



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 :

Paramètres Immunologiques et Vieillessement (Approche Théorique)

Présenté par : DJELMAMI SIRINE
LAKEHAL AYAT SARA

Le : 21/06/2025

Jury d'évaluation :

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

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

Examineur : CHETTOUM AZIEZ (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024 – 2025

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu le Tout-Puissant, qui nous a donné la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à Mademoiselle **Benlatrèche Moufida**, notre directrice de mémoire, pour son encadrement précieux, sa disponibilité, sa bienveillance et son professionnalisme. Merci infiniment pour votre soutien et vos conseils tout au long de ce travail.

Nos sincères remerciements vont également à **Madame Zerizer**, présidente du jury, et à **Monsieur Chettoum**, membre du jury, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce mémoire et pour la richesse de leurs remarques.

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble de nos enseignants du **département de biologie animale** pour la qualité de leur enseignement et leur accompagnement tout au long de notre parcours universitaire.

Enfin, nous adressons un immense merci à **nos parents** pour leur soutien moral constant, ainsi qu'à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Merci infiniment à vous toutes et tous.

Sara et Sirine.

Dédicace

À la petite fille que j'étais,
Tu es aimée, entendue, et enfin vue.
Aujourd'hui, je suis devenue ce refuge que tu espérais tant.

À celle que je suis aujourd'hui,
Tu as résisté quand tout poussait à l'abandon.
Tu as pleuré en silence, mais tu as avancé.
Tu as douté, mais tu n'as jamais cessé d'essayer.
Je suis fière de toi.

À toutes les femmes blessées,
Vous vous relèverez, plus fortes, plus belles, plus courageuses.
À celles qui se cherchent, suivez ce qui vous fait vibrer.
Et à celles qui attendent encore la force : elle finit toujours par nous trouver.

À mes parents, Nehyl et Karim
Merci pour votre amour, et vos sacrifices, je sais que c'est grâce à vous que je suis la
personne que je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, à votre façon.

À Nounou mon petit frère, et mes grandes sœurs Meriem et Hawa.
À tous mes oncles et tantes, à toute la grande famille Lakehal Ayat,
Je vous aime fort, vous êtes les meilleurs.

À ma grand-mère Kika,
Pour ton amour tendre et ta gentillesse. Que Dieu te prête longue vie, j'aimerais tellement
passer plus de temps avec toi et te connaître encore plus.

Une pensée toute particulière à Tonton Rafik et Tata Thouraya,
Merci d'avoir toujours cru en moi.

À mes meilleures amies Fatma, Ika et Alaa,
Merci d'avoir été là jusqu'au bout.

Merci à tous mes REAL OGS, aka les amies proches.

Et enfin... à toi, my trauma twin,
Merci d'avoir été cette lumière discrète mais essentielle. Tu as compté plus que tu ne
l'imagines.

Sara

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU, source de toute sagesse et force, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.

Et à moi-même, Pour toutes ces fois où j'ai gardé la tête haute, même lorsque le poids était lourd à porter. Pour les moments de doute, de fatigue et de solitude traversés en silence. Pour chaque larme essaimée, chaque nuit blanche endurée, et chaque échec transformé en leçon.
Pour ma persévérance, ma force tranquille et mon courage discret.

Et à mes parents, qui ont toujours cru en moi, même lorsque la fatigue prenait le dessus.

À mon grand-père bien aimé,

Tu n'es plus là physiquement, mais ton amour continue de vivre en moi. Je ressens encore ta présence dans mes prières et mes souvenirs. Ce travail, je te le dédie aussi, en espérant que tu sois fier de moi, là où tu es.

Repose en paix. 🙏.

Ce mémoire est le reflet d'un parcours fait de résilience, de discipline et de détermination.

Je me le dédie avec fierté, en hommage à celle que je suis devenue : plus forte, plus lucide, et plus confiante.

Sirine.

Liste de tableaux

Titre de tableau	Page
Tableau N° 01 : Comparaison entre le vieillissement normal et pathologique signes comparatifs (tableau non exhaustif).	62
Tableau N°02 : Mécanismes liés à l'inflamm-aging.	92
Tableau N°03 : Modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge.	94
Tableau N°04 : Modification des cellules NK avec l'âge.	97
Tableau N°05 : Modification des lymphocytes T avec l'âge.	101
Tableau N°06 : Modification des lymphocytes B avec l'âge.	104
Tableau N°07 : Variation des biomarqueurs avec l'âge.	117

Liste des figures

Titre de la figure	Page
Figure N°01 : Les différents types de sénescence.	30
Figure N°02 : symptômes de progéria.	69
Figure N°03 : Maturation de la prélamine a sauvage et mutée (ou progérine).	71
Figure N°04 : Symptômes d'acrogéria.	73
Figure N°05 : mécanisme de l'immunosénescence et retentissement clinique.	81
FigureN°06 : modification du thymus humain avec l'âge.	83
Figure N°07 : Impact du vieillissement sur la production thymique humaine et le pool périphérique de lymphocytes T'naïfs.	85
Figure N°08 : Inflamm-aging comme conséquence du macroph-aging.	88
Figure N°09 : Les seuils individuels de l'inflamm-aging.	89
Figure N°10 : Rôle des macrophages dans l'élimination des cellules sénescents.	96
Figure N°11 : Schéma de la signalisation des cellules NK après la formation de la synapse immunologique (SI).	97
FigureN°12 : Relation entre l'Inflamm-aging et les pathologies liées à l'âge.	106

Liste des abréviations

ACTH: Adrénocorticotrophin hormone.

Adaptateurs AP2: Protéine adaptatrice 2.

AG: Acides gras.

AGE: Glycation avancés.

AgRP: Agouti-related peptide.

ANCA: Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

AP2A1: Adaptor-related protein complex 2 alpha 1 subunit.

APOE: Apolipoprotein E.

ARN: Acide Ribonucléique.

ARNm: Acide ribonucléique messenger.

AARF: Alternate Reading Frame.

ATP: Adénosine Triphosphate.

AVC: Accident vasculaire cérébral.

C. Elegans: Caenorhabditis elegans.

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CMV: Virus cytomégalique humain.

COFS: Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique.

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes.

CR1: Complement Receptor 1.

CRP: Protéine C réactive.

CRTC2: CREB-Regulated Transcription Coactivator 2.

CSB: Cockayne Syndrome B.

CSA: Cockayne Syndrome A.

CSH: Cellules souches hématopoïétiques.

CXCR2: Récepteur de chimiokines CXC de type 2.

Daf-2: Abnormal DAuer Formation-2.

DB: décibels.

DH: Diversity Heavy.

DHEA: Déhydroépiandrostérone.

DNMT3: DNA (cytosine-5) -methyltransferase 3.

DARPP-32: Dopamine- and cAMP-Regulated Phosphoprotein of 32 kDa.

ERO: Espèces réactives de l'oxygène.

ERCC6: Excision Repair Cross-Complementation Group 6.

ERCC8: Excision Repair Cross-Complementation Group 8.

ESPT: Etat de stress post-traumatique.

ETP: Early T cell Progenitors.

FcγR: Fc gamma Receptor.

FDA: U.S. Food and Drug Administration.

FSH: Follicle-stimulating hormone.

Foxn1: Forkhead box N1.

FOXO3A: Forkhead box O3A.

GAG: Glycosaminoglycaniques.

GH: Hormone de croissance.

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone.

HPO: Human Phenotype Ontology.

ICFEP: Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

IGF-1: Insuline/insuline-like growth factor 1.

IL: l'intitulé.

IL-1: l'interleukine-1.

IL-1 β : Interleukine-1 bêta.

IL-6: Interleukine-6.

InCHIANTI: Invecchiare in Chianti.

IP3: Inositol triphosphate.

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

JAK: Janus Kinase.

JH: Joining Heavy.

KGF: Facteur de croissance des kératinocytes.

KIR: Récepteurs des Immunoglobulines des Cellules NK.

LH: luteinizing hormone.

LIF: Leukaemia inhibitory factor.

LGF1: Insulin-like Growth Factor 1.

LMNA: Lamin A/C.

MEC: Matrice extracellulaire.

mTECs: Cellules épithéliales thymiques médullaires.

NETs: Neutrophil Extracellular Traps.

NK: Natural Killer.

NKG2D: Natural Killer Group 2, member D.

NKRp30: Natural Killer cell p30-related protein.

NKp46: Natural Killer cell p46-related protein.

NLR: Récepteurs de type NOD-like.

NLRs: Nucleotide-binding domain and Leucine-rich Repeat receptors.

NCRs: Natural Cytotoxicity Receptors.

NPY: Neuropeptide Y.

ONU: Organisation des Nations unies.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

OSM: Oncostatin M.

PCR: Réaction de polymérisation en chaîne.

PI3-K: phosphoinositide 3-kinases.

P16INK4a: Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4a.

P38 MAPK: Protéine kinase activée par les mitogènes.

PLP1: Proteolipid Protein 1.

PLC: Phospholipase C.

PNN: Polynucléaires neutrophiles.

PNUD: Programme des Nations unies pour le développement.

RC: Restriction calorique.

RecQ: RecQ helicases.

RECQL4: RecQ Like Helicase 4.

RLRs: Retinoic acid-inducible gene I-like receptors.

ROS: Espèces Réactives de l'Oxygène.

RTS: Syndrome de Rothmund-Thomson.

RTS2: Rothmund-Thomson Syndrome de type 2.

SASP: Senescence-Associated Secretory Phenotype.

SC: Syndrome de cockayne.

SI: Synapse immunologique.

SjTRECE: Signal Joint T-cell Receptor Excision Circles.

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription.

SRD5A2: Steroid 5 Alpha-Reductase Type 2.

SSW: Syndrome de Werner.

TEP: Tomographie par Émission de Positons.

Th1: T helper type 1 cells.

TLR: Récepteurs Toll-like.

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha.

TNFR1: Tumor Necrosis Factor Receptor 1.

TNFR2: Tumor Necrosis Factor Receptor 2.

TCR: T-cell Receptor.

Treg: T régulateurs.

TSLP: Thymic stromal lymphopoietin.

UNFPA: Fonds des Nations unies pour la population.

UV: Rayons ultraviolets.

VH: Variable Heavy.

WRN: Werner Syndrome RecQ Like Helicase.

Sommaire

Titre	Page
Introduction	17
CHAPITRE 1: Le Vieillissement	
1. Définition du vieillissement	21
2. Historique	21
3. Epidémiologie	24
4. Facteurs de risques	25
5. Vieillissement, Systèmes et Organes	29
5.1. Le vieillissement cardiaque	29
5.2. Le vieillissement pulmonaire	31
5.3. Vieillissement du Système Reproducteur	32
5.4. Le vieillissement tissulaire	35
5.5. Vieillissement immunitaire	37
CHAPITRE 02 : Vieillissement Normal vs Pathologique	
1. VIEILLISSEMENT NORMAL:	40
1.1. Le vieillissement biologique normal	43
1.2. Le vieillissement moléculaire Normal:	44
1.3. Le vieillissement cellulaire Normal	44
1.4. Le Vieillissement Cutané	46
1.5. Vieillissement du système neuroendocrinien	48
1.6. Vieillissement métabolique	49
1.7. Le vieillissement Normal des organes	49
1.7.1. Le vieillissement cérébral	51

1.7.2. Le vieillissement Cardiovasculaire	53
1.7.3. Vieillissement de la mitochondrie	54
1.7.4. Vieillissement rénal	55
1.7.5. Le vieillissement et les Glandes salivaires et muqueuse buccale	56
1.7.6. Vieillissement Normal du système musculosquelettique	56
1.7.7. Le Vieillissement oculaire	58
1.7.8. Le vieillissement du Système immunitaire	60
1.8. LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE	61
1.9. FACTEURS DE RISQUE IMPLIQUÉS DANS L'APPARITION DU VIEILLISSEMENT PRÉCOCE	62
1.10. Facteurs Génétiques	62
1.11. Les Syndromes du vieillissement précoce	63
CHAPITRE 03 : Vieillissement Et Immunité	
1. IMMUNOSENESCENCE	80
2. ROLE DU THYMUS	81
3. ROLE DE LA LEPTINE ET DE LA GHRELIN	86
4. STATUT PRO-INFLAMMATOIRE DU VIEILLISSEMENT	87
5. INFLAMMAGING	89
5.1. Les caractéristiques inflammatoires de l'inflammaging	90
5.2. Inflammaging et le déséquilibre chronique de la réponse immunitaire innée	90
5.3. Modifications du système immunitaire inné	92
5.4. Modifications des polynucléaires neutrophiles	93
5.5. Modifications des monocytes/macrophages	94
5.6. Modifications des cellules natural killer	96

5.7. Dysfonction des lymphocytes T au cours du vieillissement	98
5.8. Altérations des lymphocytes B au cours du vieillissement	102
6. INFLAMM-AGING ET LES PATHOLOGIES LIEES A L'AGE	104
6.1. Maladies auto-immunes	106
6.2. La maladie de Parkinson	107
6.3. Les Cancers	108
6.4. L'Arthrose	108
6.5. La cataracte cortico-nucléaire	109
6.6. Presbytie	109
6.7. La presbyacousie	110
6.8. Les infections	111
CHAPITRE 04 : Vieillessement Et Biomarqueurs	
1. LES CYTOKINES COMME BIOMARQUEURS INFLAMMATOIRES	113
2. Interleukine-6 (IL-6)	114
3. PROTEINE C-REACTIVE (CRP)	116
4. FACTEUR DE NECROSE TUMORALE ALPHA (TNF- α)	116
5. INFLAMMATION ET LA LONGEVITÉ	118
6. HORMONES ET VIEILLISSEMENT	119
6.1. Hormones thyroïdiennes	120
6.2. Hormones de stress	121
6.3. Hormones de croissance	121
6.4. Les hormones sexuelles	121
6.5. La mélatonine	123
6.6. Déhydroépiandrostérone (DHEA)	124

7. FER ET VIEILLISSEMENT	125
8. VITAMINES ET VIEILLISSEMENT	126
8.1. Vitamine C	127
8.2. Vitamine E	127
8.3. Vitamine D	127
8.4. Vitamine B12	127
9. Protéine APA21	128
10. LE REVEIL INATTENDU DU CHROMOSOME X	129
Conclusion et Perspectives	131
Résumé	132
Summary	133
ملخص	134
Références Bibliographiques	136
Webographies	145

INTRODUCTION

Introduction

Depuis l'aube de l'humanité, la quête de la jeunesse éternelle a alimenté mythes et légendes. Des fontaines de jouvence aux élixirs miraculeux, l'idée de vaincre le temps qui passe a toujours fasciné. Si la promesse d'une immortalité physique reste du domaine de la fiction, la science semble aujourd'hui nous rapprocher d'une forme de rajeunissement, non pas à l'échelle de l'individu, mais à celle de nos cellules.

Le vieillissement est un processus normal et universel, bien qu'il soit associé à une fréquence et une gravité accrue des maladies, des accidents et du stress. Il est difficile de séparer les effets du vieillissement lui-même de ceux liés aux maladies. Actuellement, les connaissances ne permettent que de formuler des hypothèses sur leurs rôles respectifs. Il est néanmoins important de préciser que la démence ne constitue pas une conséquence normale et inévitable du vieillissement, mais doit être considérée comme un processus pathologique. À mesure que l'on avance en âge, il devient de plus en plus complexe de distinguer le vieillissement "normal", un phénomène universel, des maladies spécifiques qui touchent les individus de manière variée. La maladie est plus souvent définie comme un processus sélectif, discontinu, potentiellement nuisible à la santé et généralement susceptible de traitement. Et le vieillissement peut être considéré comme un processus :

- *universel* : commun à tous les êtres vivants
- *progressif* : en cours tout le temps, même si c'est parfois très lent
- *nuisible* : pouvant réduire la performance fonctionnelle
- *irréversible* : rarement susceptible d'être inversé.

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. 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 [1] :

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

Le vieillissement constitue un phénomène biologique d'une complexité remarquable, réalisé par une dégradation progressive des facultés physiologiques, et notamment par des changements importants portant sur le système immunitaire. Parmi les aspects les plus fondamentaux de ce remodelage immunitaire figurent l'état d'inflammation chronique de bas grade, dénommé "inflammaging".

L'inflammaging diffère de l'inflammation aiguë, transitoire et protectrice, en ce qu'elle constitue l'élément persistant, latent et souvent délétère d'un état de stress inflammatoire. Ce dernier, caractérisé par une augmentation modérée mais prolongée, reste invariable même en

l'absence de stimuli infectieux ou pathologiques, et générant une élévation systémique des biomarqueurs inflammatoires [2].

Parmi les biomarqueurs inflammatoires on trouve l'interleukine-6 (IL-6) ou la protéine C-réactive (CRP) qui constituent des indicateurs essentiels des mécanismes du vieillissement et de la longévité. En effet, leur élévation graduelle avec l'âge est le reflet d'une inflammation chronique, se révélant être un déterminant des événements pathologiques de nombreuses maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les problèmes cognitifs et certains cancers [3].

Ces marqueurs biologiques font donc partie des moyens de repérage des individus vieillissant pathologiquement et des recherches sur les trajectoires diverses du vieillissement. Ils sont aussi des outils cliniques de suivi possible pour les intervenants concernés par l'amélioration de qualité de vie et l'accroissement de l'espérance de vie en bonne santé. Leur analyse est donc devenue incontournable dans la recherche gériatrique d'aujourd'hui [3].

Pour ces raisons, au début de notre travail, on a opté pour doser (chez des sujets âgés de 65 ans et plus) ces paramètres : l'interleukine-6 (IL-6), et la CRP qui constituent des biomarqueurs, et qui ont un lien inéluctable avec le vieillissement d'après les différents travaux de recherches réalisés jusqu'à récemment (comme citer ci-dessus). Et essayer de trancher le vieillissement authentiquement consiste en quoi au juste.

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 immunologie d'une façon générale ; sachant qu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore reçue.

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

CHAPITRE 1: Le Vieillissement

1. Définition du vieillissement

Comprendre le vieillissement commence par une difficulté majeure : le définir. Certains auteurs distinguent le vieillissement, lié au temps chronologique, de la sénescence, qui serait un processus interne à l'organisme. D'ailleurs, certaines espèces ne vieillissent pas de manière évidente, comme la carpe, qui continue de croître tout au long de sa vie et meurt principalement à cause de facteurs extérieurs. À l'inverse, d'autres espèces comme le saumon subissent une sénescence rapide et programmée, déclenchée par des mécanismes hormonaux après la reproduction.

Ladislas Robert [4] propose une définition intéressante : le vieillissement serait une perte progressive de la capacité de l'organisme à s'adapter aux changements de son environnement. Cette approche distingue un vieillissement normal (non pathologique) d'un vieillissement accéléré par certaines maladies. Cela soulève une question importante : faut-il inclure les maladies liées à l'âge dans les théories du vieillissement ou les considérer à part ?

Dans tous les cas, évaluer le vieillissement demande une analyse des changements physiologiques, cellulaires, biochimiques et génétiques liés à l'âge. Il existe une multitude de théories (environ 300 selon Medvedev), mais deux approches sont aujourd'hui particulièrement influentes :

- *La théorie évolutionniste*, qui repose sur le concept de pléiotropie antagoniste, c'est-à-dire que certains gènes bénéfiques dans la jeunesse peuvent avoir des effets négatifs avec l'âge.

- *La théorie radicalaire*, qui attribue le vieillissement à l'accumulation de dommages causés par les radicaux libres au fil du temps [5].

2. Historique

L'étude du vieillissement naturel a une histoire longue et complexe, couvrant des siècles de recherches et de découvertes scientifiques.

Le vieillissement est un phénomène qui intrigue les humains depuis des millénaires, remontant à l'époque d'Aristote et de Platon. Platon, un philosophe grec de 400 av. J.-C., a caractérisé le vieillissement et la maladie comme deux phénomènes différents. À ses yeux, tous les humains vieillissent. En vivant une vie saine, l'être humain peut créer une

harmonie entre le mouvement de l'âme et du corps. Aristote, un étudiant de Platon, pensait que le vieillissement conduisait à la détérioration de l'intellect mental. Il n'a pas fait de distinction entre le vieillissement et la maladie, comme le faisait Platon ; au lieu de cela, Aristote a proposé que le vieillissement soit une maladie naturelle qui s'accompagne d'une perte naturelle de l'intellect. Alors que le vieillissement a piqué l'intérêt des premiers philosophes, pendant des années, la communauté scientifique n'a pas semblé se soucier du vieillissement. Il était considéré comme faisant partie du processus évolutif, et le vieillissement, d'un point de vue évolutif, n'était rien de plus que la sélection naturelle [web1].

Au début des années 1900, les scientifiques ont commencé à étudier les taux et les courbes de mortalité des organismes unicellulaires, des souris et des humains. Fait intéressant, la conclusion a également été faite qu'il n'est pas possible d'arrêter le processus de vieillissement, mais plutôt, les scientifiques ont réalisé que le taux de vieillissement pouvait être ralenti et que la même espèce pouvait vivre des durées de vie radicalement différentes selon le type d'intervention, l'une de ces interventions est appelée restriction calorique, la RC est juste comme il se doit: réduire la quantité de nourriture consommée par un organisme. Le traitement par RC peut entraîner une augmentation de la durée de vie et de la durée de vie maximale d'une espèce [web1].

La valeur de l'étude des interventions visant à augmenter la durée de vie a commencé à croître. En 1988, un professeur de biologie à l'Université de Houston, Michael Klass, a étudié les vers *Caenorhabditis elegans* (*C. Elegans*) pour comprendre les gènes impliqués dans le vieillissement. Les vers ont été génétiquement modifiés avec un composé appelé éthylméthanesulfonate et étudiés de manière approfondie. Il s'avère que ces vers ont vécu plus longtemps que le ver sauvage moyen non modifié. Les chercheurs travaillant sur les études de Klass ont découvert que certains des *C.elegans* qui vivaient plus longtemps avaient une activité réduite dans leur gène PI3-K d'un an. Cela a conduit les chercheurs à découvrir la voie de signalisation de type insuline/insuline-like growth factor 1 (IGF-1). Des mutations dans divers composants de l'IIS se sont avérées augmenter la durée de vie. Par exemple, le professeur Cynthia Kenyon de l'Université de Californie à San Francisco a découvert qu'une seule mutation du gène *daf-2*, qui code un récepteur de l'insuline, peut presque doubler la durée de vie des vers *C. elegans* [web1].

Ainsi, les découvertes de Klass ont ouvert la voie à la recherche sur le vieillissement. Les chercheurs vieillissants continuent de concevoir des études basées sur les études de Klass, même aujourd'hui [web1]

Cependant, l'étude du vieillissement lié à l'hérédité a commencé au 20ème siècle avec la découverte de gènes. Dans les années 1960 et 1970, Brian Charlesworth a mené des expériences sur les drosophiles qui ont démontré la théorie évolutive du vieillissement [6].

Les expériences de Charlesworth ont été les premiers tests empiriques de la théorie du vieillissement. En 2000, Charlesworth a publié un article sur l'évolution du vieillissement, qui traitait des travaux de Fisher, Medawar et Hamilton [6].

Au fur et à mesure que la recherche génétique progressait, les scientifiques ont commencé à explorer le rôle de la génétique dans le vieillissement et les maladies liées à l'âge. Au milieu du XXe siècle les chercheurs ont commencé à étudier la génétique des syndromes progéroïdes, des troubles génétiques rares qui provoquent un vieillissement accéléré. L'un des premiers syndromes progéroïdes à être étudié était le syndrome de Werner, qui a été décrit pour la première fois en 1904. En 1988, le gène responsable du syndrome de Werner, WRN, a été identifié par deux groupes de recherche indépendants [7].

Depuis lors, les scientifiques ont fait des progrès significatifs dans la compréhension de la génétique du vieillissement, avec la découverte de nombreux gènes et des voies supplémentaires qui influencent le processus de vieillissement chez les humains et d'autres organismes. Par exemple, en 1993, le premier gène de longévité humaine, APOE, a été découvert [8].

Ultérieurement d'autres recherches ont identifié de nombreux gènes de longévité supplémentaires, y compris FOXO3A, qui a été identifié pour la première fois en 2003 [9].

La recherche sur le vieillissement a continué d'évoluer, les études se concentrant sur les interactions entre les facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux qui influencent le processus de vieillissement [web2]. En 1990, Finch a publié un document sur la caractéristique commune du vieillissement chez les métazoaires [10].

Le document décrit le vieillissement comme l'effet total des changements intrinsèques dans un organisme qui conduisent à un déclin de la fonction et une susceptibilité accrue à

la maladie. Le document traitait également de l'évolution du vieillissement et des deux scénarios qui ont été décrits [10]. L'étude du vieillissement a également porté sur la longévité et les centenaires. En 2011, une étude a analysé l'héritabilité de la durée de vie dans une population semi-isolée et a révélé qu'environ un tiers de la variation phénotypique associée au caractère est attribuable à la génétique [11]. L'étude suggère que la longévité exceptionnelle peut être influencée par les polymorphismes dans les gènes liés à l'inflammation au, stress oxydatif et à la réparation de l'ADN [11].

3. Epidémiologie

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 [12] 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 [web3]. 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 [web3].

Les données démographiques montrent que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes dans la plupart des pays du monde [web4] . 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 [web4].

- **En Europe**, l'Europe représente le taux de vieillissement le plus élevé au monde [web5]

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 [web5].

- **En Afrique**, le taux de vieillissement est également en augmentation, bien que le continent soit encore relativement jeune [web6] 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% [web6].
- **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 [web7].

4. Facteurs de risques

Les facteurs de risque associés au vieillissement normal et pathologique sont nombreux et peuvent varier en fonction des régions du monde [13].

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 [13].

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 [13].

- **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 [web4]. Cependant, les habitudes de vie peuvent également être un facteur important [web4]. 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 [web4]. 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 [web4]. 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 [web4].

- **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 [web8]. 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 [web8].

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 [web9].
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 [web10].
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 [web11].

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 [web12].

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 [web13].

6. **Malnutrition** : La malnutrition est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et peut aggraver les problèmes de santé liés à l'âge [web14].

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 [web15].

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 [web16].

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 : [13]

Le trouble de stress notamment post-traumatique chez les personnes âgées, 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.

- **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 [web6]. 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 [web6].
- **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

[14]. 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 [14]. Ces facteurs sont souvent associés à un manque d'hygiène de vie, comme le manque d'exercice, une alimentation déséquilibrée et le tabagisme [14].

5. Vieillissement, Systèmes et Organes

5.1. Le vieillissement cardiaque

Le vieillissement très souvent considéré comme un facteur de risque majeur des maladies chroniques, doit logiquement s'accompagner d'un vieillissement de la population, et donc d'un accroissement de l'incidence de ces maladies chroniques liées à l'âge, et ce particulièrement en ce qui concerne les maladies cardiaques. Une étude récente [15]. a ainsi démontré une augmentation de la fragilité en lien avec les facteurs de risque cardiovasculaire dans une cohorte de 1726 personnes âgées de 60 à 90 ans.

Du point de vue clinique, en condition de repos, la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque sont normaux chez une personne âgée en bonne santé. En revanche, on observe, chez ces personnes, une diminution de l'adaptation à l'effort, en raison d'une augmentation insuffisante de la fréquence cardiaque. Avec l'âge, la fonction et la morphologie cardiaques s'altèrent et conduisent à un cadre clinique caractéristique, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection¹ préservée (ICFEP). Très souvent la présence de comorbidités conduit à une perte progressive de la fonction cardiaque et au développement d'une insuffisance cardiaque dilatée² avec une diminution de la fraction d'éjection.

Du point de vue morphologique, le vieillissement cardiaque se caractérise par une diminution du nombre des cardiomyocytes, une hypertrophie compensatoire des cardiomyocytes résiduels et une fibrose interstitielle. Au cours des dernières années, plusieurs études ont suggéré que ces modifications pourraient être induites par des phénomènes de sénescence cellulaire.

Dans le cœur, les phénomènes de sénescence touchent aussi bien les cellules directement impliquées dans l'activité contractile cardiaque (cardiomyocytes, cellules cardionectrices) que les cellules du stroma (fibroblastes, cellules souches/progénitrices, cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, cellules immunitaires résidentes) (Figure 1).

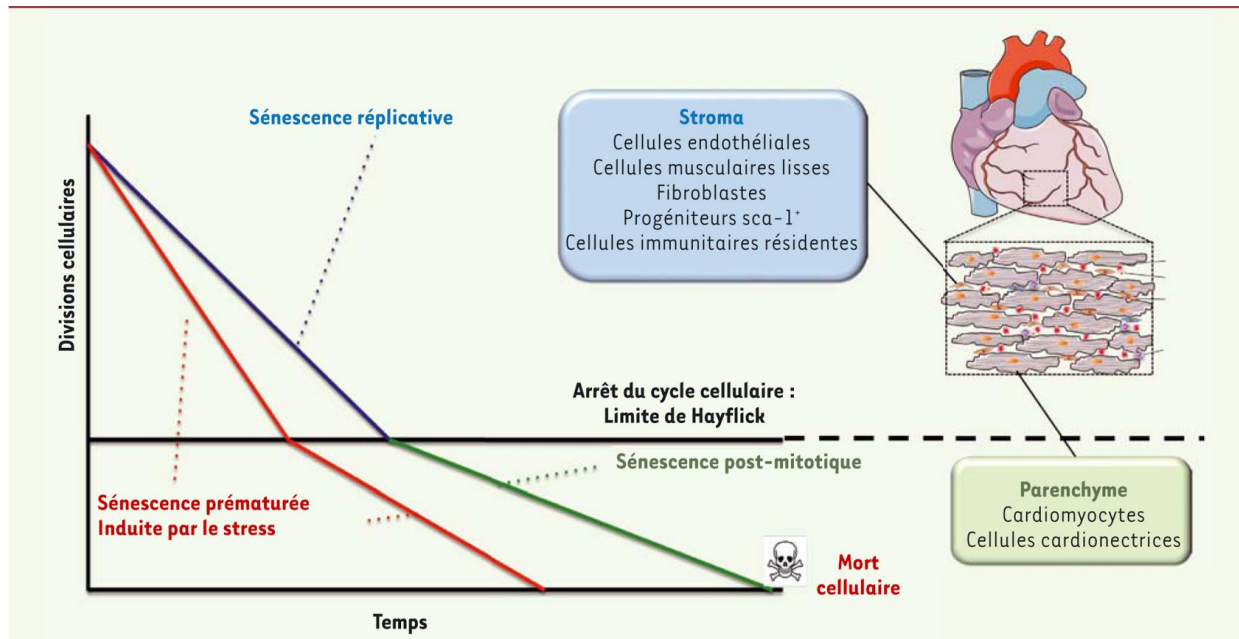


Figure 1 : Les différents types de sénescence [15].

Les cardiomyocytes et les cellules cardionectrices 3 sont des cellules non-répliatives et sont donc concernées par une sénescence post-mitotique. Les fibroblastes, les cellules souches/progénitrices et les cellules musculaires lisses sont des cellules à potentiel prolifératif et sont plutôt caractérisées par une sénescence répliative. Tous les types de cellules cardiaques peuvent être touchés par la sénescence prématurée induite par le stress [16].

