' 572-577].
- 152.** Balanger A., Carridas B., Dupont A. et al. - Changes in serum concentrations of conjugates and unconjugated steroids in 40 to 80-year old men - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -1994; 79 (4): 1086-1090
- 153.** De Peretti E. , Forest MG. - Pattern of plasma DHEA-S levels in humans from birth to adulthood : evidence for testicular production - *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1978; 47 (3)' 572-577]
- 154.** Haden S.T., Glowacki J., Hurwitz S. -Effect of age on serum dehydroandrosterone sulfate, IGF1, and IL6 levels in women-*Calcif. Tissue Int.*-2000; 66 (6): 414-8]
- 155.** Luu-The V., Labrie F., Labrie C., Simard J; DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology- *Front Neuroendocrinol.* - 2001 ; 22 (3): 185-212
- 156.** Rotter J.I., Wong F.L., Lifrak E.T., Parker L.N. -A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. - *Metabolism* - 1985 ; 34 (8) : 731-736].
- 157.** Mazat L. et al., Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10 years mortality-*PNAS*- 2001 ; 98 (14): 8145-8150].
- 158.** Nippoldt T.B., Sreekumaran K.; Is there a case for DHEA replacement?- *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1998; 12 (3): 507-517
- 159.** Oreintreich N., Brind J.L., Vogelmann J.H.A. -A long-term longitudinal measurement of plasma DHEA-S in normal men-*J. Clin. Metab.* -1992; 75 (4): 1002-1004].
- 160.** Cogan E. -DHEA: orthodoxie ou parallélisme-*Rev. Med. Bruxelles*-2001 ; 22 (4): A381-6].
- 161.** Young J - Faut-il prescrire la DHEA ? - *Rev. Praticien* - 2003 ; 15 (10) : 1049-53]

- 162.** Martina V., Origlia C., Bruno G.A., Messina M., Ferri M., Pescarmona G.P. - Serum DHEA-S levels correlate with platelet cGMP in normal women - *J. Endocrinol. Invest.* -2001 ; 24 (10) : 28-30]
- 163.** Gordon G.B. et al. - Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone -A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury- *J. Clin. Invest.* - 1998; 82 (2) : 712-720].
- 164.** Kimonides V.G. et al. - DHEA antagonizes the neurotoxic effect of cortisterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures - *Neuroscience*- 1999 ; 89 : 429-436
- 165.** Rigaud AS., Pellerin J. -Les effets neuropsychiques de la déhydropéiandrosterone *Ann. Med. Interne*-2001-152, suppl. n°3, 1S43-1S49]
- 166.** Wolfü.T et al; Effects of dehydroepiandrosterone replacement in ederly men: event-related potentials, memory, and well-being -*J. Geront. Bio. Med. Sei.* - 1998; 53 (5): M385-390].
- 167.** Huppert F.A ., Van Niekerk J.K., Herbert J. - Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well- being- *Cochrane Database Syst. Rev.* -2000; 2: 304]
- 168.** Wolkowitz O.M., Reus V.I., Keebler A., Nelson N. - Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone -*Am. J. Psychiatry*- 1999; 156 (4): 646-649
- 169.** Young J., Chanson P., Scaison G. -DHEA: pilule de jouvence ou simple précurseur des stéroïdes sexuels - *Med. Ther. Endocr.* - 2001 ; 37 : 133-42
- 170.** Allolio B., Arlt W. - DHEA treatment : myth or reality ? - *Trends Endocrinol. Metab.* - 2002 ; 13 : 288-94
- 171.** Baulieu E.E., Thomas G., Legrain S. et al. ; Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAage study to a sociobiomedical issue - *Proc. Nat. Acad. Sei.* - 2000; 97 (8) : 4279-4284],
- 172.** Reiter W.J. et al. - Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study- *Urology*- 1999 ; 53 : 590-590].
- 173.** Barnhart K.T., Freeman E., Grisso J.A. -The effect ofDHEA supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health related quality of life - *J. Clin. Endocrino 1. Metab.* - 1999; 84: 3 896-3 902].

174. Lee K.S., Kim B.C.; Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture - J. Dermatol. Sci.- 2000; 23 (2) :103-10]
175. Rigaud AS., Pellerin J. -Les effets neuropsychiques de la déhydropéiandrosterone Ann. Med. Interne-2001-152, suppl. n°3, 1S43-1S49
176. Khorram O. - DHEA : a hormone with multiple effects - Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 1996; 8: 351-4
177. Arlt W et al; DHEA replacement in women with adrenal deficiency- N. Eng. J. Med. -1999; 341 : 1013-1020]
178. Van Vollenhoven R.F; Déhydroépiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus-Exp.Pharmacother. 2002; 3 (1): 23-31]
179. **Charles-Henry.Cottart**; Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose C. R. Biologies 332 (2009) 433–447 france.elsevier.).
180. Mariotti S. et al. "Thyroid disorders in the elderly." Minerva Endocrinol. 2005 ; 30(4) :237-55.)
181. Felice FG, Ferreira ST. "Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease." Diabetes. 2014;63(7):2262-72.).
182. (McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiological Reviews, 87(3), 873-904.)
183. Bartke, A. (2017). Growth hormone and aging: updated review. World Journal of Men's Health, 35(1), 21-29.)
184. Khosla S. et al. "Estrogen and the human skeleton." J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12): 4,853-64.).
185. (Sherwin B.B. "Estrogen and cognitive aging in women." Neuroscience. 2006;138(3):1021-6.)
186. Harman S.M. et al. "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men." J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):724-31.)
187. Toma M. et al. "Testosterone supplementation and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." BMC Med. 2011;9:105.
188. .christoph Eisenegger,johannes haushofer ,ernst fehr .,June 2011 .The role of testosterone in social interaction ).

