



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

. قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude Immunologique de la relation : vieillissement et taux de la
FÉRRITINIMIE (Approche théorique)**

Présenté par :

Le : 13/06/2024

DJEDDI AYA

HARRAT ILHEM

Jury d'évaluation :

Président : ZERIZER SAKINA EP-NESSIB (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s) : CHAIB AOULATEF-EP AYADI (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire 2023 – 2024

Remerciements

Nous remercions Dieu le miséricordieux, de nous avoir donné le courage et la volonté nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

Nous adressons nos plus vifs et sincères remerciements à notre promotrice,
madame **BENLATRÈCHE MOUFIDA**,

Nous tenons à remercier toute nos familles, pour les sacrifices et l'amour qu'ils nous ont témoignés à nos égards.

Nos plus vifs remerciements s'adressent tout aussi aux membres de jury :

Madame **ZERIZER SAKINA EP-NESSIB**, ET Madame **CHAIB AOUATEF EP-AYADI**



Dedication

Au nom de mon Créateur, le facilitateur de mes affaires, et la protection de mes affaires. Louanges et gratitude envers vous.

Je me dédie d'abord ce succès à moi-même, puis à tous ceux qui ont travaillé avec moi pour mener à bien ce voyage. Tu as toujours été pour moi un soutien qui n'a pas d'âge...

*À celui que Dieu a couronné de respect . À celui dont je porte le nom avec fierté.. À - mon père - l'homme qui a lutté toute sa vie pour que nous soyons meilleurs que lui.
- Cher père -*

*A mon ange dans la vie, au sens de l'amour, au sens de la tendresse et du dévouement...au sourire de la vie et au secret de l'existence
À celle dont les prières ont été le secret de ma réussite et dont la tendresse a été le baume de mes blessures, qui
- ma mère bien-aimée -*

*À ma source de force, à mes soutiens, à ma base solide et à mon mur solide, ...
- Mes sœurs -*

Et je n'oublie pas les âmes sœurs qui ont partagé avec moi les étapes de ce chemin

VOTRE DIPLÔMÉ, AYA

PROMO 2024



Dedication

À mes chers parents, vous êtes les piliers de ma vie, les guides de mon chemin, et les sources infinies d'amour et de soutien. Merci pour tout ce que vous faites, pour votre amour inconditionnel et vos sacrifices. Je vous aime plus que les mots ne peuvent l'exprimer."

"À mes incroyables frères, mes partenaires de crime, mes complices de rire, mes épaules sur lesquelles m'appuyer. Merci pour les souvenirs, les moments partagés et pour être toujours là.

Vous êtes mes héros et mes meilleurs amis." "À mes précieux amis, les gardiens de mes secrets, les compagnons de mes aventures, les rayons de soleil dans les moments sombres. Merci d'être toujours là, de me soutenir, de rire avec moi et de partager des souvenirs inoubliables. Vous êtes ma famille choisie, et je suis reconnaissant(e) pour chaque instant passé ensemble. Je vous aime." A un enfant qui ne grandit jamais, qui vit encore - lui et ses rêves - au plus profond de chacun de nous... J'espère que nous serons assez vieux pour y parvenir Rêves

VOTRE DIPLÔMÉ, ILHEM

PROMO 2024



Liste d'Abbreviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AF : Anémie Ferriprive
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
C. Elegans : Caenorhabditis elegans
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CIHF : Concentration Intra-Hépatique en Fer
CF : Carence en fer
COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
CRTC2 : CREB Regulated Transcription Coactivator 2
C282Y : Désigne une mutation génétique spécifique (associée à l'hémochromatose)
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
E. coli : Escherichia coli
ESPT : État de Stress Post-Traumatique
Fe³⁺ : Fer (ion ferrique)
GAG : Glycosaminoglycanes
HFE : Gène associé à l'hémochromatose (HFE est utilisé pour désigner un type d'hémochromatose génétique liée à une mutation du gène HFE)
H. pylori : Helicobacter pylori (une bactérie)
IC : Insuffisance Cardiaque
IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor 1
IIS : Insulin/Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)-Like Signaling Pathway
IL-1 : Interleukine 1
IL-6 : Interleukine 6
IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
kDas : Kilo daltons (kilo Dalton, unité de masse atomique)
MPTNE : Modifications Post-Traductionnelles Non Enzymatiques
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NLR : NOD-Like Receptor
NK : Natural Killer (Cellule Tueuse Naturelle)
NT-proBNP : Peptide Natriurétique de type B
NYHA : New York Heart Association (une classification des stades de l'insuffisance cardiaque)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement
PTMDP : Produits Dérivés des Modifications Post-Traductionnelles
PTMs : Modifications Post-Traductionnelles
R.S.E : Système réticulo-endothélial
SIRT : Silent mating type Information Regulation two
SIRT1 : Sirtuin 1
SIRT7 : Sirtuin 7
SMD : Syndromes Myélodysplasiques
T CD8+ : Lymphocytes T Cytotoxiques
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TfRs : Récepteur soluble de la transferrine
TLR : Toll-Like Receptor
TNF-α : Tumor Necrosis Factor-alpha
UNFPA : Fonds des Nations Unies pour la Population
VEs : Vésicules Extracellulaires

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Le vieillissement intrinsèque et extrinsèque de la peau	19
Figure 02	Cycle du Fer	45
Figure 03	Les fonctions du Fer	45
Figure 04	Le Fer dans l'organisme	45
Figure 05	Structure de Fer sérique	46
Figure 06	L'apoferritine	49
Figure 07	Structure de l'hème et structure de la ferritine	50
Figure 08	Schéma de la ferritine (rôle dans le stockage du fer)	51

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Signes comparatifs entre un vieillissement normal et un vieillissement pathologique (tableau non exhaustif	34
Tableau 02	Définitions des différents types d'anémie par carence martiale	59

Liste d'Abbreviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Titre	Page
Introduction	<i>11</i>
<hr/>	
Chapitre 1 : Le vieillissement	<i>16</i>
1. Le vieillissement	<i>17</i>
2. Les différents types de vieillissement	<i>18</i>
2.1. Selon la provenance	<i>18</i>
2.2. Selon les parties du corps touchées	<i>19</i>
2.3. Selon la nature de son origine	<i>20</i>
2.4. Selon les fonctions impactées	<i>21</i>
3. Les changements immunologiques liés au vieillissement normal	<i>26</i>
4. Les Perturbations immunologiques accompagnant le vieillissement pathologique	<i>27</i>
5. Vieillesse normale et pathologique	<i>33</i>
6. Historique	<i>34</i>
7. Epidémiologie	<i>36</i>
8. Facteurs de risque accélérant le vieillissement normal et/ou pathologique	<i>38</i>
Chapitre 2 : Ferritinémie	<i>42</i>
1. Le fer	<i>43</i>
2. Transferrine	<i>47</i>
3. Ferritine	<i>48</i>
Chapitre 3 : Ferritinémie et Vieillesse	<i>56</i>
1. Protéines et vieillissement	<i>57</i>
2. Ferritinémie et vieillissement	<i>58</i>

3. Le manque de fer chez les personnes âgées	59
4. Etiologie de carence en fer chez le sujet âgé	59
- Cas particulier du syndrome inflammatoire	61
- Anémie ferriprive (AF) et carence en vitamine B12	61
5. Maladies liées à l'âge et métabolisme anormal du fer	62
6. Prévention et prise en charge thérapeutique de la carence en fer chez les personnes âgées	64
Conclusion	66
Références Bibliographique	68
Références Webographiques	76
Résumé Français	80
Résumé Arabe	81
Résumé Anglais	82

INTRODUCTION

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la vieillesse est définie par un âge supérieur à 65 ans, ce qui semble donc être totalement inapproprié à notre problématique. Le vieillissement est un processus continu et progressif d'altération naturelle qui commence tôt dans l'âge adulte. Au début de l'âge mûr, de nombreuses fonctions corporelles commencent à décliner progressivement. Tout état pathologique est susceptible d'accélérer ce processus physiologique, précipitant ainsi l'apparition du décès. On ne devient pas vieux ou âgé à un âge donné. Classiquement, l'âge de 65 ans est considéré comme le début de la vieillesse. Mais la raison est historique plutôt que biologique. Il y a de nombreuses années, l'âge de 65 ans a été choisi comme l'âge de la retraite en Allemagne, la première nation à établir un programme de retraite. En 1965, aux États-Unis, l'âge de 65 ans a été défini comme l'âge d'éligibilité à l'assurance Medicare. Cet âge est proche de l'âge réel de la retraite pour la plupart des personnes dans les sociétés économiquement avancées.

Pour savoir quand les personnes deviennent vieilles, on peut répondre de différentes manières (01)

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.

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.

Cependant, 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).

Le vieillissement est un phénomène ubiquitaire, c'est-à-dire qu'il atteint toutes les cellules, les tissus et les organes de l'organisme, sans exception. Une nouvelle découverte des scientifiques de l'Université d'*Exeter* au Royaume-Uni pourrait contribuer à l'élaboration de futurs médicaments « anti-dégénérescence cellulaire ».

La dégénérescence cellulaire est liée à l'accumulation des dommages qui aboutissent à leur dysfonctionnement. Le vieillissement et le maintien des fonctions physiologiques sont liés à deux phénomènes complémentaires l'élimination par apoptose (mort cellulaire programmée) des vieilles cellules ou des cellules incapables de se diviser (cellules sénescents) et le renouvellement constant des cellules.

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) (02)

Le vieillissement moléculaire des protéines correspond aux modifications non enzymatiques que subissent celles-ci au cours de leur vie biologique et qui conduisent à l'altération de leurs propriétés structurales et fonctionnelles. Ce phénomène participe aux vieillissements cellulaire et tissulaire et, par conséquent, au vieillissement général de l'organisme. Il est également accentué au cours de maladies chroniques.

Il est difficile de diagnostiquer une carence en fer chez la personne âgée, car les analyses de sang réalisées dans cette tranche d'âge sont souvent trompeuses en ce qui concerne les réserves de fer. Il semble que la fréquence de la carence en fer chez les personnes âgées ait été

sous-estimée jusqu'ici. Effectivement, une personne sur dix de plus de 65 ans serait atteinte d'anémie. (Web 01).

Ces exemples montrent la difficulté d'apprécier l'évolution d'un examen de laboratoire en fonction de l'âge. Le vieillissement est un des témoins des inégalités de santé : il dépend de nombreux facteurs : physiologiques, ainsi que de l'environnement social, du mode de vie et de ses modifications (handicap, cessation d'activité professionnelle, veuvage) et du niveau de revenu. L'ensemble de ces facteurs, pris individuellement et surtout associés, influe sur la « cinétique » du vieillissement (être en bas de la hiérarchie sociale entraîne un vieillissement plus rapide). À titre d'exemple, il a été démontré qu'il existe un gradient social pour de nombreuses pathologies, notamment pour les maladies cardiovasculaires. L'activité professionnelle influe sur la prévalence des maladies cardiovasculaires (attaque cardiaque ou angine de poitrine) aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Enfin, 15,7 % des hommes et 10,2 % des femmes occupant des fonctions managériales présentent une symptomatologie cardiovasculaire, alors que la prévalence est de 20,7 % chez les hommes et 16,6 % chez les femmes ayant une activité manuelle. Le gradient est constaté pour les deux sexes et pour des classes d'âges de 50 à 75 ans (03)

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 accordée 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 le taux de la Ferritinémie ; sachant qu'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 du vieillissement, pour, pouvoir élucider ce complexe phénomène.

CHAPITRE 01

1. LE VIEILLISSEMENT

Du point de vue biologique, le vieillissement découle de l'accumulation de nombreux dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Cela entraîne une baisse progressive d'aptitudes physiques et mentales, une augmentation du risque de maladies et, enfin, la mort. Ces changements ne se produisent ni de manière linéaire ni régulière et ne sont pas étroitement liés au nombre d'années. La diversité observée à une époque spécifique n'est pas le fruit du hasard. (04)

Le processus de vieillissement implique que l'organisme humain subit différentes transformations qui entraînent la dégradation de certaines cellules, ce qui entraîne une diminution et un ralentissement des fonctions vitales (05) ; il englobe tous les changements physiologiques et psychologiques qui altèrent la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge adulte. Il est le résultat des facteurs génétiques et environnementaux auxquels l'organisme est soumis tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif. (06)

Ce processus est un phénomène biologique qui se déroule de manière autonome en dehors du contrôle humain, et bien sûr sa définition diffère d'une société à l'autre. Dans les pays industrialisés, on considère que l'âge est un indicateur de la vieillesse, car 60 ans à 65 ans sont l'âge de la retraite et le début de la vieillesse, tandis que dans de nombreuses autres régions, il n'est pas pris en considération. On tient compte de l'âge pour évaluer la vieillesse d'une personne. D'autres éléments influencent l'âge de la retraite, comme la capacité à accomplir le travail qui leur est confié, ce qui implique que la vieillesse débute lorsque quelqu'un ne peut plus participer de manière efficace à la société. (Gorman, année 2000. (07)

Les facteurs socioéconomiques, environnementaux et génétiques jouent un rôle dans la régulation du rythme de vieillissement, de sa durée et de sa qualité. Les variations interindividuelles ainsi que les disparités entre les groupes et les espèces sont expliquées par ces aspects complexes et multifactoriels. (08)

Sur le plan biologique, le vieillissement se manifeste par la multiplication d'événements qui altèrent les fonctions des organes, ainsi qu'une augmentation, au fil du temps, des risques de décès ou de développer des maladies telles que le cancer, le diabète, les troubles cardiovasculaires ou cérébraux, etc. La recherche biologique sur

le vieillissement se concentre principalement sur l'analyse de cette multitude d'événements inévitables qui se produisent entre la naissance et le décès d'une personne. Malgré la simplicité de la définition du vieillissement, les divers mécanismes qui en sont à l'origine demeurent mal définis et suscitent des débats. Quel est le sens de vieillir ? Quels sont les processus physiologiques et pathologiques qui en découlent ? Plus de 300 "théories du vieillissement" ont été avancées pour l'expliquer. En 1965, Léonard Hay Flick avait démontré que la division d'une cellule "normale" était limitée à un nombre restreint de fois. Ainsi, la vieillesse cellulaire était présente avec une certaine précision. Il avait ainsi mis en lumière un processus physiologique, connu sous le nom de sénescence, qui empêche la réplication des cellules âgées ou endommagées. Ainsi, plusieurs mécanismes de cette sénescence ont été identifiés, chacun offrant une meilleure compréhension du processus de vieillissement. (09)