Le vieillissement du système cardiovasculaire est un phénomène majeur, car ce système, essentiel à l'irrigation sanguine de l'organisme, est souvent touché par des pathologies qui deviennent plus graves avec l'âge. Les maladies cardiovasculaires représentent environ 60 % des décès dans les sociétés avancées. Ce processus de vieillissement, à la fois progressif et irréversible, affecte la résistance de l'organisme au stress.

Léonard de Vinci avait déjà observé, lors de ses dissections, que l'obstruction des vaisseaux et l'épaississement des parois vasculaires étaient des causes importantes de mortalité [4]. Toutefois, il est difficile de différencier les changements "normaux" du vieillissement des pathologies qui en découlent. Le cœur et les vaisseaux, bien qu'ils fassent partie du même système, se modifient différemment avec l'âge.

Le cœur, composé de muscle spécialisé et de tissu conjonctif, subit une réduction progressive du rythme cardiaque et une moindre capacité d'adaptation à un effort modéré avec l'âge. Des

études animales [4] montrent que, chez le rat, le rythme cardiaque augmente à 24 mois comparé à 12 mois, mais cette différence disparaît avec l'administration de bêta-bloquants. De plus, le contrôle du rythme cardiaque par le nerf vague diminue avec l'âge, et la réactivité des récepteurs muscariniques cardiaques baisse, contrairement aux vaisseaux périphériques.

Avec l'âge, le volume d'éjection cardiaque et l'indice cardiaque diminuent lentement, mais ces réductions varient selon les individus et les conditions. Chez le rat, par exemple, le volume d'éjection cardiaque baisse de manière significative entre 12 et 24 mois. Des tests de résistance au stress sur des préparations cœur-poumon montrent également que les rats âgés ont une moins bonne résistance que les rats jeunes.

Enfin, une hypertrophie cardiaque peut se développer après une surcharge prolongée, mais elle n'est pas systématique et ne dépend pas uniquement de l'âge. Les souris âgées, bien qu'elles puissent développer une hypertrophie cardiaque similaire à celle des jeunes souris, le font plus lentement, ce qui reflète un ralentissement global des capacités physiologiques du cœur. Ce ralentissement général des fonctions cardiaques est un aspect clé du vieillissement du système cardiovasculaire [4].

5.2. Le vieillissement pulmonaire

Le vieillissement du poumon est un processus biologique complexe qui entraîne une série de modifications anatomiques, physiologiques et biochimiques affectant sa fonction respiratoire. Le vieillissement pulmonaire se traduit par une altération de la mécanique respiratoire, une réduction de la fonction pulmonaire et une augmentation de la susceptibilité aux infections respiratoires, en grande partie en raison de la dégradation des mécanismes de défense immunitaires [17].

Le vieillissement pulmonaire se manifeste par une altération progressive de la fonction respiratoire. Avec l'âge, les bronches deviennent moins efficaces pour laisser passer l'air, ce qui entraîne une légère obstruction. De plus, les volumes d'air mobilisables diminuent, car le poumon devient plus rigide. Les alvéoles pulmonaires deviennent plus grandes et moins élastiques, ce qui réduit la capacité d'adaptation du poumon aux efforts physiques, expliquant pourquoi les personnes âgées éprouvent davantage de difficultés à supporter l'effort. Cette rigidité accrue peut contribuer à des pathologies comme l'emphysème et la fibrose.

Par ailleurs, le vieillissement pulmonaire s'accompagne d'une baisse des défenses immunitaires locales et générales, ce qui rend les individus plus vulnérables aux infections

respiratoires. Les facteurs aggravants du vieillissement prématuré du poumon comprennent le tabagisme, l'exposition professionnelle à des agents nocifs tels que les gaz, poussières et fumées, ainsi que certaines pathologies comme le diabète. Le tabagisme, en particulier, peut accélérer le vieillissement pulmonaire de vingt à trente ans.

Les personnes âgées, surtout celles ayant des comorbidités comme les maladies cardiovasculaires, Parkinson ou Alzheimer, sont particulièrement sensibles aux infections respiratoires. Ces infections peuvent être plus graves car les symptômes inflammatoires sont souvent moins marqués chez les personnes âgées, ce qui retarde leur diagnostic. Les infections respiratoires chez les personnes âgées se manifestent davantage par des signes généraux ou neurologiques, rendant leur identification plus complexe. De plus, les images radiologiques peuvent être moins nettes en raison de la fatigue du patient et de la qualité de l'examen. Enfin, les personnes âgées répondent généralement plus lentement au traitement des infections, et l'adhérence au traitement peut également poser problème [18].

Le vieillissement du système respiratoire entraîne une réduction progressive de ses fonctions. Parmi les changements observés, on note une diminution du débit expiratoire de pointe, de l'échange des gaz (dioxyde de carbone et oxygène), ainsi qu'une baisse de la capacité vitale, qui est la quantité maximale d'air qu'une personne peut expirer après une inspiration maximale. Les muscles respiratoires deviennent plus faibles et l'efficacité des mécanismes de défense du poumon est altérée.

Chez les personnes âgées en bonne santé, ces modifications ne sont généralement pas suffisamment graves pour causer des symptômes significatifs, bien qu'elles contribuent à une moindre capacité à effectuer des activités physiques intenses, comme la course à pied ou le cyclisme. Cependant, les problèmes cardiaques associés peuvent jouer un rôle plus important dans ces limitations physiques. En outre, les personnes âgées sont plus vulnérables aux infections respiratoires, telles que la pneumonie, ce qui rend les vaccins contre des infections comme la grippe et la pneumonie pneumococcique particulièrement importants pour cette tranche d'âge. Enfin, ces altérations des poumons sont souvent exacerbées par des conditions de santé préexistantes, comme les maladies cardiaques ou pulmonaires, notamment celles liées aux effets du tabac [web17].

5.3. Vieillissement du Système Reproducteur

Le vieillissement a un impact notable sur la reproduction, principalement à travers des altérations hormonales et neurohormonales. Les stéroïdes gonadiques, tels que la testostérone,

ainsi que des neurohormones comme l'ocytocine et des neuromédiateurs tels que la dopamine, régulent le comportement sexuel en agissant sur le cerveau. Avec l'avancée en âge, la production de testostérone diminue, entraînant une baisse de la libido et des performances sexuelles, phénomène couramment observé chez les individus vieillissants.

Chez le rat mâle âgé, il a été démontré que le déclin du désir sexuel, de l'activité copulatoire et de la fertilité peut être partiellement compensé par des greffes dans l'hypothalamus, particulièrement dans l'aire préoptique antérieure, une région essentielle pour la production de gonadotrophines. Ces greffes restaurent temporairement des niveaux de testostérone comparables à ceux de jeunes rats. Cependant, l'efficacité de la greffe dépend de la précision de l'emplacement et de la durée de l'exposition à la testostérone, ces éléments étant cruciaux pour restaurer la fonction sexuelle.

La dopamine joue également un rôle majeur dans le comportement sexuel des rats mâles. Elle agit localement dans l'aire préoptique antérieure, et l'administration de testostérone peut restaurer son activité. Des traitements permettant de bloquer la dégradation de la dopamine, comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase, améliorent également l'activité sexuelle.

Chez les femelles, telles que les rates et souris, la réceptivité sexuelle se manifeste par la lordose, un comportement favorisant l'accouplement, qui dépend de l'interaction entre l'hypothalamus, la progestérone et la dopamine. Les études montrent que l'absence de certains récepteurs ou protéines (comme le récepteur de la progestérone ou la protéine DARPP-32, indispensable à la transmission du signal dopaminergique) perturbe cette réceptivité sexuelle.

Ainsi, le vieillissement impacte la reproduction en modifiant les systèmes hormonaux et neurohormonaux régulant la fonction sexuelle. Cependant, des interventions ciblées, comme l'administration de testostérone et la stimulation de certaines régions cérébrales, peuvent partiellement restaurer ces fonctions, tant chez les mâles que chez les femelles. Ce phénomène met en lumière la complexité du vieillissement, qui touche non seulement les fonctions physiologiques mais aussi les comportements sexuels [5].

○ **Chez la Femme**

Autour de la ménopause, les changements dans le système génital féminin surviennent rapidement, avec l'arrêt des cycles menstruels et la cessation de la production d'œstrogènes

par les ovaires, et des irritations chroniques. Les femmes peuvent également présenter des pertes vaginales et être plus susceptibles aux infections urinaires.

Après la ménopause, la production d'œstrogènes diminue également, ce qui affecte la fermeté des seins en réduisant le tissu conjonctif qui les soutient. Le tissu glandulaire est progressivement remplacé par de la graisse, ce qui modifie leur forme et leur volume. Bien que ces changements soient physiologiques [web18].

○ Chez l'homme

Avec le vieillissement, il y a des changements dans la fonction physique et hormonale chez les hommes. À partir de l'âge adulte, la production de testostérone commence à diminuer lentement, entraînant une baisse d'énergie, une diminution de la masse musculaire, une augmentation de la graisse abdominale, ainsi qu'un risque accru de maladies comme l'ostéoporose ou les problèmes cardiaques. Cette diminution progressive de testostérone, qui peut commencer dès 20 ans, se manifeste différemment d'un individu à l'autre. Certains hommes plus âgés peuvent encore avoir des niveaux de testostérone similaires à ceux des jeunes adultes. Ces changements peuvent avoir un impact sur le bien-être général et la santé physique des hommes vieillissants, augmentant les risques de certaines conditions de santé [web19].

Sébastien Lacroix [19] explore l'impact du vieillissement sur la reproduction des vaches, un enjeu important pour l'élevage bovin. Son objectif principal est de rassembler les connaissances actuelles sur la manière dont le vieillissement affecte les capacités reproductives des vaches, afin de fournir aux éleveurs des informations utiles pour mieux gérer les défis liés à la fertilité et à la fécondité des animaux vieillissants. Les recherches montrent que les performances reproductives des vaches se dégradent progressivement à partir de l'âge de sept ans, avec un allongement de l'intervalle entre les vêlages, une baisse des taux de conception, et une plus grande fréquence des affections utérines et ovariennes. Ces changements affectent directement la rentabilité de l'élevage et soulignent la nécessité de comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents.

Les recherches ont identifié plusieurs mécanismes qui contribuent à cette baisse de performance, notamment un déséquilibre hormonal, une altération de la fonctionnalité des

ovocytes et une augmentation du stress oxydant. en particulier, dégrade la qualité des ovocytes, rendant les difficultés de fécondation plus fréquentes chez les vaches âgées [19].

5.4. Le vieillissement tissulaire

Le vieillissement tissulaire fait référence aux changements qui se produisent dans les tissus au fil du temps, affectant leur structure et leur fonction. Les tissus, selon Bichat [4], sont des entités intermédiaires entre les cellules et les organes. Ils sont constitués de cellules différenciées entourées d'une matrice intercellulaire et forment une unité fonctionnelle. Chaque organe est composé de différents types de tissus. Par exemple, le tissu hépatique, constitué de cellules épithéliales spécialisées dans la fonction hépatique, est séparé en lobules par du tissu conjonctif, et traversé par des vaisseaux sanguins et des voies biliaires. Le tissu nerveux, quant à lui, est composé de neurones et de névroglie.

Les tissus conjonctifs, qui comprennent des structures comme les os, le cartilage et les articulations, jouent un rôle crucial. Non seulement ils assurent le soutien des autres tissus, mais ils sont également essentiels à l'intégration des différents tissus pour former des organes et des systèmes. Ce tissu est composé de macromolécules spécifiques dans la matrice intercellulaire, et l'étude de cette matrice est essentielle pour comprendre les mécanismes du vieillissement tissulaire [4].

- ***Le vieillissement du collagène***

Implique une modification progressive de la matrice intercellulaire, en particulier du collagène, tout au long de la vie d'un individu. Ces changements sont associés à des altérations de la structure et des fonctions du collagène. Par exemple, Verzar [4]. a observé que la résistance des tendons de rat à la contraction due à la chaleur augmente avec l'âge. De même, les fibres de collagène deviennent plus résistantes à la rupture en vieillissant. Ce phénomène est attribué à l'augmentation des liaisons intercaténares (pontages) du collagène, une théorie de « pontage » du vieillissement.

Des recherches ont confirmé cette théorie, notamment celle de Bailey et *al.* (1973) [20], qui ont identifié divers types de liaisons intercaténares dans le collagène, notamment celles formées par l'oxydation de la lysine en aldéhyde (allysine). Ces molécules forment des liaisons croisées entre les chaînes de collagène, ce qui contribue à leur insolubilité accrue avec l'âge. En résumé, le vieillissement du collagène est lié à une accumulation de ces liaisons

croisées, ce qui altère les propriétés mécaniques et fonctionnelles du collagène au fil du temps.

- ***Le vieillissement de l'élastine***

Marqué par une diminution progressive de sa synthèse, notamment dans l'aorte, à mesure que l'âge avance. Cette réduction de la production d'élastine est liée à plusieurs facteurs, comme la baisse de la synthèse de la tropo-élastine (précurseur de l'élastine), une diminution de l'activité de la lysyloxydase (enzyme impliquée dans la formation des ponts croisés d'élastine), et des problèmes d'interaction entre la tropo-élastine et les microfibrilles. Cette dégradation peut aussi être accélérée par des pathologies comme l'athérosclérose, où le rapport entre l'élastine et les glycoprotéines de structure diminue rapidement, entraînant un vieillissement biologique de l'aorte supérieur à l'âge chronologique.

L'un des processus clés du vieillissement de l'élastine est la fixation du calcium dans la paroi artérielle, formant des complexes avec l'élastine, ce qui contribue à la rigidification des vaisseaux. En parallèle, des élastases, enzymes responsables de la dégradation de l'élastine, sont produites par diverses cellules comme les macrophages et les fibroblastes. Cela mène à une fragmentation progressive des fibres élastiques avec l'âge. Cependant, des exceptions existent, comme dans les plaques d'athérome ou les cancers mammaires, où la synthèse d'élastine peut être réactivée de manière anormale, accentuant ainsi les modifications pathologiques. Enfin, dans le derme, l'élastolyse progresse avec l'âge, mais des phénomènes tels que l'élastose sénile ou solaire peuvent entraîner une augmentation de la densité du réseau élastique, notamment sous l'effet du vieillissement ou des rayons UV. En somme, bien que la biosynthèse de l'élastine diminue généralement avec l'âge, certains phénomènes spécifiques peuvent interférer avec cette tendance [4].

- ***Le vieillissement des protéoglycannes***

Implique des changements importants dans leur structure, en particulier au niveau des protéines porteuses et des chaînes glycosaminoglycaniques (GAG). Avec l'âge, on observe une dégradation progressive des protéines porteuses, ainsi qu'une modification de la

composition des GAG. Par exemple, la quantité totale de GAG par rapport aux protéines diminue, tandis que la proportion de chondroïtine-6-sulfates et de kératane-sulfates augmente, tandis que celle du chondroïtine-4-sulfate diminue. Ces altérations peuvent être dues à une dégradation par des protéases ou à des modifications de la synthèse des protéines porteuses, ou encore à une combinaison des deux facteurs [4].

5.5. Vieillissement 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 $\text{TNF-}\alpha$, 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 [4].

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 sénescents sécrétant des molécules pro-inflammatoires (les cytokines), l'élimination des cellules endommagées ou des pathogènes, la mauvaise gestion de la mort cellulaire

programmée, l'accumulation de protéines endommagées, etc. Tous ces phénomènes entraînent l'apparition d'une réaction inflammatoire de protection et de défense.

Chez les mammifères vieillissants, il a été observé des signes induisant le déclenchement des processus inflammatoires [21]. 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 [22, 23].

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

CHAPITRE 02 : Vieillesse Normal vs Pathologique

1. VIEILLISSEMENT NORMAL

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. 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.

Le débat séculaire sur le vieillissement ne cesse d'être sujet à des controverses dès 1903, après la déclaration d'Elie Metchnikov, fondateur de la bio-gérontologie, « La vieillesse n'est pas une maladie et ne peut pas être... » [24].

En 2020 le docteur Hayflick a publié un article dans *Biogerontology* s'articule autour de l'idée que la plupart des recherches sur le vieillissement sont à tort axées sur les processus biologiques, alors que les réponses réelles résident dans la physique et d'après leur travaux le docteur Hayflick stipule que le vieillissement "normal" est un processus catabolique, un processus de destruction, de perte ou de dysfonctionnement, et c'est ce qui est irréversible.

Pour savoir quand les personnes deviennent vieilles, on peut répondre de différentes manières [1]:

- **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 différents travaux sur les biomarqueurs montrent des évolutions parfois importantes en fonction de l'âge à l'augmentation comme à la baisse, accompagnés presque toujours d'une plus grande dispersion que chez les personnes jeunes (ce qui traduit l'hétérogénéité du vieillissement entre les individus d'une même population). Se pose alors la question de la différenciation entre une simple variation physiologique due à l'âge de celle due à un processus de vieillissement pathologique. C'est pourquoi de nombreuses réserves se sont exprimées face à l'utilisation sans précautions particulières des limites de référence comme guide à l'interprétation des examens de laboratoire chez les personnes âgées [25].

La principale difficulté reconnue vient de la difficulté à définir un « état de bonne santé » de la personne âgée, puis de sélectionner les personnes sur ces critères [26].

Vivre à un âge très avancé est héréditaire et transmis par des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, selon différentes études [27]. 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 [web20].

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 (exemple: 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) [28]. Comme mentionné précédemment, le vieillissement normal est différent du vieillissement pathologique, qui est causé par des maladies ou des affections médicales [web21]. 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

cardiovasculaire [web22], ces changements, quoique non souhaités, sont considérés comme normales et sont parfois appelés "vieillessements pur" [web21]. Ces changements surviennent chez toutes les personnes qui vivent assez longtemps, et cette universalité fait partie de la définition du vieillissement pur. Il faut s'y attendre et ces changements sont généralement considérés comme normaux [web21]. On peut considérer le vieillissement comme un processus : [29]

- **universel** : commun à tous les organismes vivants
- **progressif** : toujours en marche, quoique parfois très lent
- **nuisible** : de nature à réduire la compétence fonctionnelle
- **irréversible** : rarement susceptible d'être corrigé

IL est important de noter que ce qui constitue exactement le vieillissement normal peut être flou. Les changements associés à l'âge augmentent la susceptibilité aux maladies, mais certaines de ces altérations peuvent être atténuées par des comportements préventifs. Par exemple, la perte dentaire, bien que fréquente, peut être réduite grâce à une hygiène dentaire régulière et à une alimentation équilibrée.

D'autre part, le déclin fonctionnel qui accompagne le vieillissement normal peut parfois être confondu avec des troubles pathologiques. Un léger déclin des capacités mentales, comme une perte de mémoire mineure et des difficultés d'apprentissage, est considéré comme normal. Cependant, des troubles plus graves, tels que la démence, se manifestent par des pertes de mémoire significatives et des difficultés importantes dans les tâches quotidiennes. La démence est donc perçue comme un trouble, même si elle touche fréquemment les personnes âgées.

Enfin, la distinction entre un déclin fonctionnel normal et pathologique peut parfois sembler floue. Par exemple, une légère élévation de la glycémie après un repas est considérée comme un phénomène normal chez les personnes âgées, mais si elle dépasse un certain seuil, cela devient un signe de diabète, un trouble métabolique.

Donc, le vieillissement en bonne santé (réussi) désigne l'ensemble des actions visant à limiter ou repousser les effets indésirables du vieillissement. L'objectif principal est de maintenir une bonne santé physique et mentale, d'éviter les maladies et de préserver l'autonomie. Bien que le maintien de la santé générale devienne plus exigeant avec l'âge, l'adoption de certaines habitudes de vie saines peut grandement favoriser ce processus

- Suivre un régime alimentaire équilibré
- Éviter le tabagisme et la consommation excessive d'alcool
- Faire de l'exercice régulièrement
- Maintenir une activité mentale soutenue

Plus ces habitudes sont adoptées tôt, plus elles sont bénéfiques, mais il n'est jamais trop tard pour commencer à adopter un mode de vie plus sain. En prenant ces mesures, les individus peuvent exercer un certain contrôle sur leur vieillissement [web21].

1.1. Le vieillissement biologique normal

Le vieillissement, du point de vue biologique, désigne l'accumulation progressive de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps, ce qui entraîne une dégradation des capacités physiques et mentales, un risque accru de maladies et, enfin, le décès. Ce processus n'est ni linéaire ni régulier et ne dépend pas uniquement du nombre d'années vécues. La diversité observée parmi les individus âgés résulte de facteurs multiples. En plus des changements biologiques, le vieillissement est également associé à des transitions sociales et personnelles, telles que le départ à la retraite, le déménagement dans un logement plus adapté et la perte de proches [web23].

1.2. Le vieillissement moléculaire Normal

Le vieillissement moléculaire peut être défini comme l'ensemble des modifications biochimiques et structurales qui affectent les molécules essentielles dans les cellules au fil du temps, en raison de divers facteurs intrinsèques et extrinsèques. Cela inclut des changements dans les protéines, les acides nucléiques (comme l'ADN et l'ARN), et d'autres biomolécules.

Le vieillissement moléculaire des protéines fait référence aux transformations non-enzymatiques que ces dernières connaissent durant leur cycle de vie biologique, entraînant une modification de leurs caractéristiques structurales et fonctionnelles. Ce processus contribue au vieillissement des cellules et des tissus, et donc, au vieillissement global de l'organisme. Il est aussi accentué lors de maladies chroniques telles que le diabète ou l'insuffisance rénale chronique, où il contribue à l'apparition de complications sur le long terme [30]. Ces processus de vieillissement peuvent se manifester par:

-Modifications des protéines: Alterations structurales des protéines, notamment des coupures, des additions de groupes chimiques et la formation de liaisons covalentes entre les chaînes de polypeptides, ce qui peut affecter leur fonctionnalité.

-Accumulation de dommages: Les molécules subissent des dommages dus à des stress oxydatifs, des radiations, ou d'autres agents environnementaux, entraînant la dégradation ou la perte de fonction de composants cellulaires cruciaux.

-Déséquilibre dans le renouvellement et la dégradation: Certaines molécules ne se renouvellent pas efficacement, tandis que d'autres peuvent être dégradées de manière inappropriée, conduisant à l'accumulation de produits de dégradation nuisibles.

-Impact sur la fonction cellulaire: Le vieillissement moléculaire affecte souvent le fonctionnement des cellules, contribuant à des dysfonctionnements dans des processus physiologiques, et peut être un facteur dans le développement de maladies liées à l'âge, comme les cataractes ou l'artériosclérose [31].

Il est essentiel de comprendre que le chercheur intéressé par le processus de vieillissement des molécules fera face aux mêmes notions que celles liées aux cellules. Cela signifie que certaines molécules ne se régénèrent pas dans l'organisme, tandis que d'autres subissent un processus de dégradation et de resynthèse continu. Aujourd'hui, diverses techniques sont disponibles pour étudier le vieillissement des protéines, qu'il s'agisse de protéines structurales comme le collagène ou les cristallines, ou d'enzymes telles que le glucose phosphate déshydrogénase, ou la superoxyde dismutase [31].

1.3. Le vieillissement cellulaire Normal

Le vieillissement cellulaire est un processus complexe qui entraîne une réduction de l'efficacité fonctionnelle des cellules au fil du temps. Au fur et à mesure que les cellules vieillissent, leur capacité à remplir leurs fonctions se dégrade, et, enfin, elles doivent mourir, ce qui constitue une étape normale du fonctionnement de l'organisme "Apoptose et vieillissement cellulaire".

Une des raisons pour lesquelles les cellules vieillissantes meurent est que ce processus est programmé par des gènes spécifiques. Ce mécanisme, appelé apoptose, est souvent décrit comme un « suicide cellulaire ». L'apoptose peut être déclenchée par le vieillissement cellulaire lui-même, mais aussi par d'autres facteurs, comme un excès de cellules ou des lésions cellulaires. La mort cellulaire programmée permet de faire de la place aux nouvelles cellules, et ainsi de maintenir l'équilibre dans les tissus.

- *Limitation de la division cellulaire: Les télomères et la sénescence*

Les cellules vieillissent aussi parce qu'elles ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois, cette limite étant inscrite dans leurs gènes. Ce phénomène est lié à la longueur des télomères, des structures situées à l'extrémité des chromosomes. Les télomères jouent un rôle crucial en protégeant l'intégrité du matériel génétique lors de la division cellulaire. À chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent. Lorsque les télomères deviennent trop courts, la cellule ne peut plus se diviser, et elle entre dans un état appelé sénescence, où elle cesse de se diviser mais reste encore présente un certain temps avant de mourir.

- ***Les lésions cellulaires et leur impact***

Les cellules peuvent aussi mourir en raison de lésions directes. Celles-ci peuvent résulter d'agents extérieurs, tels que: la pollution (tout type confondus), les radiations, la lumière solaire ou certains médicaments comme ceux utilisés en chimiothérapie. En outre, des lésions peuvent aussi être provoquées par des sous-produits générés par les activités métaboliques normales des cellules, notamment les radicaux libres. Ces molécules instables, produites lors de la production d'énergie cellulaire, peuvent endommager diverses structures cellulaires, contribuant ainsi au vieillissement et à la mort cellulaire prématurée [web21].

- **Le vieillissement et systèmes de maintenance**

Le déclin de l'activité du protéasome avec l'âge joue un rôle essentiel dans l'accumulation de protéines anormales oxydées, ce qui peut être nuisible pour la cellule. D'autres mécanismes de maintien des protéines peuvent aussi soit réparer, soit détruire les protéines affectées par l'oxydation. Un de ces mécanismes est le système de réduction de la méthionine sulfoxide, qui peut inverser l'oxydation de la méthionine dans les protéines. Il fait partie des deux mécanismes connus pour réparer les protéines oxydées. L'autre système, celui de la thiorédoxine et de la thiorédoxine réductase, est responsable de la réduction des ponts disulfure formés entre les cystéines au sein des chaînes polypeptidiques. Tout comme pour le protéasome, l'expression et l'activité du peptide méthionine réductase changent aussi avec le vieillissement. Comme mentionné précédemment, la mitochondrie joue un rôle clé dans la génération intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène via la chaîne respiratoire. L'augmentation de cette production liée à l'âge est souvent associée à une diminution de l'activité mitochondriale. Des recherches ont exploré les raisons de ce dysfonctionnement, et des modifications au niveau de l'ADN mitochondrial, notamment une grande délétion, plus fréquente en vieillissant, ont été identifiées. Toutefois, ce sont principalement les problèmes au niveau des protéines qui semblent être un facteur important affectant la fonction

mitochondriale. Peu d'études ont jusqu'à présent examiné la dégradation et la réparation des protéines au sein des mitochondries. On constate que la mitochondrie possède des systèmes de réparation semblables à ceux présents dans le cytoplasme, tel que le peptide méthionine sulfoxyde réductase, et qu'il existe plusieurs systèmes protéolytiques qui participent au renouvellement des protéines mitochondriales. La protéase L'on pourrait jouer un rôle unique, car elle est impliquée dans la dégradation des protéines oxydées, et des études récentes ont montré que son activité est réduite chez le rat âgé, tant dans le foie que dans le muscle squelettique. Ainsi, étant donné que l'élimination des protéines oxydées par le protéasome est considérée comme un processus crucial dans le vieillissement, l'exploration des autres systèmes de maintenance, comme ceux de dégradation et de réparation mitochondriales, mérite d'être poursuivie [32].

1.4. Le Vieillessement Cutané

Le vieillissement entraîne un affinage du derme et de l'épiderme, et la couche de graisse sous-jacente peut également s'amincir. Cette perte de volume, associée à une diminution de l'efficacité des trois couches cutanées, entraîne plusieurs changements notables. Ainsi, la peau voit son élasticité réduite et devient plus sèche, en raison de l'altération de sa fonction barrière et d'une baisse de la production de lipides essentiels, comme le sébum. De plus, le nombre de terminaisons nerveuses cutanées diminue, ce qui entraîne une baisse de la sensibilité. Une réduction des glandes sudoripares et des vaisseaux sanguins affecte aussi la capacité de la peau à se défendre contre la chaleur. Avec l'âge, le nombre de mélanocytes tend également à diminuer, ce qui rend la peau moins protégée contre les rayons ultraviolets. Tous ces changements contribuent à fragiliser la peau. Les lésions causées par le soleil sont à l'origine de nombreux changements cutanés souvent attribués au vieillissement. En effet, une exposition prolongée aux rayons ultraviolets est responsable de l'apparition de rides, qu'elles soient fines ou profondes, d'une pigmentation irrégulière, ainsi que de taches brunes et rouges. Elle donne aussi à la peau un aspect rugueux et augmente le risque de cancer cutané [web24].

Les rides et les cheveux blancs ont longtemps été perçus comme des signaux évidents du vieillissement. Cependant, il est désormais reconnu que les modifications du relief de la peau, ainsi que les variations de pigmentation, notamment la dépigmentation liée à l'âge chez les personnes asiatiques, ou l'apparition de taches sur les peaux claires dans des zones habituellement protégées des rayons UV ou exposées sont aussi des indicateurs significatifs

de ce processus. Ces transformations, bien visibles à la surface de l'épiderme, s'accompagnent de changements plus profonds, affectant notamment le réseau de collagène, ainsi que de l'atrophie musculaire et de la perte de tissu adipeux sous-cutané. Tous ces éléments contribuent à l'affaissement de la peau.

Dans les zones habituellement protégées du soleil, l'analyse des signes cliniques du vieillissement cutané révèle que le temps est le facteur prédominant. Néanmoins, il ne faut pas négliger l'impact des facteurs environnementaux, qui jouent un rôle déterminant dans l'apparition et l'apparence des rides, l'affaissement de la peau, ainsi que dans les troubles pigmentaires. Ces facteurs peuvent également favoriser le développement de kératoses actiniques et de carcinomes cutanés, qu'ils soient plus ou moins invasifs, ainsi que l'apparition de lentigines solaires. Les effets des facteurs intrinsèques et extrinsèques s'accumulent au fil du temps, chacun contribuant à augmenter le risque de développer des maladies cutanées. Certaines maladies, comme les carcinomes cutanés, sont principalement causées par des facteurs extrinsèques, en particulier lorsqu'ils s'accumulent, tandis que d'autres sont davantage liées aux facteurs intrinsèques et à l'immunosénescence de la peau.

Chez les hommes âgés, l'apparition de carcinomes épithéliaux peut être expliquée par l'alopécie androgénique, qui expose le cuir chevelu aux rayons ultraviolets. Cette dépigmentation accrue rend la peau plus sensible à ces radiations, augmentant ainsi le risque de cancers cutanés. De plus, la transformation des kératoses actiniques en carcinomes invasifs est également favorisée par le déclin du système immunitaire chez les personnes âgées.