189. Braunstein 1986
190. Longcope 1986
191. walter hubert ., testosterone :psycotropic effects of testosterone,p 51 -71
192. K. Raskin, S. Mhaouty-Kodja., 2011. Testostérone et contrôle central de l'érection. Revue : Andrologie 21 (2011)
193. Christina Latreille., 2017 .La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil chez l'homme
194. **Y TOUTOU** et al; Mélatonine et vieillissement - *Thérapie (Paris)*. 1998, Vol 53, Num 5, pp 473-478;ref: 51 ref)
195. **Abhishek S. Prayag et al** ; Le vieillissement modifie la contribution des photorécepteurs impliqués dans la suppression de la mélatonine chez l'humain ; Médecine du Sommeil Tome 19, Numéro 1, mars 2022, page 63).
196. Labrie [F, Belanger A, Cusan L, Candas B. Physiological changes in DHEA are not reflected by the serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites : intracrinology. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2403-9.)
197. Labrie F, Belanger A. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. Steroids 1998; 63: 322-8.])
198. .Khorram O. DHEA : a hormone with multiple effects. Curr Opin Obstet Gynecol 1996 ; 8: 351-4.]
199. Parker Jr CR. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its slow expression of 3 $\beta$  hydroxy steroid dehydrogenase. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3558-65.].
200. Balanger A., Carridas B., Dupont A. et al. - Changes in serum concentrations of conjugates and unconjugated steroids in 40 to 80-year old men - J. Clin. Endocrinol. Metab. -1994; 79 (4): 1086-1090).
201. Haden S.T., Glowacki J., Hurwitz S. -Effect of age on serum dehydroandrosterone sulfate, IGF1, and IL6 levels in women-Calcif. Tissue Int.-2000; 66 (6): 414-8)
202. Mazat L. et al. -Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a Cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10 years mortality-PNAS- 2001 ; 98 (14): 8145-8150

- 203.** Luu-The V., Labrie F., Labrie C., Simard J. - DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology- Front Neuroendocrinol. - 2001 ; 22 (3): 185-212
- 204.** POLONOVSKI Michel - Biochimie médicale, fascicule 1 - Masson et Cie - 255 p.]
- 205.** LEGRAIN S., MASSIEN C., LAHLOU N., et al. Dehydroepiandrosterone Replacement Administration : Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 2000 - (85) : 3208-3216).
- 206.** BAULIEU EE., KELLY PA ; Hormones – Paris : Hermann, 1990. - 697 p].

## Webographie :

1. (<https://www.lappui.org/fr/je-suis-aidant/comprendre-la-situation-de-mon-proche/vieillissement/le-vieillissement-normal/>)
2. *The National Institute on Aging : Strategic Directions for Research, 2020-2025, from* <https://www.nia.nih.gov/about/aging-strategic-directions-research/understanding-dynamics-aging>
3. ((Eurostat. (2020). *Population structure and ageing.* [https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Population\\_structure\\_and\\_ageing](https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Population_structure_and_ageing)
4. <https://www.pasteur.fr/fr/vieillissement-precoce-chercheurs-decouvrent-reparent-defauts-cellules-malades>
5. <https://sweet-home.info/etudes-de-cas/sante/on-connait-enfin-les-9-causes-du-vieillissement/>
6. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes->
7. ([www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cockayne-FRfrPub638.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cockayne-FRfrPub638.pdf)
8. <https://www.gsdinternational.com/fr/pathologies/syndrome-de-cockayne>)
9. (*Syndrome de Cockayne.* [https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome\\_de\\_Cockayne](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Cockayne))
10. Vincent Laugel. *Le syndrome de Cockayne.* Service pédiatrie du CHU Strasbourg. <https://cockayne.fr/>).
11. ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=191&Lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=191&Lng=FR)
12. (Le syndrome de RothmundThomson, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=2909](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2909))
13. *Syndrome de Rothmund Thomson avec retard statural par rupture de la tige pituitaire : à propos d'un cas,* <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003426615004758>)
14. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01342929/document>
15. (*progeria.* <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17850-progeria>).
16. <https://www.cairn.info/deas--9782311660791-page-88.htm>
17. <https://www.caim.info/revue-population-2016-2-page-349.htm>
18. [<https://observationsociete.fr/definitions/vieillissement>].
19. [<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>]
20. <http://news.harvard.edu/gazette/story/2010/11/partial-reversal-of-aging-achieved-in-mice>.
21. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx096> [Accessed 24 May 2017].)
22. <http://www.dhea.fr> - avril 2004
23. <http://www.dheage.com> - mai 2004
24. <https://doi.org/10.1172/JCI85336>)

## **Etude Génétique de la relation : vieillissement et taux de la DHEA (Approche théorique)**

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

### **Résumé**

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

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

Le vieillissement normal est différent du vieillissement pathologique, qui est causé par des maladies ou des affections médicales. Les changements physiologiques et cérébraux associés au vieillissement normal ne sont pas considérés comme des maladies, mais ils peuvent augmenter le risque de développer des maladies liées à l'âge, telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer et les maladies cardiovasculaires, ces changements, quoique non souhaités, sont considérés comme normales et sont parfois appelés « vieillissements pur ».

L'objectif de cette étude a été de d'étudier théoriquement le lien : taux plasmatiques de la DHEA, génétique, et vieillissement.

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 de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

**Mots clés :** DHEA- Génétique- Vieillessement.

### **Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Chaib Aouètef-ep Ayadi (Pr- UFM- Constantine1)

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

**Examineurs :** Zerizer Hayete-ep Nessib (Pr- UFM- Constantine1)

**Date de soutenance :** 13/06/2024