2. LES DIFFERENTS TYPES DE VIEILLISSEMENT

2.1. Selon la provenance :

- **Vieillissement intrinsèque**

Également connu sous le nom de vieillissement chronologique, est un processus naturel et inévitable lié à l'âge et à la génétique de chaque individu. Il se caractérise par des modifications de l'aspect, de la structure et des fonctions de la peau tout au long de la vie, affectant principalement l'épiderme et le derme. Ces altérations incluent une diminution de l'épaisseur de la peau, une perte d'élasticité, une réduction du nombre de mélanocytes responsables de la production de mélanine, une diminution de la sécrétion sébacée, et une perturbation des réponses immunitaires. Le vieillissement intrinsèque se manifeste par des rides, une peau plus sèche et moins nourrie, ainsi qu'une sensibilité accrue. (10) au soleil pouvant entraîner l'apparition de taches pigmentaires. Ce processus est propre à chaque individu et évolue indépendamment des facteurs externes

- **Vieillissement extrinsèque :**

Causé par des facteurs externes tels que l'exposition au soleil, les conditions météorologiques, les choix de mode de vie comme le tabagisme et la consommation

d'alcool, ainsi que l'utilisation de produits cosmétiques inadaptés. Ces éléments peuvent accélérer le processus de vieillissement cutané prématuré en provoquant des dommages à la peau, tels que des rides, une perte d'élasticité, une pigmentation inégale, et une peau plus sèche. Le photovieillissement est un exemple de vieillissement extrinsèque causé par une surexposition aux rayons UV du soleil, entraînant des signes de vieillissement prématuré. (Web 02)

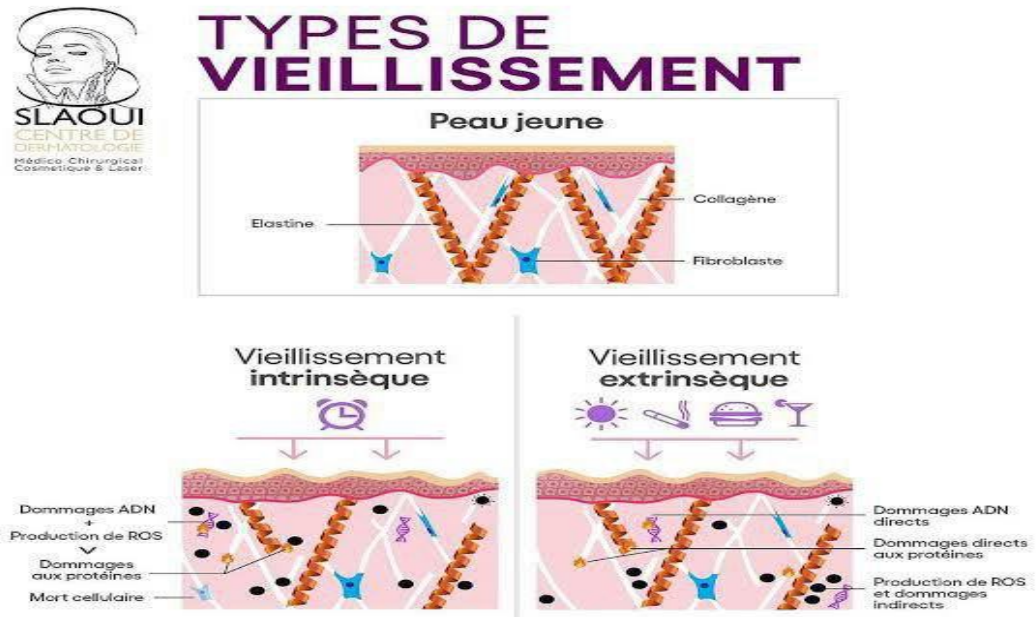


Figure N°01 : Le vieillissement intrinsèque et extrinsèque de la peau

2.2. Selon les parties du corps touchées

- **Vieillissements musculaires et osseux**

Est un processus naturel qui entraîne des changements significatifs dans le corps au fil du temps. À partir de 30 ans, la densité osseuse commence à diminuer, ce qui rend les os plus fragiles et susceptibles de fractures, en particulier chez les femmes après la ménopause. Les articulations subissent également des altérations, avec des anomalies du cartilage et du tissu conjonctif, pouvant conduire à des problèmes comme l'arthrose. De plus, la perte musculaire, appelée sarcopénie, commence après 30 ans et se poursuit tout au long de la vie, entraînant une diminution de la masse et de la force musculaires. Cela peut augmenter la contrainte sur les articulations et prédisposer à des problèmes comme l'arthrite ou les chutes. Heureusement, une activité physique

régulière peut aider à prévenir ou retarder ces effets néfastes du vieillissement sur les muscles et les os. (Web 03)

- **Vieillissement cognitif**

Le vieillissement cognitif est un processus naturel qui engendre une diminution des performances intellectuelles avec l'âge. Très variable d'une personne à l'autre, il peut entraîner des changements dans la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. (Web 04)

2.3. Selon la nature de son origine

- **Vieillissement naturel**

Un processus inévitable et continu qui commence tôt dans l'âge adulte, entraînant des altérations physiques et cognitives au fil du temps. Il ne se limite pas à un âge spécifique, mais évolue progressivement avec l'âge. Ce processus est universel et inévitable, affectant toutes les personnes qui vivent assez longtemps. Le vieillissement naturel peut se manifester par des changements physiologiques comme l'épaississement du cristallin de l'œil, la perte musculaire, la diminution de la densité osseuse, et des altérations cutanées telles que rides, perte d'élasticité et déshydratation. (Web 03)

- **Vieillissement pathologique**

Également connu sous le nom de gérontopathologie, il se réfère à un vieillissement associé à des maladies telles que l'arthrose, les AVC, l'insuffisance cardiaque, ou la maladie d'Alzheimer.

Contrairement à la sénescence, ses conséquences vont au-delà des changements attendus dans le processus de vieillissement naturel. Il se caractérise ainsi souvent par des altérations sévères et précoces.

Le vieillissement pathologique peut avoir des conséquences significatives sur la qualité de vie en raison de ses symptômes sévères et des limitations fonctionnelles qu'il entraîne. (10)

2.4. Selon les fonctions impactées

- **Vieillessement métabolique**

Le vieillissement métabolique est un processus complexe qui englobe diverses altérations métaboliques liées à l'âge. Ces altérations peuvent affecter la composition corporelle, la vitesse de métabolisme, la thyroïde, l'absorption de calcium, l'énergie, ainsi que la présence de certaines vitamines et minéraux essentiels. Des études mettent en évidence que le vieillissement métabolique peut entraîner une diminution de la tolérance au glucose, une prise de masse grasse, une accumulation de graisse dans le foie, et des troubles métaboliques chroniques. Des recherches récentes ont identifié des mécanismes moléculaires, tels que l'augmentation des niveaux de la protéine CRTC2 dans les adipocytes (CRTC2 adipeux: CREB Regulated Transcription Coactivator 2), qui accélèrent la sénescence cellulaire et contribuent à ces troubles métaboliques liés à l'âge. Comprendre ces processus moléculaires peut ouvrir des perspectives pour la prévention et le traitement des troubles métaboliques associés au vieillissement, offrant ainsi des pistes pour améliorer la santé métabolique des individus vieillissants (12)

* 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 **S**ilent mating type **I**nformation **R**egulation **two**, le gène responsable de la régulation cellulaire chez les levures, et -ine la terminaison conventionnelle pour les protéines. Les sirtuines constituent une classe d'enzymes comptant sept représentants, nommés SIRT1 à SIRT7. Cette classe est la classe III des histones désacétylases.

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

Les sirtuines sont impliquées dans divers processus biologiques cellulaires :

- la production d'énergie,
- la réparation des cellules et de leur ADN, l'autophagie,

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

En ce qui concerne l'anti-âge, il apparaît que, dans un environnement nutritionnel défavorable (comme la restriction calorique, ou une carence en certains nutriments, par exemple), les sirtuines déclenchent des fonctions particulières dans nos cellules, qui leur permettraient de survivre plus longtemps, jusqu'à retrouver des apports en nutriments "normaux".

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

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

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

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

- **Vieillesse immunitaire**

Le vieillissement immunitaire, également appelé immunosénescence, est le processus de détérioration du système immunitaire lié à l'âge. Ce phénomène est associé à une augmentation de l'incidence des infections, des cancers et des maladies auto-immunes chez les personnes âgées. Plusieurs facteurs contribuent à l'immunosénescence, tels que la baisse de la cytokine TNF- α , la diminution du niveau de lymphocytes T CD8+, et la réduction de l'activité phagocytaire des macrophages et des granulocytes. En vieillissant, le système immunitaire devient moins compétent pour combattre les infections virales, bactériennes, parasitaires et cancéreuses. Pour renforcer le système immunitaire face à l'immunosénescence, il est recommandé d'adopter une alimentation saine et équilibrée, de pratiquer régulièrement de l'exercice physique, de bien gérer le stress, de maintenir une hygiène irréprochable, et de consulter régulièrement un professionnel de santé pour un suivi adapté (13).

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.

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

Chez les mammifères vieillissants, il a été observé des signes induisant le déclenchement des processus inflammatoires (14)

. Les cytokines (médiateurs responsables de la communication entre les différents types cellulaires) jouent un rôle important dans la réaction inflammatoire. Cependant, sur le long terme, les réactions entraînées par ces messagers pourraient être à l'origine de la vulnérabilité des tissus, du développement des maladies liées à l'âge et donc du vieillissement accéléré (15)

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.

- **Vieillissement Osseux**

-Les ostéocytes jouent un rôle important dans l'homéostasie osseuse et le maintien de l'intégrité osseuse. Ces cellules, dérivées d'ostéoblastes, sont intégrées dans la matrice minéralisée et représentent plus de 95 % de toutes les cellules osseuses. Les ostéocytes sont interconnectés et forment un réseau avec les cellules à la surface de l'os (ostéoblastes, ostéoclastes) et avec le système vasculaire. La perte osseuse liée à l'âge résulte d'une réduction de la formation osseuse et est associée à une altération du réseau ostéocytaire. La capacité de l'os à s'auto-réparer est réduite et prédispose à l'ostéoporose et aux fractures. Des vésicules extracellulaires (VE) sont produites en permanence dans la matrice osseuse en réponse à de nombreux stimuli (charge mécanique, inflammation...). Les VE produites par les ostéocytes pourraient constituer un mécanisme sophistiqué de communication intercellulaire dans l'os qui contrôlerait le phénotype et l'activité des ostéoblastes et participerait à la régénération osseuse. Des dysfonctionnements de cette voie pourraient survenir avec le vieillissement altérant la quantité et la qualité osseuse. (16)

-Le cartilage hyalin est un tissu conjonctif recouvrant les extrémités des os et assurant le bon fonctionnement des articulations synoviales. Le cartilage hyalin contient de l'acide hyaluronique et des glycoaminoglycanes (GAG). On le retrouve au niveau des surfaces articulaires composées de liquide synovial produit par les histiocytes et les fibroblastes.

Un déficit en histiocytes et fibroblastes favorise donc l'arthrose et également l'apparition de rhumatismes articulaires, les cellules de cartilage (chondrocytes) y sont volumineuses, et la matrice extracellulaire abondante.

À la naissance, certains os sont constitués en partie de ce type de cartilage. Puis, au fur et à mesure des années, sa proportion dans l'os diminue ; à la puberté il ne reste plus que les cartilages de conjugaison au niveau des os longs. Ceux-ci disparaîtront à la fin de la croissance.

Au cours du vieillissement ou suite à des traumatismes physiques, le cartilage peut subir des lésions et se dégrader progressivement, menant au développement de l'arthrose dont les symptômes se manifestent sous la forme de douleurs, de gonflements et de l'inflammation de l'articulation.

-Les vésicules extracellulaires (VEs), incluant les exosomes et les microvésicules, dérivent des membranes cellulaires et circulent dans l'organisme à la faveur des nombreux biofluides. Ces VEs constituent de nouveaux vecteurs de la communication intercellulaire de par leur capacité à transférer du matériel biologique entre cellules/tissus. Les VEs sont sécrétées par des cellules de différents tissus ou organes, tels que l'endothélium vasculaire, le tissu adipeux, le muscle, ou encore le foie. De nombreuses données expérimentales et cliniques ont mis en lumière le rôle de ces VEs dans le développement des maladies métaboliques. Les VEs apparaissent donc comme de nouveaux acteurs de la communication inter-organes, et représentent des biomarqueurs potentiels ainsi que des cibles intéressantes pour le développement d'approches thérapeutiques innovantes (17)

3 LES CHANGEMENTS IMMUNOLOGIQUES LIÉS AU VIEILLISSEMENT NORMAL

Le vieillissement du système immunitaire, ou immunosénescence, est défini comme un déclin de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier en ce qui concerne le nombre et la fonction des lymphocytes (18) (Web 05)

La théorie immunologique du vieillissement affirme que le processus de vieillissement humain est une forme bénigne et généralisée d'un phénomène auto-immun prolongé (19) (Web 06).

Une altération immunitaire associée à l'âge est la réduction du nombre de cellules naïves du sang périphérique (20) (Web 07).

En ce qui concerne l'immunologie, le vieillissement normal est associé à des changements du système neuro-endocrinien et à des altérations du système immunitaire au sein des organes lymphoïdes primaires. Ces changements peuvent contribuer à une plus grande sensibilité des personnes âgées à certaines infections et certains cancers, ainsi qu'à une moins bonne réponse vaccinale. La plus grande sensibilité aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto-immunes et la moins bonne réponse vaccinale sont les caractéristiques de la réponse immunitaire du sujet âgé (21)

Le vieillissement provoque de nombreux changements biologiques dans le système immunitaire, qui sont liés aux maladies liées à l'âge et à la sensibilité aux maladies infectieuses, dont le COVID-19 (22) (Web 08).