La fréquence accrue des ulcères artériels et veineux chez les seniors est souvent associée à l'accumulation de facteurs de comorbidité, tels que des risques cardiovasculaires liés au tabagisme, à l'artériosclérose ou à l'hypercholestérolémie. Cette situation peut aussi résulter d'insuffisances artérielles ou veineuses, ainsi que d'une diminution de l'activité physique et d'une altération de la réponse immunitaire. Il ne faut pas négliger le vieillissement de la matrice extracellulaire (MEC) et le ralentissement des processus de cicatrisation.

Ces maladies se manifestent chez les personnes âgées, non seulement en raison de la perte d'élasticité de la peau dans les zones soumises à tension, mais aussi à cause du vieillissement du système immunitaire, dont l'efficacité décroît avec l'âge [33].

1.5. Vieillessement du système neuroendocrinien

Les tissus endocriniens contrôlent en grande partie les modifications spectaculaires qui surviennent durant les phases de développement et de maturation. Il semblerait donc logique que le déclin fonctionnel du système endocrinien soit associé au vieillissement. En effet, on observe généralement une baisse des fonctions neuroendocriniennes avec l'âge, et des réductions notables d'hormones ont été signalées au niveau de la thyroïde, du cortex surrénalien, des testicules et des ovaires. Alors que les théories biologiques du vieillissement mettent l'accent sur l'importance des facteurs génétiques ou environnementaux comme causes exclusives du vieillissement, les théories neuroendocriniennes insistent quant à elles sur l'impact organique de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes endocrines en tant que mécanisme régulateur du vieillissement. D'après ces hypothèses, cet axe serait géré par un ensemble d'« horloges du vieillissement » ; La détérioration progressive des tissus serait le résultat de la défaillance du contrôle exercé par des régulateurs, les hormones et les neurotransmetteurs ayant une influence directe sur le vieillissement via une boucle rétroactive négative. Pour quelques-uns, le centre de régulation serait situé dans l'hypothalamus ou dans un centre sous-hypothalamique tel que l'épiphyse ou le thymus, alors que d'autres soutiennent que la longévité est déterminée par une horloge biologique qui influencerait les glandes endocrines pour entraîner l'effondrement des systèmes immunitaires et circulatoires. La dérégulation hypothalamique peut résulter d'une réduction du nombre de neurones, d'une diminution de la réactivité de ses récepteurs aux rétroactions ou encore d'un déficit en neurotransmetteurs. Cette dérégulation pourrait par la suite provoquer une absence d'uniformité dans le vieillissement hypothalamique, induisant des transformations inégales dans les mécanismes de régulation qui définissent le processus de vieillissement et les maladies liées à ce dernier. On a aussi avancé l'idée que la diminution graduelle de la sensibilité de l'hypothalamus à la rétroaction négative des hormones, et l'augmentation subséquente de ses seuils de réactivité, pourraient entraîner une production supplémentaire d'hormones, précipitant ainsi son processus de vieillissement.

Toute anomalie dans le métabolisme neuroendocrinien, qu'il s'agisse de déficits dans les neurotransmetteurs, d'une carence en hormones hypophysaires ou thyroïdiennes, ou de la libération d'hormones ou de neurotransmetteurs non fonctionnels, pourrait entraîner des changements secondaires menant au processus de vieillissement. Les modifications majeures liées au vieillissement pourraient également résulter de variations dans le métabolisme des neurotransmetteurs dans certaines zones du cerveau, déclenchant par la suite une série de changements secondaires. Étant donné que la libération de substances régulatrices des

hormones hypophysaires est dépendue des neurotransmetteurs présents dans l'hypothalamus, tout changement lié à l'âge dans les niveaux de neurotransmetteurs pourrait rendre compte des modifications observées au niveau des fonctions hypophysaires et endocriniennes [34].

1.6. 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 CRTC2 adipeux, 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 [35].

1.7. Le vieillissement Normal des organes

Le vieillissement des organes est un processus étroitement lié à l'altération des cellules qui les composent. En vieillissant, les cellules perdent progressivement leur efficacité fonctionnelle. Dans certains cas, ces cellules meurent et ne sont pas remplacées, entraînant une réduction du nombre de cellules dans les organes concernés. Par exemple, les testicules, les ovaires, le foie et les reins subissent une diminution notable de leur nombre de cellules au fil du temps. Lorsque cette diminution devient trop importante, l'organe concerné ne parvient plus à remplir ses fonctions normales. Ainsi, bien que la plupart des organes subissent une perte de leur capacité fonctionnelle en vieillissant, cette altération varie selon les organes.

Il est important de noter que tous les organes ne subissent pas une perte significative de cellules. Le cerveau en est un exemple: chez les adultes âgés en bonne santé, la perte cellulaire est relativement faible. Les pertes importantes sont généralement observées chez les individus ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou chez ceux atteints de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, qui entraînent une dégradation progressive des cellules nerveuses. Les premiers signes du vieillissement se manifestent souvent au niveau du système musculosquelettique, suivis par les yeux et les

oreilles, qui commencent à se modifier dès la quarantaine. En outre, la majorité des fonctions corporelles commencent à décliner avec l'âge, atteignant généralement leur apogée autour de 30 ans avant de commencer un déclin progressif et continu. Cependant, bien que ce déclin soit inévitable, il est généralement modéré car de nombreux organes disposent d'une capacité fonctionnelle excédentaire (réserve fonctionnelle). Par exemple, même si une portion significative du foie est endommagée, les tissus restants peuvent suffire à maintenir un fonctionnement normal [web21].

Une étude menée en 2015 par le Salk Institute, sous la direction de Martin Hetzer et de son équipe, a mis en évidence que le vieillissement n'affecte pas les organes de manière homogène. Contrairement à la conception d'un déclin général, les résultats de cette recherche suggèrent que les mécanismes du vieillissement varient d'un organe à l'autre et dépendent de leurs caractéristiques cellulaires et fonctionnelles. En utilisant une approche multicouche incluant la génomique et la protéomique, les chercheurs ont examiné les modifications du protéome dans le cerveau et le foie de rats jeunes et âgés. Ils ont découvert 468 différences significatives dans l'abondance des protéines entre les deux groupes, principalement en rapport avec des changements dans la synthèse protéique. En outre, environ 130 autres protéines ont montré des altérations concernant leur localisation intracellulaire, leur phosphorylation ou leur forme d'épissage, ce qui a des répercussions sur leur fonction. L'étude démontre que la majorité de ces changements sont propres à chaque organe. Le foie, caractérisé par un renouvellement cellulaire constant, présente moins d'accumulation de protéines endommagées. En revanche, le cerveau, qui contient principalement des neurones non renouvelables, présente une détérioration plus marquée des protéines associées à la plasticité neuronale et à la mémoire. Ces résultats appuient l'idée que le vieillissement peut être défini comme une détérioration spécifique du protéome à l'échelle de chaque organe.

Les chercheurs soulignent la complexité du vieillissement biologique et envisagent d'élargir leurs travaux à d'autres organes, tels que le cœur. Ils examinent également la possibilité d'interactions entre les organes durant le processus de vieillissement ainsi que l'impact de la variabilité génétique individuelle [web25].

1.7.1. Le vieillissement cérébral

À partir d'un certain âge, qui varie d'un individu à l'autre, une diminution des fonctions cérébrales s'observe. Certaines régions du cerveau peuvent voir leur taille réduire jusqu'à 1 % par an chez certaines personnes, sans pour autant entraîner de perte fonctionnelle. Ainsi, les

changements liés à l'âge qui affectent la structure cérébrale ne conduisent pas systématiquement à une altération des capacités mentales.

Cela dit, la dégradation des fonctions cérébrales avec l'âge peut être causée par divers facteurs. Parmi ceux-ci, on retrouve des modifications des neurotransmetteurs, des altérations des cellules nerveuses, l'accumulation de substances toxiques au sein du cerveau, un changement dans l'irrigation sanguine et des facteurs héréditaires. Les différentes facettes des fonctions cérébrales peuvent être affectées à des moments distincts: par exemple, la mémoire à court terme et l'apprentissage de concepts nouveaux ont tendance à souffrir plus tôt. Toutefois, il peut être ardu de différencier les effets du vieillissement sur les fonctions cérébrales de ceux engendrés par certaines maladies qui touchent fréquemment les personnes âgées. Avec l'avancée en âge, il est vrai que le nombre de neurones dans le cerveau peut diminuer, bien que cette perte varie considérablement d'une personne à l'autre, selon son état de santé global. Cependant, le cerveau possède certaines caractéristiques qui lui permettent de compenser ces pertes. Par exemple, certaines zones du cerveau peuvent générer de nouvelles cellules nerveuses, surtout après un traumatisme ou un AVC. Ainsi, les personnes ayant subi de tels événements peuvent parfois développer de nouvelles compétences, comme c'est souvent le cas en ergothérapie.

Les individus peuvent également influencer la rapidité du déclin cognitif. Des études montrent que l'exercice physique pourrait ralentir la perte de neurones dans les régions cérébrales liées à la mémoire. Chez certaines personnes, l'irrigation sanguine du cerveau reste stable ou n'augmente que légèrement avec l'âge. En revanche, la réduction du débit sanguin est plus marquée chez ceux qui souffrent d'athérosclérose au niveau des artères cérébrales, une condition plus courante chez ceux qui ont fumé longtemps ou qui présentent une hypertension, un taux de cholestérol élevé ou un diabète mal contrôlé. Ces facteurs peuvent conduire à une perte prématurée de cellules cérébrales, affaiblissant ainsi leurs fonctions mentales. Dès lors, le risque de développer une démence vasculaire à un âge relativement jeune se voit accentué. Il est donc essentiel de souligner que l'activité physique peut jouer un rôle protecteur, en ralentissant le déclin des fonctions cérébrales lié au vieillissement. En raison de ce phénomène, les disques intervertébraux voient leur capacité d'amortissement diminuer, entraînant une pression accrue sur la moelle épinière ainsi que sur les racines nerveuses qui en émanent. En ce qui concerne le cerveau, avec l'âge, les nerfs périphériques transmettent les signaux nerveux de manière plus lente et la libération des neurotransmetteurs

devient moins efficace. Cela se traduit par une diminution de la sensibilité, un ralentissement des réflexes, et parfois une certaine maladresse. Les gaines de myéline, qui sont des couches de tissu isolantes entourant les nerfs, jouent un rôle clé en facilitant la conduction rapide des impulsions nerveuses. Les modifications fonctionnelles dues au vieillissement peuvent devenir encore plus apparentes en présence de lésions neurologiques causées par d'autres facteurs, tels que le diabète sucré. Chez les individus jeunes, lorsque l'axone d'un nerf périphérique subit une lésion, il peut en général se réparer de manière spontanée, à condition que le corps cellulaire, situé dans ou près de la zone lésée, soit intact [web26].

En 1997 Raz et al ont étudié l'atrophie cérébrale liée à l'âge en mesurant les volumes de 17 régions cérébrales chez 148 sujets âgés de 18 à 77 ans, à l'aide de l'IRM. Ils ont constaté que les cortex préfrontaux étaient les plus affectés, avec une diminution de 4,9 % par décennie. Les hippocampes ont montré une diminution plus modeste de 2 % par décennie. En 2004, une étude similaire a montré que le cortex préfrontal dorsolatéral souffrait d'une atrophie encore plus marquée, tandis que d'autres régions comme les lobules pariétaux et le cortex visuel étaient moins vulnérables. Les hippocampes ne commençaient à se réduire qu'après 50 ans, ce qui reste un point de débat parmi les chercheurs. Les résultats de ces études confirment que le vieillissement affecte principalement les régions frontales du cerveau, en particulier le cortex préfrontal, tandis que les hippocampes et d'autres régions peuvent se maintenir plus longtemps. D'autre part, les études montrent que l'impact du vieillissement cérébral n'est pas uniforme dans toutes les régions du cerveau. Par exemple, les modifications structurales et fonctionnelles sont plus marquées dans les régions préfrontales et cingulaires, mais d'autres zones, comme le cortex visuel ou les lobes temporaux médians, semblent mieux préserver leur volume et leur métabolisme au fil du temps. En ce qui concerne l'hippocampe, bien que certaines études suggèrent un déclin volumétrique et fonctionnel à partir de 60 ans, d'autres n'observent aucune altération significative.

L'utilisation combinée de la TEP et de l'IRM structurale permet de cartographier les régions cérébrales affectées par le vieillissement, montrant que certaines aires cérébrales subissent des altérations structurales et métaboliques (comme le cortex préfrontal), tandis que d'autres (comme les régions temporales) sont relativement préservées.

En conclusion, bien que les processus de vieillissement affectent certaines régions du cerveau, les changements observés sont moins graves et moins étendus que ceux associés à des maladies neurodégénératives, indiquant qu'il existe une grande variabilité dans la façon dont le cerveau vieillit [36].

1.7.2. Le vieillissement Cardiovasculaire

Le cœur évolue avec l'âge, et ces transformations résultent pour beaucoup du développement de maladies cardiaques, qui se multiplient avec le temps. D'autres modifications découlent simplement du processus de vieillissement.

Avec le temps, le cœur a tendance à augmenter légèrement en volume, avec des parois qui deviennent plus épaisses et des cavités légèrement plus larges. Cette augmentation de taille provient principalement de l'accroissement des cellules individuelles du muscle cardiaque. En parallèle, des parois plus épaisses deviennent plus rigides, ce qui limite la capacité des cavités à se remplir adéquatement de sang avant que chaque ventricule ne se contracte. Cette rigidité accrue des parois cardiaques, liée à l'âge, peut entraîner un remplissage insuffisant du ventricule gauche, augmentant le risque d'insuffisance cardiaque, souvent désignée comme insuffisance cardiaque diastolique, surtout chez les personnes âgées souffrant d'autres affections telles que l'hypertension, l'obésité ou le diabète. Au repos, un cœur âgé fonctionne presque de la même façon qu'un cœur jeune, mais on observe une légère diminution de la fréquence cardiaque (le nombre de battements par minute). Lors d'une activité physique, la fréquence cardiaque des personnes âgées n'augmente pas autant que chez les plus jeunes. Les parois des artères et des artérioles s'épaississent au fil du temps, et l'espace entre les artères augmente légèrement. Le tissu élastique dans les parois de ces vaisseaux se dégrade également. Ces changements rendent les vaisseaux sanguins moins élastiques et plus rigides (voir également la figure sur l'Athérosclérose). En raison de cette perte d'élasticité, la pression artérielle ne parvient pas à s'ajuster rapidement quand les personnes se lèvent, ce qui expose les personnes âgées à des vertiges, voire à des évanouissements, lorsqu'elles se mettent sur pied de manière brusque. La diminution de l'élasticité des artères et des artérioles, induite par le vieillissement, empêche leur relaxation rapide lors des contractions rythmiques du cœur. Par conséquent, la pression artérielle augmente davantage chez les personnes âgées lors de la contraction cardiaque (phase de systole), parfois au-delà des valeurs normales. On observe fréquemment une pression systolique anormalement élevée, alors que la pression diastolique reste normale, ce qui définit l'hypertension artérielle systolique isolée. (Pour plus de détails, voir la Biologie des vaisseaux sanguins). De nombreux effets du vieillissement sur le cœur et les vaisseaux sanguins peuvent être atténués grâce à une activité physique régulière. L'exercice aide à conserver une bonne santé cardiovasculaire et un bon tonus musculaire au fil des années. Ses bienfaits s'observent, quel que soit l'âge auquel on débute [web27].

1.7.3. Vieillessement de la mitochondrie

La mitochondrie est essentielle pour la survie des cellules. Cet organe semi-autonome se trouve uniquement dans les cellules eucaryotes qui utilisent l'oxygène (aérobies). La mitochondrie possède une portion de son ADN mitochondrial qui est unique et provient de la mère. Cet organe aux nombreuses fonctions est bien connu pour sa capacité à effectuer la respiration cellulaire, à générer de l'énergie et à décomposer les acides gras (AG) par oxydation, ainsi que l'acétyl-CoA90 grâce au cycle de Krebs. Ses tâches principales incluent le stockage, la création et la libération d'énergie sous forme d'ATP. Les mitochondries sont également impliquées dans le mécanisme de l'apoptose [37].

Les mitochondries changent de forme (elles deviennent plus rondes et les crêtes diminuent en taille) en vieillissant, et leur quantité diminue tant chez les rongeurs que chez les humains.

Chez les hommes, les mutations somatiques de l'ADN mitochondrial augmentent avec l'âge. Des pertes de segments de cet ADN mitochondrial ont été détectées dans les cellules du cerveau, des muscles squelettiques et du foie des personnes âgées. Ce phénomène est lié à une diminution des copies de l'ADN mitochondrial et des niveaux de protéines essentielles pour le bon fonctionnement des mitochondries. La capacité de la chaîne respiratoire baisse avec l'âge dans les mitochondries de plusieurs tissus, comme le foie, le cœur et le muscle, ces derniers étant les plus analysés chez l'homme. Certains chercheurs estiment que les mutations de l'ADN mitochondrial sont causées par des déficiences dans la réparation de l'ADN, en raison de dommages oxydatifs provoqués par un excès de radicaux libres. Les spécialistes continuent de débattre sur l'importance des dommages oxydatifs. On ne peut pas non plus écarter les erreurs de réplication lors de la fabrication de l'ADN. L'implication des mutations de l'ADN mitochondrial dans le vieillissement prématuré a été clairement démontrée chez les souris porteuses de mutations. L'accumulation de ces mutations peut mener à la mort cellulaire par apoptose et pourrait constituer un mécanisme clé du vieillissement chez les mammifères [38].

1.7.4. Vieillessement rénal

Le vieillissement des reins s'accompagne d'une réduction progressive de la taille des reins, surtout au niveau du cortex. Sur le plan histologique, il y a une diminution graduelle du nombre de néphrons fonctionnels. La perte de fonction des glomérules débute vers 40 ans et continue avec l'âge. Des variations importantes se manifestent entre les individus en raison de plusieurs facteurs, le nombre de néphrons présents à la naissance étant le plus déterminant. Les glomérules restants subissent une hypertrophie et des modifications, avec un

épaississement de la membrane basale et des signes de hyalinosclérose. On observe des lésions vasculaires constantes, tandis que les tubules connaissent une atrophie, parfois accompagnée de la formation de kystes. La fibrose envahit l'interstitium. D'un point de vue hémodynamique, la filtration glomérulaire, mesurée par la clairance de la créatinine ou calculée à partir du taux de créatininémie selon différentes méthodes, montre une baisse (environ 10 ml/min par décennie). La réserve fonctionnelle des reins, c'est-à-dire leur capacité à augmenter le débit de filtration glomérulaire en réponse à une stimulation, diminue également. Le flux sanguin vers les reins diminue plus que la filtration glomérulaire, ce qui entraîne une augmentation de la fraction de filtration. La résistance rénale, calculée en divisant la pression artérielle de perfusion moyenne par le flux sanguin rénal, montre une hausse. Les fonctions tubulaires connaissent des modifications modérées. On remarque une baisse des capacités de concentration et de dilution de l'urine, rendant l'individu plus exposé aux risques de déshydratation ou d'hyperhydratation. De plus, les reins s'adaptent moins facilement à des situations extrêmes, telles que l'excès de sodium ou l'acidose métabolique. Les médicaments éliminés par les reins peuvent s'accumuler, entraînant des risques de toxicité. Il en va de même pour les agents de contraste iodés, dont l'usage devra être pesé avec soin. La question centrale qui demeure est d'identifier les facteurs influençant le capital néphronique à la naissance ainsi que ceux qui aggravent ou atténuent la progression de la fibrose interstitielle [39].

1.7.5. Le vieillissement et les Glandes salivaires et muqueuse buccale

La xérostomie, qui se manifeste par une sensation de sécheresse dans la bouche, est un symptôme buccal important chez les personnes âgées. En effet, entre 25 % et 60 % des individus de plus de 65 ans en font état. Cependant, ce ressenti est subjectif et ne reflète pas nécessairement une diminution réelle de la production de salive, contrairement à l'hyposalie. Cette dernière, qui est diagnostiquée par des tests de salive, constitue un indicateur objectif d'une baisse de sécrétion. Une perte du tissu acineux est observée dans toutes les glandes salivaires, avec plus de 30 % de diminution pour les glandes parotides, 40 % pour les sous-maxillaires et 45 % pour les glandes labiales accessoires. La sécheresse buccale tend à augmenter avec l'âge et est plus marquée chez les femmes que chez les hommes. La salive devient alors plus épaisse, collante et visqueuse, et peut s'accumuler autour des collets des dents. Concernant l'hyposalie liée à l'âge, elle est relativement modeste. On note surtout une baisse du flux salivaire au repos, alors que le flux salivaire provoqué reste stable chez les individus en bonne santé. La réduction de la capacité sécrétoire des glandes salivaires,

conjuguee à d'autres facteurs de risque comme la prise de plusieurs médicaments (80 % des médicaments les plus couramment prescrits en gériatrie sont à l'origine d'hyposialie) ou la déshydratation, contribue fortement au développement d'un syndrome de bouche sèche chez les personnes âgées. De plus, certaines maladies coexistantes, qui sont courantes chez les personnes âgées, comme la maladie d'Alzheimer, le diabète et la maladie de Parkinson, pourraient également être causes d'hyposialie, qui serait par ailleurs exacerbée par les médicaments psychotropes prescrits. Enfin, la respiration par la bouche, qui est fréquente chez les personnes souffrant de problèmes respiratoires ou celles en fin de vie, constitue un facteur clé aggravant un syndrome de sécheresse buccale ainsi que les conditions qui en découlent[40].

1.7.6. Vieillesse Normal du système musculosquelettique

-Vieillesse Osseux

Dès l'âge de 30 ans, la densité osseuse commence à diminuer, un processus qui s'accélère chez les femmes après la ménopause. Cette perte de densité rend les os plus susceptibles aux fractures [web28]. Avec l'âge, la microarchitecture de l'os se dégrade, ce qui compromet sa solidité et sa résistance aux chocs [web29]. Au fil du temps, les os perdent de leur densité. Une diminution modérée de cette densité est désignée sous le terme d'ostéopénie, tandis qu'une perte plus sévère, susceptible d'entraîner des fractures, est qualifiée d'ostéoporose. Dans le cas de l'ostéoporose, les os deviennent plus fragiles, augmentant ainsi le risque de rupture. Chez les femmes, la perte de densité osseuse s'intensifie après la ménopause, en raison d'une diminution de la production d'œstrogènes. Ces hormones jouent un rôle crucial en empêchant la dégradation excessive des os durant les processus normaux de formation, de fracture et de régénération osseuse. Cette perte de densité osseuse s'explique en partie par une réduction du calcium, minéral essentiel à la solidité des os, dont l'absorption par l'organisme diminue avec le temps. De plus, les niveaux de vitamine D, qui facilite l'utilisation du calcium par le corps, ont tendance à décroître. Certains os sont plus vulnérables que d'autres, notamment l'extrémité du fémur au niveau de la hanche, les extrémités du radius et du cubitus au poignet, ainsi que les vertèbres de la colonne vertébrale.

Les modifications apportées aux vertèbres, notamment celles situées en haut de la colonne, provoquent une inclinaison de la tête vers l'avant et peuvent comprimer la gorge. Cela entraîne des difficultés à déglutir et augmente le risque d'étouffement. Les vertèbres perdent de leur densité, tandis que les disques intervertébraux, qui agissent comme des amortisseurs,

se déshydratent et s'affinent, contribuant ainsi à réduire la taille de la colonne vertébrale. Par conséquent, les adultes âgés peuvent se retrouver plus petits.

Le cartilage qui recouvre les articulations tend également à s'amincir, principalement en raison de l'usure liée aux mouvements répétés au fil des ans. Les surfaces articulaires ne glissent plus aussi harmonieusement qu'auparavant, ce qui peut rendre chaque articulation un peu plus susceptible aux blessures. L'usure permanente du cartilage, ainsi que les traumatismes répétés, est souvent à l'origine d'arthrose, l'un des problèmes de santé les plus fréquents à la fin de la vie.

Enfin, les ligaments reliant les articulations et les tendons reliant les muscles aux os perdent de leur élasticité, rendant les articulations plus tendues et rigides. Ces tissus peuvent aussi s'affaiblir avec le temps. En conséquence, beaucoup de personnes ressentent une diminution de leur souplesse. Les ligaments et les tendons deviennent plus fragiles, et leurs déchirures guérissent plus lentement. Ces transformations sont dues à une réduction de l'activité cellulaire au sein des ligaments et des tendons [web28].

Les répercussions d'une fracture chez une personne âgée peuvent être particulièrement sévères. En plus de la douleur et de l'incapacité temporaire, une fracture peut engendrer des complications postopératoires, telles que des infections ou des problèmes de cicatrisation. Par ailleurs, la convalescence après une fracture s'avère souvent plus longue et complexe pour les personnes âgées, en raison de leur capacité réduite à guérir et à régénérer les tissus. Il convient de rappeler que le vieillissement osseux est un phénomène naturel entraînant une diminution de la densité osseuse et une élévation du risque de fractures. Ainsi, la prévention et le traitement de l'ostéoporose revêtent une importance capitale pour préserver la santé osseuse et atténuer les conséquences graves liées aux fractures chez les personnes âgées [web30].

-Vieillissement musculaire

La masse musculaire et sa fonction connaissent une augmentation durant les premières étapes de la vie, une diminution progressive de la masse musculaire commence à se manifester autour de 40 ans. Ce déclin musculaire, qui est normal au fil du vieillissement, implique que les individus perdent entre 1 et 2 % de leur masse musculaire chaque année entre 50 et 60 ans, ce qui peut engendrer une réduction de 25 à 30 % de la masse musculaire lorsque l'on atteint 70 ans. De plus, la baisse de la force musculaire se produit à un rythme plus rapide que celle de la masse musculaire, atteignant 1,5 % par an de 50 à 60 ans, et

s'accroissant à 3 % par an dès 60 ans. La diminution graduelle du muscle squelettique, connue sous le nom de sarcopénie, se manifeste par une réduction de la taille musculaire et une performance métabolique diminuée. Ces symptômes de la sarcopénie conduisent à une qualité de vie affaiblie en raison d'une hausse des chutes, des fractures, de l'incapacité et d'une perte d'autonomie, ce qui augmente le risque de mortalité. Ce phénomène d'atrophie est lié à des changements dans les tissus musculaires, notamment une diminution tant du nombre que de la taille des fibres musculaires. Des analyses transversales des muscles ont révélé une diminution plus significative des fibres de type IIa (oxydatives et glycolytiques) et IIb (glycolytique) par rapport aux fibres de type I (oxydatives) au cours du vieillissement [41].

1.7.7. Le Vieillesse oculaire

Avec le temps, divers changements peuvent affecter nos yeux, un jaunissement ou un brunissement du cristallin, souvent causé par des années d'exposition à la lumière ultraviolette, au vent et à la poussière.

De plus, le nombre de cellules muqueuses de la conjonctive diminue avec l'âge, tout comme la production de larmes, ce qui réduit la capacité de l'œil à maintenir une bonne humidité. Néanmoins, malgré une tendance générale à la sécheresse, il n'est pas rare que les yeux se mettent à larmoyer de manière excessive lorsqu'ils sont irrités, comme lors de la découpe d'un oignon ou en cas de contact avec un objet. Ce phénomène est courant chez les personnes de plus de 60 ans, mais n'affecte pas la vue. Certaines maladies rétinienne deviennent également plus fréquentes avec l'âge, telles que la dégénérescence maculaire, la rétinopathie diabétique chez les diabétiques, et le décollement de rétine. D'autres affections, comme la cataracte, voient aussi leur fréquence augmenter. Les muscles responsables de la fermeture des paupières perdent de leur force avec le vieillissement. Cette diminution, conjuguée à l'effet de la gravité et au relâchement naturel des paupières, peut parfois provoquer un retournement de la paupière inférieure vers l'extérieur, un trouble connu sous le nom d'ectropion [web31].

Dans d'autres cas, le relâchement peut entraîner un retournement de la paupière vers l'intérieur, provoquant ainsi le frottement des cils contre le globe oculaire, que l'on appelle entropion. Ce phénomène est connu sous le nom d'énophtalmie. Avec le temps, les muscles responsables de l'ajustement de la taille des pupilles perdent de leur tonicité. Ainsi, les individus de plus de 60 ans peuvent observer une diminution de la luminosité des objets, être éblouis par la lumière lorsqu'ils sortent, ou encore éprouver des difficultés à s'adapter à des environnements moins éclairés. Au fil des années, d'autres altérations de la fonction oculaire

peuvent également se manifester. Par ailleurs, les personnes âgées peuvent être plus fréquemment sujettes à percevoir des corps flottants, sous forme de petites taches noires dans leur champ de vision. En règle générale, ces corps flottants n'affectent pas de manière significative leur vision [web32].

Autres pathologies peuvent aussi apparaître avec l'âge tel que:

- **La presbytie** qui est un trouble visuel qui se manifeste avec l'âge et affecte la capacité de l'œil à voir de près, rendant difficile la lecture ou l'observation de petits détails. Ce phénomène fait partie du processus naturel de vieillissement de l'œil et peut toucher chacun d'entre nous à partir d'un certain âge. Une grande portion de la population est touchée par cette condition à partir d'un certain âge [web33].

- La **DMLA**, ou dégénérescence maculaire liée à l'âge, désigne la détérioration de la macula, la zone centrale de la rétine. Elle se présente sous deux formes principales, dont la première, appelée forme atrophique ou « sèche », représente environ la moitié des cas.

Cette forme se manifeste par une dégradation progressive de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs, entraînant ainsi une diminution inexorable de l'acuité visuelle. Sur le plan fonctionnel, les personnes atteintes de DMLA rapportent une baisse de leur vision, ainsi que des distorsions des lignes droites, connues sous le nom de métamorphopsies, ou encore l'apparition d'une tache noire, appelée scotome. Lorsque la macula est affectée, la perte de vision qui s'ensuit entraîne souvent une diminution de l'autonomie et une dépendance accrue pour réaliser les actes quotidiens tels que lire, préparer les repas ou s'habiller. Les formes avancées de DMLA sont généralement précédées par des stades précoces, caractérisés par la présence de débris cellulaires et lipidiques dans la rétine, appelés drusen. Il est fréquent que ces formes initiales passent inaperçues, étant souvent asymptomatiques [42].

1.7.8. Le vieillissement du Système immunitaire

En vieillissant, les barrières épithéliales présentes dans la peau, les poumons, le système digestif et le système urinaire deviennent plus délicates, ce qui permet aux agents pathogènes de pénétrer plus facilement. Le total des lymphocytes T, qui sont des cellules du système immunitaire, reste constant, mais leur fonction devient moins performante. En effet, les anticorps vont perdre leur capacité à se lier aux antigènes, qui sont les agents pathogènes. Cela peut expliquer pourquoi les vaccins sont moins efficaces chez les personnes âgées, ce qui souligne l'importance des doses de rappel. Avec l'âge, les cellules immunitaires réagissent

plus lentement aux nouvelles menaces, ce qui peut expliquer l'augmentation et la gravité des maladies. Le système immunitaire perd en partie sa capacité à faire la distinction entre les substances étrangères et hôtes dans l'organisme. Les maladies auto-immunes deviennent donc plus fréquentes. Finalement, d'autres éléments comme la malnutrition, le stress, certaines pathologies chroniques et le mode de vie sédentaire contribuent à altérer la santé générale du corps [web34].