Les changements physiologiques normaux observés chez les personnes âgées en relation avec l'immunologie sont des altérations du système immunitaire qui se produisent avec l'âge, et qui sont:

- Une diminution de la distribution des cellules B périphériques. (23)(Web 09)
- Une évolution de la fonction immunitaire qui peut contribuer à une plus grande sensibilité des personnes âgées à certaines infections et certains cancers. (24)(Web 10)
- Une diminution globale de la réponse anticorps à un antigène spécifique. (25)
- Des changements dans les compartiments des cellules T et B qui nuisent à la réponse immunitaire aux nouvelles infections virales aiguës et latentes ainsi qu'aux vaccinations. (21)
- Une diminution de la réponse immunitaire innée avec des changements dans le nombre de cellules innées, avec un biais d'hématopoïèse en faveur des lignées myéloïdes. (25)
- Une diminution de la production de cellules lymphoïdes naïves et de la capacité. (21)
- Une diminution de la capacité à faire la distinction entre les substances endogènes et les substances exogènes. (24)(Web 10)
- Une diminution du nombre de protéines du complément. (24)(Web 10).
- Une diminution des lymphocytes T naïfs associée à une augmentation des lymphocytes T mémoires. (21)
- Une diminution des lymphocytes pré-B de 60 à 90 %. (21)
- Une difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des cellules pré-B aux cellules stromales de la moelle osseuse. (21)

4. LES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ACCOMPAGNANT LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUES

Le vieillissement précoce (pathologique) 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. (26).

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. (27).

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. (28)

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. (29).

En outre, le stress oxydatif, qui est une conséquence du vieillissement précoce, a également été identifié comme un facteur déterminant dans la détérioration de l'immunité. Une étude publiée dans "Trends in Immunology" en 2017 a analysé l'impact du stress oxydatif sur les cellules immunitaires et leur fonctionnement. Les résultats ont montré que le stress oxydatif peut altérer la signalisation des cellules immunitaires et leur capacité à répondre efficacement aux agents pathogènes. (30)

Parmi Les perturbations immunologiques accompagnant le vieillissement biologique précoce, et qui ont été largement étudié :

- **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 (31)

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. (32)

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. (33)

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. (34)

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. (35)

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.

(35)

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 (36)

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 (35)

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. (37)

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.

(30)

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. (30)

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. (38)

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. (39)

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. (40)

- **Altérations de la réponse des anticorps** : les altérations de la réponse des anticorps sont un phénomène courant qui se produit avec l'âge. Les anticorps sont des protéines produites par les lymphocytes B, une catégorie de globules blancs, qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections. Leur fonction principale est de se lier à des antigènes spécifiques présents sur les pathogènes tels que les bactéries, les virus ou les parasites, afin de les neutraliser ou de les marquer pour une élimination ultérieure par d'autres cellules du système immunitaire. (41).

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. (42)

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. (43)

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. (44)

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 (45).

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 (46)

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. (47)

5. VIELLISSEMENT NORMAL ET PATHOLOGIES

Les pathologies liées au vieillissement sont évoquer lorsque celui-ci est accéléré par l'apparition de diverses maladies chroniques comme:

- *Les affections neurodégénératives telles que l'Alzheimer et le Parkinson.
- *Les affections rhumatologiques telles que l'ostéoporose et l'arthrose.
- *Les troubles du système métabolique tels que le diabète et le cancer.

La détermination d'un âge à partir duquel une personne peut être considérée comme vieille est difficile. Il est essentiel de faire une distinction entre l'âge biologique (modifications physiques), l'âge psychologique (perception de la vie) et l'âge chronologique (associé au cours du temps). Un individu âgé de 50 ans peut posséder les organes d'un individu âgé de 40 ans, tandis qu'un individu âgé de 40 ans peut avoir un âge biologique de 50 ans. De même, certaines personnes aspirent à prendre leur retraite à 45 ans, tandis que d'autres ont encore de nombreux projets à accomplir à 80 ans. (12)

Un vieillissement associé à diverses maladies, peut finir par entraîner une dépendance chez l'individu. La dépendance ne dépend pas de l'âge, mais du cumul des maladies de plus en plus au fil du temps.

Tableau N°01 : Signes comparatifs entre un vieillissement normal et un vieillissement pathologique (tableau non exhaustif). (48)

Le vieillissement normal	Le vieillissement pathologique
Perte de la mémoire des détails d'une conversation ou d'un événement qui s'est produit-il y a un an.	Les détails d'un événement récent ou d'une conversation récente ne vous sont plus familiers.
L'individu perd le nom d'une personne qu'il connaît.	membres de famille ne sont plus visibles, ou il ne se souvient plus de leurs noms.
Parfois il oublie des choses ou des événements.	Avoir souvent tendance à oublier les choses ou les événements.
Parfois, rencontrer des problèmes pour trouver les mots.	faire souvent une pause afin de trouver les mots.

6. HISTORIQUE

Le processus de vieillissement fascine les êtres humains depuis des millénaires, allant jusqu'à l'épopée de Gilgamesh 1200 avant J-C.

Selon Platon, un philosophe grec de 400 avant JC, le vieillissement et la maladie étaient considérés comme deux phénomènes distincts. Bien que les enseignements de Platon soient légèrement élitistes, il considère que nous sommes tous âgés. En adoptant une attitude saine, il est possible de favoriser une harmonie entre les émotions de l'esprit et du corps.

Selon Aristote, un étudiant de Platon, le vieillissement aurait pour conséquence la dégradation de l'intelligence mentale. Aristote n'a pas fait de différence entre le vieillissement et la maladie, contrairement à Platon ; Au contraire, il a suggéré que le

vieillissement est une maladie naturelle qui se manifeste par une perte naturelle de l'intelligence.

Bien que les premiers philosophes aient été intéressés par le vieillissement, pendant de nombreuses années, la communauté scientifique n'a pas semblé s'en préoccuper. Le vieillissement était perçu comme faisant partie du processus évolutif et, d'un point de vue évolutif, était simplement une sélection naturelle.

En outre, la grande majorité des animaux décédait à l'âge précoce en raison de la prédation, des maladies, de l'intervention humaine et de la pénurie de nourriture. Ainsi, l'étude du vieillissement ne semblait pas être une obligation. Ce n'est qu'à la fin du XXe siècle que des preuves solides ont fait leur apparition, indiquant qu'il était envisageable d'accroître la durée de vie humaine sans évolution.

Les chercheurs ont entamé leur étude des taux et des courbes de mortalité des organismes unicellulaires, des souris et des êtres humains au début des années 1900. Particulièrement, ils ont constaté que la majorité des graphiques de mortalité étaient cohérents ; Presque tous les individus avaient des taux de mortalité plus élevés à un âge avancé.

Il a également été conclu que stopper le processus de vieillissement n'est pas réalisable, mais que les scientifiques ont plutôt réalisé que le taux de vieillissement pouvait être ralenti et que la même espèce pouvait vivre des durées de vie radicalement différentes en fonction du type d'intervention.

Il y a une croissance de l'intérêt pour l'étude des interventions visant à prolonger la durée de vie. En 1982, le professeur de biologie Michael Klass a mené une étude sur les vers *Caenorhabditis Elegans*, afin de saisir les gènes qui contribuent au processus de vieillissement. Les vers ont subi des modifications génétiques avec un composé connu sous le nom d'éthylméthanesulfonate et ont été étudiés de manière approfondie. Il semble que ces vers aient une durée de vie supérieure à celle du ver sauvage moyen non modifié (49)

Les scientifiques qui se penchent sur les recherches de Klass ont constaté que certains des *C. Elegans* qui ont perdu du poids ont une activité diminuée dans leur gène d'âge 1, PI3-K. Les chercheurs ont ainsi découvert la méthode de signalisation

similaire à celle de l'insuline/facteur de croissance, insuline/IGF-1. On a observé que des changements dans différents éléments de l'IIS. Prolongeaient sa durée de vie. Par exemple, selon le professeur Cynthia Kenyon de l'Université de Californie à San Francisco, une seule mutation du gène *daf-2*, qui est responsable d'un récepteur d'insuline, peut entraîner une augmentation de la durée de vie de presque deux fois celle des vers *C. Elegans*. (50)

De cette façon, les découvertes de Klass ont permis d'ouvrir la voie à la recherche sur le processus de vieillissement.

7. EPIDEMIOLOGIE

Pour les données mondiales et selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le groupe d'âge des 60 ans et plus est en nette augmentation. Ceci est dû à une diminution du taux de natalité et à l'augmentation de l'espérance de vie. Les estimations précédentes ont indiqué que dès maintenant, plus de 70 % des personnes âgées vivent dans les pays en développement et la proportion de personnes de plus de 60 ans dans ces pays devrait doubler dans les 20 prochaines années (51)

Bien que l'augmentation du nombre de personnes âgées dans une population représente une amélioration de la politique de santé publique, il n'en demeure pas moins que les maladies associées au vieillissement contribuent à la détérioration de leur qualité de vie.

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 (52)

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. (52)

Les données démographiques montrent que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes dans la plupart des pays du monde (53).

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. (53)

En Europe, l'Europe représente le taux de vieillissement le plus élevé au monde (54) (Web 11).

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 (54) (Web 11).

- **En Afrique**, le taux de vieillissement est également en augmentation, bien que le continent soit encore relativement jeune (55).

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%. (55)

En Algérie, et Selon l'office national de la statistique, le nombre d'Algériens âgés de 60 ans et plus a atteint environ 11 millions en 2019, sur une population totale de plus de 40 millions d'habitants en Algérie.

En 2040, la population devrait atteindre 57,6 millions de personnes. Le taux de décès a également diminué de 17,37 % en 1968 à 4,53 % en 2018, tandis que l'indice de fécondité synthétique a diminué de 8,5 % en 1970, puis de 5,4 % en 1986 et de 3 % en 2018. En 2018, la durée moyenne de vie a augmenté à 77,7 ans par rapport à 66,9 ans en 1990, ce qui représente un écart de plus d'un an chez les femmes.

En se basant sur une croissance annuelle moyenne de 3,1 %, le taux de croissance moyen des individus âgés de 65 ans ou plus a augmenté plus rapidement que celui du reste de la population (2,5 %). Cela représente un total de 1,324 million d'hommes et 1,360 million de femmes en 2018. On estime que le nombre de garçons est supérieur à

celui des filles à la naissance, tandis que le taux de mortalité des garçons est plus élevé. (56)

8. FACTEURS DE RISQUE ACCELERANT LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET/OU PATHOLOGIQUE

Les facteurs de risque associés au vieillissement normal et pathologique sont nombreux et peuvent varier en fonction des régions du monde (57).

Selon une étude publiée dans la revue *The Lancet* en 2012, les facteurs de risque les plus importants pour la santé des personnes âgées sont la pauvreté, le manque d'accès aux soins de santé, et la malnutrition. (57)

D'autres facteurs de risque sont liés à des habitudes de vie malsaines, tels que le tabagisme, l'alcoolisme, la sédentarité et une alimentation peu équilibrée. Enfin, certains facteurs de risque sont liés à des conditions environnementales, tels que la pollution de l'air et de l'eau, et l'exposition à des substances toxiques. (57)

Dans le Monde, Les différences biologiques entre les sexes, notamment en termes de taux d'hormones, peuvent jouer un rôle dans cette différence de longévité (58) Cependant, les habitudes de vie peuvent également être un facteur important (54).

Les hommes ont tendance à avoir des comportements à risque plus élevé, comme le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et la sédentarité, qui peuvent avoir un impact négatif sur leur santé et leur espérance de vie. (54).

Les femmes, en revanche, ont tendance à être plus enclines à rechercher des soins de santé préventifs et à suivre les recommandations de santé, ce qui peut contribuer à maintenir leur santé et à améliorer leur qualité de vie (54).

Les facteurs socio-économiques et culturels, tels que l'accès aux soins de santé et l'éducation, peuvent également jouer un rôle dans les différences de longévité entre les sexes. (54)

En Afrique, Les facteurs de risque associés au vieillissement en Afrique sont similaires à ceux observés dans les autres régions du monde, notamment les maladies chroniques, la pauvreté, l'insécurité alimentaire, la sédentarité et le manque d'activité physique (56).

Cependant, certains facteurs environnementaux et sociaux spécifiques à l'Afrique, tels que l'accès limité aux soins de santé, à l'eau potable et à l'assainissement, peuvent accélérer le vieillissement. (56)

En Algérie, Les facteurs de risque associés au vieillissement en Algérie sont souvent liés à des conditions socio-économiques défavorables, ainsi qu'à des habitudes de vie malsaines (58).

Selon une étude publiée dans le Journal of Aging and Health en 2019, les principaux facteurs de risque pour la santé des personnes âgées en Algérie sont l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la dépression et les maladies cardiovasculaires (58)

Ces facteurs sont souvent associés à un manque d'hygiène de vie, comme le manque d'exercice, une alimentation déséquilibrée et le tabagisme. (58)

En Europe, Les facteurs de risque associés au vieillissement en Europe sont aussi liés à des mauvaises habitudes de vie, comme la sédentarité, la malnutrition, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, ainsi que les maladies chroniques telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires. (59) (Web 12)

Ces facteurs peuvent entraîner des problèmes de santé et de bien-être chez les personnes âgées, ainsi qu'une diminution de leur qualité de vie. Toutefois, les pays européens ont des systèmes de santé relativement avancés et bien développés, bien que les taux de couverture et la qualité des soins puissent varier. Les politiques de santé publique visant à promouvoir un mode de vie sain, à améliorer l'accessibilité aux soins de santé et à prévenir les maladies chroniques peuvent également contribuer à réduire les risques associés au vieillissement en Europe. (60)(Web 13)

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

1. **Déclin de la natalité :** Le taux de natalité en Europe est inférieur à celui nécessaire pour maintenir la population, ce qui entraîne un vieillissement démographique. (61) (Web 14)
2. **Augmentation de la durée de vie :** Les avancées médicales ont permis d'augmenter la durée de vie des Européens, ce qui contribue également au vieillissement de la population. (62)(Web 15)

3. **Migration** : Bien que la migration puisse apporter des avantages économiques et culturels, elle peut également contribuer à l'augmentation du taux de vieillissement en Europe. Les migrants sont souvent jeunes et en bonne santé, tandis que les populations indigènes sont plus âgées. Par conséquent, la migration peut réduire la proportion de jeunes dans la population, ce qui contribue à l'augmentation du taux de vieillissement. (63) (Web 16)

4. **Faibles taux de mortalité infantile** : Les taux de mortalité infantile en Europe sont relativement bas, ce qui signifie que davantage d'enfants survivent jusqu'à l'âge adulte et contribuent à l'augmentation de la population âgée. (64) (Web 17)

5. **Mode de vie sédentaire** : Les Européens ont tendance à mener un mode de vie sédentaire, ce qui peut entraîner des maladies chroniques et des problèmes de santé liés à l'âge. (65) (Web 18)

6. **Malnutrition** : La malnutrition est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et peut aggraver les problèmes de santé liés à l'âge. (66)(Web 19)

7. **Maladies chroniques** : Les maladies chroniques, telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires, sont plus courantes chez les personnes âgées. Les facteurs de risque pour ces maladies, tels que l'obésité et la consommation de tabac, sont également plus courants chez les Européens. (67) (Web 20)

8. **Accès limité aux soins de santé** : Bien que les pays européens aient généralement des systèmes de santé relativement avancés, l'accès aux soins de santé peut varier selon les régions et les pays. (68) (Web 21)

Ces facteurs contribuent à une accélération du vieillissement en Europe et peuvent entraîner des problèmes de santé et de bien-être et une réduction de la qualité de vie des personnes âgées.