- **Inflammaging :**

L'inflammation, définie comme une augmentation liée à l'âge des niveaux de marqueurs pro-inflammatoires dans le sang et les tissus, est un facteur de risque important pour de multiples maladies qui sont très répandues et des causes fréquentes d'invalidité chez les personnes âgées, mais qui ne sont pas physiopathologiquement corrélées. L'origine de cet état pro-inflammatoire n'est pas complètement comprise à l'heure actuelle. Cette complexité tient au fait que de multiples tissus et organes contribuent à la génération de stimuli inflammatoires. Cela englobe non seulement le système immunitaire, mais également le tissu adipeux, le muscle squelettique, le foie et l'intestin. L'intestin pourrait jouer un rôle majeur, étant l'organe immunitaire le plus vaste du corps et hébergeant des milliards de bactéries capables de libérer des déclencheurs inflammatoires dans le système circulatoire. Malgré son importance, les processus détaillés (cellulaires et moléculaires) qui mènent à ces sécrétions chroniques de faible bruit ne sont pas encore déchiffrés. Cependant, plusieurs théories ont été émises incluant le stress, le stress oxydatif, les lésions persistantes de l'ADN, le vieillissement des cellules souches et l'inhibition de l'autophagie par l'activation de l'inflammasome.

2. LE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE

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

45 ans quand d'autres sont très motivés et ont encore des projets plein la tête à 80 ans [web35].

Le vieillissement précoce c'est le décalage entre l'âge où apparaîtraient des manifestations de vieillissement et l'âge attendu normalement pour ces manifestations. Les dérèglements et les désordres hormonaux entraînent des difficultés futures pour la maternité ou les vieillissements précoces [web35]. Le vieillissement est considéré comme prématuré s'il commence anormalement tôt dans la vie. C'est le cas du syndrome de Hutchinson-Guilford, également connu sous le nom de progeria. Il s'agit d'une maladie génétique très rare qui provoque un vieillissement prématuré dès la naissance. Donc il est à noter que le vieillissement précoce (Vieillessement pathologique) est un phénomène complexe qui peut être causé par des facteurs génétiques, des altérations du fonctionnement cellulaire, des systèmes de protection contre l'oxydation, ou encore des modifications du génome [web22].

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 [web36].

Tableau 01 : Comparaison entre le vieillissement normal et pathologique

Signes comparatifs (tableau non exhaustif) [web22].

Le vieillissement normal	Le vieillissement pathologique
Vous avez perdu 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.
Vous avez perdu le nom d'une personne que vous connaissez.	Les membres de votre famille ne sont plus visibles, ou vous ne vous souvenez plus de leur nom.
Il arrive parfois que vous oubliez des choses ou des événements.	Vous avez souvent tendance à oublier les choses ou les événements.
Parfois, vous rencontrez des problèmes pour trouver vos mots.	Vous faites souvent une pause afin de trouver vos mots, et vous préférez utiliser un mot plutôt qu'un autre.

3. FACTEURS DE RISQUE IMPLIQUÉS DANS L'APPARITION DU VIEILLESSEMENT PRÉCOCE

3.1. Facteurs Génétiques

- ✓ **Lésions de l'ADN :** L'accumulation de lésions au niveau de l'ADN peut entraîner un dysfonctionnement de la cellule, pouvant poser un problème au niveau de l'organe concerné. Avec le vieillissement, les systèmes de réparation deviennent plus faibles, ce qui peut entraîner une accumulation de mutations et une augmentation des risques de cancer [web22].
- ✓ **Rétrécissement des télomères :** Les télomères sont les extrémités des chromosomes qui protègent l'ADN. À chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent. Lorsqu'ils deviennent trop courts, la cellule ne peut plus se diviser et meurt. Le raccourcissement des télomères est donc considéré comme un marqueur du vieillissement cellulaire [web22].
- ✓ **Mauvais repliement des protéines :** Les protéines sont des molécules essentielles à la vie cellulaire. Leur fonctionnement dépend de leur forme tridimensionnelle. Si les protéines ne se replient pas correctement, elles peuvent former des agrégats qui endommagent les cellules et entraînent des maladies neurodégénératives comme Alzheimer [web22].
- ✓ **Syndromes de vieillissement précoce liés aux hélicases :** Les hélicases sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la réplication de l'ADN. Des mutations dans les gènes codant pour les hélicases peuvent entraîner des syndromes de vieillissement précoce [43]. Certains travaux ont permis de décrire un des mécanismes responsables du vieillissement précoce jusque-là inconnu et qui pourra éclairer le mécanisme du vieillissement en général[web35].

3.2. Les Syndromes du vieillissement précoce

Les syndromes du vieillissement précoce sont des maladies génétiques rares qui provoquent un vieillissement prématuré et accéléré [web35]. Ces maladies ont les mêmes effets que le vieillissement normal, mais de manière beaucoup plus rapide [web21].

Les enfants atteints de ces syndromes développent toutes les manifestations extérieures du grand âge, y compris la calvitie, la posture voûtée et la peau sèche, inélastique et ridée [web21]. Les syndromes progéroïdes sont des troubles rares qui provoquent un vieillissement prématuré et raccourcissent l'espérance de vie [web21]. Parmi ces syndromes progéroïdes:

1. *Syndrome de cockayne (SC)*

Le syndrome de Cockayne est une maladie génétique rare qui affecte le développement et le vieillissement chez les enfants [web37], il s'agit d'un syndrome héréditaire à transmission autosomique récessive, touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique. Il est caractérisé phénotypiquement par un faciès typique (grandes oreilles et yeux creux) , un déficit de croissance , une détérioration intellectuelle , une perte du pannicule sous - cutané , une dégénérescence pigmentaire de la rétine , une surdité de perception , un nanisme , une photosensibilité , une atrophie optique , une neuropathie périphérique et une cataracte [web37]. D'autres organes peuvent être touchés, comme le foie ou les reins. Les enfants ont un visage qui apparaît prématurément vieilli et sont d'une très grande maigreur (cachexie)[web37]. Dans environ deux tiers des cas, il est dû à la mutation du gène ERCC6, qui est situé sur le chromosome 10 et conditionne la production d'une protéine appelée CSB (pour Cockayne Syndrome B). Une fois sur trois c'est le gène ERCC8, situé sur le chromosome 5 et responsable de la production de la protéine CSA (pour Cockayne Syndrome A), qui est en cause. ces proteines sont mal connu, mais elles joueraient un rôle essentiel dans la réparation et la transcription de l'ADN, qui sont des processus normaux et nécessaires au bon fonctionnement des cellules [web37].

anatomopathologique révèle une perte parcellaire de la myéline centrale et une atrophie de la substance blanche. La transmission de cette maladie est autosomique récessive, ce qui signifie que les deux parents les deux parents sont des porteurs sains (d'un gène muté) et il y a 25 % de chances d'avoir un enfant atteint (qui a hérité des deux gènes) à chaque grossesse [web37].

Le SC est associé à une anomalie de réparation de l'ADN, ce qui entraîne une hétérogénéité clinique et génétique [44]. Il existe différents types du syndrome. Ils dépendent de l'âge auquel la maladie se manifeste et de la sévérité des manifestations, la forme du SC la plus fréquente (type I) se manifeste durant la première année de vie. Des cas de début plus précoce avec des symptômes plus sévères (type II) et des cas de début plus tardif avec des symptômes plus modérés (type III) ont également été décrits [web38].

-**SC type 1** est aussi appelé « forme classique », la première année de vie est pratiquement normale avec un poids de naissance normal et les symptômes apparaissent au cours de la deuxième année [web38] comprenant : par un retard de croissance et des troubles neurologiques, puis par une baisse de la vue et de l'audition [web37] Le décès survient entre 10 ans et 20 ans [web38].

-SC type 2 : aussi appelé « forme sévère » [web38] est une forme sévère du syndrome. Les troubles neurologiques et certaines anomalies oculaires sont présents d'emblée à la naissance. Les troubles neurologiques et certaines anomalies oculaires sont présents d'emblée à la naissance [web37]. Des contractures articulaires et de la colonne vertébrale entraînent une scoliose. L'âge du décès est avant 10 ans [web38].

-SC type 3 : correspond à une forme modérée (tardive) [web37] est plus rare avec poids de naissance normal et survenu tardif de troubles du développement [web38].

Il existe deux autres formes du syndrome de Cockayne :

- **Une forme très sévère**, le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS), qui entraîne de très graves malformations du cerveau (microcéphalie), des yeux (microphthalmie et cataracte) et des articulations (arthrogrypose) qui sont déjà présentes chez le fœtus. Elle est en général détectée avant la naissance et conduit souvent à une interruption de grossesse [web37]. **Une double atteinte** appelée syndrome de Cockayne – xeroderma pigmentosum, qui associe toutes les manifestations du syndrome de Cockayne et une sensibilité extrême de la peau et des yeux aux rayons ultraviolets (UV), entraînant des lésions importantes de la peau et un risque accru de cancer de la peau [web38].

➤ Les symptômes varient en fonction du type de SC, mais ils incluent généralement un retard de croissance, une microcéphalie, un retard psychomoteur, une perte sensorielle (cataractes, rétinopathie pigmentaire, surdité) et un vieillissement prématuré [45]. Le diagnostic du SC peut être difficile en raison de sa rareté et de la similitude de ses symptômes avec d'autres maladies [web39]. Cependant, des tests génétiques et des biopsies cutanées peuvent aider à confirmer le diagnostic. Beaucoup de patients atteints du syndrome de Cockayne ne sont pas diagnostiqués car la maladie est si rare qu'elle reste mal connue de beaucoup de médecins. Une fois le diagnostic posé, il est possible de demander un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes [web39]. Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour le SC, et la prise en charge est principalement symptomatique, incluant la kinésithérapie, la protection solaire, l'appareillage auditif et, souvent, une alimentation entérale ou une gastrostomie [web37].

Les personnes atteintes de ce syndrome ont une taille de tête plus petite que la normale (microcéphalie), sont de petite taille (nanisme), leurs yeux semblent enfoncés et elles ont un aspect « âgé ». Ils ont souvent des membres longs avec des contractures articulaires (incapacité à détendre le muscle au niveau d'une articulation), un dos voûté (cyphose), et ils peuvent être très minces (cachétiques), en raison d'une perte de graisse sous-cutanée. Leur petit menton, leurs grandes oreilles et leur nez pointu et fin donnent souvent une apparence vieillie [46]. La peau des personnes atteintes du syndrome de Cockayne est également fréquemment affectée: une hyperpigmentation, des varices ou des varicosités (télangiectasie) [46], et une sensibilité grave au soleil sont courantes, même chez les personnes sans XP-CS. Souvent, les patients atteints du syndrome de Cockayne ont de graves brûlures ou des cloques avec très peu d'exposition à la chaleur. Les yeux des patients peuvent être affectés de diverses manières et les anomalies oculaires sont courantes dans le CS. Les cataractes et la nébulosité de la cornée (opacité cornéenne) sont courantes. La perte et l'endommagement des nerfs du nerf optique, provoquant une atrophie optique, peuvent survenir [47]. Le nystagmus, ou mouvement oculaire involontaire, et les pupilles qui ne se dilatent pas démontrent une perte de contrôle des mouvements musculaires volontaires et involontaires [46]. Une pigmentation rétinienne poivre et sel est également un signe typique.

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

2. Syndrome de Werner (SW)

Le syndrome de Werner, également connu sous le nom de progéria de l'adulte, une maladie génétique rare, autosomique récessive, ce qui signifie qu'il faut hériter de deux copies défectueuses du gène pour développer la maladie [48]. Il se caractérise par un vieillissement prématuré, affectant plusieurs systèmes du corps. Les symptômes typiques incluent une diminution de la taille, une perte de poids, une peau atrophique, des rides précoces, une calvitie, une cataracte, une ostéoporose, une athérosclérose et une augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires et des cancers [49]. Le décès survient vers 40-50 ans suite à un accident cardiovasculaire ou au développement d'une tumeur maligne. La survenue précoce de signe de sénescence doit faire évoquer ce diagnostic de principe et impose un suivi adapté avec le dépistage et le traitement des complications systémiques [50]. Progeria de l'adulte présente de multiples caractéristiques progéroïdes, mais il s'agit d'une imitation du vieillissement plutôt que d'une sénescence accélérée ou prématurée. Des

aberrations chromosomiques somatiques se produisent dans de nombreux tissus *in vivo* et *in vitro*, et il y a une incidence accrue de néoplasie. Le syndrome de Werner peut donc être classé dans le groupe des syndromes d'instabilité chromosomique. Des découvertes récentes viennent étayer l'idée d'une aberration du métabolisme du tissu conjonctif dans le syndrome de Werner, mais on ne sait pas s'il s'agit d'une manifestation primaire ou secondaire de l'anomalie génétique sous-jacente. Des caractéristiques de croissance anormales sont observées dans les cellules de type fibroblaste de la peau en culture, ce qui constitue une autre piste de recherche actuelle. L'identification de l'anomalie génétique de base dans le syndrome de Werner pourrait clarifier notre compréhension du processus de vieillissement normal en général, ou élucider des aspects spécifiques tels que le développement de néoplasies, d'athérosclérose, de diabète ou d'ostéoporose [51].

- **Critères diagnostiques**

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

- L'élévation de l'acide hyaluronique urinaire est un bon marqueur diagnostique biologique du SW. Des critères du diagnostic clinique de SW ont été établis. Une analyse génétique moléculaire peut actuellement être réalisée à la recherche d'une mutation homozygote du gène *WRN*. Dans la plupart des cas, il s'agit de mutations bialléliques entraînant un décalage du cadre de lecture ou l'apparition d'un codon stop [50].

- **Génétique du SW**

La Transmission est autosomique récessive associée à une mutation du gène *WRN* situé sur le bras court du chromosome 8, qui code pour une protéine *WRN* de la famille des hélicases

RecQ (RecQ3). Cette protéine a une activité hélicase et exonucléase et serait impliqué dans la réparation des dommages structurels à l'ADN associés au stress oxydatif (système de réparation des coupures) et métabolisme télomères. L'échec ou la perte de RecQ entraînerait responsable de l'instabilité génétique qui cause le vieillissement précoce et accru de tomber malade tumeurs bénignes et malignes. Dans la 20e année Cependant, dans 35 cas sur 100, il n'y a pas de mutation du gène WRN n'est pas détecté, signe de l'hétérogénéité génétique de la maladie. Récemment, des mutations du gène LMNA, qui code pour les têtes A et C sont indiqués dans un chez une minorité de patients avec un gène WRN intact. Ces malades étaient une forme plus grave de la maladie et de l'éclosion plus tôt [50].

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

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS) est une génodermatose caractérisée par une poikilodermie associée à une petite taille due à un retard de croissance pré et postnatal, des cheveux épars, des cils et sourcils épars ou absents, une cataracte précoce, des anomalies squelettiques, des anomalies de l'axe radial, un vieillissement précoce et une prédisposition à certains cancers. Le syndrome est transmis selon un mode autosomique récessif [web40].

Le RTS2 est dû à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène RECQL4 de la famille des RecQ-hélicases (8q24.3; détectées dans 60-65% des patients) alors que l'étiologie reste inconnue dans le cas du RTS1 [web40].

• **Diagnostic**

Le diagnostic est basé sur le tableau clinique (principalement sur l'âge du début de la maladie, l'étendue et l'aspect de la poikilodermie) et sur la recherche de mutations RECQL4. Le diagnostic de RTS doit être considéré chez tous les patients ayant un ostéosarcome, surtout s'il est associé à des anomalies cutanées [web40].

4. *Syndrome de Hutchinson-Gilford /progeria*

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

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

4.1. Symptômes de la progéria :

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

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



Figure 02: symptômes de progéria [51].

4.2. L'origine de la progéria :

L'origine de la progeria a longtemps été un mystère. L'hormone de croissance, la première à être étudiée, a montré des niveaux normaux chez les patients.

Récemment, différentes études concordent sur le fait que la cause de la progeria est une mutation hétérozygote de novo dans le gène de la lamine A. Cette mutation est localisée dans l'exon 11, codon 608, où une seule base mute de GGC en GGT. La mutation conduit à un site d'épissage activé et, par conséquent, à la suppression de 150 nucléotides au niveau de l'ARNm. Par la suite, 50 acides aminés sont supprimés à l'extrémité C terminale fin de la lamine A, résultant en une version tronquée de la lamine A (progérine). La région délétée contient un site de clivage à l'extrémité C-terminale de la prélamine A, et on sait que la protéine de la lamine A est l'un des composants de l'enveloppe nucléaire. Par conséquent, la progérine carboxylée farnésylée s'accumule dans la lamina nucléaire au lieu de la lamine A, ce qui entraîne des lobulations dans l'enveloppe nucléaire des cellules progéroïdes. Cette structure de noyau lobulée empêche stériquement la copie d'ADN pendant la mitose,

augmente les dommages à l'ADN et conduit à une apoptose rapide des cellules. Par conséquent, une plus grande production de progérine déformerait la membrane nucléaire. [53]. Un changement génétique extrêmement rare provoque la progeria et il ne se produit généralement pas dans les familles. Les risques globaux d'avoir un enfant atteint de progeria sont d'environ 1 sur 4 millions. Cependant, une fois que la famille a eu un enfant atteint de progeria, il y a 2 à 3 % de risques en plus d'avoir un autre enfant avec. C'est à cause d'une condition appelée mosaïsme. Avec le mosaïsme, une petite proportion des cellules d'un parent porte la mutation génétique de la progeria, mais le parent n'a pas la maladie [web41].

En 2003, une équipe française dirigée par Nicole Levy (Inserm UMR S 910 Unité Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle, Faculté de Médecine Timone, Université de la Méditerranée) à découvert une version mutée du gène présent dans plus de 90% des cas associés connus. Le gène de la progéria appelé LMNA, ce gène, situé sur le chromosome 1, code normalement pour les protéines lamine A et C. Lorsqu'il est muté, le gène produit une protéine tronquée appelée progérine, qui s'accumule lorsqu'elle est ancrée dans la membrane du noyau cellulaire, entraînant éventuellement une déformation, une défaillance [54].

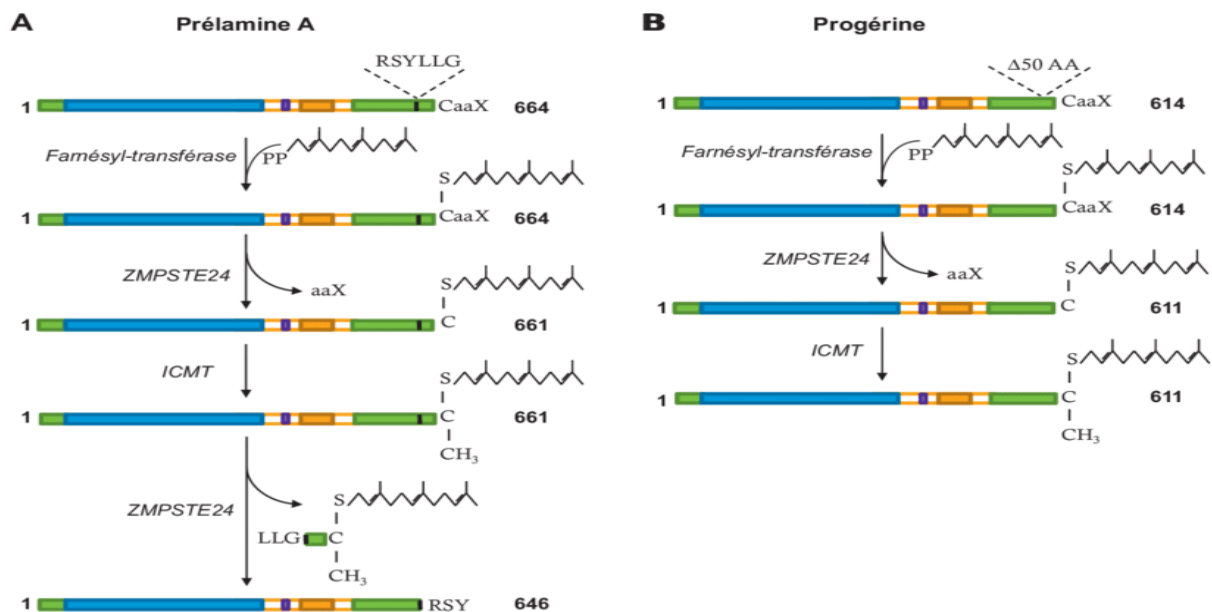


Figure 03: Maturation de la prélamine A sauvage et mutée (ou progérine) [55].

4.3. Diagnostic et détection de la progéria :

Le syndrome de Hutchinson-Gilford, plus communément appelé progéria, se retrouve chez des enfants, des adolescents ou des adultes qui présentent une morphologie du visage caractéristique (anomalies craniofaciales, comme un front proéminent, un petit visage, des

petites mâchoires et un nez crochu), une croissance retardée, ainsi que des symptômes spécifiques au vieillissement accéléré. Néanmoins, le diagnostic de progéria néonatale n'est pas posé dès les premières heures de vie du nouveau-né, mais quelques semaines plus tard, à l'arrivée des symptômes, car ces derniers apparaissent généralement entre 6 mois et un an. Le diagnostic est préétabli à partir des symptômes de la maladie et notamment de l'apparence de l'enfant, lorsque ce dernier présente les signes d'un vieillissement prématuré. Un test génétique peut ensuite venir confirmer le diagnostic.

4.4. Traitement de la progéria

À ce jour, la maladie est systématiquement mortelle avant l'âge adulte normal, sans traitement ni prévention spécifique connu. La progérine reste liée à la membrane nucléaire par fixation du groupe farnésyle. L'inhibition de cette farnésylation soit en réduisant la synthèse de ce composant, soit en réduisant la liaison de ce groupe, semble avoir un certain effet sur la déformation du noyau. Ce traitement devrait prolonger la durée de vie du patient d'environ un an et demi. Le lonafarnib agit par ce mécanisme et a des effets puissants sur les complications osseuses, l'audition, l'artériosclérose, les atteintes neurologiques et la mortalité [56].

En novembre 2020, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) l'a approuvé pour une utilisation contre la progeria aux États Unis. Une étude clinique datant de 2018 [57]. a montré que le médicament réduisait significativement la mortalité pendant le traitement et avec un suivi médian de 2,2 ans (33,3 % contre 3,3 % sans traitement). Depuis février 2021, trois nouveaux essais cliniques sont en cours évaluant les bénéfices du lonafarnib pour la progeria. La suppression de la production de lamine pourrait être un autre moyen. Les chercheurs ont récemment utilisé avec succès l'édition de gènes chez des souris atteintes de progéria [58].

5. Syndrome de down

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

-Trisomie 21

-Syndrome de translocation Down

-Syndrome de Down en mosaïque [59].

Le vieillissement des personnes porteuses de trisomie 21 présentent un vieillissement accéléré, avec des signes physiques et des pathologies généralement observées chez la personne âgée surviennent à un âge plus précoce par rapport à la population générale. Ce phénomène est largement associé à certains gènes situés sur le chromosome 21, les personnes porteuses de trisomie 21 observent un ralentissement lorsque ces personnes approchent 40 ou 50 ans. Il est plus difficile de prévoir le processus du vieillissement et de s'y préparer. [web42].

6. Acrogérie

Syndrome rare de vieillissement prématuré caractérisé par une atrophie de la peau et des tissus sous-cutanés affectant principalement les parties distales des extrémités, conférant aux mains et aux pieds un aspect prématurément vieilli. [web43]

1. Signes cliniques et Symptômes d'acrogéria

Parmi les autres traits caractéristiques figurent un faciès typique marqué par des joues creuses, un nez en bec d'oiseau et des yeux dont la forme rappelle ceux d'un hibou. D'autres manifestations non dermatologiques, telles que des anomalies osseuses, ont été décrites chez certains patients. La description phénotypique de cette maladie est basée sur l'analyse de la littérature biomédicale et utilise les termes de la Human Phenotype Ontology (HPO) [web43].



Figure 04: symptômes d'acrogéria [web43].

2. Causes d'acrogéria

L'acrogéria est une maladie génétique très rare, de transmission autosomique dominante par atteinte du gène LMNA codant pour les Lames A/C. La présentation clinique emprunte certains aspects aux grands phénotypes des laminopathies, dont elle se distingue par une atteinte essentiellement distale (acro-ostéolyse, acrosclérose, lipodystrophie) contrastant avec une dysmorphie faciale modérée ou absente [web7].

Le diagnostic d'acrogéria est basé essentiellement sur les techniques de génétique moléculaire telle que le Séquençage [web7].

4. LES PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES ACCOMPAGNANT LE VIEILLESSEMENT BIOLOGIQUE PRECOCE

Le vieillissement précoce a un impact significatif sur l'immunité, entraînant des altérations dans le fonctionnement du système immunitaire. Ces altérations peuvent rendre les individus plus vulnérables aux infections et aux maladies [60]. 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 [61]. 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 [62].

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 [63]. 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 [64].

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

*** les lymphocytes T :** sont des cellules clés du système immunitaire adaptatif qui jouent un rôle crucial dans la reconnaissance et la destruction des agents pathogènes. Cependant, avec l'avancée en âge, plusieurs altérations peuvent se produire au niveau des lymphocytes T, ce qui peut avoir un impact sur leur fonctionnement et compromettre la réponse immunitaire [65]. 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 [66].

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 [67]. 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 [68]. 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 [69]. 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 [69]. 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 [70]. 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 [69]. 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 [71]. 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 [64]. 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 [64].

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 [72]. 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 [73].

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 [74].

***Altérations de la réponse des anticorps:** les altérations de la réponse des anticorps sont des phénomènes courant qui se produisent avec l'âge. Les anticorps sont des protéines produites par les lymphocytes B, une catégorie de globules blancs, qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections. Leur fonction principale est de se lier à des antigènes spécifiques présents sur les pathogènes tels que les bactéries, les virus ou les parasites, afin de les neutraliser ou de les marquer pour une élimination ultérieure par d'autres cellules du système immunitaire [75]. 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 [76].

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 [77]. 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 [78]. 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 [78]. 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 [79]. 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 [80].

CHAPITRE 03 : Vieillessement Et Immunité

1. IMMUNOSENESCENCE

Le terme d'immunosénescence évoque le processus de remodelage complexe et progressif du système immunitaire et de diminution du volume des organes lymphoïdes qui accompagne le vieillissement, entraînant la baisse de certaines fonctions immunitaires et le maintien ou l'augmentation d'autres. Ce processus repose sur une désynchronisation de la réponse immunitaire, à plusieurs niveaux, souvent liée à une inflammation chronique d'intensité faible désignée sous le terme d'« inflammaging » [81]. L'âge provoque des modifications fonctionnelles du système immunitaire et une atrophie des organes lymphoïdes qui le caractérisent ; ce phénomène est appelé immunosénescence et en constitue un dysfonctionnement à plusieurs niveaux de la réponse immunitaire. Il accroît la vulnérabilité des personnes âgées aux infections, maladies auto-immunes, cancers et diminue l'efficacité des réponses vaccinales.

L'immunosénescence est toutefois plus qu'une dégradation progressive ; il s'agit plus d'un remodelage dont bénéficient certaines fonctions tandis que d'autres déclinent. C'est le déclin des compétences des immunités innée et adaptative qui rend difficile la lutte des sujets âgés contre les nouveaux agents infectieux et explique l'augmentation des infections virales (par exemple grippe) et bactériennes (par exemple pneumocoque). Le vieillissement s'accompagne d'une exagération de la réponse inflammatoire qui suit certaines infections, elle-même susceptible d'être un facteur de la genèse des maladies dégénératives cérébrales. Encore considérée autrefois comme neutre en raison d'une espérance de vie limitée, l'immunosénescence devrait aujourd'hui, à une époque où l'espérance de vie se prolonge de plusieurs décennies, permettre de continuer à bénéficier d'un système immunitaire fonctionnel [82].

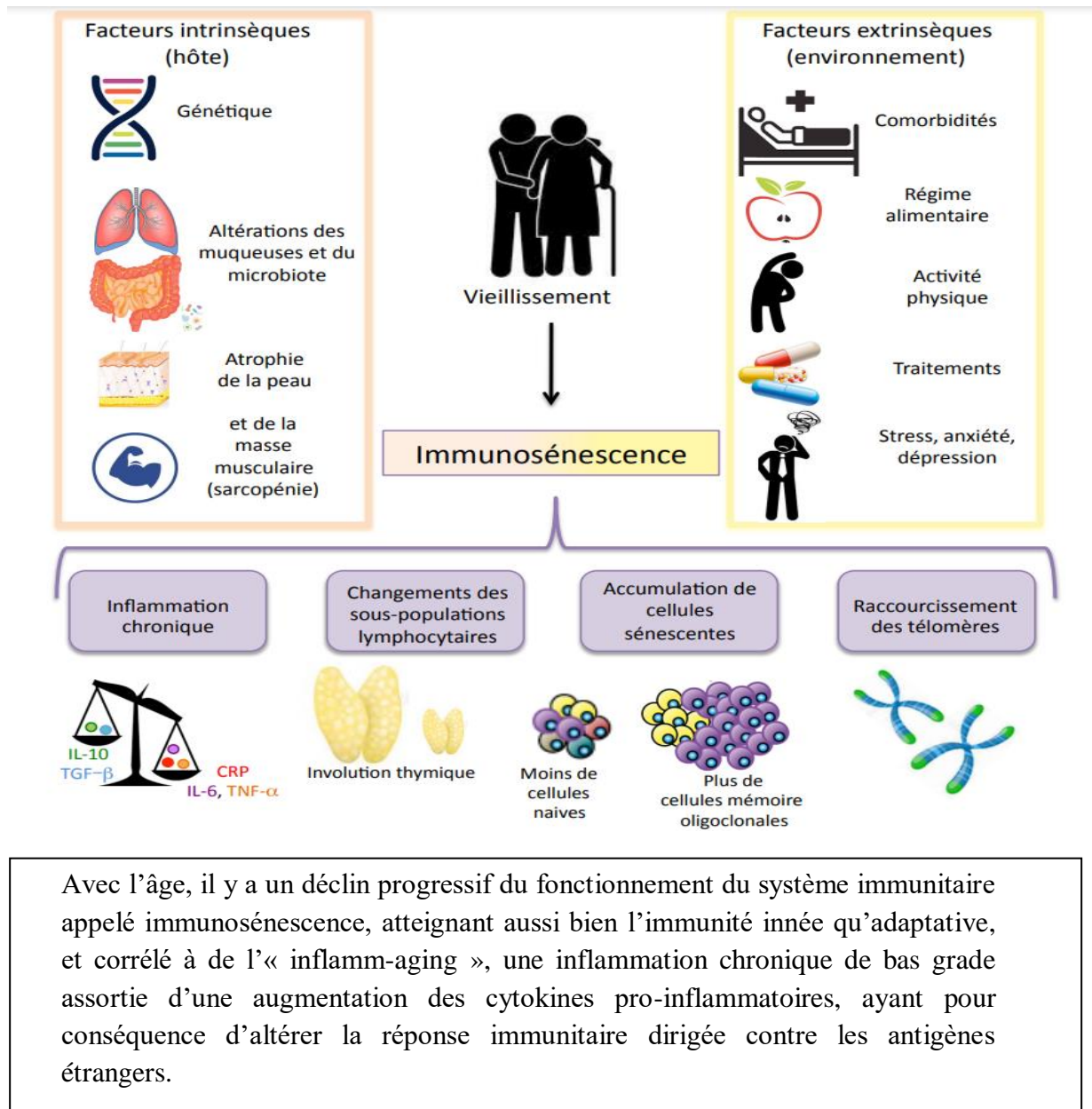


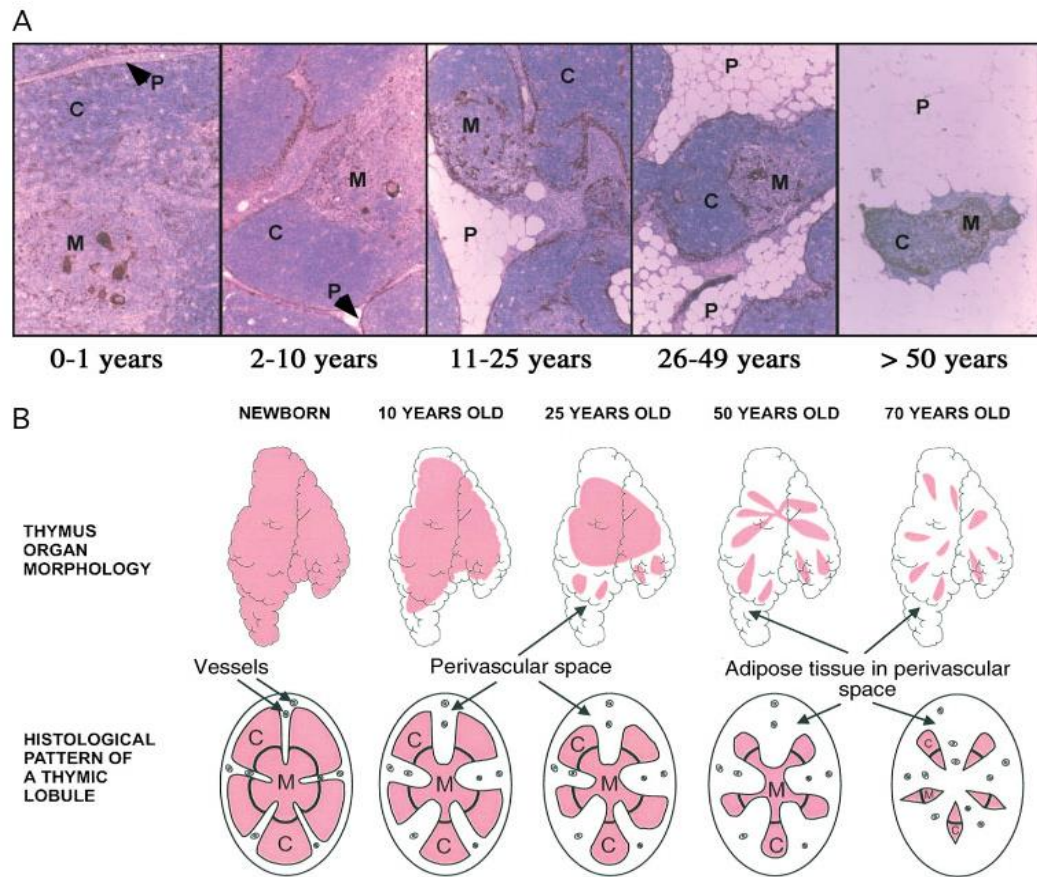
Figure 05: mécanisme de l'immunosénescence et retentissement clinique [83].

2. RÔLE DU THYMUS DANS LE VIEILLISSEMENT IMMUNITAIRE

L'une des modifications les plus notables du système immunitaire au cours du vieillissement est l'atrophie progressive du thymus, résultant d'une involution du système lymphatique. Cette involution thymique constituant un des marqueurs majeurs du déclin immunitaire au cours de cette période.   l'identique les organes lympho iques secondaires subissent des modifications histologiques révélées par une réduction du nombre de centres germinatifs et une augmentation du tissu conjonctif réticulaire, ainsi qu'une infiltration plus importante de plasmocytes et phagocytes. En revanche, le nombre total de leucocytes ne paraît pas modifié après la puberté, mais leur capacité phagocytaire par contre a baissé avec le

vieillesse. Les lymphocytes circulants par ailleurs montrent également un facteur croissant d'aneuploïdie et de dommages chromosomiques. Sur le plan humoral, il en va de même d'un certain intérêt avec l'augmentation modérée des taux circulants d'immunoglobulines totales, principalement des IgG et des IgA, alors que les IgM apparaissent stables et/ou diminuent. Cette augmentation des immunoglobulines révèle probablement une expansion des plasmocytes, la synthèse étant accrue. En revanche, les anticorps naturels comme les isohémagglutinines ou autre sont systématiquement en diminution au cours du vieillissement.

De plus, dans le cadre des rongeurs, le vieillissement perturbe également la réponse immunitaire primaire, alors que la réponse immunitaire secondaire semble être relativement préservée. Ce paradoxe de l'augmentation des anticorps circulants associés à une dépression de manière générale de la réponse immunitaire peut être en partie élucidé par le fait que les réponses aux antigènes complexes nécessitent l'afflux de cellules T et des cellules B activées, or les seules fonctions des lymphocytes T semblent diminuer en termes d'efficacité avec l'âge. Ainsi, la réponse immunitaire humorale conjointe à des antigènes thymodépendants s'éteint alors que celle impliquée face aux antigènes thymo-indépendants est préservée. La globalité des études laisse à penser que la réactivité fonctionnelle des cellules T décline tout au long du vieillissement, comme en témoigne le déclin de la prolifération en réponse aux mitogènes ou de la cytotoxicité ou encore des réponses d'hypersensibilité retardée [4].



[A] Vues représentatives de la morphologie du thymus humain au cours du vieillissement. Tous les tissus ont été fixés au formol, inclus en paraffine, puis les coupes ont été colorées à l'hématoxyline-éosine et par un anticorps anti-kératine [en brun] afin de déterminer le pourcentage d'espace épithélial thymique [chaque panneau, $\times 25$].

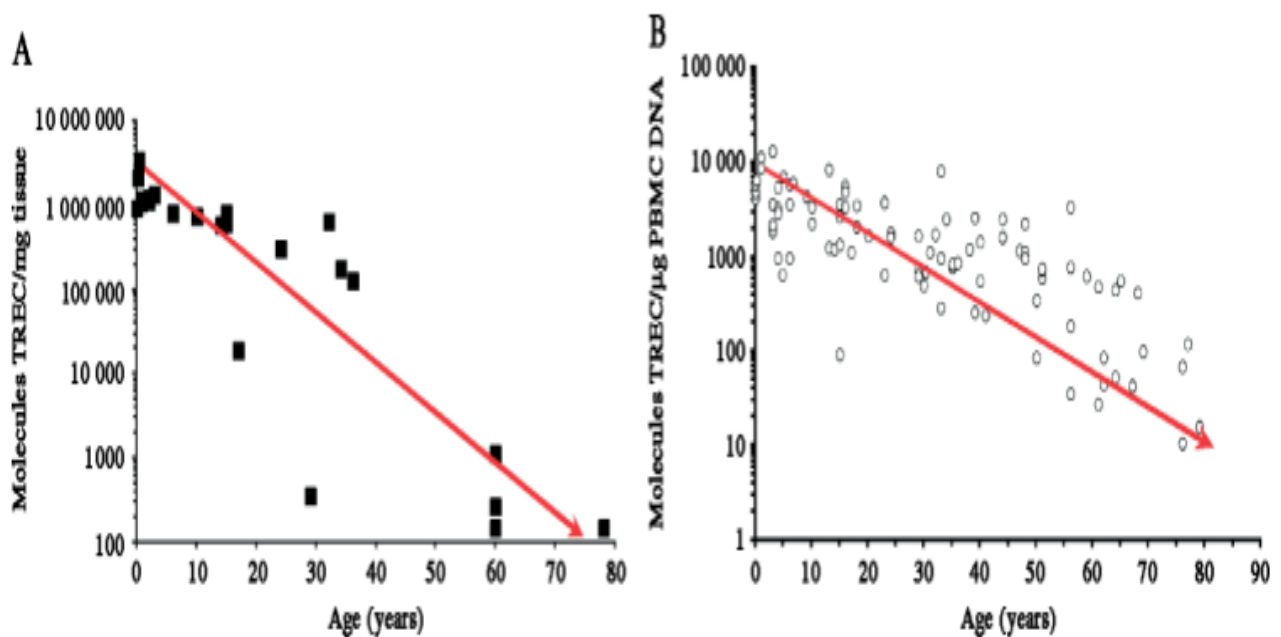
C : cortex ; M : médulla ; P : espace périvasculaire.

Figure °06 : modification du thymus humain avec l'âge [84].

Avec le vieillissement, le thymus involue progressivement et la production de nouveaux lymphocytes T est diminuée [84]. Dès 1985, Steinman et ses collaborateurs ont montré que cette réduction de la fonction thymique débutait dès la première année de vie et que le thymus humain est constitué de deux compartiments, l'espace épithélial thymique dans lequel se déroule la thymopoïèse et celui périvasculaire qui est dépourvu d'activité thymopoïétique. En effet, ce dernier qui est composé d'adipocytes, de lymphocytes périphériques et de tissu conjonctif s'accroît au sein du thymus au détriment de l'espace fonctionnel. Ainsi chez

l'individu de 70 ans, l'espace thymique épithélial en constitue moins de 10 % du volume total du thymus. Selon les projections des données de Steinman, la production de lymphocytes T par le thymus pourrait totalement se tarir vers l'âge de 105 ans.

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de l'atrophie thymique. L'une d'elles est la quantification des sjTREC (circles) résultant des réarrangements du gène TCR, sous-produits marquant la production récente de lymphocytes T naïfs. Mais cette méthode, développée chez la poule puis adaptée à l'humain par Douek et ses collaborateurs en 2002 [84], est une technique d'évaluation de la thymopoïèse par PCR temps réel. Ce même groupe [84], et ses collaborateurs [84], a confirmé au niveau moléculaire une production thymique diminuée, en corrélant avec le vieillissement les sjTREC et l'importante diminution des lymphocytes T naïfs circulants dans le sang périphérique.



[A] Molécules de sjTREC par milligramme de tissu thymique humain entier.
[B] Molécules de sjTREC par microgramme d'ADN de cellules mononucléées isolées du sang périphérique (n = 100 donneurs, âgés de 6 mois à 80 ans).

Figure 07 : Impact du vieillissement sur la production thymique humaine et le pool périphérique de lymphocytes T naïfs [84].

- Involution thymique liée à l'âge : un processus actif médié par les cytokines

La régression sélective du thymus avec l'âge a été longtemps considérée comme due à une perte passive des facteurs trophiques comme l'IL-7. Des travaux plus récents [84], ont proposé un modèle alternatif selon lequel l'involution se révélerait active avec l'induction de cytokines thymosuppressives. Bien que l'expression de l'IL-7 reste constante dans le thymus vieillissant, des taux élevés de cytokines de la famille de l'IL-6 comme le LIF (leukaemia inhibitory factor), l'IL-6 et l'OSM (oncostatin M) sont retrouvés chez l'homme comme chez la souris âgée. Leur administration expérimentale par voie systémique chez la souris immature induit rapidement une atrophie thymique, suggérant leur mise en cause dans la sélectivité thymique notamment par leur rôle dans la modification de la thymopoïèse.

De même, d'autres facteurs tels que la leptine, l'IL-10, le facteur de croissance des kératinocytes (KGF) et le thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ont démontré leur capacité à restaurer la thymopoïèse après des épisodes d'atrophie (chimiothérapie, choc septique, etc.) induite. Ces résultats laissent à penser que la combinaison de cytokines stimulatrices et d'inhibiteurs de cytokines suppressives pourrait favoriser la reconstitution immunitaire des personnes âgées [84].

3. RÔLE DE LA LEPTINE ET DE LA GHRELIN DANS LE VIEILLESSE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

La leptine, désignée comme la première hormone qui a été décrite comme synthétisée par les adipocytes, est déterminante dans la régulation de l'homéostasie énergétique et des comportements alimentaires. Son action consiste à inhiber l'activité des neurones NPY et AgRP situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus tout en stimulant la dépense énergétique. À l'opposé, la ghreline hormone orexigène du ventre stimule l'activité des mêmes neurones. Des expériences sur slices d'hypothalamus ont révélé que plus des trois-quarts des cellules inhibées par la leptine sont activées par la ghreline, signalant un antagonisme fonctionnel très fortement opposé entre ces deux hormones [5].

Avec l'avancée en âge, il se produit une rupture de cet équilibre physiologique. Chez le rat âgé, un phénomène de leptinorésistance s'observe, se traduisant par une faible réponse à la leptine exogène alors même que les concentrations circulantes s'élèvent avec la masse grasse. La leptine est ainsi insuffisante pour réduire la prise alimentaire, ou pour inhiber l'expression de NPY en région hypothalamique, soulignant une dérégulation persistante de l'axe leptine-hypothalamus avec l'âge [5]. Cette rupture de l'axe leptine-hypothalamus peut aussi s'inscrire

dans un contexte plus général de résistance à l'insuline, rappelant les interactions complexes entre le vieillissement, le métabolisme énergétique et la régulation neuroendocrinienne.

En matière immunitaire, il existe un caractère pro-inflammatoire de la leptine, qui impacts la production de cytokines par les cellules immunitaires, contribuant au phénomène chronique d'inflammation mis en évidence chez les personnes âgées, à l'inverse, la ghreline induit un effet immunomodulateur inverse puisqu'elle inhiberait l'activité pro-inflammatoire de la leptine sur les lymphocytes T et les cellules mononuclées dans les tissus lymphoïdes, en entravant la production de cytokines pro-inflammatoires, au niveau de la rate du foie et des poumons des souris ayant été exposées à une endotoxine. Par ailleurs, tout autant que la leptine et la ghreline et leurs récepteurs, la GH et son récepteur subissent une baisse de leur expression dans les tissus lymphoïdes avec l'âge, principalement dans le thymus, contribuant ainsi à l'involution de celui-ci et donc à la diminution de l'élaboration de lymphocytes T naïfs, qui sont des acteurs majeurs de l'immunosénescence [5].

Il a été mis en évidence, par voie expérimentale, que la perfusion continue de leptine et de ghreline chez des souris âgées, par l'intermédiaire de minipompes osmotiques, permet de freiner cette involution thymique et de rétablir l'expression de GH dans ce compartiment. Ces résultats corroborent l'idée d'un réseau intégré neuro-immuno-endocrinien, dans lequel la leptine et la ghreline exercent une modulation du métabolisme énergétique et des phénomènes de l'inflammation et du vieillissement immunitaire.

4. ACTIVATION CHRONIQUE DES MACROPHAGES ET STRESS CELLULAIRE (STATUT PRO-INFLAMMATOIRE DU VIEILLISSEMENT)

Actuellement, le vieillissement est un phénomène qui est décrit comme la résultante de l'action persistante d'un stress chronique touchant des cellules du système immunitaire, les macrophages notamment. Or, la persistance de l'activation des macrophages de l'organisme vieillissant, ce qui est parfois qualifié de "macroph-aging", constitue l'un des principaux facteurs impliqués dans la situation d'inflammation chronique sous-clinique à laquelle les individus âgés sont bien souvent exposés [2]. S'agissant d'un aspect particulier de l'immunosénescence, cette situation a aussi et surtout des effets sur d'autres cellules, notamment les lymphocytes.

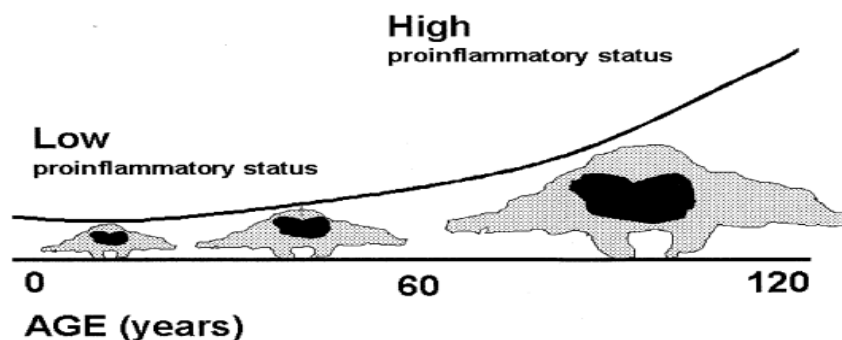
La persistance, avec l'âge, de l'exposition au stress antigénique se traduit par un certain nombre de modifications : expansion des cellules mémoire, épuisement des cellules naïves, réduction de la diversité du répertoire lymphocytaire T, réduction de la niche immunologique.

Ces modifications sont le reflet d'une restructuration progressive du système immunitaire, qui semble avoir vocation à fonctionner correctement malgré les sollicitations persistantes des agressions reçues.

La réponse chronique au stress n'appartient pas qu'au système immunitaire. Elle échappe probablement à la spécificité des tissus et organes, et à vrai dire, elle s'intègre dans un modèle biologique dérivé des travaux de Hans Selye, qui a montré que même un stress faible pouvait avoir des effets marquants à long terme. Ce stress moyen, le plus souvent oublié, pourrait être, parfois, le meilleur (hormèse) lorsque bien supporté ou dangereux pour les plus fragiles, le plus souvent.

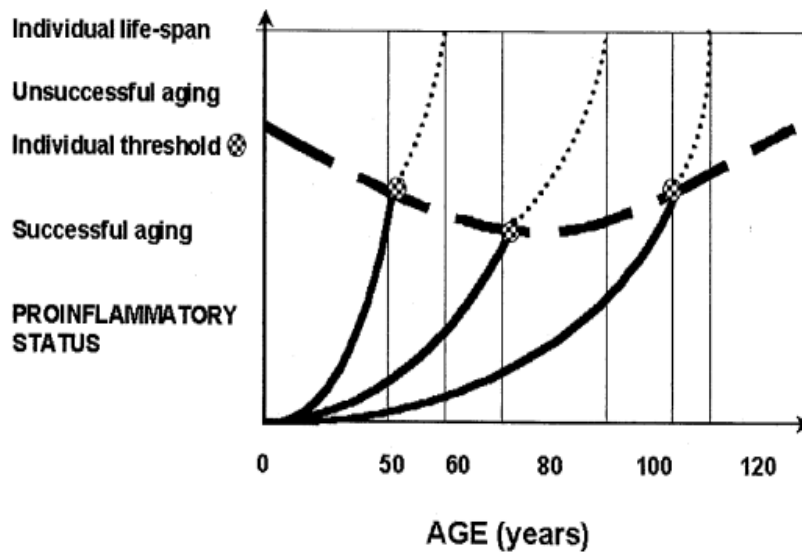
Un paradoxe du vieillissement apparaît à rendre raison d'un statut inflammatoire général élevé tant chez les personnes âgées malades que chez les centenaires en bonne santé. L'inflammation devient alors un marqueur commun du vieillissement qu'il soit réussi ou non. Pour résoudre cette contradiction, il est proposé de postuler une tolérance au stress inflammatoire à un certain seuil individuel. En deçà, sa gestion fait retour à un fonctionnement compatible avec la longévité, au-delà, il devient adversaire et contribue à la dégradation des systèmes.

Ainsi, il semblerait qu'un vieillissement réussi (comme chez les centenaires) pourrait s'expliquer par une meilleure capacité à tolérer et compenser le stress inflammatoire, permettant de retarder plus longtemps le seuil pathologique et reliant donc, moins de temps au stade de dépendance avant la mort.



L'augmentation du statut pro-inflammatoire à l'échelle de l'organisme, causée par une stimulation chronique liée à l'âge des macrophages un phénomène appelé « macroph-aging » est désignée sous le terme d' "inflamm-aging".

Figure 08 : Inflamm-aging comme conséquence du macroph-aging [2].



On suppose l'existence d'un seuil individuel de capacité à faire face au stress. Si l'inflamm-aging dépasse ce seuil, une transition s'opère entre un vieillissement réussi (ligne continue) et un vieillissement non réussi (ligne en pointillés). Selon les données épidémiologiques, la période de la vie marquée par un vieillissement non réussi (avec dépendance) est maximale chez les personnes âgées de 60 à 80 ans, et minimale chez les jeunes et les centenaires.

Figure 09 : Les seuils individuels de l'inflamm-aging [2].

5. INFLAMMAGING

Un élément clé du vieillissement est l'apparition croissante d'un état pro-inflammatoire chronique, à l'origine défini dans les années 2000 sous l'appellation controversée d'inflamm-aging [2], qui peut aussi être écrit en d'autres graphies (inflammaging, inflamm-ageing, inflammaging), car il désigne un phénomène biologique unique : avec l'âge, les niveaux d'une inflammation de bas-grade, persistante et systémique augmentent. Ce concept, d'autre part, trouve sa place dans une approche élargie du réseau du vieillissement (network theory of aging) où on envisage le vieillissement comme étant indirectement régulé par des systèmes de défense de natures cellulaires ou moléculaires notons aussi que ce concept se rapporte à la théorie du remodelage (remodeling theory) formée pour rendre compte de l'immunosénescence, en tant qu'il désigne la réorganisation progressive et adaptative du système immunitaire permettant d'ajuster la défense contre les agressions et les dommages.

Durant le cadre de ce déclin de l'immunité adaptative, en distinction, l'immunosénescence correspond à cette versant, et plus spécifiquement, la survenue souvent même malade de l'immunité innée, accompagnée d'un rehaussement d'un statut pro-inflammatoire est l'expression de l'inflamm-aging. Bien que la terminologie diffère selon auteurs (certains évoquant aussi la théorie oxydation-inflammation du vieillissement), le rôle fondateur de cette inflammation chronique dans le processus biologique du vieillissement fait consensus. D'un concept voisin d'où résulte le plus récemment, celui d'un anti-inflammaging, du terme référence nécessaire des mécanismes contre-régulateurs éventuellement aptes à réguler cette inflammation tout autant qu'à modifier la longévité du sujet vieilli.

5.1. Les caractéristiques inflammatoires de l'inflammaging

L'inflamm-aging est caractérisé par une inflammation généralement chronique et systémique, persistante, asymptomatique, de bas grade et non résolutive. Elle est bien « contrôlée » dans certains cas mais ne s'inscrit pas dans une réponse inflammatoire quasiment toujours bien régulée. Il s'agit d'une inflammation non résolutive, c'est-à-dire que la réponse ne se termine pas comme une réponse normalisée déclenchée par un stimulus qui disparaît ensuite. Lorsqu'un tissu est lésé à la suite d'une infection, l'inflammation aiguë est déclenchée en réponse à un agent infectieux ou à une lésion tissulaire. Il s'agit d'un ensemble complexe d'interactions déterminées par les cellules immunitaires et les médiateurs dans le microenvironnement dans lequel celles-ci agissent. Après que la lésion ou l'infection a disparu, les tensions doivent s'apaiser et laisser place à un retour au calme, entre guillemets, à un retour à l'équilibre, c'est-à-dire à l'inflammation résolutive. La situation se complique dans le cas du vieillissement, où soit un stimulus persiste et est de faible intensité, soit il n'est pas suffisant pour provoquer un retour à une condition de repos. Le système immunitaire serait dans un état constant d'état d'alerte, une immunité constante qui ne trouve pas d'issue entre un signal alarmant et un signal de tranquillité, un état de déséquilibre durable des signaux d'inflammation constituerait un facteur de vieillissement inflammatoire. Ainsi, en raison de ce phénomène d'inflamm-aging, l'inflammation, loin de se résoudre spontanément, persiste et favorise un état inflammatoire chronique néfaste pour les tissus, propice au développement des pathologies liées à l'âge [85].

5.2. Inflammaging et le déséquilibre chronique de la réponse immunitaire innée

Le système immunitaire humain repose sur deux composantes complémentaires : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée, première ligne de défense, comprend des cellules spécialisées comme les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK

et dendritiques, ainsi que des médiateurs solubles tels que la protéine C-réactive, les protéines du complément et les lectines liant le mannose. L'immunité adaptative, quant à elle, se caractérise par sa spécificité antigénique, la capacité à générer des réponses plusieurs cellulaires (cytotoxiques) ou humorales (via les anticorps), ainsi que l'établissement d'une mémoire immunitaire garantissant une réponse plus rapide lors d'une nouvelle exposition à l'antigène. Cette réponse adaptative étant déclenchée par l'activation des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). L'interaction CPA-lymphocytes T détermine l'orientation de la réponse pouvant mener à une différenciation ou à l'apoptose. La diversité et la spécificité des réponses sont permises par les récepteurs T (capables de reconnaître jusqu'à 10^{18} antigènes peptidiques) et les anticorps (diversité estimée à 5×10^{13}), assurant ainsi une extrême plasticité du système immunitaire face aux pathogènes [82].

L'avancement dans l'âge se trouve associée à une dérégulation du système immunitaire inné, notamment à une inflammation de bas grade persistante – ou « inflammaging », qui serait la conséquence d'un déséquilibre durable entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, affectant alors l'homéostasie immunitaire. L'IL-6 et le TNF- α – principaux médiateurs impliqués – voient leurs niveaux s'accroître dans le sang des personnes âgées en bonne santé. Ce « l'inflammation » systémique serait associé à diverses maladies liées à l'âge comme les maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives, le diabète ou certains cancers. Une stimulation répétée par l'intermédiaire de facteurs infectieux (notamment le cytomégalovirus) pourrait être au cœur de la genèse de cet état d'inflammation chronique, les cytokines n'étant finalement que le reflet de ces agressions différentes quand l'hypothèse infectieuse, du fait de la typologie des études ne trouvant pas un lien direct entre sérologie CMV et altérations immunitaires observées, est encore discutée.

En outre, l'obésité est impliquée dans cet état d'inflammation via l'activation des macrophages sous l'influence des acides gras libérés lors de la dégradation des adipocytes phagocytés pour finalement entraîner l'activation des lymphocytes T. Avec l'âge, l'efficacité des macrophages pour éliminer les corps apoptotiques et les signaux de danger se trouve altérée, cela va accentuer la persistance de l'inflammation. Il a été récemment révélé que les fibroblastes, des cellules sénescents, constituent une source importante de médiateurs inflammatoires, et l'alimentation de cette boucle instaurant une inflammation propice au vieillissement. Des travaux sur le modèle murin ont prouvé que la destruction pharmacologique de ces fibroblastes pourrait restaurer la fonction des cellules souches hématopoïétiques (CSH) ainsi que les effets que produit cette boucle inflammatoire sur la

longévité. En somme, les gènes, par le biais de polymorphismes des gènes du CMH, des KIR, des TLRs, des cytokines et du microbiote intestinal d'une part, et la nutrition d'autre part, déterminent ainsi la qualité de la réponse inflammatoire et donc de la longévité [86].

Tableau 02 : Mécanismes liés à l'inflamm-aging [85].

Mécanismes	Effets
Stress	Les agents stressants antigéniques chroniques induisent une réponse de stress excessive et contribuent à l'inflamm-aging.
Oxydation-inflammation	Le stress oxydatif et l'inflammation influencent l'homéostasie et la santé globale de l'organisme.
Cytokines	Des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires entraînent l'inflamm-aging et les maladies liées à l'âge.
Dommages à l'ADN	La réponse aux dommages de l'ADN augmente la production de cytokines pro-inflammatoires.
Autophagie	Une altération de la fonction autophagique conduit à une accumulation de produits oxydés et � un stress oxydatif.
Vieillesse des cellules souches	L'inflammation chronique induit le vieillissement des cellules souches et inhibe leur capacité régénérative.

5.2.1. Modifications du système immunitaire inné

La première ligne de défense contre les agents infectieux est l'immunité innée. Elle repose sur des mécanismes de reconnaissance préprogrammés génétiquement qui ciblent des motifs moléculaires conservés des microorganismes, sans qu'il y ait besoin du réarrangement génique, et mobilise des effecteurs cellulaires et humoraux se consacrant principalement à la phagocytose, la cytotoxicité et à la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines et chimiokines [86].

Il convient ici de noter que le vieillissement n'entrave pas en soi la quantification des cellules immunitaires innées que sont les monocytes, macrophages ou neutrophiles, mais c'est bien leur fonctionnement qui semble modifié, car on observe chez les personnes âgées un glissement phénotypique des monocytes comme en témoignent les sous-populations pro-inflammatoires (CD14 high /CD16+ et CD14 low /CD16+) aux dépens des monocytes conventionnels (CD14+/CD16-). Parallèlement, les monocytes expriment plus de CD11b, mais expriment moins la L-sélectine, embrouillant leur potentiel d'adhésion migratoire. Aussi, l'expression de TLR1 est diminuée alors que TLR4, par lui contre, entraînerait une plus grande production de TNF-à ; ce qui enfin accentuerait une réaction inflammatoire [83].

5.2.2. Modifications des polynucléaires neutrophiles

Les neutrophiles conservent un nombre constant de cellules, mais leurs capacités fonctionnelles sont altérées. Ils adoptent un profil plus suppressif (CD16 bright/CD62L dim) en présentant une activation réduite, une phagocytose, un chimiotactisme et une production de dérivés réactifs de l'oxygène altérés. Ces modifications sont liées à des dysfonctionnements dans plusieurs voies de signalisation, notamment les récepteurs TLR, la voie du GM-CSF et la voie de la p38 MAPK [83].

Chez les sujets âgés, si le nombre total de polynucléaires neutrophiles (PNN) varie en général peu, certaines publications rapportent des cas de polynucléose ou de neutropénie. Ces études mettent en évidence surtout les fonctions des PNN, avec peut-être une expansion de certaines sous-populations résistantes à l'apoptose. S'il n'y a pas de défaut d'adhésion, la chimiotaxie des PNN est altérée, en raison d'un défaut de signalisation en aval du récepteur CXCR2, malgré une libération élevée des chimiokines traduisant un état inflammatoire sous-jacent. Les fonctions de phagocytose et de production intracellulaire de ROS sont diminuées, du fait de défauts structuraux des rafles lipidiques membranaires qui affectent la signalisation du récepteur aux opsonines (FcγR, CR1). En ce qui concerne les récepteurs de reconnaissance du « non-soi » (TLRs, RLRs, NLRs), s'ils sont présents en nombre équivalent à ce qui est observé chez le sujet jeune, leur signalisation est defectueuse, rendant difficile la formation de l'inflammasome et le processus d'autophagie, étant indispensable à l'élimination des pathogènes phagocytés [83].

Par ailleurs, la capacité des neutrophiles à former des NETs (Neutrophil Extracellular Traps) est diminuée, limitant leurs capacités antimicrobiennes. Cette perte de fonction s'accompagne d'une altération de leurs interactions avec d'autres cellules immunitaires. En particulier, la baisse de production de cathélicidine LL-37 entame la maturation des cellules dendritiques, participant à l'amoindrissement de la réponse Th1.