9. **L'anxiété et le stress: (69)**

Le trouble de stress notamment post-traumatique chez les personnes âgés, est encore peu étudié en gériatrie et en gérontologie. Il est confondu souvent avec les troubles de l'humeur et du comportement. Son diagnostic est encore plus difficile lorsqu'il est concomitant à des troubles cognitifs.

Le diagnostic d'état de stress post-traumatique (ESPT) nécessite la présence conjointe d'un traumatisme psychique dans les antécédents du sujet et de symptômes psychotraumatiques caractéristiques (syndrome de répétition, conduites d'évitement,

hypervigilance et perturbations neurovégétatives). Chez le sujet âgé, la présentation clinique de ce trouble, dont la prévalence serait d'environ 0,9 % après 60 ans, est proche de celle décrite chez l'adulte. Il existe cependant plusieurs formes d'ESPT, selon que l'exposition traumatique a eu lieu chez un sujet vieillissant ou plus tôt dans sa vie adulte ; l'ESPT de novo, consécutif à un traumatisme psychique subi après 65 ans ; l'ESPT chronique, persistance chez le sujet âgé d'un ESPT apparu à l'âge adulte ; l'ESPT retardé, spécifique du sujet âgé et qui correspond à la décompensation tardive d'un traumatisme psychique ancien ou à la réactivation d'un ESPT après plusieurs décennies sans symptômes ; enfin l'ESPT complexe, conséquence de traumatismes répétés au cours du développement précoce, qui pourrait être relié à la description de modifications durables de la personnalité chez certaines personnes âgées exposées à des traumatismes répétés. La prise en charge thérapeutique repose, comme chez l'adulte, sur les traitements pharmacologiques (antidépresseurs et anxiolytiques) et différentes formes de psychothérapies, en tenant compte des changements pharmacodynamiques et des réaménagements psychiques liés au vieillissement.

Lorsque le système nerveux perçoit une menace quelconque, l'hypothalamus, à la base du cerveau, s'en trouve excité. Cet organe stimule à son tour l'hypophyse qui produit des hormones. Ces hormones agissent ensuite sur les glandes surrénales qui entrent alors en activité. L'adrénaline et le cortisol sont sécrétés et ces hormones déclenchent des réactions de plusieurs organes.

Différentes études ont montrés que des signes de stress, sont toujours associés à un taux de lymphocytes T diminué par rapport à la population témoin. Une baisse du ratio lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T régulateurs est également observé chez ces personnes. Or les lymphocytes T régulateurs inhibent la prolifération des lymphocytes T effecteurs. Donc une baisse de la capacité proliférative des lymphocytes T. Une autre étude a montré que cette perte de capacité lymphocytaire en situation de stress chronique (restriction spatiale et stimuli sonores) engendre un risque d'infection accrue à la bactérie *E. coli*. La lymphopénie observée chez les souris stressées s'explique comme chez l'homme par une baisse de la capacité de prolifération des lymphocytes T et une apoptose thymique des lymphocytes T régulateurs.

CHAPITRE 02

1. LE FER

Le fer est un élément minéral nécessaire aux organismes pour accomplir de nombreuses tâches. À titre d'illustration, le fer est un composant de l'hémoglobine, une protéine qui transporte l'oxygène des poumons dans l'ensemble du corps. Il favorise le stockage et l'utilisation de l'oxygène par les muscles. Le fer est aussi l'un des nombreuses autres protéines et enzymes. Chaque organisme nécessite une quantité adéquate de fer.

C'est un minéral nécessaire à la croissance et au développement du corps. L'hémoglobine, protéine des globules rouges transportant l'oxygène des poumons vers toutes les parties du corps, et la myoglobine, protéine fournissant de l'oxygène aux muscles, sont fabriquées par le corps à partir du fer. Le corps nécessite également du fer pour produire certaines hormones.

Le fer joue un rôle essentiel dans l'hème de certaines chromoprotéines telles que les cytochromes, l'hémoglobine et la myoglobine, ainsi que dans le groupement prosthétique de certaines enzymes telles que la catalase et la peroxydase. Il est stocké dans des protéines telles que la ferritine et l'hémoïde. Le fer, sous forme de fer chélate, est un oligo-élément essentiel pour favoriser la croissance (70), (71).

Le fer est un oligo-élément, c'est-à-dire qu'il est présent dans l'organisme sous forme de trace. Il y en a donc environ 4 g dans le corps d'un homme de 70 kg et 2,5 g dans celui d'une femme de 60 kg. Il est absorbé principalement dans l'intestin grêle.

L'hémoglobine des globules rouges est constituée de fer, qui transporte l'oxygène vers toutes les cellules. Il se trouve également dans la myoglobine, un composé similaire à l'hémoglobine, qui permet aux muscles de stocker de l'oxygène. Le fer joue un rôle crucial dans la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), principale source d'énergie dans le corps. Il joue un rôle essentiel dans divers processus physiologiques essentiels, tels que la régulation de la croissance des cellules et de leur division.

Le fer n'est pas produit par l'organisme et doit donc être consommé à partir des aliments. Lorsque les réserves de fer de l'organisme diminuent, le taux d'absorption augmente. D'autre part, lorsque ces niveaux sont élevés, l'absorption diminue, ce qui constitue une protection contre les effets néfastes d'un excès de fer dans le corps.

Même si la carence en fer est l'une des plus fréquentes à l'échelle mondiale, depuis quelques années, les chercheurs sont également intéressés par l'excès de fer dans

l'organisme. Il s'accumule facilement dans le corps humain, car il n'a pas beaucoup de mécanismes d'élimination de cet oligo-élément. Il est possible que l'excès de fer soit lié à certaines maladies, mais cette hypothèse demeure sujette à controverse.

Le fer se présente sous deux formes principales dans les aliments : le fer héminique et le fer non héminique.

Le fer héminique est présent dans la viande rouge, la volaille, le poisson et les fruits de mer. Le fer non héminique n'est présent que dans les fruits séchés, la mélasse, les grains entiers, les légumineuses, les légumes verts, les fruits à écales, les graines, les œufs et les produits laitiers. Il est important de souligner que les produits laitiers sont très faibles en fer et que, de plus, le calcium qu'ils renferment peut concurrencer le fer et constituer un obstacle à son absorption.

Le fer héminique a un taux d'absorption moyen de 25 % (15 % à 35 %) et le fer non héminique de 5 % (2 % à 20 %). On peut expliquer la disparité d'absorption par la présence de certains composés dans les végétaux (acide phytique et tannins). L'absorption du fer non héminique est améliorée par la vitamine C, les protéines et le fer héminique. Certains produits raffinés, tels que la farine de blé, les céréales et les pâtes alimentaires. Il y a trois catégories de déficit :

- La quantité de fer disponible (taux de ferritine) est faible, mais l'apport en fer est adéquat,
- La quantité de fer apportée est assez faible pour entraver la production de globules rouges (le corps puise dans ses réserves), mais pas suffisante pour que l'anémie puisse être mesurée,
- L'anémie ferriprive, le fer présent dans le sang est trop faible pour participer à la production de globules rouges. Ces derniers sont à ce stade plus petits que la normale et leur taux d'hémoglobine est réduit, ce qui réduit la circulation d'oxygène dans les tissus. Le diagnostic d'anémie ferriprive est établi en mesurant le taux de ferritine et d'hémoglobine (72).

Le fer joue un rôle crucial dans le bon fonctionnement de notre corps. Notre corps contient deux types de fer : le fer sérique et la ferritine. Ces deux types de fer jouent des rôles différents mais se complètent mutuellement.

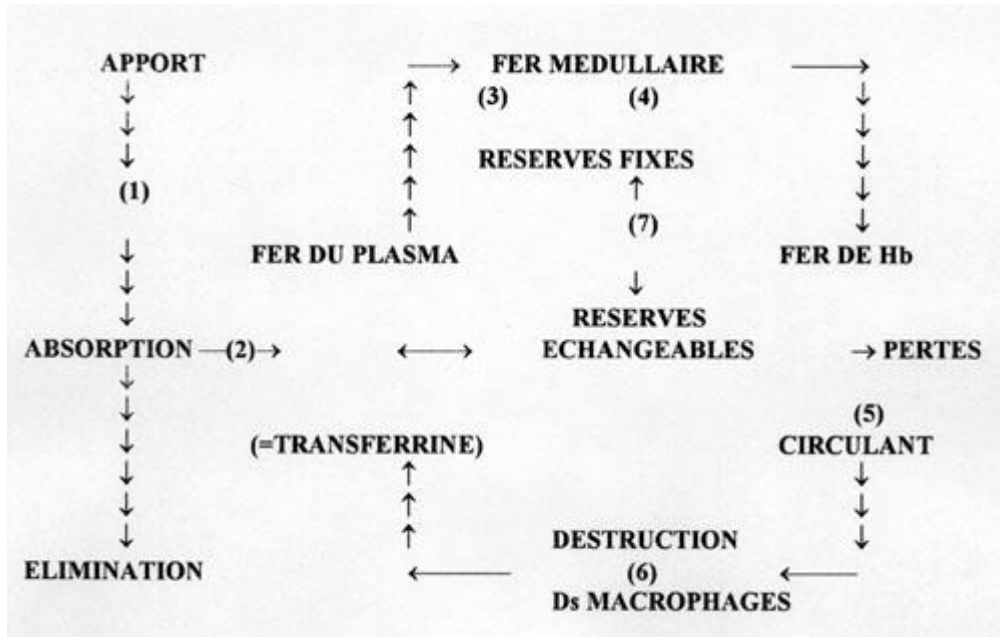


Figure N°02 : Cycle du Fer

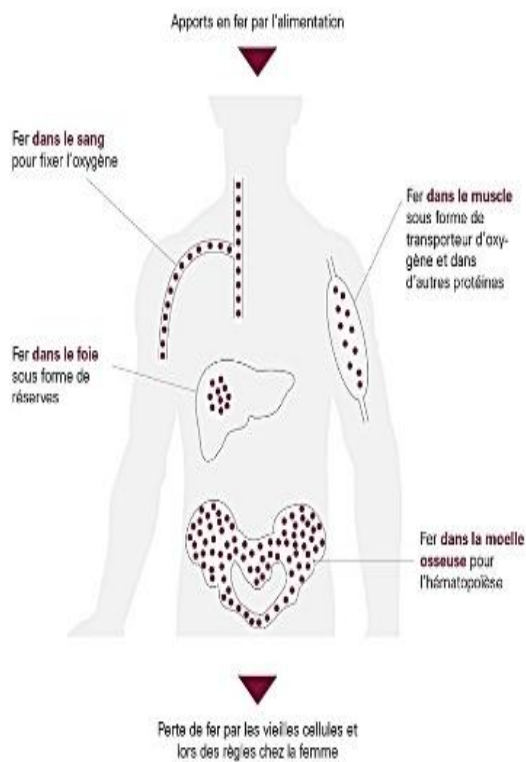


Figure N°03: Les fonctions du Fer l'organisme

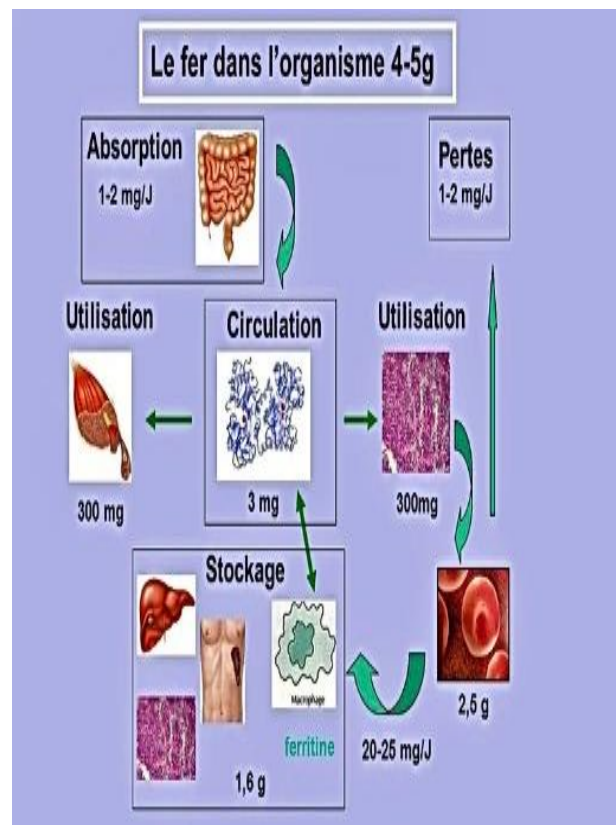


Figure N°04 : Le Fer dans

- **Fer sérique**

Le fer circulant, aussi appelé fer sérique, est une forme de fer présente dans notre sang. Il est emmené dans notre organisme par une protéine connue sous le nom de transferrine. Le fer présent dans le sang joue également un rôle crucial dans le bon fonctionnement du système

immunitaire. Il favorise la production et l'activité des cellules immunitaires, ce qui renforce nos défenses contre les infections. En outre, le fer présent dans le sang joue un rôle dans la génération d'énergie, la production d'ADN et la régulation de la croissance cellulaire. (73)

Le taux de fer présent dans le sérum sanguin (ou plasma) est appelé fer sérique, car il n'est pas lié aux globules rouges.