Les neutrophiles produisent des espèces réactives de l'oxygène (ERO) pour éliminer les agents pathogènes. Avec le temps la production de base de ROS peut être élevée (stress oxydatif), mais la production induite en réponse à une infection est souvent limitée. Ce déséquilibre augmente le risque de dommages tissulaires sans amélioration de l'efficacité antimicrobienne [79].

En somme, le vieillissement entraine une immunosénescence neutrophilique caractérisée par une altération des fonctions effectrices et une signalisation onéreuse, contribuant potentiellement à un état inflammatoire chronique [86].

Tableau 03 – Modification des polynucléaires neutrophiles avec l'âge [86].

Paramètre	variation
Chimiotactisme	diminution
Production de radicaux libre d'oxygène	diminution
Phagocytose	diminution
Lyse	diminution
signalisation	diminution
Production de NET (neutrophil extracellular traps)	diminution

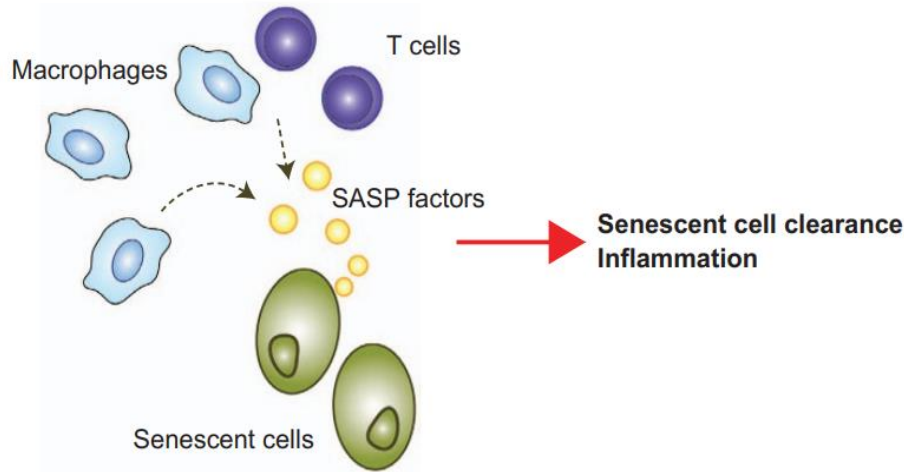
5.2.3. Modifications des monocytes/macrophages

Pour les individus âgés, il a été constaté que les monocytes ainsi que les polynucléaires neutrophiles (PNN) affichent un nombre globalement stable mais s'accompagnent du remaniement de leurs sous-populations monocytaires. Ces dernières se représentent le plus souvent dans un état pro-inflammatoire et présentent avec plus de fréquence le marqueur CD16 (Fc RIII), qui correspond à un récepteur de faible affinité pour la portion constante des IgG. Ces monocytes sont impliqués dans l'immunité innée (en liaison avec les PNN) mais sont également cruciaux dans l'immunité adaptative, notamment à travers leurs propriétés de présentation antigénique. Le vieillissement occasionne pour autant plusieurs défauts des monocytes avec diminution de la phagocytose, et de la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), ainsi qu'un profil de sécrétion polarisé vers un profil pro-inflammatoire. La dérégulation de la fonction cellulaire s'accompagne d'une perte d'efficacité dans l'élimination des cellules apoptotiques favorisant l'inflammation chronique de bas grade liée à l'âge. Des anomalies des voies de signalisation intracellulaire, en particulier au niveau des Toll-like receptors (TLRs), sont retrouvées et pourraient également contribuer à la défectuosité vaccinale présentée dans le vieillissement [86].

D'autre part, parmi les modifications immunoph notypiques des monocytes, une surexpression de la molécule d'adhésion CD54 a été observée. Bien que leur mouvement transendoth lial soit conservé, contrairement à celui des lymphocytes T, qui

est altéré avec l'âge, les cellules dendritiques semblent intacts par le vieillissement : leur phénotype ne varie pas et elles conservent leur capacité à induire la prolifération des lymphocytes T, en faisant des candidates intéressantes pour les immunothérapies à l'âge avancé. Peu de données humaines sont disponibles, mais des études récentes chez la souris font état d'un déclin de la capacité des macrophages à phagocyter les cellules apoptotiques avec l'âge, défaillance qui pourrait être en lien avec des manifestations d'auto-immunité (production d'auto-anticorps antinucléaires, dépôt de composants du complément au sein des glomérules rénaux). Par ailleurs, le sérum de souris âgées contiendrait des facteurs solubles inhibant la fonction phagocytaire des macrophages, proposant une explication de cette déficience fonctionnelle dans le cadre d'une défaillance du milieu environnant [87].

Les macrophages remplissent une fonction majeure dans la clairance des cellules sénescences, qui revêt une importance centrale pour éviter, dans les tissus, l'accumulation de cellules dysfonctionnelles. Attirés par les facteurs SASP sécrétés par les cellules vieillissantes, ils réalisent leur élimination via la phagocytose. Ce mécanisme s'avère essentiel pour permettre un remodelage tissulaire mais également pour faire disparaître les phénomènes d'inflammation. Cela étant, il se détériore avec l'âge. En effet, chez les âgés, les macrophages perdent qualité et quantité de leur activité phagocytaire ; ils sont eux-mêmes sujets à une sénescence. Les conséquences de cette altération sont doublement à l'origine de l'accumulation de cellules sénescences et de débris, qui concourent à entretenir l'inflammatoire avec son cortège de pathologies liées à l'âge et notamment l'athérosclérose. Cela in fine contribue à l'échec du processus d'efférocytose des macrophages (élimination des cellules apoptotiques) qui aurait pour conséquence, à la place d'une régénération, l'apparition de noyaux nécrotiques instables dans les plaques entraînant un aggravement de l'inflammation locale et du risque de complications cardiovasculaires [88].



Les cellules sénescents sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires que l'on nomme des facteurs du phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP). Les facteurs SASP recrutent les cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles, lymphocytes T), qui assurent la clearance des cellules sénescents. De plus, il est connu que les lymphocytes T CD4⁺ surveillent les antigènes exprimés par les hépatocytes sénescents pré-malins et interagissent avec les monocytes/macrophages pour faire le ménage de ces cellules sénescents.

Figure 10 : Rôle des macrophages dans l'élimination des cellules sénescents
[88].

5.2.4. Modifications des cellules Natural killer

Les cellules Natural Killer (NK) représentent environ 10 à 15 % des lymphocytes circulants et constituent un sous-groupe important du système immunitaire. Leur rôle est de reconnaître et de détruire les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales.

Les NK cells sont divisées en 2 sous-groupes : 10 % sont fortement positifs à CD56 (CD56 high), 90 % sont faiblement positifs (CD56 dim). Les CD56 high cells sont considérées comme moins matures et plus souvent dans un rôle modulateur de type sécréteur (cytokines) hors du circuit de sécurité de l'hôte, tandis que les cellules CD56 dim, qui sont les plus cytotoxiques, sécrètent aussi l'IFN- γ renforçant ainsi leur effet contre les pathogènes [86].

Avec l'avancement en âge se traduit toujours une augmentation du nombre total de cellules NK, mais ces gains se font nécessairement aux dépens des cellules CD56 high et à la faveur des cellules CD56 dim CD57⁺, foisonnantes en CD57, qui

favorisent l'égalisation du devenir cytotoxique individuel. Certes, l'ensemble des cellules cytotoxiques de NK ne semble pas nettement altéré en nombre chez les individus âgés, mais leur cytotoxicité cellulaire individuelle semble affectée... mais elle peut être compensée par une augmentation des cellules CD56 dim CD57+, phénomène qui permettrait de maintenir une activité cytotoxique générale. Les récepteurs CD16 et NKG2D restent complètement stables, alors même que l'expression des NCRs dont NKp30 et NKp46 se réduit avec l'âge, ces symptômes cumulés pouvant expliquer la faiblesse d'impact des NK sur les cellules dendritiques pour initier la réponse immunitaire adaptative dirigée contre microbes et tumeurs [86].

Tableau 04: Modification des cellules NK avec l'âge [86].

Paramètre	Variation
nombre	augmentation
CD56high CD57 -	diminution
CD56dim CD57 +	augmentation
Récepteurs NKp30, NKp46	diminution

Il est aujourd'hui admis que la fonction cytotoxique des cellules NK subit une diminution avec l'âge, même si les mécanismes sous-jacents sont encore partiellement compris. Ce processus cytotoxique implique de nombreux événements très coordonnés, conduisant à la décharge de granules lytiques au sein de la synapse immunologique (SI)  tablie entre la cellule NK et sa cible [89].

L'étude menée par Brauning et al a permis d'identifier plusieurs étapes clefs dans le processus cytotoxique, à savoir l'hydrolyse des phosphoinositides par la phospholipase C (PLC), la mobilisation et l'entrée de calcium, la polarisation des lysosomes sécrétoires vers la SI et leur fusion avec la membrane des cellules NK. Le second messenger inositol triphosphate (IP3) occupe une place centrale dans cette cascade car il favorise la libération des réserves intracellulaires de calcium et permet le passage à l'étape des cascades d'activation en aval. Cependant, chez les sujets âgés, la production d'IP3 en réponse à une stimulation par des cellules tumorales comme les K562 est fortement réduite limitant la mobilisation du Ca^{2+} . Ce faible niveau de Ca^{2+} a été

constaté au niveau des cellules NK après stimulation par l'IL-2, ce qui pourrait être à l'origine de la dégranulation moins efficace et, in fine, de la réduction de la fonction cytotoxique des cellules NK et cela au cours du vieillissement.

En outre, également à noter, une autre cause contributive implique l'expression et la libération de perforine, pr ot ine particulièrement essentielle pour la lyse des cellules cibles. Des travaux ont mis en évidence l'âge associé à une diminution de la proportion de cellules NK (CD56⁺CD16⁺) exprimant la perforine, pour des sujets plus de 70 ans, et que ceci était partiellement corrigé par l'IL-2. Toutefois, d'autres travaux effectués à une plus grande échelle n'étaient pas parvenus à établir une baisse de l'expression de la perforine lors du vieillissement, ou encore de défaut de fusion des lysosomes sécrétoires avec la membrane des cellules NK. Par contre une altération de la fixation de la perforine aux cellules tumorales a été notée chez les modèles âgés. Ce contraste pourrait être dû à un défaut de synthèse d'IL-2, d'ailleurs ayant fait l'objet d'un certain nombre de recherches, et pouvant masquer en conditions expérimentales les différences intrinsèques entre cellules NK jeunes et celles âgées.

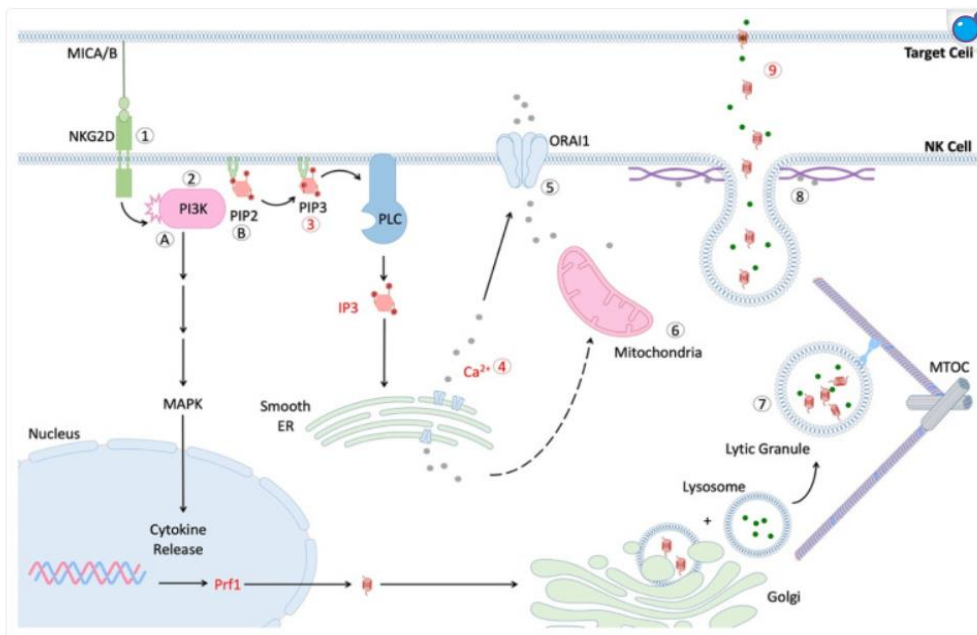


Figure 11 : Schéma de la signalisation des cellules NK après la formation de la synapse immunologique (SI) [89].

5.2.5. Dysfonction des lymphocytes T au cours du vieillissement

Le vieillissement se traduit par une atrophie progressive du thymus, appelée involution thymique, dès l'enfance et qui se poursuit avec l'âge (comme citer précédemment). À partir de 50 ans, environ 80 % du tissu thymique est remplacé par du tissu adipeux, ce qui entraîne une forte réduction de la néogénèse thymique [86] [82]. Cette régression morphologique a un impact majeur sur la production de lymphocytes T naïfs, laquelle se réduit au profit d'un répertoire T appauvri et d'une accumulation de cellules mémoires. En effet, bien que le thymus soit indispensable pour le développement d'un répertoire T diversifié dès la période fœtale, cette activité inductrice de tolérance et de renouvellement lymphocytaire s'éteindra progressivement.

Dans le domaine le plus spécifiquement fonctionnel de cette involution thymique, qui aussi paralyserait la tolérance centrale du fait de l'incapacité à effectuer la sélection négative des thymocytes auto-réactifs, et qui correspondrait d'une part à une dérégulation des cellules épithéliales thymiques médullaires (mTECs) et d'autre part à une diminution de l'expression du facteur AIRE, acteur central dans l'établissement de la tolérance au soi [83], seraient les lymphocytes T auto-réactifs qui échapperaient lorsqu'ils sont appelés à être éliminés par apoptose à leur élimination, migreraient vers la périphérie, et contribueraient ainsi au développement de pathologies auto-immunes et à l'état inflammatoire chronique que l'on retrouve dans un cadre d'« inflammaging » [87]. La baisse de la thymopoïèse se ressent d'une part par rapport au développement du thymus, pris dans sa réduction avec l'âge, d'autre part par rapport à la défaillance qui affecte les progéniteurs lymphoïdes. Les progéniteurs thymiques précoces (CD44⁺CD25⁻c-kit high) diminuent avec l'âge, comme le montrent leur perte de capacité proliférative et leur attention accrue à l'apoptose [84].

Des études transcriptomiques ont montré une surexpression des gènes impliqués dans le stress, le cycle cellulaire et l'inflammation, et une répression de ceux impliqués dans la réparation de l'ADN, probablement en lien avec la dérégulation épigénétique (diminution de DNMT3) [83]. Ces progéniteurs de souris activent chez ces animaux les voies p53 et pRb par l'intermédiaire de INK4a et d'Arf, ce qui témoigne d'une interdépendance entre la sénescence cellulaire protectrice et la perte de la fonction immunitaire [84].

Le déclin thymique fait aussi partie champ du microenvironnement thymique. En effet, les adipocytes infiltrants et en particulier les cellules épithéliales sénescents, en

s'inflammant, secrètent des cytokines pro-inflammatoires de type IL-6, oncostatine M, LIF etc, accentuant la condition inflammatoire locale [86]. Cependant, des facteurs comme Foxn1, le KGF ou l'hormone de croissance, semblent offrir un potentiel serviteur de la thymopoïèse notamment en réactivant les ETP (Early T cell Progenitors) dans des modèles murins âgés [84]. En outre, la suppression des hormones sexuelles, par exemple les androgènes, peut induire une repousse thymique partielle, observée après castration chez la souris. Les conséquences de cette régression touchent particulièrement le profil des lymphocytes T. Les sujets âgés affichent une baisse significative des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ naïves (CD45RA⁺) au bénéfice des cellules mémoire (CD45RO⁺) dont la diversité clonale est amoindrie [87, 82].

Les lymphocytes T CD8⁺ montrent une accumulation de cellules CD57⁺, marquer d'un état de sénescence fonctionnelle, incapables de proliférer, ne produisant pas de l'IL-2, exprimant moins son récepteur et s'avérant moins efficaces face à de nouveaux antigènes [82].

Il est aussi connu que les lymphocytes T CD28⁺ sont diminués chez les sujets âgés, surtout au niveau des T CD8⁺ dont les effecteurs sont remplacés par des populations CD28⁻ d'origine oligoclonale possédant un raccourcissement télomérique, sont résistantes à l'apoptose. Ces lymphocytes T CD28⁻ produisent alors plus de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6...) [82] ce que l'on constate dans le cadre de cette réaction inflammatoire de bas grade qui contribue à la chronicisation de l'inflammation et à l'immunodéficience globale. Il est habituellement observé un déséquilibre entre les oiseaux CD4/CD8 impliqué dans le déséquilibre des lymphocytes T. Ce dernier est responsable des modifications de la fonctionnalité de la réponse immunitaire T helper avec l'âge. La réponse Th1, qui est cruciale contre les infections dues aux germes intracellulaires décroît tandis que la réponse Th2 reste relativement conservée [82]. Dans le même temps, une diminution des lymphocytes T régulateurs (Treg) CD4⁺CD25⁺ contribue à déstabiliser la tolérance périphérique, en particulier dans le cas de maladies auto-immunes. D'autres déficits liés au développement de la synapse immunologique, à la signalisation calcique, ou encore à la phosphorylation intracellulaire viennent compromettre plus encore la réponse T globale [82].

À ce sujet, les différents mécanismes régulant l'involution thymique conduisent à la constitution subgénéral d'une fraction de lymphocytes T mémoire de l'organisme,

partiellement plutôt que totalement fonctionnels, jouant un rôle important au sein de la population T CD8⁺CD45RO⁺ mais non T naïves CD45RA⁺. Ceci tient à l'exposition chronique et répétée aux antigènes, exercée tout au long de la vie qui entraîne l'expansion clonale de certaines cellules mémoires d'activation. Leur développement semble cependant diminuer, à travers moins de prolifération, donc moins de production d'IL-2 et ensuite du récepteur CD25, toutes choses en commun avec des biais dans les voies de signalisation (au niveau du TCR et au niveau de la signalisation calcique). Ce bilan contribue à une réponse immune plus lente, et moins mise en œuvre contre de nouveaux pathogènes, même si le nombre d'anciennes reconnues augmente. Ce facteur constitue sans nul doute un signe prégnant de l'immunosénescence, apportant ainsi une contribution à la vulnérabilité des sujets plus âgés vis-à-vis des infections nouvellement rencontrées [82, 87].

En somme, au bout du compte et malgré le remodelage complet du compartiment T, on observe que certaines fonctions immunitaires restent relativement préservées.

En outre l'étude de Akbar AN et ses collaborateurs, a prouvé que les LT sénescents montrent un raccourcissement significatif des télomères, reflétant leur expérience de multiples divisions cellulaires. Cette réduction entraîne une sénescence réplicative, associée à une diminution de la capacité de se multiplier [90].

En effet, les lymphocytes B conservent leur aptitude à recombiner V(D)J, les segments VH, DH et JH ne constatent pas de changements avec l'âge, tandis que les mécanismes de mutation somatique, nécessaires à la maturation d'affinité des anticorps, restent bien présents et que les répertoires d'IgG et d'IgM auto-réactives en circulation ne se modifient pas sensiblement [87], ce qui montre une certaine préservation du compartiment B, et cela malgré une dépendance relative au secours des lymphocytes T, eux aussi atteints dans leur propre intégrité, sous l'effet du vieillissement thymique.

Tableau 5 : Modification des lymphocytes T avec l'âge [86].

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

5.2.6. Altérations des lymphocytes B au cours du vieillissement

L'âge peut être l'ennemi des lymphocytes B, car si le nombre global de lymphocytes B présents dans le sang périphérique demeure relativement stable, les lymphocytes B sont bien moins efficacement générés dans la moelle osseuse, permettant effectivement de générer des lymphocytes B naïfs. Cela est dû à l'épuisement des cellules souches hématopoïétiques de lignée lymphoïde, renforcé par des modifications épigénétiques telles que la méthylation et l'action de micro-ARN, un raccourcissement des télomères et une moins bonne production de cytokines clés du microenvironnement telles que l'IL-7 [86].

Ces changements ayant lieu dans la production des lymphocytes B naïfs se traduisent par une réduction importante des lymphocytes pro-B et pré-B ainsi qu'une mauvaise recombinaison des gènes des immunoglobulines, affectant ainsi l'efficacité des premières étapes de la lymphopoïèse B du fait de la sensibilité à l'apoptose accrue des cellules déficientes en la pseudo-chaîne légère $\lambda 5$.

Parallèlement à cela, cette diminution de la production des lymphocytes B naïfs est en partie compensée, d'une certaine manière, par l'augmentation de l'espérance de vie des lymphocytes B1, qui, eux, se renouvellent sans aide des lymphocytes T et permettent de maintenir la stabilité numérique du compartiment B, qui occulte finalement le vrai remaniement des sous-populations de lymphocytes B en périphérie, que l'on assiste à une diminution des lymphocytes B naïfs et, en parallèle, à une accumulation des lymphocytes B mémoire portant le phénotype $CD19^+CD27^+$, soulignant l'impact des stimulations antigéniques successives que la vie expose, faisant disparaître la diversité antigénique de l'ensemble du répertoire B, par une moindre affinité des anticorps générés et un appauvrissement des réponses humorales primaires, phagocytant largement, à l'aide des lymphocytes T, les réponses humorales secondaires, redeviennent plus conservées, mais marquées par un régime permanent qui tend à être vers les anciens antigènes déjà rencontrés plutôt que vers des nouveaux [86, 83].

Au niveau de la moelle osseuse on note une forte diminution du nombre de lymphocytes pro-B et de leurs différenciations en pré-B, impactant la capacité de produire un peu plus de B naïfs. Ce défaut de lymphopoïèse B serait induit par une baisse de l'expression des facteurs de survie, une sensibilité à l'apoptose plus élevée et des

défauts du réarrangement des gènes des immunoglobulines. En parallèle, une expansion oligoclonale de lymphocytes B CD5+, souvent au coude de l'auto-réactivité, est classiquement rencontrée chez les personnes âgées qui en quelque sorte traduisent un relâchement du contrôle de la tolérance immunitaire [82, 84]. Les processus essentiels qui ont lieu dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires sont également touchés par le vieillissement, comme les lymphocytes B qui subissent l'hypermutation somatique, la commutation isotypique pour parachever la réponse immunitaire. L'expansion clonale des cellules B et l'induction de l'hypermutation somatique semblent moins efficaces chez les individus âgés. Ces dysfonctionnements sont liés en grande partie à une diminution du homing des cellules B immatures vers les organes lymphoïdes secondaires, réduisant les chances de rencontrer leur antigène spécifique. Ce défaut de migration est en partie lié à une signalisation viciée par le récepteur B, à une diminution de l'expression des molécules co-stimulatrices telles que B7 et à une activation moins performante des lymphocytes B. Les lymphocytes B âgés ont donc un faible potentiel prolifératif, en revanche, certaines cytokines comme l'IL-2 ou l'IL-4 peuvent restaurer partiellement ces fonctions, confirmant ainsi le rôle crucial des cellules T dans l'activation des lymphocytes B [84]. En dépit de tous ces défauts, le répertoire d'immunoglobulines est resté très stable, et notamment les gènes géniques VH, DH et JH, ce qui indique qu'il existe bien une certaine résilience dans la diversité des anticorps produits avec l'âge. En effet, les études portant sur des tissus lymphoïdes secondaires tels que les amygdales chez un nombre croissant de sujets âgés montrent que la diversité génique est bien conservée, indépendamment de l'âge. Également, la capacité des cellules B à initier l'hypermutation somatique est maintenue chez des sujets âgés, y compris chez ceux ayant plus de 80 ans, ce qui montre que la possibilité d'affiner d'une part la réponse mémoire est partiellement préservée, même si elle apparaît bien moins efficace [87].

La réponse immunitaire acquise met en avant ces insuffisances fonctionnelles. Les individus âgés sécrètent des anticorps en quantités moindres et d'affinité plus dégradée. Après vaccination, les anticorps circulants sont en majorité spécifiques d'un antigène déjà rencontré depuis longtemps en réponse à un pathogène plutôt qu'à l'immunogène vaccinal, du moins pour le cas de pathogènes à spécificité T. Au niveau des lymphocytes B, on constate une mobilisation préférentielle du pool de lymphocytes B mémoires après une vaccination, au détriment de la réponse primaire avec ses anticorps

de haute affinité, pour des antigènes T-dépendants (exemple : la grippe) comme pour les antigènes T-indépendants (exemple: polysaccharide de pneumocoque). Ces déficiences fonctionnelles reflètent les limites du système immunitaire vieillissant dans la façon de générer une réponse de bonne qualité à des pathogènes nouveaux. En définitive, le compartiment lymphocytaire B est bel et bien modifié, tant dans sa quantification que dans sa qualité, avec, dans l'ensemble, un nombre de lymphocytes B relativement conservé dans le temps, pour des comptes et une fonction altérés du type réponse primaire ou affinité des anticorps produits. Toutefois, la préservation de certaines modalités cognitives et effectrices, telles que la diversité des segments géniques et l'hypermutation somatique, permet d'envisager une perte modérée des capacités du système immunitaire à reconnaître et répondre spécifiquement aux antigènes. Cette efficacité est d'abord tributaire du maintien des interactions avec les lymphocytes T, dont la fragilité est synonyme d'une réponse immunitaire ciblée moins efficace.

Tableau 6 Modification des lymphocytes B avec l'âge [86].

Paramètre	Variation
répertoire	oligoclonal
Réponse vaccinale	diminution
Lymphocytes B naïfs	diminution
Lymphocytes B mémoire	augmentation
Lymphocytes B1 CD5+	augmentation
Lymphocytes pré-B	diminution
Pseudo-chaîne légère Vpré-B λ5	diminution

6. INFLAMM-AGING ET LES PATHOLOGIES LIÉES A L'AGE

Inflammation et réponse immunitaire, tous deux de principes physiologiques, sont parties prenantes au maintien de l'homéostasie et lorsque modérée et appropriée, l'inflammation joue un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection et permet la réparation, (mais pas toujours), il arrive qu'il faille cicatriser une plaie 4 fois ou plus pour obtenir la cicatrisation attendue (dans un délai minimal) ; Le dysfonctionnement du réseau de cytokines pro- et anti-inflammatoires risque de basculer le processus vers une inflammation excessive, pathologique, persistante, qui est celui de l'inflammation au cours du vieillissement (l'inflamm-aging) qui, lorsqu'elle devient chronique, guérit moins bien, voire pas du tout, est étroitement associé à l'apparition de nombreuses maladies liées à l'âge.

De nombreuses études épidémiologiques mettent en évidence le lien étroit entre l'inflamm-aging et les principales pathologies chroniques comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de

Parkinson, la sclérose en plaques, les maladies cardiovasculaires (athérosclérose, infarctus), le diabète de type II, l'ostéoporose, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les cancers, ainsi que d'autres maux divers. L'inflamm-aging est ainsi considéré comme l'un des déterminants de la vitesse du vieillissement et de la réduction de l'espérance de vie [85].

En outre, l'inflammation chronique de bas grade, même en étant le plus souvent asymptomatique, favorise les maladies auto-immunes et les dérèglements du métabolisme, en particulier la perturbation de la capacité de régénération de l'os chez les sujets âgés. Certains marqueurs de l'inflamm-aging, ont été identifiés comme pronostiques du risque accru pour les maladies ostéoporotiques et certaines cytokines pro-inflammatoires sont envisagées comme cibles thérapeutiques potentielles pour favoriser la formation osseuse post-opératoire.

Par ailleurs, les modifications pathologiques observées au niveau du colon et de la muqueuse gastrique des sujets âgés pourraient aussi être la conséquence d'un processus inflammatoire chronique, avec un défaut de régénération des tissus épithéliaux. Il est également important de noter qu'il y a un débat sur certaines théories qui considèrent la maladie d'Alzheimer comme une forme avancée de l'inflamm-aging dû au vieillissement, et que selon ces recherches, l'âge est le facteur de risque majeur pour la maladie d'Alzheimer ; l'incidence de cette pathologie s'accroît après 65 ans et connaît une forte augmentation après 80 ans [web44].

De plus, il est bien établi que l'inflammation chronique de bas grade, bien que souvent asymptomatique, jouera un rôle de facteur favorisant tant dans les maladies auto-immunes que dans le dérèglement du métabolisme, sans doute l'altération de la capacité de régénération de l'os, bien connue chez le sujet âgé. Les marqueurs de l'inflamm-aging sont désignés comme pronostiques du risque accru de pathologies ostéoporotiques, certaines cytokines pro-inflammatoires sont envisagées comme cibles thérapeutiques potentielles pour favoriser la formation osseuse après chirurgie. Les modifications pathologiques au niveau du colon et de la muqueuse gastrique observées chez le sujet âgé pourraient là aussi être la conséquence d'une inflammation chronique associée à un défaut de régénération des tissus épithéliaux.

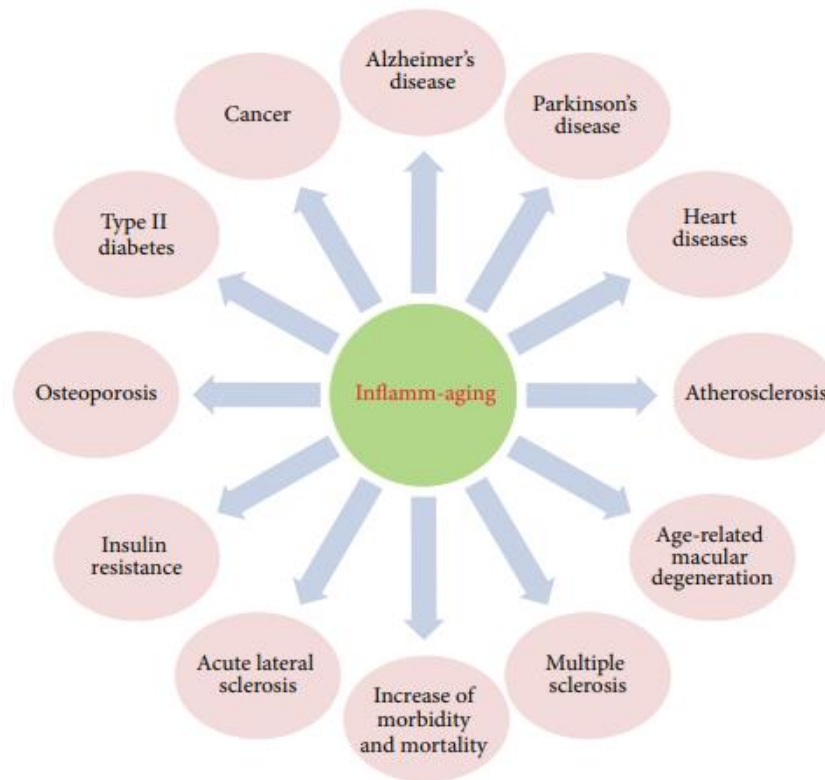


Figure 12 : Relation entre l'Inflamm-aging et les pathologies liées à l'âge [85].