La mesure du fer sérique à l'aide d'une prise de sang est toujours accompagnée de la mesure de la ferritine. Les réserves en fer de l'organisme sont stockées dans la ferritine (une protéine). Le prélèvement sanguin pour ce dosage est effectué le matin, à jeun.

Selon les données des travaux scientifiques, les niveaux de fer sérique sont habituellement compris entre 70 et 175 microgrammes par décilitre ($\mu\text{g}/\text{dl}$) chez les hommes, tandis que chez les femmes, ils sont compris entre 50 et 150 microgrammes par décilitre ($\mu\text{g}/\text{dl}$). (74)

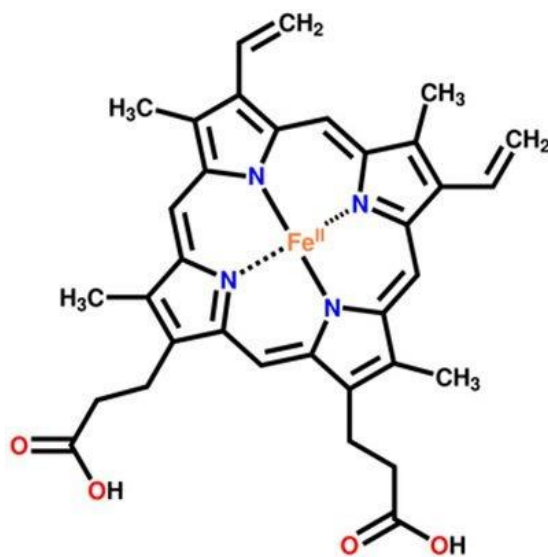


Figure N°05 : Structure de Fer sérique

- ***Fer sérique élevé***

Un taux élevé de fer ou de ferritinémie peut être associé à une affection du foie (hépatite ou alcoolisme). Une ferritinémie élevée peut également être causée par une maladie inflammatoire. Actuellement de nombreux excès en fer, sont observés chez les personnes atteintes du Covid en raison d'une inflammation très élevée, ou une maladie génétique connue sous le nom d'hémochromatose.

- ***Fer sérique bas***

Lorsque l'hémoglobine est faible (11 à 15 gr pour 100ml) et que le taux de fer sérique est bas, il est probable qu'il s'agisse d'une carence en fer ou d'un saignement. L'anémie est une carence

en fer. La carence en fer se manifeste par une fatigue, une diminution de l'immunité avec des infections fréquentes et une sensation de pâleur.

Une anémie chez les femmes est souvent observée en raison des règles et chez les adolescents en pleine croissance. D'autres facteurs de carence en fer incluent les hémorragies digestives ou de toute nature. Le traitement implique la prise en charge de la cause et une alimentation en fer pendant une période de 3 mois, suivie d'un suivi. Il est recommandé d'adopter une alimentation riche en fer (75).

2. TRANSFERRINE

La transferrine est une protéine de transport du fer dans l'organisme (et plus accessoirement du zinc et du cuivre). Chaque molécule peut fixer au maximum deux atomes de fer. La transferrine prend en charge le fer dès son absorption intestinale et assure sa distribution vers la moelle osseuse érythropoïtique (érythroblaste), lieu de synthèse de l'hémoglobine. Seule la transferrine est capable de délivrer le fer à la cellule grâce à l'interaction avec un récepteur membranaire spécifique : le récepteur de la transferrine. La transferrine transporte aussi le fer vers l'hépatocyte pour sa mise en réserve et permet la mobilisation du fer des réserves (foie et cellules du système réticulo-endothélial R.S.E.).

Sa synthèse par l'hépatocyte est inversement proportionnelle à la quantité de fer présente dans la cellule. Une diminution des réserves en fer entraîne une augmentation de la synthèse.

La transferrine joue aussi un rôle dans l'absorption intestinale du fer : le pourcentage de fer alimentaire absorbé dépend du degré de saturation de la transferrine (Web 22)

3. FERRITINE

La ferritine est une hétéroprotéine intracellulaire qui conserve le fer dans notre corps. Elle est chargée de stocker le fer dans nos cellules. Dans le corps humain, la ferritine se trouve essentiellement dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

Sa structure se compose de 42 sous-unités qui entourent une cavité contenant quelques milliers d'ions fer Fe^{3+} .

La ferritine est composée d'apoferritine et d'holoferritine.

- Chez les animaux :

Les cellules du foie, de la rate, de la moelle osseuse et de l'intestin (muqueuse intestinale) contiennent de la ferritine. Quand le fer est insuffisant, une aconitase est attachée à l'ARNm

codant pour la ferritine, ce qui entrave sa traduction. La ferritine est constituée d'une couche externe (apoferritine) de protéine soluble et d'une couche intérieure (hydroxy phosphate ferrique). Elle pèse entre 600 et 800 kDas. Lorsqu'il y a un excès de fer, l'aconitase s'attache au fer et se détache de l'ARNm, ce qui permet la reprise de la production de la ferritine qui permettra de fixer le fer en excès. Les corps d'inclusion pour les globules rouges sont également connus sous le nom de corps de Pappenheimer.

Le fer sérique est conservé dans l'apoferritine, un récipient à peu près sphérique, sous forme de ferrihydrite minéral. La forme sans fer de la protéine est appelée apoferritine, tandis que la forme contenant du fer est connue sous le nom d'holoferritine ou simplement de ferritine. (75)

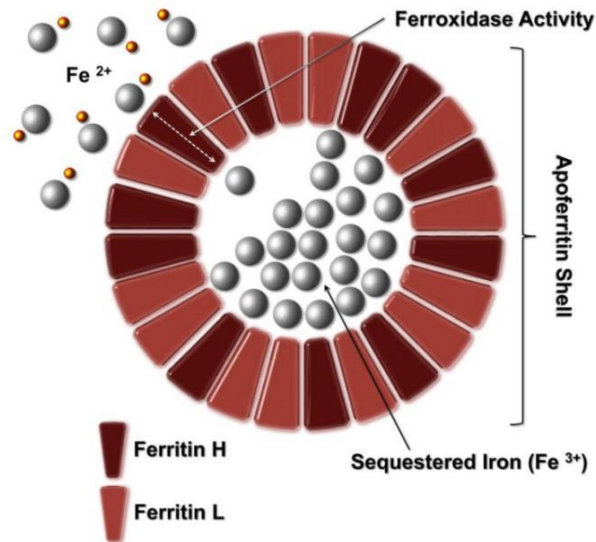


Figure N°06 : L'apoferritine

La ferritine est essentielle pour contrôler les niveaux de fer dans notre organisme. Quand les taux de fer sont élevés, la ferritine intervient en mettant en réserve l'excès de fer dans nos cellules pour éviter les dommages causés par une surcharge de fer. D'autre part, lorsque le fer est faible, la ferritine libère le fer stocké afin qu'il soit utilisé par notre corps. La ferritine joue également un rôle essentiel dans la mesure de nos réserves de fer. Les niveaux bas de ferritine peuvent témoigner d'une carence en fer, tandis que les niveaux élevés peuvent être liés à des affections hépatiques, des troubles inflammatoires ou une surcharge en fer. (73)

La ferritine ne doit pas être confondue avec la transferrine (citer ci-déçu), une protéine produite dans le foie et qui a pour fonction de transporter le fer dans le sang (07).

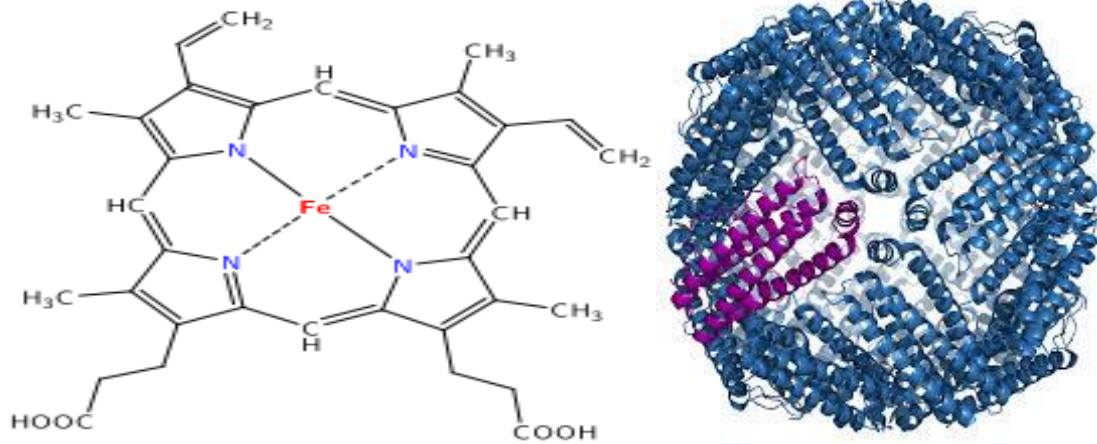


Figure N°07: Structure de l'hème et structure de la ferritine

En mesurant la ferritine, on peut évaluer la concentration de fer dans le sang. Cet examen est recommandé notamment pour les individus ayant un taux d'hémoglobine anormal (niveaux anormalement bas ou anormalement haut de TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine et de CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine). Il est donc suggéré que ces individus pourraient être anémiques et l'évaluation de leur ferritinémie permet de déterminer la cause de cette anémie. Afin de déterminer la cause de l'anémie, il sera nécessaire de faire des examens supplémentaires tels que le dosage du fer sérique, de la transferrine ou de la sidérophiline, d'autres protéines qui assurent le transport du fer.

Il est également prévu de mesurer la ferritine chez les individus susceptibles d'être atteints d'hémochromatose, une anomalie génétique qui se caractérise par une absorption et un stockage démesuré de fer (comme citer précédemment). Enfin, l'étude de la ferritine permet aussi de suivre l'efficacité d'un traitement prescrit en cas de déficit ou de surcharge en fer.

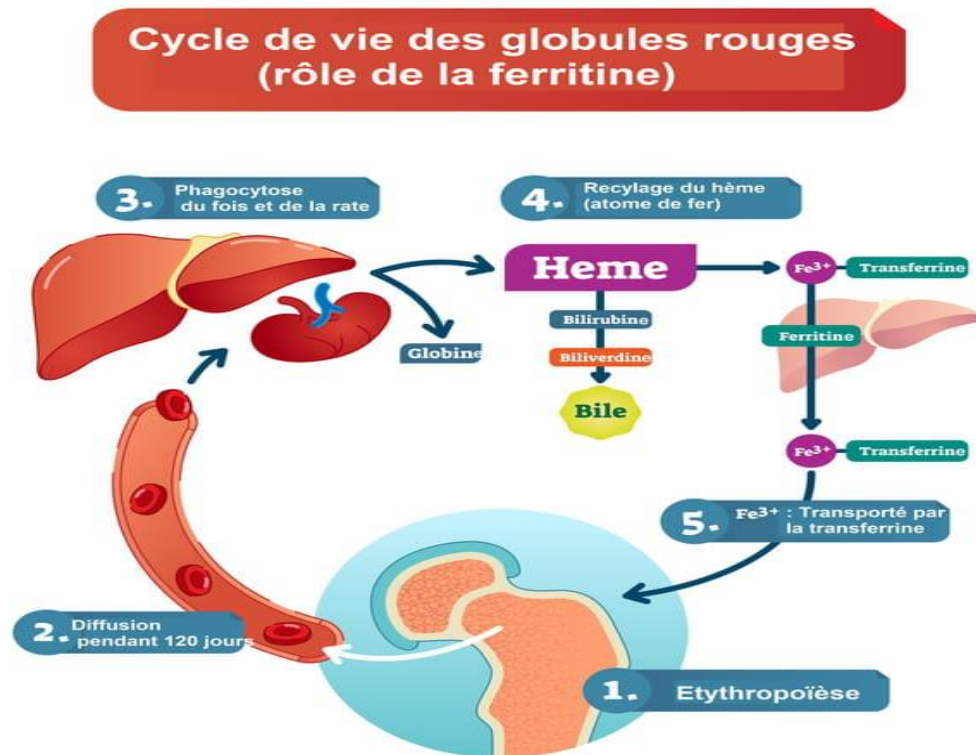


Figure N°08 : Schéma de la ferritine (rôle dans le stockage du fer) (74)

Pour la mesure de la ferritine Il est recommandé de prendre le sang à jeun car le niveau de lipides peut avoir un impact sur les résultats.

Le niveau de ferritine dans le sang peut fluctuer en fonction des méthodes de laboratoire employées (07).

On considère comme élevé un taux de ferritine supérieur à 280 mg/L : il s'agit d'une hyperferritinémie. Le patient présente donc un excès de fer dans son corps qui peut être responsable de diverses affections : arthrite ou lupus, atteinte du pancréas, du cœur ou du foie, anémie, transfusions sanguines répétées, alcoolisme chronique ou, plus rarement, des maladies malignes telles qu'un cancer du système lymphatique ou une hémochromatose (le taux est généralement supérieur à 1 000 mg/L).

La diminution du taux de ferritine en dessous de 30 mg/L est souvent associée à une carence en fer : c'est une hypoferritinémie. Il est possible que cela soit causé par une alimentation insuffisante en fer, des pertes de sang trop importantes, en particulier pendant les menstruations, des hémorragies hémolytiques chroniques ou gynécologiques, une grossesse ou des saignements causés par des ulcères ou des hémorroïdes (74).