6.1. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont traditionnellement divisées en deux catégories : organes spécifiques et non spécifiques. Dans les formes spécifiques, la réaction auto-immune touche de préférence un organe cible ; au niveau de la thyroïde dans la thyroïdite de Hashimoto ou de la maladie de Basedow, de la muqueuse gastrique dans la maladie de Biermer, de la glande surrénale dans la maladie d'Addison, ou du pancréas dans le diabète de type 1 ; tandis que les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou les vascularites associées aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), présentent des défaillances pluriorganiques dans leurs mécanismes physiopathologiques respectifs, qui peuvent être la progressive destruction d'un tissu ou l'hyperactivation de l'organe cible, voire l'altération fonctionnelle de ce dernier. Les structures surtout concernées sont les glandes endocrines, les tissus conjonctifs (peau, articulations, muscles, etc.) ainsi que les éléments figurés du sang. Certains patients peuvent présenter plusieurs maladies ciblant des organes spécifiques de façon concomitante ou au sein d'un cadre syndromique tel les polyendocrinopathies auto-immunes. La démonstration du caractère auto-immun d'une pathologie repose sur plusieurs types de critères : les critères

directs (transfert de la maladie à un hôte immunocompétent), les critères indirects (modèles animaux reproduisant la maladie humaine) et les critères circonstanciels (données expérimentales ou cliniques suggérant une réaction auto-immune sans preuve formelle) [87].

Ainsi qu'évoqué précédemment, la détection systématique des autoanticorps apparaît plus importante dans les classes d'âges élevées saines. Cette constatation, qui va dans le sens d'une diffusion plus large des autoanticorps chez les personnes âgées, ne s'accompagne cependant pas de l'augmentation de l'incidence de la plupart des maladies auto-immunes qui sont, elles, relativement moins fréquentes dans cette catégorie d'âge. À l'exception notable de la dermatite bulleuse auto-immune et de la cirrhose biliaire primitive, une maladie auto-immune touchant les petits canalicules biliaires, dont la fréquence, comme le mentionne [87], est plus élevée dans cette tranche d'âge. Si la cause de la cirrhose biliaire primitive demeure incertaine, des interactions complexes entre facteurs génétiques et environnementaux, mais aussi immunosénescence sont à envisager. L'augmentation des tests sérologiques permettant l'identification de l'anticorps antimitochondries spécifique de la cirrhose biliaire primitive a modifié le contour de la présentation et de l'histoire naturelle de cette pathologie. Autrefois, les patients étaient fréquemment diagnostiqués à un stade avancé, alors qu'aujourd'hui la majorité d'entre eux le sont dans un contexte de détection précoce.

6.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est un trouble neurodégénératif, le second plus courant après la maladie d'Alzheimer, touchant plus de 2% des personnes âgées de plus de 65 ans [91]. Neuropathologiquement, cette maladie se manifeste par une dégradation graduelle ciblant principalement les neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle est également associée à la présence de corps de Lewy, dont l'alpha-synucléine constitue un élément majoritaire [92]. C'est une cause cruciale de handicap chez les personnes âgées [web45].

Trois phénomènes clés sont liés à ce processus de mort neuronale :

- L'accumulation de dépôts connus sous le nom de corps de Lewy, majoritairement composés de la protéine α -synucléine.
- Un comportement anormal des mitochondries, qui agissent en tant que « centrales énergétiques » des cellules,

-Une inflammation du tissu cérébral, apparemment associé à divers types de cellules immunitaires : les cellules microgliales de la réponse immunitaire innée, ainsi que les lymphocytes T de la réponse immunitaire adaptative [web45].

6.3. Les Cancers [93].

Le risque de cancer s'accroît avec l'avancement dans l'âge : 60% des cas sont diagnostiqués chez les individus âgés de plus de 65 ans. La cause principale semble résider dans la perte de gènes suppresseurs de tumeurs et la dégradation de l'immunité. Les cellules NK ont une grande importance dans l'inhibition de la progression des tumeurs et des métastases. Des études ont démontré chez les patients atteints de cancer gastrique qu'il existe une corrélation entre la diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et l'accroissement du volume tumoral, des métastases. Aujourd'hui dans les pays industrialisés, l'augmentation la plus importante des cancers est chez les patients de plus de 80 ans. Le cancer du sein reste une des causes les plus importantes de mortalité chez les femmes de 90 à 100 ans, alors que le cancer de la prostate et le cancer colorectal sont les principales causes de mortalité par cancer chez les hommes dans cette tranche d'âge. La mortalité par cancer du poumon, en revanche, diminue après 85 ans. Le principal mécanisme entraîne l'augmentation du nombre de cancers chez la personne âgée est l'immunosénescence, c'est-à-dire le vieillissement qualitatif et quantitatif du système immunitaire, associant aussi bien les fonctions humorales que les fonctions cellulaires. Dans le domaine du dépistage, on manque d'études pour évaluer l'intérêt d'un dépistage organisé des cancers dans cette population, en particulier pour définir une borne haute au-delà de laquelle il n'est pas licite de dépister. Les personnes de plus de 75 ans sont largement sous représentées dans les essais cliniques d'enregistrement des innovations thérapeutiques et les essais spécifiques aux personnes âgées sont peu nombreuses. Des études spécifiques sont nécessaires pour évaluer les modalités de prise en charge dans cette population, avec en particulier l'utilisation d'évaluation gériatrique standardisée permettant au-delà de l'âge de mieux sélectionner cette population. Une attention particulière est nécessaire pour prédire l'apparition d'effets secondaires.

6.4. L'Arthrose [94].

Le vieillissement est un élément de risque pour l'arthrose, et diverses recherches ont analysé les processus biologiques du vieillissement cellulaire ou tissulaire ainsi que leur influence sur la physiopathologie de l'arthrose. L'inflammation chronique associée à l'âge, connue sous le nom d'« inflammaging » (citer précédemment), pourrait expliquer la relation entre l'arthrose et

le vieillissement. Pour donner un exemple de ce concept, la production de métalloprotéinase-13 par des chondrocytes provenant de donneurs de divers âges et stimulés par l'interleukine-1 β ou des fragments de fibronectine s'accroît en fonction de l'âge des donneurs. Les produits de glycation avancés (AGE) jouent un rôle dans le diabète, mais aussi dans le processus de vieillissement. Les AGE sont liés à des modifications post-traductionnelles des protéines par l'ajout de sucres réducteurs, ce qui modifie leur structure et leur fonction. Leur accumulation se traduit par une augmentation de la rigidité et de la fragilité du cartilage.

6.5. La cataracte cortico-nucléaire

La forme de cataracte la plus courante, souvent appelée « sénile », est celle liée à l'âge, également connue sous le nom de cataracte cortico-nucléaire ou vulgaire. Cela est associé à l'âge et correspond généralement à une opacification du noyau et du cortex de la lentille cristalline. La cataracte touche 20 % des personnes à partir de 65 ans. Au-delà de 85 ans, près de deux individus sur trois sont touchés ! Heureusement, la cataracte progresse généralement lentement, provoquant une gêne de plus en plus grande mais graduelle [web46].

Ainsi différentes études ont montré que l'âge est le principal facteur de risque associé à la cataracte. En outre, les individus souffrant d'une myopie sévère, d'un glaucome chronique ou d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) présentent aussi un risque accru de développer une cataracte. C'est aussi le cas pour les personnes atteintes de diabète dont la glycémie n'est pas régulée par un traitement, les individus résidant dans des zones très exposées au soleil ou en hauteur (les rayons UV accélèrent le vieillissement du cristallin), ainsi que celles qui ont subi une blessure oculaire, une opération de l'œil ou une radiothérapie contre le cancer. En outre, il semble aussi que les individus qui fument, ceux qui consomment de l'alcool et ceux dont l'alimentation est pauvre en fruits et légumes courent un risque accru de développer une cataracte [web46].

6.6. Presbytie

À partir de 45 ans, la vue baisse naturellement : c'est la presbytie. Un phénomène qui survient inéluctablement avec le vieillissement de l'œil selon différentes études. La presbytie reflète la dégradation graduelle de la capacité d'accommodation de l'œil (amplitude d'accommodation), qui est étroitement associée à la diminution de la flexibilité du cristallin et de sa capsule. Le cristallin, une lentille naturellement flexible et claire, se trouve dans la partie avant de l'œil et joue un rôle crucial dans la focalisation des objets proches pour obtenir une vision précise.

C'est similaire au concept de « mise au point automatique » pour un appareil photo, bien que dans ce cas, le changement de la distance focale se fait par un mouvement de lentille(s) et non par une altération de la courbure de celle-ci. Pour un individu emmétrope (capable de voir clairement sans correction à distance) qui développe une presbytie, la vue de près, comme lors de la lecture, devient progressivement indistincte, tandis que la vision des objets plus éloignés reste normale [web47].

6.7. La presbyacousie [web48].

C'est une diminution significative de la flexibilité auditive concernant les sons aigus, essentiels pour la compréhension du langage. L'ampleur de la perte d'audition observée peut différer d'une personne à l'autre : généralement, elle est d'environ 0,5 dB (décibels) par an après 65 ans, environ 1 dB après 75 ans et près de 2 dB après 85 ans. Cette déficience auditive est due au vieillissement des cellules et aux modifications survenant dans le système auditif :

-La dégénérescence des cellules contractiles, qui assure la sélectivité des fréquences : ces cellules sensorielles de l'organe de Corti incluent particulièrement les cellules ciliées externes (qui ne se régénèrent pas) :

- ✓ -Diminution de la flexibilité des osselets : leur rôle habituel est d'amplifier et de transmettre les vibrations du tympan à la cochlée.
- ✓ -réduction du nombre de neurones dans la cochlée (déclin d'environ 2100 neurones tous les dix ans) ;
- ✓ -Dommages au système nerveux central : les signaux auditifs ne sont plus correctement véhiculés et traités.
- ✓ -Mauvaise perfusion de la strie vasculaire (tissu qui recouvre le canal cochléaire) et insuffisante oxygénation des organes auditifs ;
- ✓ -Lésions observées au niveau de la membrane basilaire et du ligament spiral.

On identifie donc quatre formes de presbyacousie :

- Presbyacousie sensorielle : l'audition est uniquement affectée pour les fréquences élevées.
- La presbyacousie nerveuse : la dégradation de l'audition influence les fréquences nerveuses et la différenciation des fréquences de la voix.

- La presbyacousie associée à la circulation sanguine : toutes les fréquences auditives sont affectées.
- La presbyacousie mécanique : l'audition des fréquences hautes se détériore.

6.8. Les infections [web49].

On a établi une corrélation entre l'immunosénescence et l'accroissement des infections respiratoires et urinaires, des endocardites ainsi que des septicémies (la présence de bactéries dans le sang) chez les personnes d'âge avancé. Si l'infection est causée par un micro-organisme intracellulaire, comme c'est le cas pour l'herpès, la tuberculose, la légionellose, etc., Il a été observé que, avec le vieillissement, l'organisme microscopique qui résidait de manière latente (« en dormance ») dans nos cellules et qui avait probablement été pris en charge lors de la première contamination se réveille. La diminution de la cytokine $\text{TNF-}\alpha$ et la réduction des lymphocytes T CD8^+ dues au vieillissement pourraient justifier l'incapacité de l'organisme à maîtriser ces agents pathogènes intracellulaires, ce qui expliquerait l'incidence élevée de ces maladies chez les personnes âgées. Dans le cas de pathogènes extracellulaires, l'augmentation des infections pourrait être due à une baisse de l'activité phagocytaire des macrophages et autres granulocytes, elle aussi liée à l'âge.

CHAPITRE 04 : Vieillissement Et Biomarqueurs

• LES CYTOKINES COMME BIOMARQUEURS INFLAMMATOIRES

Comme citer dans les chapitres précédents, le vieillissement est un phénomène physiologique complexe se traduisant par une altération progressive de l'homéostasie cellulaire et tissulaire. Cette altération s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles et d'une sensibilité accrue aux maladies chroniques. Parmi les divers phénomènes associés au vieillissement, l'inflammation de bas grade chronique, bien connue sous le terme d'"inflammaging" [2], est susceptible de jouer un rôle majeur. Cette inflammation de bas grade semble persistante, même en l'absence d'infection aiguë, et être au cœur de la pathogenèse des atteintes liées à l'âge, et notamment des maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, les métaboliques, les maladies neurodégénératives (comme Alzheimer), le diabète de type 2, l'ostéoporose, et le cancer pour certains. Ainsi, par exemple, des concentrations plasmatiques élevées d'IL-6 et de protéine C-réactive (CRP) sont corrélées à un risque accru de mortalité toutes causes confondues chez les personnes âgées [92].

Cette inflammation chronique interfère également avec la régénération tissulaire, la réparation de l'ADN, et la signalisation hormonale, favorisant ainsi l'effondrement progressif de l'homéostasie [92].

Les biomarqueurs inflammatoires tels que l'IL-6, le TNF- α , la CRP lient le vieillissement biologique à l'aggravation des maladies liées à l'âge, ce qui est susceptible d'aveugler l'évolution de la sénescence et d'anticiper le vieillissement associée à la détection du vieillissement précoce (inflammation). Ce mécanisme est une cible thérapeutique dans la prise en charge des pathologies liées à l'âge [60]. Selon les différents travaux de recherches qui ont été réalisé jusqu'à récemment, les principales molécules impliquées dans cet état inflammatoire sont les cytokines pro-inflammatoires et notamment l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) ainsi que certaines protéines de phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP). Différentes études transversales et/ou longitudinales montrent que l'âge avancé est directement corrélé à la concentration circulante de ces biomarqueurs [96].

Ces molécules sont produites par des cellules immunitaires mais également par des cellules sénescents, accumulées au fil du temps, qui ont adopté un phénotype de sécrétion

inflammatoire, le SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype), et qui sécrètent ainsi en permanence diverses cytokines, chimiokines, protéases et facteurs de croissance [96].

Les cytokines, quant à elles, constituent un ensemble de protéines de signalisation cellulaire, majoritairement produites par les cellules immunitaires, qui occupent une place centrale dans la réponse inflammatoire. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6) ou l'interleukine-1 bêta (IL-1 β), sont régulièrement présentes à des concentrations toniques élevées dans le plasma des personnes âgées [84]. Ces molécules ont la double fonction d'agir comme médiateurs de l'inflammation, mais aussi de biomarqueurs de l'inflammation systémique à l'âge susceptible de la quantifier.

L'élévation chronique de ces cytokines entraîne un état pro-inflammatoire qui s'installe durablement dans le tissu cellulaire et contribue au dysfonctionnement des cellules immunitaires et des tissus cibles, en raison de l'impact pro-inflammatoire de l'IL-6 sur la réponse immunitaire, de sa neurotoxicité qui peut réduire les performances cognitives, ou de son rôle dans la sarcopénie et l'athérosclérose chez les personnes vieillissantes [86].

En effet, le profil inflammatoire mesuré par la concentration des cytokines circulantes peut être un prédicteur du risque de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées, justifiant leur utilisation comme marqueurs de l'inflammation dans les recherches consacrées au vieillissement. Ainsi, les cytokines pro-inflammatoires constituent des outils pertinents pour apprécier l'état inflammatoire du vieillissement. Permettant de suivre le développement de l'inflammaging et de vérifier l'efficacité des traitements de modulation de l'inflammation chez le sujet âgé, leur quantification représente un outil de recherche original.

- **Interleukine-6 (IL-6)**

Les cytokines et les interleukines sont toutes deux des protéines qui jouent un rôle de messager dans le système immunitaire, mais les interleukines sont un sous-groupe spécifique de cytokines. Les cytokines sont des molécules de communication intercellulaire produites par divers types de cellules, y compris les cellules immunitaires, pour réguler et coordonner les réponses immunitaires. Les interleukines, quant à elles, sont des cytokines produites par les leucocytes (globules blancs) et sont classées comme telles pour leur rôle dans la communication entre ces cellules.

Les interleukines sont des cytokines regroupées sous cette terminologie sans parenté biochimique ni de fonction, mais classées par commodité au gré des découvertes. Le terme a

été créé en 1979 quand on ne connaissait que deux interleukines (IL-1 et IL-2). Il a été découvert par la suite que les interleukines étaient produites par une large variété de tissus et cellules, et que, bien que regroupées sous cette terminologie par commodité, elles ne présentaient aucune parenté de structure ou de fonction. Elles ont été classées par un nombre au gré des découvertes. Au début 2006, 31 cytokines sont connues et dénommées sous l'intitulé « IL ».

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine multi-fonctionnelle dont le mode d'action contribue à réguler les réponses immunitaires, inflammatoires et hématopoïétiques. Synthétisée par plusieurs types cellulaires, en particulier les macrophages, les lymphocytes T, les fibroblastes et les cellules endothéliales, IL-6 est particulièrement impliquée dans les mécanismes d'inflammation aiguë et chronique [97].

Il s'agit d'un biomarqueur pro-inflammatoire de l'inflammaging puisque dans le cadre du vieillissement, sa concentration plasmatique augmente nettement chez les personnes âgées, révélant l'activation durable de la réponse immunitaire innée [96].

Ce taux soutenu d'IL-6 se relève en rapport avec les manifestations cliniques du vieillissement, notamment la sarcopénie, la fragilité, la cognition altérée ou encore le risque accru d'apparition des maladies cardiovasculaires et métaboliques [86].

Les propriétés physiopathologiques de l'IL-6 relèvent de sa capacité à activer la voie de signalisation JAK/STAT, produisant d'autres médiateurs inflammatoires et modifiant les fonctions des cellules immunitaires. L'IL-6 contribue aussi à équilibrer les réponses pro- et anti-inflammatoires, ce qui en fait un élément d'intérêt pour des interventions thérapeutiques orientées vers l'atténuation de l'inflammation chronique liée au vieillissement [98].

Dès lors, l'IL-6 est un biomarqueur nous permettant d'évaluer l'état inflammatoire systémique chez le sujet âgé et de suivre l'évolution des stratégies de lutte contre l'inflammaging.

- **PROTEINE C-REACTIVE (CRP)**

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë, principalement synthétisée par les hépatocytes en réponse à une stimulation par l'interleukine-6 (IL-6) et, en second lieu, par des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1 β . Elle est un biomarqueur systémique de l'inflammation largement utilisé en clinique, en recherche, pour sa sensibilité et sa rapidité d'élévation lors d'un processus inflammatoire aigu ou chronique [99].

L'élévation de la CRP a été associée à différents états de santé dans de nombreuses études épidémiologiques : état de santé physique (maladies cardiovasculaires), état de santé mental (dépression, troubles cognitifs), mortalité (gériatrie) [92].

La CRP exprime ce processus pathologique, dans le cas de comorbidités gériatriques chroniques, et contrairement à une inflammation aiguë, l'augmentation du taux de la CRP est modeste mais chronique, ce qui est la référence à un phénomène de vieillissement biologique. Une fois activée, la CRP a un rôle de signal mais aussi d'activation de l'immunité (activation du complément), et de modulation de l'activité phagocytaire des macrophages, survenu dans ce cas de figure de dysfonctionnement immunitaire des sujets âgés [92]. Ce type de réaction est fortement impliqué dans l'apparition des pathologies chroniques liées à l'âge, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, certains cancers, ou encore le déclin cognitif. En effet, la CRP est non seulement un marqueur passif de l'inflammation, mais elle intervient également dans la modulation de la réponse immunitaire par activation du complément et reconnaissance des agents pathogènes ou apoptotiques [96]. Selon plusieurs études longitudinales, des taux de CRP plasmatique élevés sont associés à une morbidité et une mortalité accrues chez les sujets âgés, ce qui en fait un outil diagnostique et pronostique pertinent pour l'évaluation de statu inflammatoire lié au vieillissement [100].

La CRP est en effet un biomarqueur largement utilisé dans des études épidémiologiques sur le vieillissement, en raison de sa stabilité et sa fiabilité, ainsi que de son lien avec d'autres médiateurs inflammatoires, permettant de déterminer la présence de profils inflammatoires à risque chez les personnes âgées.

- **FACTEUR DE NECROSE TUMORALE ALPHA (TNF- α)**

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est une cytokine pro-inflammatoire clé, principalement produite par les macrophages activés, mais également par d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les mastocytes. Il joue un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, par ses propriétés à induire la production d'autres cytokines pro-inflammatoires, activer l'endothélium vasculaire et faciliter la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation [60].

Le TNF- α exerce ses effets délétères en stimulant les récepteurs TNFR1 et TNFR2, entraînant la mise en place de signalisations pro-apoptotiques, une augmentation de production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ainsi qu'une dérégulation du métabolisme cellulaire. Ce dernier nous permet de nous adapter à nos choix nutritionnels en intervenant sur la

signalisation de l'insuline et en favorisant une insulino-résistance tout en déclenchant un stress oxydatif et une sénescence [60].

Contextualisé dans le cadre du vieillissement, les concentrations circulantes de TNF- α augmentent progressivement, même en l'absence d'infection et de lésions aiguës, ce qui correspond à un état inflammatoire de bas grade inscrit dans le processus d'inflammaging, reconnu pour jouer un rôle prépondérant dans l'initiation des maladies chroniques liées à l'âge, parmi lesquelles figurent les maladies cardiovasculaires, les pathologies neurodégénératives (telles que la maladie d'Alzheimer), le diabète de type 2 ou certains cancers [60]. Le TNF- α est également impliqué dans l'induction de la sénescence cellulaire en continuité avec un affaiblissement de la fonction au niveau immunitaire et tissulaire. De ce fait, le TNF- α est non seulement un médiateur de l'inflammation, mais il pourrait également être un biomarqueur du statut inflammatoire systémique des personnes âgées, avec une mesure sanguine pouvant modéliser l'évolution du vieillissement inflammatoire en vue d'un dépistage précoce du statut à risque de survenue de comorbidités liées à l'âge [60].

Pour résumer, le TNF- α est à la fois un marqueur et un acteur des modifications physiopathologiques observées chez les individus vieillissants.

TABLEAU 07 : Variation des biomarqueurs avec l'âge [96, 2, 92,].

Biomarqueur	Variation avec l'âge	Lien avec le vieillissement
IL-6 (Interleukine-6)	Augmente	Son augmentation est liée à la sarcopénie, au déclin fonctionnel, à la fragilité et à la mortalité.
TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha)	Augmente	Contribue à la sénescence cellulaire, aux maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et métaboliques.
CRP (Protéine C-réactive)	Augmente	Marqueur de l'inflammation systémique associé à un risque accru de comorbidités, notamment le déclin cognitif, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

• INFLAMMATION ET LA LONGEVITÉ

La longévité de l'Homme ne dépendrait donc pas seulement des déterminismes génétiques mais aussi de l'homéostasie immunitaire des organismes vieillissants. L'étude des phénotypes de vieillissement réussi met en évidence que les personnes vieillissant bien maintiennent un niveau d'inflammation bas et modulé (cytokines à production transitoire), alors qu'un grand nombre de personnes âgées souffrent d'une inflammation chronique de faible intensité (low-grade inflammation). Or, lorsque ce déséquilibre inflammatoire se prolonge, il crée un environnement tissulaire néfaste à l'organisme, susceptible de favoriser d'une part des lésions au sein des cellules, l'accumulation de cellules sénescents, ou encore des pertes de fonction physiologique, et d'autre part l'apparition d'iriques pathologiques classiques du vieillissement [101].

À l'inverse, les personnes atteignant des âges extrêmes comme les centenaires bénéficient non seulement de taux moins élevés de CRP, d'IL-6 et de TNF- α , mais surtout d'une capacité relationnelle favorable pour réguler les épisodes inflammatoires grâce à une expression plus soutenue des mécanismes anti-inflammatoires, d'une part, et d'une expression des récepteurs solubles des cytokines, d'autre part, comme l'IL-10 [101].

Ce profil immunologique résilient suggère que la longévité s'avérerait liée à une inflammation contrôlée, voire favorablement reprogrammée, de la réponse de l'immunité innée. De ce fait, le concept d'« inflammaging » dans sa singularité ne pourrait pas uniquement être reconnu comme une signature du vieillissement, mais plus encore comme une opportunité d'intervention pour opérer un vieillissement en santé [101].

Des études épidémiologiques ont montré que les personnes âgées présentant des taux d'IL-6 bas sont moins susceptibles de développer des maladies liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, troubles métaboliques, neurodégénérescence, fragilité physique) [96].

Or ces profils de bas niveaux d'inflammation sont aussi en corrélation avec un maintien optimal de la force musculaire, de la mobilité et des fonctions cognitives, marqueurs d'un vieillissement réussi. Au sein de la cohorte InCHIANTI (Invecchiare in Chianti), plus particulièrement, il a été démontré qu'un taux d'IL-6 bas prédisait un meilleur état d'autonomie fonctionnelle à long terme chez les personnes âgées, indépendamment d'autres facteurs de risque [96].

La régulation de l'IL-6 est en conséquence considérée comme un puissant biomarqueur de la santé au grand âge, et peut également représenter une cible pour les stratégies de prévention du déclin lié à l'âge.

Chez les personnes âgées, un niveau modéré mais chronique de CRP reflète un processus d'inflammation de bas grade, inscrit dans le phénomène d'inflammaging. Pourtant plusieurs études ont montré qu'un faible niveau de CRP, stable, est associé à un vieillissement plus en santé, avec moins de pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique, déclin cognitif) et une mortalité plus faible [102].

Comme les données de l'étude longitudinale Health ABC Study qui a révélé que les participants âgés ayant des niveaux faibles de CRP présentaient un meilleur maintien de leur mobilité physique et une plus grande longévité. Ces éléments rejoignent l'hypothèse que le contrôle de l'inflammation systémique, mesurée par le biais de la CRP, est un facteur essentiel du vieillissement réussi [102].

À mesure que l'on avance en âge, l'expression de TNF- α a tendance à se majorer participativement au développement environnemental d'inflammation chronique néfaste.

Cependant, plusieurs travaux ont mis en lumière que des TNF- α circulants peu élevés sont caractéristiques d'un vieillissement réussi, à savoir à faible incidence de pathologies dégénératives et au mieux conservé dans certaines fonctions physiologiques [103].

Au sein d'études réalisées sur des cohortes d'ânés robustes, des TNF- α faibles voient en lien étroit une masse musculaire plus stable, une densité osseuse mieux conservée, ainsi qu'une fonction cognitive plus préservée. À l'opposé, une surexpression chronique du TNF- α modérément évoque une sarcopénie accélérée, l'insulino-résistance et le risque d'une plus grande fragilité [103].

Le TNF- α s'avère ainsi être un bon marqueur du vieillissement inflammatoire à pallier pour espérer une longévité en santé.

• HORMONES ET VIEILLESSEMENT

Comme citer dans les chapitres précédents, au cours de vieillissement des changements se produisent qui affectent le système endocrinien, modifiant parfois la production, la sécrétion et le catabolisme des hormones. La structure de l'hypophyse antérieure change. La vascularisation diminue, la teneur en tissu conjonctif augmente. Cette restructuration provoque une diminution dans la production d'hormones ; exemple une nette diminution de la

quantité d'hormone de croissance humaine produite, est notée au fur et à mesure avec l'avancement dans l'âge. Les glandes surrénales subissent des modifications, de sorte qu'au fur et à mesure que le corps vieillit la quantité du tissu fibreux augmente, la production de cortisol et d'aldostérone diminue la production et la sécrétion d'épinéphrine (adrénaline) et de norépinéphrine (noradrénaline) restent normales.

La glande thyroïde produit moins d'hormones thyroïdiennes, entraîne une diminution progressive du taux métabolique basal. La baisse du taux métabolique réduit la production de chaleur corporelle et augmente les niveaux de graisse corporelle dû à une réduction du taux de calcium alimentaire, entraînant une augmentation compensatoire de l'hormone parathyroïdienne. L'âge influe sur le métabolisme du glucose, car la glycémie augmente plus rapidement et met plus de temps à revenir à la normale chez les personnes âgées. En raison d'une diminution progressive de la sensibilité cellulaire à l'insuline le vieillissement affecte les glandes endocrines ainsi que la ménopause et les fonctions ovariennes. Avec l'âge, la taille et le poids des ovaires diminuent et deviennent progressivement moins sensibles aux gonadotrophines, entraîne progressivement une diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone, ce qui entraîne la ménopause et l'incapacité de se reproduire [104].

Donc les hormones jouent un rôle significatif dans le processus de vieillissement, et leur diminution est l'un des effets les plus marqués et précoces du vieillissement [web50].

Pour ce qui est effets de vieillissement sur les hormones, on cite comme exemples :

6.1. Hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde produit des hormones qui aident à contrôler le métabolisme [web51]. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la régulation des processus cellulaires liés au vieillissement et aux maladies liées à l'âge [105]. Une déficience en hormones thyroïdiennes peut entraîner une hypothyroïdie, qui peut provoquer des symptômes similaires au vieillissement prématuré, tels que la fatigue, la prise de poids, la dépression, la perte de mémoire, la perte de cheveux et la sécheresse de la peau [web52]. En cas d'hypothyroïdie non traitée, vous continuerez à ressentir des symptômes similaires au vieillissement prématuré [web53]. Un traitement adéquat de l'hypothyroïdie peut inverser certains des symptômes de "vieillessement" avec le temps en rétablissant la fonction hormonale de la thyroïde à la normale [web53].

6.2. Hormones de stress

Les hormones du stress telles que le cortisol peuvent provoquer un vieillissement prématuré en endommageant l'ADN et en raccourcissant les télomères [web54]. Les télomères sont des enveloppes protectrices situées à l'extrémité d'un brin d'ADN. À chaque division cellulaire, les télomères perdent un peu de leur longueur. Une enzyme appelée télomérase peut les régénérer, mais le stress chronique et l'exposition au cortisol diminuent la quantité de télomérase disponible [106]. Lorsque les télomères sont trop réduits, la cellule meurt souvent ou devient pro-inflammatoire, déclenchant ainsi le processus de vieillissement ainsi que des risques pour la santé associés [106]. Des recherches récentes établissent un lien entre le stress chronique et perçu et le raccourcissement des télomères, un phénomène ayant un lien connu avec le vieillissement cellulaire [web55]. Le stress oxydatif peut également raccourcir les télomères, tandis que les antioxydants peuvent ralentir ce raccourcissement [107]. L'hostilité est également associée à une longueur plus courte des télomères chez les hommes [108].

6.3. Hormones de croissance

Les hormones de croissance sont responsables de la croissance cellulaire et de la régénération. Leur déficience peut entraîner un vieillissement prématuré, tandis que leur excès peut provoquer l'acromégalie, une condition qui entraîne une croissance anormale des os et des tissus [web56].

6.4. Les hormones sexuelles

Telles que l'œstrogène et la testostérone, peuvent avoir des effets différents sur le vieillissement précoce en fonction du sexe et de l'âge.