Les situations qui se traduisent par une augmentation de la ferritine, indépendamment et au-delà des réserves en fer de l'organisme, sont l'inflammation, la cytolysse hépatique et musculaire, le diabète décompensé, l'éthylisme, l'hyperthyroïdie, certains syndromes métaboliques. L'administration de fer induit la synthèse de la ferritine. Dans ces situations

Cliniques, l'interprétation du résultat doit tenir compte de ces variations indépendantes d'une carence en fer. La ferritine intra-érythrocytaire est un bon reflet des stocks, mais son dosage exige un sang fraîchement prélevé et une séparation des leucocytes, ce qui en limite l'usage en routine. Elle est dosée après lyse des globules rouges, et correspond donc à une moyenne des ferritines érythrocytaires. Elle est rarement utilisée en pratique courante. Les valeurs normales de la ferritine sérique sont variables dans la littérature en fonction de l'âge et du sexe (76).

La mesure de la ferritine dans le sang (ferritinémie) permet d'évaluer la quantité de fer présente dans le sang. (77). La ferritinémie désigne la quantité de ferritine dans le sang. L'activité de la ferritine est à la fois le stockage et la détoxification du fer (78).

Le dosage de la ferritinémie est un dosage fiable et reproductible qui doit être interprété en fonction du sexe, de l'âge (avant/après la ménopause notamment) et peut-être en fonction de l'origine ethnique. Ce dernier élément n'est habituellement pas pris en compte dans les normes de laboratoire mais il est possible que les taux normaux de ferritinémie soient plus élevés par exemple chez les personnes originaires d'Asie-Pacifique (79).

*Un certain nombre d'outils simples et non invasifs permettent dans la majorité des cas d'orienter le diagnostic d'une hyperferritinémie et d'arriver facilement au diagnostic.

L'élément important est l'utilisation graduelle et non systématique de tous ces outils. L'analyse du contexte clinique associée à l'examen physique est une première étape indispensable. L'analyse ensuite du coefficient de saturation de la transferrine permet de distinguer les hyperferritinémies à coefficient élevé ou normal. Les niveaux de ferritinémie et de la concentration intra-hépatique en fer (CIHF) à l'IRM sont donnés à titre indicatif et sont à moduler notamment en fonction de l'âge, du sexe et du contexte (80).

Ce raisonnement simple basé sur le coefficient de saturation de la transferrine est rendu en pratique plus difficile par la variabilité biologique du calcul du coefficient de saturation de la transferrine. Un dosage de transferrine avec calcul du coefficient de saturation est donc nécessaire avant d'affirmer son caractère anormalement élevé. Le fait de le pratiquer à jeun, comme souvent recommandé, ne semble augmenter ni sa sensibilité, ni sa spécificité (81). L'association hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine augmenté est avant tout évocatrice d'une hémochromatose due à une mutation C282Y à l'état homozygote.

Ce contexte est d'autant plus évocateur s'il existe une histoire familiale et s'il n'existe pas de notion de pathologie hématologique sous-jacente. Dans ce cas, la réalisation d'une IRM du foie n'est habituellement pas nécessaire car il existe une corrélation entre le taux de ferritine et le niveau de surcharge en fer du foie. Chez une personne homozygote C282Y, le coefficient de saturation est habituellement augmenté avant que n'apparaisse une augmentation de la ferritinémie. En corollaire, lorsque dans cette circonstance clinique la ferritinémie est élevée, le coefficient de saturation est habituellement très au-dessus de la borne supérieure des valeurs normales. Si le test génétique est négatif, une maladie hépatique évoluée ou une maladie hématologique (hémolyse chronique, dysmyélopoïèse ou transfusions multiples) est le plus souvent en cause et nécessite donc des examens spécifiques pour aboutir au diagnostic. Pour ces deux diagnostics, la CIHF par IRM est le plus souvent modérément élevée. Si en revanche la CIHF par IRM est élevée, avec éventuellement un contexte familial évocateur, une hémochromatose génétique non HFE doit être cherchée. De même, une pathologie hématologique peut être en cause dont le diagnostic initial ne se fait pas habituellement par le biais d'une hyperferritinémie. L'association hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine normal n'est pas évocatrice d'hémochromatose C282Y homozygote et donc le test génétique est initialement inutile. En revanche, cette situation clinique est très fréquente et est notamment présente chez environ 1/3 des personnes ayant un syndrome métabolique complet ou incomplet. De même, il a été montré qu'une hyperferritinémie était corrélée au degré d'insulino-résistance, et qu'elle était un facteur indépendant associé à la survenue d'un syndrome métabolique ultérieur (82).

Dans ce cas, l'hyperferritinémie reste habituellement modérée et n'est pas associée à une surcharge en fer significative. En cas de ferritinémie élevée, la mesure de la CIHF

par IRM peut être utile pour apprécier la réalité et le niveau de la surcharge en fer, et réorienter éventuellement le diagnostic vers des causes plus rares. Bien que la biopsie du foie soit la méthode de référence, il existe une variabilité importante de la mesure, notamment en cas de cirrhose et en cas de surcharge importante (83).

- L'hypoferritinémie est causée par une carence en fer contrairement à l'hyperferritinémie qui peut être secondaire à de nombreuses pathologies. Un taux de ferritine sanguine effondré représente donc le signal d'alerte d'une anémie ferriprive. Le clinicien devra en déterminer l'origine.

La carence en fer (CF) sans anémie semble être une condition très courante qui reste souvent non diagnostiquée. Les symptômes comme la fatigue, les malaises, la faiblesse ou la baisse de

Concentration sont généralement attribués à l'anémie ferriprive. Il existe aujourd'hui des preuves cliniques selon lesquelles ces symptômes peuvent également provenir d'une CF sans anémie (81)

En 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a identifié la CF sans anémie comme un problème de santé lié à la nutrition qui est rencontré couramment dans le monde. Si elle n'est pas traitée, elle peut affecter la santé humaine. Même en Europe, la CF a été identifiée comme l'un des principaux troubles nutritionnels. Pourtant, il n'existe à ce jour aucun critère permettant de diagnostiquer et de traiter la CF sans anémie (81).

- L'anémie (hypoferritinémie) est très souvent rencontrée en gériatrie et insuffisamment traitée car trop souvent banalisée ou interprétée faussement comme une conséquence physiologique du vieillissement. Pourtant, son association avec un certain nombre d'effets cliniques négatifs est bien connue et largement documentée dans la littérature.

De nombreuses situations clairement pathologiques chez le sujet jeune sont souvent acceptées comme «normales» et faisant partie du vieillissement physiologique chez le sujet âgé. C'est le cas de l'anémie, trop souvent banalisée et insuffisamment traitée. Une valeur abaissée d'hémoglobine chez le sujet âgé doit ainsi toujours être considérée comme pathologique. En effet, elle constitue un facteur de mauvais

pronostic fonctionnel et vital. Elle est aussi à l'origine d'une perte de qualité de vie et de limitations fonctionnelles. Ses symptômes peuvent être importants quoique peu spécifiques, comme l'asthénie, souvent retrouvée mais fréquemment multifactorielle (84).

CHAPITRE 03

1.PROTEINES ET VIEILLESSEMENT

Le vieillissement moléculaire des protéines correspond aux modifications non enzymatiques que subissent celles-ci au cours de leur vie biologique et qui conduisent à l'altération de leurs propriétés structurales et fonctionnelles. Ce phénomène participe aux vieillissements cellulaire et tissulaire et, par conséquent, au vieillissement général de l'organisme. Il est également accentué au cours de maladies chroniques comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique, où il participe au développement de complications à long terme.

Tout au long de leur séjour dans les organismes vivants, les protéines sont exposées de manière cumulative à des réactions délétères qui contribuent progressivement à l'altération de leurs propriétés structurales et fonctionnelles, affectant leurs interactions moléculaires et cellulaires. Ces processus complexes font intervenir des modifications posttraductionnelles non enzymatiques (MPTNE), qui correspondent à la fixation de métabolites simples sur les groupements fonctionnels des protéines. Cumulatif et souvent irréversible, ce « vieillissement moléculaire des protéines » est impliqué dans le vieillissement de l'organisme et est amplifié dans certaines maladies chroniques comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale chronique (IRC), où il participe au développement de complications à long terme (85) .

Il conduit à la formation d'un groupe hétérogène de composés appelés post-translational (PTMs) modifications derived products (ou PTMDP).

La perte de masse musculaire démarre dès l'âge de 30 puis s'accroît à 50 ans. Dès 50 ans, la masse et la force musculaires diminuent de manière significative. Au-delà d'un certain seuil, ce phénomène est appelé sarcopénie. Celle-ci retentit sur les performances physiques, favorise les troubles de la marche et constitue un facteur de fragilité chez les personnes âgées. La sarcopénie, une réduction de la masse musculaire squelettique, est un phénomène inéluctablement lié au vieillissement, mais également à une alimentation protéique déficiente ainsi qu'à une activité physique réduite. Ce déficit provoque une faiblesse musculaire, une instabilité motrice, une dépendance vis-à-vis d'autrui, le tout accompagné d'un surcoût des soins de santé. La sarcopénie comme dystrophie musculaire liée à l'âge, et un affaiblissement du muscle, elle est multi factoriel et nécessite d'être mieux diagnostiqué (86).

Plusieurs dysfonctionnements provoquent la fonte musculaire squelettique qui résulte d'un déséquilibre entre une synthèse protéique réduite et une protéolyse accentuée. La synthèse des protéines musculaires dépend d'une alimentation adéquate en acides aminés, mais également de plusieurs facteurs stimulants celle-ci : hormones anabolisantes, impulsions neuronales, signaux membranaires musculaires. La dégradation des protéines est sous la dépendance de plusieurs systèmes cytoplasmiques qui entraînent l'apoptose. Un afflux de calcium, une abondance de radicaux libres provoque une cascade de capsases (sont une famille de cystéines protéases bien connues pour leurs rôles centraux au cours de l'apoptose et de l'inflammation. Elles interviennent aussi dans des voies de mort cellulaire régulées non-apoptotiques, et contribuent à de très nombreux mécanismes physiologiques.) qui stimule la dégradation protéique, principalement par le système de l'ubiquitine.

Comme citer dans les chapitres précédents, Le fer est un oligo-élément nécessaire au métabolisme cellulaire, mais en excès, il peut-être toxique. Il peut générer des radicaux libres oxygénés par le biais de la réaction de Fenton. Son accumulation a été mise en évidence dans plusieurs organes, provoquant ainsi certains pathologies, tel que l'exemple de la rétine de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (87).

2.FERRITINEMIE ET VIEILLISSEMENT

Le fer est l'un de ces oligo-éléments essentiels pour assurer le bon fonctionnement de notre corps. Son rôle dans notre organisme est primordial, car il participe à de nombreuses réactions biochimiques, mais surtout parce qu'il est indispensable pour la circulation de l'oxygène et donc pour l'approvisionnement des organes en oxygène. Tous les symptômes du manque de fer sont connus, à savoir une peau pâle et un manque d'énergie. Si cette carence est assez bénigne, car elle est généralement facile à traiter, il est important de ne pas la sous-estimer ou de l'ignorer, en particulier chez les personnes âgées, car elle peut être facilement réduite à un manque de force lié à l'âge et avoir des conséquences assez graves, en cas de malaise ou de malaise. (88)

Un excès de fer ou un manque de fer peut rapidement causer une multitude de problèmes. Des taux anormalement élevés ou faibles sont donc associés à des affections liées à l'âge comme la maladie de Parkinson, des affections du foie et plus généralement, une diminution de la capacité du corps à combattre les infections. (72)

3. LE MANQUE DE FER CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Il semble que les personnes âgées ne soient pas susceptibles d'être dépourvues de fer, car elles n'ont pas besoin plus important de cet oligo-élément – contrairement à d'autres phases de la vie. En outre, il peut être difficile de diagnostiquer une carence en fer chez la personne âgée, car les analyses de sang réalisées dans cette tranche d'âge sont souvent trompeuses en ce qui concerne les réserves de fer. Il semble que la fréquence de la carence en fer chez les personnes âgées ait été sous-estimée jusqu'ici. Effectivement, une personne sur dix de plus de 65 ans serait atteinte d'anémie. (Web 01)

Comme cité précédemment, le fer joue un rôle indispensable dans la survie, étant responsable du transport de l'oxygène dans le sang et du bon fonctionnement du système immunitaire. Néanmoins, chez les personnes âgées, le manque de fer peut être une préoccupation majeure. (89)

Le paramètre biologique le plus facile et le plus économique pour établir le diagnostic de carence martiale est la ferritinémie. Il n'est pas nécessaire de mesurer le fer sérique ni le coefficient de saturation. La ferritinémie inférieure à 50 µg/l est une valeur sensible (85 %) et spécifique (92 %) chez les personnes âgées. Cependant, ce paramètre est impacté par d'autres éléments, tels que l'inflammation (Tableau N°6).

Tableau N° 02: Définitions des différents types d'anémie par carence martiale

Type d'anémie par carence martiale (Hb < 12 g/dL (femme)/13 g/dL (homme) et CST < 20 %)	Ferritine (µg/mL)	CRP (mg/L)
AF au sens de carence en fer absolue	< 30	< 5
Anémie inflammatoire (carence martiale fonctionnelle)	> 100	≥ 5
Anémie mixte	Entre 30 et 100	≥ 5

4. ETIOLOGIE DE CARENCE EN FER CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Parmi la population ambulatoire de sujets de plus de 80 ans, environ 20 % sont anémiques. L'anémie du sujet âgé, hors anémies aiguës, est souvent multifactorielle et nécessite un bilan étiologique exhaustif.

Différents éléments jouent un rôle dans le manque de fer chez les personnes âgées :

- Une alimentation insuffisante : Une alimentation faible en fer, en particulier chez les personnes âgées ayant des habitudes alimentaires limitées, peut jouer un rôle.

-L'absorption du fer des aliments est diminuée par certains troubles gastro-intestinaux.

- Médicaments : Il est possible que certains médicaments perturbent l'assimilation du fer (89).

L'acide acétylsalicylique, très utilisé dans la prévention des maladies cardiovasculaires, accroît le risque de saignements dans l'appareil digestif.

-Les pertes de fer peuvent être causées par des saignements gastro-intestinaux ou des menstruations abondantes.

L'anémie chez les personnes âgées est souvent causée par une carence isolée en fer, à laquelle peut parfois s'ajouter une carence en vitamine B12 et en acide folique. Il est essentiel de toujours prendre très au sérieux l'anémie à un âge avancé car elle a des conséquences sur la santé. En effet, il y a une corrélation entre l'anémie et une amélioration de la condition physique, une augmentation de la tendance aux chutes, une fragilité accrue, ainsi qu'une détérioration de la santé mentale, des dépressions et une augmentation du taux de mortalité. (Web 01)

Dans la plupart des situations, une carence en fer se produit lorsque les aliments consommés ne sont pas riches en fer. Il est bien connu que les personnes véganes ou végétariennes manquent de fer, car la viande est l'un des aliments les plus riches en fer. Cependant, de nombreuses personnes âgées souffrent de problèmes bucco-dentaires et passent à l'écart de la viande, sans prendre en compte les éventuelles carences qui peuvent survenir, y compris celle en fer.

Chez les personnes âgées, l'insuffisance en fer est à elle seule responsable d'au moins 20 % des anémies. Néanmoins, il est important de considérer les autres éléments qui pourraient être à l'origine de l'anémie chez les personnes âgées, à un âge où des saignements digestifs ou des insuffisances rénales peuvent également être à l'origine de celle-ci, ce qui entraîne naturellement une augmentation des besoins en fer. En plus de cela, il est possible de consommer certaines boissons ou - et surtout pour les personnes âgées, qui sont une population plus susceptible d'en consommer - certains médicaments, qui restreignent l'absorption du fer par l'organisme. Cela s'applique particulièrement aux tanins présents dans le thé ou le café. (88)

En outre, les principales causes d'anémie sont l'inflammation (47 %), l'insuffisance rénale chronique (46 %), la dénutrition sévère (35 %) et la carence martiale (33 %),

une myélodysplasie (14,5 %), une carence en folates (7 %), une hémolyse (6 %), une dysthyroïdie (4 %) et une carence en vitamine B12 (4 %). La plupart du temps, l'anémie est due à plusieurs facteurs. (90)

- **Cas particulier du syndrome inflammatoire**

La carence en fer peut être confirmée par une augmentation du récepteur soluble de la transferrine (TfRs) en association avec un syndrome inflammatoire. Cependant, la présence d'une ferritinémie inférieure à 100 µg/l et d'un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 16 % indique une carence martiale et doit être recommandée avant de réaliser le dosage du TfRs.

En cas d'anémie liée à une maladie chronique, le rapport TfRs/log ferritine est inférieur à 1 et supérieur à 2 en cas de carence martiale, y compris en association avec une pathologie chronique (91)

- **Anémie ferriprive (AF) et carence en vitamine B12**

La gastrite chronique atrophique fundique peut être causée par une carence en vitamine B12, qu'elle soit d'origine auto-immune (maladie de Biermer) ou liée à l'âge, ou par une carence en fer (par malabsorption due à l'achlorhydrie). Plus de 40 % des patients âgés de plus de 80 ans présentent une gastrite atrophique associée ou non à *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), selon certaines études. Il est recommandé de réaliser des biopsies gastriques systématiques pour évaluer une AF et de mesurer la vitamine B12. (03)(89)(91)

L'*Helicobacter pylori* (HP) a été impliqué dans plusieurs études récentes, comme une cause de l'anémie ferriprive réfractaire à un traitement martial par voie orale. La correction de l'anémie réfractaire après éradication de l'HP fournit des preuves solides pour une relation de cause à effet (92).

-L'asthénie est souvent considérée comme banale, et multifactorielle. L'AF peut être révélée par la décompensation d'une autre pathologie chronique, notamment cardiaque. L'AF peut diminuer les capacités fonctionnelles et cognitives, augmenter le risque de chute et altérer la qualité de vie (93)

-Une carence martiale, associée ou non à une anémie, est observée chez 30 à 50 % des patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) chronique (94).

Le fer est nécessaire, non seulement à l'hématopoïèse, mais également aux tissus ayant une consommation énergétique importante dont le myocarde. Une étude récente a montré que le contenu en fer et l'expression du récepteur à la transferrine des cardiomyocytes étaient diminués chez les patients présentant une IC (95).

La carence martiale est un facteur indépendant de mortalité chez les patients présentant une IC chronique et le taux de NT- proBNP semble associé au degré de carence en fer. Plusieurs essais cliniques randomisés suggèrent que la carence martiale est une cible thérapeutique potentielle chez les patients insuffisants cardiaques. Toblli et al. ont montré l'efficacité d'un traitement par fer intraveineux (sucrose de fer) chez 40 patients (âge moyen 76 ± 7 ans) ayant une IC chronique attestée par une amélioration significative du score NYHA, du test de marche de 6 minutes et de la fraction d'éjection systolique (96).

Un essai randomisé multicentrique incluant 459 patients (âgés en moyenne de 68 ± 10 ans) ayant une IC chroniques NYHA II-III associée à une carence martiale a confirmé l'efficacité du carboxymaltose ferrique (Ferinject®) y compris en l'absence d'anémie sur les symptômes de l'IC (97).

5. MALADIES LIEES À L'AGE ET, METABOLISME ANORMAL DU FER

Malgré son importance pour le bon fonctionnement du corps humain, la présence de taux de fer anormalement bas ou élevés dans le sang peut rapidement causer une multitude de problèmes. Étant donné que le métabolisme cellulaire est principalement contrôlé par plusieurs gènes, les mutations de ces derniers peuvent causer des problèmes tels que l'hémochromatose, qui se traduit par une surabondance de fer dans le corps.

Dans une étude, publiée dans la revue Nature Communications, qui a été menée par des chercheurs de l'université d'Édimbourg et de l'institut Max Planck, qui ont d'abord cherché à identifier les gènes qui pouvaient être associés à une vie plus longue et plus saine. Plus d'un million de sujets ont été inclus dans trois grandes bases de données génomiques publiques, dont 60 000 ayant atteint un âge inhabituellement avancé. Dix

régions génomiques ont été identifiées comme associées à une durée de vie plus longue, à une meilleure santé et à une plus grande longévité (soit une durée de vie exceptionnellement longue, définie comme la survie au-delà de l'âge correspondant au 90ème centile), dont cinq n'ont jamais été associées auparavant à un vieillissement sain. De plus, plusieurs régions génomiques identifiées dans l'étude contenaient des gènes impliqués dans le métabolisme du fer.

Ainsi, les scientifiques ont conclu qu'un métabolisme inhabituel du fer dans le sang pouvait causer plusieurs maladies associées à l'âge. S'il n'était pas suffisant pour entraîner des problèmes aigus liés au fer tels que l'hémochromatose, le métabolisme irrégulier du fer observé dans l'étude entraînait néanmoins une accumulation de fer de faible niveau et à long terme dans les parties du corps les plus affectées par la dégénérescence liée à l'âge. (98)

Selon les auteurs de l'étude, il est possible de prévenir les dommages causés par l'âge en contrôlant ces niveaux du fer. les résultats de cette étude concernant le métabolisme du fer pourraient également expliquer en partie la relation entre des niveaux très élevés de viande rouge, riche en fer, dans l'alimentation et des problèmes de santé liés à l'âge, tels que les maladies cardiaques.

Au cours des dernières années, de plus en plus de travaux ont été menés sur le lien entre les taux anormaux de fer dans le cerveau et les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Il y a actuellement des études cliniques en cours afin de déterminer si la diminution du taux de fer dans le cerveau peut ralentir ou prévenir le déclin cognitif.

D'après certains études réalisées en ce sens, il faudra plus de travaux pour comprendre précisément l'impact de ces régions génomiques particulières sur le vieillissement. Cependant, cette nouvelle étude renforce certainement l'idée de plus en plus répandue selon laquelle une altération de l'homéostasie du fer pourrait être un facteur de développement de nombreux problèmes liés à l'âge. Selon ces chercheurs, le but principal est de comprendre comment le vieillissement est contrôlé et de trouver des solutions pour améliorer la santé pendant cette période. Ces chercheurs ont identifié dix régions du génome qui sont associées à la durée de vie, à l'état de santé et à la longévité, ce qui les rend très prometteuses pour des recherches plus approfondies (70).

6. PREVENTION ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA CARENCE EN FER CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Pour prévenir et mieux prendre en charge les personnes âgées souffrant d'une carence en fer, il faut bien comprendre la physiopathologie de ce déficit.

Les mécanismes physiopathologiques de l'anémie sont identiques à ceux du sujet plus jeune et l'enquête étiologique repose sur des arbres diagnostiqués précis. Des facteurs de risque ont été identifiés dans cette tranche d'âge: institutionnalisation, faible niveau socioéconomique, comorbidités. Les particularités du sujet âgé tiennent en plusieurs points:

- 1) Plus que le taux d'hémoglobine, c'est la rétention clinique de l'anémie et sa tolérance qui sont à prendre en compte. Cette particularité conduit souvent le gériatre, pour des taux d'hémoglobine peu abaissés, à réaliser un bilan étiologique d'anémie qui ne doit pas exclure, si nécessaire, un myélogramme;
- 2) L'anémie est souvent multifactorielle, liée notamment aux différentes comorbidités et/ou aux pathologies intercurrentes aiguës avec pour conséquence dénutrition, inflammation...etc. L'insuffisance rénale chronique et les dysthyroïdies sont également fréquentes;
- 3) Il existe de nombreuses anémies carencielles (fer, folates et/ou vitamine B12), dont l'origine doit être identifiée;
- 4) Les syndromes myélodysplasiques, hémopathies clonales, ont une prévalence probablement très sous-estimée dans cette tranche d'âge. De l'enquête étiologique découle la prise en charge du patient, notamment thérapeutique. Pour les syndromes myélodysplasiques (SMD) de bas grade, les essais thérapeutiques récents avec différentes érythropoïétines sont très encourageants (99).

Il est essentiel de prendre des dispositions afin d'éviter la pénurie de fer :

- Favorisez une alimentation équilibrée en incluant des viandes maigres, des légumes verts, des légumineuses et des céréales richement enrichies.
- Les suppléments de fer peuvent être prescrits par un médecin si besoin.
- Prise en charge des affections médicales : Prendre en charge les problèmes gastro-intestinaux afin d'améliorer l'assimilation du fer.

-Il est primordial de suivre de près l'apport en fer des personnes âgées afin d'éviter les effets néfastes sur leur santé. (89)

Lorsque la cause de l'anémie ferriprive est identifiée et qu'il est envisageable, le traitement est étiologique. Il peut être nécessaire de faire une transfusion sanguine lorsque l'hémoglobine est inférieure à 8g/dl, en particulier en cas de comorbidités cardio-vasculaires.

Il est essentiel de prendre une supplémentation martiale pour guérir l'anémie et rétablir les réserves de fer. Il est essentiel de procéder à un dépistage et à une supplémentation, si nécessaire, des carences vitaminiques associées. Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement en mesurant l'hémoglobine et le bilan martial à 6 semaines. (88) (90)

Conclusion Et Perspectives

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 des modèles clairement définis 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 cellules vieillies 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 ferritinémie, Immunologie et vieillissement, il nous apparaît, que la réalisation d'un travail pluridisciplinaire s'avère très nécessaire, pour répondre à cette question.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) M. Khater., S. Richa., E. Stephan., Le syndrome de glissement. NPG Neurologie Psychiatrie Gériatrie. Volume 5, Issue 28, Septembre 2005, Pages 44-49
- 2) K.R. Huber et al. Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons Clin Chem Lab Med (2006)
- 3) Anders Kallner et al., Can age and sex related reference intervals be derived for non-healthy and non-diseased individuals from results of measurements in primary health care? Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2000 Jul; 38(7):633-54.
- 4) Organisation mondiale de la santé, 2022, vieillissement et santé
- 5) Vieillesse et vieillissement, esprit. 1963, t.31, №1 37, pp. 721-723
- 6) K Auvert, « DHEA, MYTHE ET REALITE », thèse de doctorat, université de LIMOGES, France, 2003, p 09.
- 7) Ministry of health, elderly health, what is aging, 2020
- 8) A. Ly · A. Shevelev · C. Andres · X.Y. Pan · J. Trojan, Mécanismes et pathologies du vieillissement, J. Afr. Cancer (2013) 5:103-113
- 9) A. Guilbaud et al, vieillissement: une approche globale multidimensionnelle et préventive, 2020:36.1173-1180
- 10) Biologie de la peau, 2012, 10-49 ; 2016, spip3.0.17
- 11) H Morée, Le vieillissement pathologique, Seniors-Mag, 2018
- 12) Sucre, Glycation et vieillissement : Le désalignement des horloges biologique, un accélérateur du vieillissement, Inside âge breaker, 2022
- 13) L'immunosénescence ou le vieillissement du système immunitaire, mon système immunitaire, 2017
- 14) A Salminen., K Kaarniranta, A Kauppinen., (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. Aging (Albany NY) 4, 166175
- 15) J E Morley, R N Baumgartner. (2004). Cytokine-Related Aging Process Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES, Vol. 59A, No. 9, 924929] [L Ferrucci, T B Harris, et all., 1999. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. J. Am. Geriatr. Soc. 47, 639646].
- 16) A Galvani. et al. Vésicules extracellulaires ostéocytaires et vieillissement osseux. Revue du Rhumatisme Volume 87, Supplément 1, Décembre 2020, Page A67
- 17) N Chaput et al, Exosomes et immunothérapie anti tumorale. Bulletin du Cancer; Volume 90, numéro 8, Août 2003), (A Blandin, S L Lay., Exosomes, vésicules

- extracellulaires et dialogue inter-organes Exosomes, extracellular vesicles, and inter-organ communication. *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 14, Issue 3, May 2020, Pages 250-257.
- 18) Jo L. Ireland, M Catherine. A McGowan. (2014). Veterinary aspects of the aged equine athlete. Pages 1137-1143.
- 19) M Stibich, PhD. (May 21, 2023). The Immunological Theory of Aging. HEALTHY AGING.
- 20) *Front. Immunol.* (25 September 2019). Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Immunological Memory*. Volume 10.
- 21) C Polia, C Beauvillaina, P Jeannina, G Reniera, A Chevallera. (SEPTEMBRE/OCTOBRE 2016). Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaire. *FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*. N°485. Page 55-62
- 22) *Front. Physiol.* (12 January 2021). Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Clinical and Translational Physiology*. Volume 11.
- 23) H. Vallet, T. Fali, D. Sauce. (2018). Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique Aging of the immune system: from fundamental to Clinical data.
- 24) J Peter. Delves PhD, University College London, London, UK. (sept. 2021). MALADIE Effets du vieillissement sur le système immunitaire.
- 25) AK Simon, GA Hollander, A McMichael . Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* (2015 Dec). 22; 282 (1821):20143085. DOI : 10.1098/rspb.2014.3085
- 26) C Franceschi, P Garagnani, G Vitale, M Capri, & S Salvioli. (2018). Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(3), 199-212
- 27) S Gupta & S Mohanty. (2015). Immune dysfunctions in aging: prime cause of morbidity and mortality in elderly. *Aging and Disease*, 6(4), 237-249.
- 28) C López-Otín, A M Blasco, L Partridge, M Serrano & G Kroemer. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- 29) T Fülöp, A Larbi, N Douziech & D Gagnon. (2019). The immunology of aging: from function to intervention. *Nature Reviews Immunology*, 18(10), 625-640

- 30) C Franceschi, J Campisi, & Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(Suppl_1), S4-S9.
- 31) JJ Goronzy, CM Weyand. Immune aging and autoimmunity. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(10):1615-1623
- 32) J Nikolich-Žugich. Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):512-522.
- 33) PJ Linton, K Dorshkind. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. 2004;5(2):133-139. §
- 34) G Pawelec, A Larbi. Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Exp Gerontol*. 2008; 43(1):34.
- 35) L. Lanna et al. "NK cells in healthy aging and age-associated diseases." *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 195956. doi: 10.1155/2012/195956.
- 36) J. Hazeldine et al. "Natural killer cells in aging and age-related diseases." *Front Immunol*. 2013; 4: 1. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001.
- 37) A. R. Schlums et al. "Innate lymphoid cells in the human liver." *Immunol Cell Biol*. 2015; 93(3): 195-203. doi: 10.1038/icb.2014.109).
- 38) PM Ridker. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood coagula Fibrinolysis*. 1999; 10 Suppl 1: S9-S12.
- 39) MY Donath, SE Shoelson. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 20
- 40) M T Heneka., M J Carson, J El Khoury. G E Landreth, F Brosseron, D L Feinstein, & M P Kummer. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405
- 41) J Nikolich-Žugich & I Messaoudi. (2005). Mice and flies and monkeys too: Caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. *Experimental gerontology*, 40(11), 884-893.
- 42) D B Palmer. (2013). The effect of age on thymic function. *Frontiers in immunology*, 4, 316).
- 43) K L Gibson, Y C Wu & Y Barnett. (2012). Divergent effects of aging on cytotoxic T cells and CD8+ T cells in humans. *Journal of leukocyte biology*, 91(2), 323-329
- 44) J J Goronzy & C M Weyand. (2012). Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature immunology*, 13(5), 428-436
- 45) J J Goronzy & C M Weyand. (2013). Understanding immunosenescence to

- improve responses to vaccines. *Nature immunology*, 14(5), 428-436.
- 46) A C Shaw, D R Goldstein & R R Montgomery. (2013). Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(12), 875-887.
- 47) A Panda, A Arjona, E Sapey, F Bai & E Fikrig. (2009). Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends in immunology*, 30(7), 325-333.
- 48) J. Giorgette, vieillissement: définition, premature cellular etapes. 2022
- 49) M R Klass, a Method for the isolation of longevity mutant in the nematode CAENORHABDITIS ELEGANS and initial results. *Mechanisms of ageing and development*, 22 (1983) 279-286. Elsevier Scientific PUBLISHERS Ireland Ltd
- 50) Columbine health systems, center of health aging, history of aging research.2022
- 51) P.J. Garry et al. Clinical chemistry reference intervals for healthy elderly subjects *Am J Clin Nutr* (1989)
- 52) United Nations Population Fund (UNFPA). (2020). *Ageing in the 21st Century: A Celebration and A Challenge*. New York.
- 53) Programme des Nations unies pour le développement (PNUD). (2021). *Human Development Report 2020: The Next Frontier- Human Development and the Anthropocene*. New York.
- 54) Eurostat. (2020). *Population structure and Aging*.
- 55) Organisation mondiale de la santé (OMS). (2020). *World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons*. Genève, Suisse.
- 56) Algérie presse service, 2020
- 57) J R Beard, D E Bloom & J W Rowe. (2015). *Global population ageing: Peril or promise*. Geneva: World Economic Forum.
- 58) B M Boushab & A Aissaoui. (2019). Health status of elderly people in Algeria: A literature review. *Journal of Aging and Health*, 31(8), 1433-1443.
- 59) World Health Organization. (2015). *Malnutrition in Older Adults*.
- 60) World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*.
- 61) Eurostat (2021). *Fertility statistics*.
- 62) World Health Organization (2019). *Life expectancy and healthy life expectancy*.
- 63) European Commission (2019). *Ageing Europe: looking at the lives of older people in the EU*.
- 64) Organisation mondiale de la santé (OMS). (2019). *Mortalité infantile en Europe*.
Récupéré le 26 avril 2023

- 65) World Health Organization. (2022). European Physical Activity Guidelines. Retrieved April 26, 2023
- 66) World Health Organization. (2020). Malnutrition. Retrieved April 26, 2023
- 67) World Health Organization. (2018). Chronic diseases and health promotion. Retrieved April 26, 2023
- 68) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2019). Health at a Glance: Europe 2018. Retrieved April 26, 2023
- 69) O Toussaint et al, La réponse des cellules au stress : relation avec le processus de vieillissement et la pathologie, Médecine sciences : M/S 5, volume14, 622-635, - mai 1998
- 70) Y. Contegat, interesting engineering étiquettes : vieillissement, sang, Fer, âge, métabolisme et maladie. 2022
- 71) Passeport santé, 2015, taux de fer dans le sang analyse et résultats
- 72) S Lovell, Garder un taux de fer sanguin modéré pour vieillir en bonne santé, 2020
- 73) Fer sérique et ferritine : différences et rôles, 2023
- 74) A Sophie. G Bondeau, Fer sérique : normes, taux haut ou bas ; que faire. 2021
- 75) Aqua portail; dictionnaire biologie. 2006
- 76) World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004
- 77) Medicalib. Ferritine trop élevé ou trop basse. 2023
- 78) V Dollé. Passeport santé, augmentation ou diminution de la ferritinémie : significations.2023
- 79) Wang W et al., Serum ferritin: past, present and future. Biochim Biophys Acta 2010 ; 1800:760-9
- 80) WHO/CDC. Assessing the iron status of populations: Including literature reviews: Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004. 2nd ed. 2004
- 81) K V Patel. Epidemiology of anemia in older adults. Semin Hematol 2008;45:210-7
- 82) Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. Encycl. Med Chir Hématologie 2009 ; 13-006-D-50.
- 83) M B Zimmermann. Methods to assess iron and iodine status. Br J Nutr 2008 ; 99

- (Supple 3):S2-9
- 84) M Thein , W B Ershler, A S Artz et al. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Médecine (Baltimore)* 2009 ; 88: 107-14
- 85) S Jaisson, P Gillery. Evaluation of no enzymatic posttranslational modification-derived products as biomarkers of molecular aging of proteins. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 1401-12
- 86) J.R. Poortmans, Oui Carpentier., Sarcopénie, vieillissement et exercice Sarcopénie, vieillissement et exercice ; *Science & Sports*, Volume 24, Issue 2, avril 2009, pages 74-78
- 87) J C Jeanny et al, Fer et protéines régulatrices dans la rétine normale et pathologique, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, 197, no 3, 661-675, 12 mars 2013
- 88) Le Mag du senior, carence en Fer chez les seniors, quelles conséquences ? 2022
- 89) Places senior, les dangers du manque de fer chez les personnes âgées
- 90) E clair, S Nahon, prise en charge de l'anémie ferriprive chez la personne âgée. 2016
- 91) E Rimon et al., Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 2002;162(4): 445-9
- 92) N Ben Chaabane et al., Rôle de l'infection par l'*Helicobacter pylori* dans l'anémie ferriprive Rôle of *Helicobacter pylori* infection in iron. déficience anémia, *La Presse Médicale* Volume 40, Issue 3, March 2011, Pages 239-247
- 93) R Eisenstaedt, BWJH Penninx, R C Woodman . Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev* 2006; 20(4):213–26
- 94) I T Klip et al., Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165(4):575-82.e3
- 95) M T Maeder , O Khammy, C dos Remedios ,D M Kaye., Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(5):474-80
- 96) J E Toblli et al., Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1657-65
- 97) S D Anker et al., Rationale and design of Ferinject assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and

- without anemia. Eur J Heart Fail 2009;11(11):1084-91
- 98) Valeur nutritive de quelques aliments usuels direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, 1999
- 99) C. Prélèvement, V. Siguret., L'anémie du sujet âgé: une étiologie peut en cacher une autre. Anémie du sujet âgé: plusieurs catégories étiologiques, Immunologie & Biologie Spécialisée Volume 22, Issue 4, août 2007, pages 215-221

REFERENCES

WEBOGRAPHIQUES

- 1) <https://www.carence-fer.ch>
- 2) <https://www.eucerin.fr/votre-peau/protection-solaire/photovieillissement>
- 3) <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/biologie-du-syst%C3%A8me-musculosquelettique/effets-du-vieillissement-sur-le-syst%C3%A8me-musculosquelettique>
- 4) <https://www.universalis.fr/encyclopedie/vieillissement-cognitif/>
- 5) <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780702047718>.
- 6) <https://www.verywellhealth.com/immunological-theory-of-aging-2224224>
- 7) <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02247>
- 8) <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
- 9) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318306416>
- 10) <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/effets-du-vieillissement-sur-le-syst%C3%A8me-immunitaire>
- 11) https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
- 12) https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/315688/Malnutrition-in-Older-Adults-eng.pdf
- 13) <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en>
- 14) https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics#Main_demographic_indicators
- 15) <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>
- 16) https://ec.europa.eu/eip/ageing/library/aging-europe-looking-lives-older-people-eu_en
- 17) <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/mortality-infant>
- 18) <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/data-and-statistics/european-physical-activity-guidelines>
- 19) <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/malnutrition>
- 20) <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/chronic-diseases-and-health-promotion>

- 21) https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_9789264309490-en
<https://www.has-sante.fr>

Résumé

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 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 Ferritinémie, Immunologie, 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 : Ferritinémie – Immunologie - Vieillessement.

ملخص

إن العيش إلى سن متقدمة جداً هو أمر وراثي، وينتقل عن طريق العوامل الوراثية والبيئية والسلوكية، وفقاً لدراسات مختلفة . الشيخوخة أمر لا مفر منه وعالمي، ويظهر على الوجه ومن ثم باقي أجزاء الجسم، مثل التجاعيد والشعر الأبيض والبقع البنية على اليدين.

ومع ذلك، يجب التمييز بين الشيخوخة و"علم الأمراض". فالتغيرات الناجمة عن الشيخوخة ليست أمراضاً ولا يمكن أن تكون كذلك، فهي فقدان طبيعي للوظائف (على سبيل المثال: التجاعيد، الثعلبة، طول النظر الشيخوخي، فقدان الذاكرة...إلخ). والتعرض للموت، وتدهور الأعضاء "الطبيعية" الأخرى يزيد من التعرض للتغيرات المرضية (مثل تراجع الجهاز المناعي).

تختلف الشيخوخة الطبيعية عن الشيخوخة المرضية، والتي تنتج عن أمراض أو حالات طبية. التغيرات الفسيولوجية والدماغية المرتبطة بالشيخوخة الطبيعية لا تعتبر أمراضاً، ولكنها قد تزيد من خطر الإصابة بالأمراض المرتبطة بالعمر، مثل مرض الزهايمر والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية، هذه التغيرات رغم أنها غير مرغوب فيها، إلا أنها تعتبر طبيعية وتسمى أحياناً "الشيخوخة النقية".

كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة الارتباط نظرياً: مستويات الفيريتين في الدم والمناعة والشيخوخة في البلازما.

واقترنا منه بأن دراسة الشيخوخة معقدة للغاية، وأن الشيخوخة عملية يصعب تعريفها وتحليلها؛ يبدو من المثير للاهتمام بالنسبة لنا إجراء دراسات أكثر شمولاً، مع الحاجة إلى القيام بعمل متعدد التخصصات.

الكلمات المفتاحية: فيريتين الدم - علم المناعة - الشيخوخة

Summary

Living to a very advanced age is hereditary and transmitted by genetic, environmental and behavioral factors, according to various studies. Aging is inevitable and universal, and manifests itself on the face and then the rest of the body, such as wrinkles, white hair and brown spots on the hands.

However, aging must be distinguished from “pathology”. Changes due to aging are not diseases and cannot be. They are natural loss of functions (eg: wrinkles, alopecia, presbyopia, amnesia...etc.). Some do not increase our vulnerability to death; other “normal” organ declines increase vulnerability to pathological changes (eg: decline of the immune system).

Normal aging is different from pathological aging, which is caused by illnesses or medical conditions. Physiological and brain changes associated with normal aging are not considered diseases, but they may increase the risk of developing age-related diseases, such as Alzheimer’s disease, cancer and cardiovascular disease, these changes , although unwanted, are considered normal and are sometimes called “pure aging”.

The objective of this study was to theoretically study the link: plasma levels of Ferritinemia, Immunology, and aging.

Convinced by the fact that the study of aging is extremely complex, and that aging is a difficult process to define and analyze; It seems interesting to us to carry out more exhaustive studies, with the need to carry out multidisciplinary work.

Keywords: Ferritinemia- Immunology – Aging.

Année Universitaire : 2023/2024

*Présenté par : Djeddi Aya
Harrat Ilhem*

Etude Immunologique de la relation : vieillissement et taux de la Ferritinémie

(Approche théorique)

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

Résumé

Vivre à un âge très avancé est héréditaire et transmit 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, amnesie...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 Ferritinemie, Immunologie, 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 : FERRITINEMIE- Génétique-Vieillessement.

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZERIZER SAKINA EP-NESSIB (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Rapporteur : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MA.A- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineurs : CHAIB AOUEF EP-AYADI (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Date de soutenance : 13/06/2024