- *Estrogène*

L'estrogène joue un rôle crucial dans le maintien de la santé de la peau et la prévention des rides. Son déficit peut entraîner un amincissement de la peau et une augmentation des rides [web57]. Ainsi les effets protecteurs de l'œstrogène sur la santé osseuse chez les femmes ont été bien documentés. L'œstrogène inhibe la résorption osseuse et stimule la formation osseuse, ce qui réduit le risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées [109]. L'œstrogène peut également protéger contre les maladies cardiovasculaires, réduire les symptômes de la ménopause et améliorer les fonctions cognitives [110]. Cependant, la prise prolongée d'hormones de remplacement après la ménopause peut augmenter le risque de cancer du sein et d'autres maladies, donc leur utilisation doit être soigneusement évaluée avec le clinicien [110].

- **Testostérone**

La testostérone joue un rôle crucial dans la motivation et le comportement humain. Elle est associée à un sentiment accru d'assurance, de confiance en soi et de motivation, ce qui peut conduire à une plus grande propension à prendre des risques. Cependant, les fluctuations de la testostérone, qu'elles soient dues à des changements naturels ou à des facteurs externes, peuvent également entraîner des effets négatifs sur la motivation et le bien-être [web58].

La testostérone est une hormone sexuelle prépondérante chez l'homme [web59]. Bien que la baisse de sécrétion de testostérone, aussi appelée hypogonadisme, puisse survenir à tout âge, elle augmente naturellement avec le vieillissement et concernerait 10–20 % des hommes après 50 ans, et jusqu'à 50 % après 70 ans [web60]. Cette baisse de testostérone peut causer des symptômes tels que la fatigue, la diminution de la libido, la perte de masse musculaire et osseuse, et une augmentation de la graisse corporelle [web61]. La testostérone peut avoir un effet sur le vieillissement précoce en relation avec la génétique. En effet, une étude a montré que les hommes ayant un allèle spécifique du gène SRD5A2 ont une plus grande probabilité de développer une calvitie précoce et une diminution de la densité osseuse en raison d'une baisse de la production de testostérone [111]. Il existe plusieurs voies d'administration de la testostérone, telles que les gels, les implants, les comprimés, les patches ou les injections [web60]. Cependant, les bienfaits et les risques du traitement à la testostérone ne sont pas clairement établis par des essais cliniques à court et à long terme [web59]. Certains experts affirment que l'hormonothérapie à la testostérone n'est qu'un coûteux placebo [web59].

Chez les femmes, les ovaires sécrètent environ 25 % de la testostérone plasmatique, tandis que le reste de la testostérone circulante est obtenu par conversion périphérique [112]. Dans le sang, la testostérone est liée à la globuline liant les hormones sexuelles, et seule une petite partie (testostérone non liée ou libre) est disponible pour les récepteurs et est donc biologiquement active. Afin d'exercer ses effets, la testostérone doit être convertie en dihydrotestostérone dans certains tissus cibles. Dans d'autres cas, il agit directement ou par aromatisation pour générer des œstrogènes [113]. La testostérone orchestre l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses cérébrales et spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle [114], il a un rôle aussi bien connu et important dans le développement des attributs sexuels secondaires ; par exemple, augmentation de la masse musculaire, osseuse et des poils chez les hommes. Cependant, il présente également un intérêt particulier dans l'étude du comportement socio-émotionnel et économique car il

influence le cerveau dans des situations archétypiques, telles que le combat, la fuite, l'accouplement et la recherche et la lutte pour le statut [112].

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire régule la quantité de testostérone produite. Le processus de sécrétion de testostérone débute dans l'hypothalamus, qui relâche des hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH; gonadotropin-releasing hormone) de manière pulsatile et stimule l'hypophyse antérieure afin de sécréter deux gonadotrophines, soit l'hormone lutéinisante (LH; luteinizing hormone) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH; follicle-stimulating hormone), qui, à leur tour, stimulent la sécrétion d'hormones sexuelles par les testicules. La LH stimule les cellules de Leydig afin de sécréter de la testostérone, de manière pulsatile, avec une boucle de rétroaction négative à l'hypothalamus afin de moduler la sécrétion de LH [115].

6.5. La mélatonine

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

Selon différentes études, l'insomnie augmente avec l'âge. Un tiers environ des sujets de plus de 65 ans ont une insomnie rapportée comme plus ou moins continue. La plainte d'insomnie est une fois et demie plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais le sommeil est de plus mauvaise qualité chez l'homme, sans doute en partie à cause de problèmes respiratoires liés au sommeil. Le trouble de l'initiation du sommeil est plus une caractéristique du sujet jeune, et le trouble du maintien du sommeil plus caractéristique du sujet d'âge moyen ou élevé [116].

La correction d'un déficit avéré en mélatonine peu donc restructurer le sommeil en rééquilibrant son architecture. Ainsi la mélatonine permettrait à la personne de profiter au mieux du repos réparateur nocturne. En donnant une faible dose de mélatonine au sujet âgé le soir, ça pourrait stabiliser son rythme circadien, contribuant à compenser le vieillissement de son horloge interne [117].

6.6. Déhydroépiandrostérone (DHEA)

Connu comme produit capable d'améliorer les fonctions cognitives, la qualité de vie, l'état psychoaffectif, la libido, la force musculaire, l'aspect de la peau, la densité osseuse du sujet âgé, d'éviter les pathologies, de guérir des maladies infectieuses ou auto-immunes, La DHEA qui protégerait contre les principales causes de mortalité, source de jeunesse, jeunesse éternelle, et d'immortalité selon différents travaux scientifiques jusqu'à ce jour.

La DHEA est l'hormone stéroïde la plus abondante de l'organisme [118]. Elle est le précurseur des androgènes et des œstrogènes, d'où l'appellation "mother hormone" ou "hormone mère". Elle serait impliquée dans les mécanismes du vieillissement [118].

La DHEA, dénomination abrégée de Déhydroépiandrostérone ou encore prastérone, et son sulfate, le DHEA-S, sont des hormones stéroïdes, synthétisées principalement par les glandes surrénales à partir du cholestérol sous le contrôle de l'« hormone corticotrope hypophysaire » ou « adrenocorticotrophin hormone » (ACTH) produite par l'hypophyse [118].

La concentration plasmatique de la DHEA, chez l'être humain, est fortement dépendante de l'âge, et, à moindre degré, du sexe. Pendant la vie fœtale, la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des œstrogènes par le placenta. Les travaux scientifiques n'ont pas encore tranché, si le DHEAS joue un autre rôle, en particulier dans le développement du fœtus. Une hypothèse possible serait qu'il stimule la production d'IGF1 - métabolite de l'hormone de croissance - comme il a été rapporté chez l'adulte ; ce facteur de croissance étant abondant à cette période de la vie.

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

À partir de 7 ans, début de l'Adrénarche, les surrénales commencent à produire de la DHEA et cette biosynthèse est associée à une augmentation de l'activité 17-20 lyase, indépendante de toute modification de la sécrétion de cortisol et d'ACTH. Ainsi le cytochrome. P450C17

exprimé par la surrénale à tous les âges modifie son activité catalytique au cours du développement. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire [119]. Il faut noter que les taux de DHEA et de DHEA-S plasmatiques varient considérablement, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge [120].

Le pic de la DHEA est obtenu vers l'âge de 25-35 ans [121]. Donc au cours du vieillissement, passé ce pic, on observe une diminution de la concentration plasmatique de DHEA (lien avec l'adrénopause, diminution des cellules réticulées du cortex surrénalien) proportionnellement à l'âge [122], (2,3% par an pour les hommes et 3,9% par an chez les femmes) [123].

7. FER ET VIEILLESSE

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[web62].

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 [web63].

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 le sujet âgé, 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 [web64].

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 [web65].

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 [web65].

Le vieillissement modifie l'acquisition et le stockage du fer, entraînant des modifications des niveaux de fer intracellulaire. Le fer s'accumule dans les fibroblastes répliquatifs vieillissants et s'enrichit dans les tissus vieillissants. L'homéostasie intracellulaire du fer communique entre les lysosomes et les mitochondries dans des conditions inflammatoires. Les modifications du potentiel de la membrane mitochondriale et des chélateurs du fer réduisent la synthèse d'IL-1β dans les macrophages. La surcharge en fer dans les macrophages induit un vieillissement dépendant de p16INK4a, entraînant un retard de cicatrisation. Cibler le fer dans les macrophages offre une nouvelle approche du traitement des maladies immunitaires et du vieillissement [124].

8. VITAMINES ET VIEILLESSE

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

8.1. Vitamine C

La vitamine C est un antioxydant important qui aide à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society a examiné les effets des suppléments de vitamine C sur le vieillissement chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine C ont réduit le stress oxydatif et amélioré la fonction immunitaire chez les participants âgés [125].

8.2. Vitamine E

La vitamine E est également un antioxydant important qui aide à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Une étude publiée dans le Journal of the American Medical Association a examiné les effets des suppléments de vitamine E sur le vieillissement chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine E ont réduit le risque de maladies cardiovasculaires et de certains types de cancer chez les participants âgés [126].

8.3. Vitamine D

La vitamine D est importante pour la santé des os et des muscles, mais elle peut également jouer un rôle dans le vieillissement. Une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society a examiné les effets des suppléments de vitamine D sur la fonction cognitive chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine D ont amélioré la fonction cognitive chez les participants âgés présentant une carence en vitamine D [127].

8.4. Vitamine B12

La vitamine B12 a tendance à être moins bien absorbée avec l'âge. Pour cette raison, de nombreuses personnes âgées souffrent d'une carence en vitamine B12, ce qui affecte leur santé. La carence en vitamine B12 se manifeste de plusieurs façons. Les personnes âgées touchées par cette carence peuvent souffrir d'anémie, une diminution de la production de globules rouges, ce qui entraîne une faiblesse et une grande fatigue. D'autres symptômes physiques tels que des crampes et même de la constipation peuvent survenir. La vitamine B12 est essentielle au bon fonctionnement du cerveau, donc une carence peut entraîner des pertes de mémoire, des troubles de l'humeur, de l'irritabilité, etc [web66].

La carence en vitamine B12 est très difficile à reconnaître, du moins au début. L'anémie, qui provoque une fatigue extrême dans la plupart des cas, est un symptôme de ce dysfonctionnement. Des tests sanguins confirment une carence en vitamine B12 lorsqu'il y a certains résultats, tels qu'un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Diminution de l'hématocrite (rapport du volume de globules rouges au volume sanguin) ou diminution de l'hémoglobine [web66].

Les facteurs de risque les plus courants de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées sont : affaiblissement de la paroi de l'estomac ou faible acidité gastrique due à certains

médicaments, les médicaments qui affectent l'absorption de la vitamine B12, en particulier la metformine (utilisée pour traiter le diabète), l'alcoolisme qui irrite l'estomac, chirurgie impliquant l'ablation partielle ou complète de l'estomac ou de l'intestin grêle, aussi autres conditions conduisant à une malabsorption de la vitamine B12, en particulier la maladie de Crohn ou l'anémie pernicieuse (maladie de Biermer) [web66]. Les personnes âgées présentant une carence en vitamine B12 doivent prendre des suppléments de vitamine B12 car il est difficile d'absorber la vitamine de la viande. Ils peuvent absorber les suppléments vitaminiques plus facilement.

- **Anémie ferriprive 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 *H. pylori*, selon certaines études. Il est recommandé de réaliser des biopsies gastriques systématiques pour évaluer une AF et de mesurer la vitamine B12 [128].

9. PROTÉINE AP2A1

Des chercheurs de l'Université d'Osaka, au Japon, ont peut-être percé le secret du vieillissement cellulaire. Leurs travaux, publiés dans la revue *Cellular Signaling* [129], révèlent le rôle clé d'une protéine, AP2A1, dans le processus de sénescence. Cette découverte ouvre la voie à des traitements qui pourraient inverser les effets du temps sur nos cellules, et par conséquent, sur notre organisme tout entier. Cette protéine, présente en plus grande quantité dans les fibres de stress des cellules sénescents, pourrait jouer un rôle clé dans le vieillissement cellulaire. Pour vérifier cette hypothèse, les chercheurs ont modulé l'expression de la protéine AP2A1 dans des cellules jeunes et âgées. Les résultats de ces expériences ont été surprenants. La suppression de l'expression d'AP2A1 dans les cellules âgées a entraîné une inversion de la sénescence et une revitalisation cellulaire. Inversement, l'augmentation de l'expression d'AP2A1 dans les cellules jeunes a accéléré le processus de sénescence. Ces observations suggèrent qu'AP2A1 agit comme un interrupteur entre les états "jeune" et "vieux" des cellules.

La sous-unité alpha-1 du complexe AP-2 est une protéine qui, chez l'homme, est codée par le gène *AP2A1* [130].

Ce gène code la sous-unité alpha-1 de l'adaptine du complexe de la protéine adaptatrice 2 (adaptateurs AP2) présent dans les vésicules recouvertes de clathrine. Le complexe AP-2 est un hétérotétramère composé de deux grandes adaptines (alpha ou bêta), d'une adaptine moyenne (mu) et d'une petite adaptine (sigma). Ce complexe fait partie de l'enveloppe protéique de la face cytoplasmique des vésicules recouvertes, qui relie la clathrine aux récepteurs des vésicules. L'épissage alternatif de ce gène produit deux variants de transcription codant deux isoformes différentes. Une troisième variante de transcription a été décrite, mais sa longueur totale n'a pas été déterminée [130].

10. LE REVEIL INATTENDU DU CHROMOSOME X [131]

Les femelles mammifères possèdent deux chromosomes X, dont l'un est généralement inactivé pour éviter une surproduction de protéines. Ce mécanisme était jusqu'ici considéré comme une façon de maintenir l'équilibre génétique. Cependant, cette inactivation n'est pas totale, et certains gènes parviennent à s'exprimer malgré ce "silence" imposé. Chez les souris femelles âgées de 20 ans (équivalentes à des humains de 65 ans), les chercheurs ont observé que le chromosome X inactif commence à exprimer environ 20 gènes. Ces gènes, impliqués dans le développement cérébral et la cognition, semblent jouer un rôle protecteur dans le vieillissement. Cette réactivation a été particulièrement notable dans l'hippocampe, une région clé pour la mémoire et l'apprentissage.

L'étude a utilisé des souris génétiquement modifiées pour suivre l'expression des gènes sur le chromosome X inactif. Les résultats ont montré que cette réactivation touche plusieurs types de cellules cérébrales, notamment les neurones et les oligodendrocytes. Ces découvertes suggèrent que le chromosome X "silencieux" pourrait être une ressource génétique inexploitée, contribuant à la résilience cérébrale observée chez les femmes âgées.

Parmi les gènes réactivés sur le chromosome X inactif, PLP1 a particulièrement retenu l'attention des chercheurs. Ce gène joue un rôle essentiel dans la production de myéline, une substance qui isole les axones des neurones et améliore la transmission des signaux nerveux. Une dégradation de la myéline est souvent associée à des troubles neurologiques, ce qui rend PLP1 important pour la santé cérébrale. Les souris femelles

âgées présentaient des niveaux plus élevés de PLP1 dans l'hippocampe, une région cérébrale essentielle pour la mémoire et l'apprentissage. Cette augmentation suggère que le chromosome X inactif contribue à maintenir l'intégrité des connexions neuronales chez les femmes vieillissantes. Les chercheurs ont également noté que les mâles âgés avaient des niveaux de PLP1 significativement plus bas, ce qui pourrait expliquer en partie leurs différences de résilience cognitive.

Pour tester l'impact de PLP1, les scientifiques ont augmenté artificiellement son expression chez des souris mâles et femelles âgées. Les résultats ont montré une amélioration notable des performances cognitives, notamment dans des tests de mémoire et d'apprentissage. Ces observations ouvrent la voie à de potentielles interventions thérapeutiques ciblant PLP1 pour ralentir le déclin cognitif lié à l'âge, aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

Conclusion et Perspectives

Depuis que l'être humain a développé une pensée philosophique, deux questions existentielles l'obsèdent : pourquoi vieillissons-nous ? Pourquoi mourrons-nous ? Cela a bien entendu fait surgir la question suivante : comment pourrions-nous rester jeune indéfiniment et indemne de toute maladie ? Mais, malgré les avancées technologiques en biologie moléculaire, en immunologie et génétique, à ce jour aucune de ces questions n'a encore trouvé sa réponse et les vrais mécanismes du vieillissement sont encore bien mal précisés, ce que prouve que l'étude du vieillissement est extrêmement complexe. Le vieillissement est un processus difficile à analyser pour lequel il n'existe pas de modèle clairement défini actuellement mais plus de 300 théories ont été émises. Elles ont considéré les résultats d'études et d'analyses conduites aussi bien au niveau génétique, protéique, cellulaire et extracellulaire, qu'au niveau tissulaire ou de systèmes biologiques (hormones, cytokines) aussi bien chez l'homme que chez d'autres espèces vivantes.

Le but de la recherche sur le vieillissement ne devrait pas être de ralentir, d'arrêter ou d'inverser ce processus immuable. Il s'agit de définir le paysage moléculaire des veilles cellules qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge.

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

Résumé

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

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

L'objectif de cette étude a été de d'étudier théoriquement le lien : taux plasmatiques de certains biomarqueurs immunologiques (IL-6, CRP) 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 : Biomarqueurs Immunologiques-Vieillessement.

Summary

Aging is a continuous and progressive process of natural deterioration that begins early in adulthood. At the beginning of middle age, many bodily functions begin to gradually decline. One does not become old or aged at a specific age. However, aging must be distinguished from 'pathology.' Changes due to aging are not diseases and cannot be considered as such. They are natural losses of function (e.g., wrinkles, alopecia, presbyopia, amnesia, etc.). Some do not increase our vulnerability to death. Other 'normal' declines in organs increase vulnerability to pathological changes (e.g., decline of the immune system).

The aim of this study was to theoretically examine the plasma levels of certain immunological biomarkers (IL-6, CRP) and aging. Convinced that the study of aging is extremely complex and that aging is a difficult process to define and analyze, it seems relevant to conduct more comprehensive studies, with the necessity of carrying out multidisciplinary work.

Keywords : Immunological Biomarkers – Aging.

ملخص

الشيخوخة هي عملية مستمرة وتدرجية من التغيرات الطبيعية التي تبدأ في وقت مبكر من سن البلوغ. في بداية مرحلة منتصف العمر، تبدأ العديد من الوظائف الجسدية في التراجع تدريجياً. لا يصبح الإنسان مسناً أو عجوزاً في سن معينة. ومع ذلك، يجب التمييز بين الشيخوخة و"المرض". فالتغيرات الناتجة عن الشيخوخة ليست أمراضاً ولا يمكن اعتبارها كذلك. إنها فقدان طبيعي لبعض الوظائف (مثل: التجاعيد، تساقط الشعر، قُصُور البَصَر الشَّيْخُوخِيّ "أو القَدَع أو الطَّرَح"، ضعف الذاكرة... إلخ). بعض هذه التغيرات لا تزيد من خطر الوفاة، بينما يؤدي تراجع بعض وظائف الأعضاء "الطبيعي" إلى زيادة القابلية للإصابة بتغيرات مرضية (مثل: تراجع كفاءة الجهاز المناعي).

الهدف من هذه الدراسة كان في البداية دراسة العلاقة النظرية بين مستويات بعض المؤشرات البيولوجية المناعية في البلازما

وعملية الشيخوخة (مثل : CRP، IL-6)

وإيماناً منا بأن دراسة الشيخوخة أمر بالغ التعقيد، وأنها عملية يصعب تحديدها وتحليلها بدقة، فإننا نرى من المهم إجراء المزيد من الدراسات الشاملة، مع ضرورة اعتماد نهج متعدد التخصصات.

الكلمات المفتاحية : المؤشرات البيولوجية المناعية – الشيخوخة

Références Bibliographiques

Bibliographie

1. Khater, M., Richa, S., & Stephan, E. (2005). Le syndrome de glissement. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 5(28), 44–49.
2. Franceschi, C., Bonafè, M., & Valensin, S. (2006). Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), 244–254.
3. Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., Panourgia, M. P., Invidia, L., Celani, L., Scurti, M., Cevenini, E., & Salvioli, S. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1114(1), 40–54.
4. Robert, L. (1983). *Mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement*. Paris: Masson.
5. Epelbaum, J. (2009). *Le vieillissement : rythmes biologiques et hormonaux*. Lavoisier.
6. Fabian, D., & Flatt, T. (2011). The evolution of aging. *Nature Education Knowledge*, 3(10), 9.
7. Shen, J.-C., Gray, M. D., Oshima, J., & Loeb, L. A. (1998). Werner syndrome protein. DNA helicase and DNA exonuclease reside on the same polypeptide. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(51), 34139–34144.
8. Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921–923.
9. Willcox, B. J., Donlon, T. A., He, Q., Chen, R., Grove, J. S., Yano, K., Masaki, K. H., Willcox, D. C., Rodriguez, B., & Curb, J. D. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(37), 13987–13992.
10. Zwaan, B. (1999). The evolutionary genetics of ageing and longevity. *Heredity*, 82, 589–597.
11. Govindaraju, D., Atzmon, G., & Barzilai, N. (2015). Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians. *Applied and Translational Genomics*, 4, 23–32.

12. Garry, P. J., Goodwin, J. S., Hunt, W. C., & Lei, B. (1989). Clinical chemistry reference intervals for healthy elderly subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 918–926.
13. Beard, J. R., Bloom, D. E., & Rowe, J. W. (2015). *Global population ageing: Peril or promise?* Geneva: World Economic Forum
14. Toussaint, O., Remacle, J., Raes, M., & Michiels, C. (1998). La réponse des cellules au stress : relation avec le processus de vieillissement et la pathologie. *Médecine/Sciences*, 14(5), 622–635.
15. Boushab, B. M., & Aissaoui, A. (2019). Health status of elderly people in Algeria: A literature review. *Journal of Aging and Health*, 31(8), 1433-1443.
16. Mialet-Pérez, J., Douin-Echinard, V., Cussac, D., Bril, A., & Parini, A. (2015). Vieillesse : Une question de cœur ? *Médecine/Sciences*, 31(11), 1006–1013.
17. Couderc, L.-J. C. (2019). Le vieillissement pulmonaire et ses impacts sur la santé respiratoire des personnes âgées. *La Lettre du Souffle*, (93), 12–15.
18. Camus, P., & Couderc, L.-J. C. (2019). Le vieillissement pulmonaire et les infections respiratoires chez les personnes âgées. *La Lettre du Souffle*, (93), 16–19.
19. Lacroix, S. (2020). *Influence du vieillissement sur la physiologie de la reproduction de la vache âgée* (Thèse de doctorat, Université Paris-Est Créteil).
20. Bailey, A. J., Robins, S. P., & Shimokomaki, M. (1973). The chemistry of the collagen cross-links: Age-related changes in the reducible components of intact bovine collagen fibres. *Biochemical Journal*, 131(4), 771–780.
21. Salminen, A., Kaarniranta, K., & Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: Disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)*, 4(3), 166–175.
22. Morley, J. E., & Baumgartner, R. N. (2004). Cytokine-related aging process. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 59A(9), 924–929.
23. Ferrucci, L., Harris, T. B., Guralnik, J. M., Tracy, R. P., Corti, M. C., Cohen, H. J., Penninx, B., Pahor, M., Wallace, R., & Havlik, R. J. (1999). Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(6), 639–646.
24. Metchnikoff, É. (1903). *Études sur la nature humaine : essai de philosophie optimiste*. Masson.
25. Huber, K. R., Mostafaie, N., Stangl, G., Worofka, B., Kittl, E., Hofmann, J., Hejtman, M., Michael, R., Weissgram, S., Leitha, T., Jungwirth, S., Fischer, P., Tragl, K. H., & Bauer,

- K. (2006). Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(11), 1355–1360.
26. Henny, J., Petitclerc, C., Fuentes-Arderiu, X., Hyltoft Petersen, P., Queraltó, J. M., Schiele, F., & Siest, G. (2000). Need for revisiting the concept of reference values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 38(7), 589–595.
 27. Dumont, G.-F. (2004). Sénescence de la société et de la culture occidentales. In R. Lefrançois (Éd.), *Les nouvelles frontières de l'âge* (pp. 277–299). Les Presses de l'Université de Montréal.
 28. Maddox, G. L. (Éd.). (1997). *L'encyclopédie du vieillissement* (Édition française). Paris–New York : Serdi et Springer Publishing Company.
 29. Timiras, P. S. (1997). *Vieillissement et gériatrie : Les bases physiologiques*. Les Presses de l'Université Laval - Maloie.
 30. Béguin, C., & Favier, M. (2017). The use of biomarkers in clinical toxicology: From diagnosis to therapy. *Médecine/Sciences*, 33(2), 176–179.
 31. Courtois, Y. (1985). Vieillissement moléculaire et cellulaire. *Les Cahiers du MURS*, (02), 1-8.
 32. Friguet, B. (2003). Le vieillissement moléculaire et cellulaire et ses futurs enjeux. *L'Actualité Chimique*, (270), 103–110.
 33. Boismal, F., Boumendil, A., & Lévy, D. (2020). Vieillissement et mort: de la cellule à l'individu. *Médecine/Sciences*, 36(12), 1163–1172.
 34. Gommers, A., & Bosch de Aguilar, P. (1992). *Pour une vieillesse autonome : Vieillissement, dynamismes et potentialités*. Mardaga.
 35. Weintrob, G. (2022). *History of aging research*. Columbine Health Systems Center for Healthy Aging, Colorado State University.
 36. Lithfous, S., Després, O., & Dufour, A. (2018). *Le vieillissement neurodégénératif : méthodes de diagnostic différentiel*. Elsevier Masson.
 37. Bourdon, C. (2017). *Les mitochondries : rôle et importance dans le fonctionnement cellulaire* (Mémoire de master). Université de Lorraine.
 38. Coupé, B., & Cristol, J.-P. (2013). Bases moléculaires du vieillissement cellulaire (pp. 17–18). Montpellier : Université Montpellier 1.
 39. Biologie du vieillissement. (2019). *Actualités Pharmaceutiques*, 58(589), 24–28.
 40. Deharvengt, H. (2018). *Vieillissement de la cavité buccale et pathologies bucco-dentaires*. Prévention Médicale.

41. Jubrias, S. A., Odderson, I. R., Esselman, P. C., & Conley, K. E. (1997). Decline in isokinetic force with age: muscle cross-sectional area and specific force. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 434(3), 246–253.
42. Merle, B. (2023). Épidémiologie nutritionnelle et vieillissement oculaire : le cas de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *Cahiers de nutrition et de diététique*, 58(4), 1163-1172.
43. Gatinois, V. (2017, 27 novembre). *Pathologies des hélicases et vieillissement précoce : Modèle d'étude par dérivation de cellules souches pluripotentes induites (iPS)* (Mémoire, Université Montpellier). pp. 22–30.
44. Ben Younes, T., Kraoua, I., Benrhouma, H., Rouissi, A., Klaa, H., Yakoub Youssef, H., Turki, I., & Turki, I. (2018, avril 27). *Syndrome de Cockayne : étude clinique et génétique d'une série tunisienne*. *Revue Neurologique*, 174(S1), S63–S64.
45. Pasquier, L., et al. (2006, février). Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. *Journal Name*, 91(2), 178–182.
46. Javadzadeh, M. (2014). Cockayne syndrome. *Iranian Journal of Child Neurology*, 8(4 Suppl. 1), 18–19.
47. Bender, M., Potocki, L., & Metry, D. (2003). What syndrome is this? Cockayne syndrome. *Pediatric Dermatology*, 20(6), 538–540. Available from MEDLINE with Full Text, Ipswich, MA. Accessed April 30, 2015.
48. Yu, C. E., Oshima, J., Fu, Y.-H., Wijsman, E. M., Hisama, F., Alisch, R., ... & Schellenberg, G. D. (1996). Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science*, 272(5269), 258–262.
49. Goto, M. (1997). Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes. In M. Goto (Ed.), *Werner's syndrome* (pp. 1–9). Springer.
50. Kluger, N., Bessis, D., Uhrhammer, N., Guillot, B., & Aractingi, S. (2007). Syndrome de Werner (progeria de l'adulte). *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 134(2), 140–142.
51. Salk, D. (1982). Werner's syndrome: A review of recent research with an analysis of connective tissue metabolism, growth control of cultured cells, and chromosomal aberrations. *Human Genetics*, 62(1), 1–15.
52. Buder, C. (1998). *Vieillissement cellulaire : faits et théories* [Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble]. DUMAS.
53. Abdelrahman, A., Nielsen, M.-M., Stage, M. H., & Arnspang, E. C. (2023). Nuclear envelope morphology change upon repetitive treatment with modified antisense

- oligonucleotides targeting Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 33, Article 101411.
54. Kane, M. S., Lindsay, M. E., Judge, D. P., Barrowman, J., Ap Rhys, C., Simonson, L., Dietz, H. C., & Michaelis, S. (2013). LMNA-associated cardiocutaneous progeria: A novel autosomal dominant premature aging syndrome with late onset. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(7), 1599–1611.
 55. Ameline, S., & Levannier, M. (2021). Le vieillissement. Dans *DEAS* (pp. 88–93).
 56. Murtada, S.-I., Mikush, N., Wang, M., Ren, P., Kawamura, Y., Ramachandra, A. B., Li, D. S., Braddock, D. T., Tellides, G., Gordon, L. B., & Humphrey, J. D. (2023). Lonafarnib improves cardiovascular function and survival in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *eLife*, 12, e82728.
 57. Gordon, L. B., et al. (2018). Association of lonafarnib treatment and mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA*, 319(16), 1687–1695.
 58. Hamczyk MR et al., 2018. Vascular smooth muscle-specific progerin expression accelerates atherosclerosis and death in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*, 138:266–282.
 59. Vincent, P. (2016). Vieillissement de la population, retraites et immigration. *Population*, 71(2), 349–380.
 60. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging and “Garb-aging”. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(3), 199–212.
 61. Gupta, S., & Mohanty, S. (2015). Immune dysfunctions in aging: prime cause of morbidity and mortality in elderly. *Aging and Disease*, 6(4), 237-249.
 62. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
 63. ülöp, T., Larbi, A., Pawelec, G., Khalil, A., Cohen, A. A., Hirokawa, K., Witkowski, J. M., & Franceschi, C. (2019). The immunology of aging: From function to intervention. *Nature Reviews Immunology*, 19(10), 584–599.
 64. Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(Suppl_1), S4–S9.
 65. Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). Immune aging and autoimmunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(10), 1615–1623.

66. Nikolich-Žugich, J. (2008). Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nature Reviews Immunology*, 8(7), 512–522.
67. Linton, P. J., & Dorshkind, K. (2004). Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature Immunology*, 5(2), 133–139.
68. Pawelec, G., & Larbi, A. (2008). Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Experimental Gerontology*, 43(1), 34–38.
69. Lanna, A., Vaz, B., D'Ambra, C., Valvo, C., et al. (2012). NK cells in healthy aging and age-associated diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, Article ID 195956.
70. Hazeldine, J., Lord, J. M., & Natural killer cells in aging and age-related diseases. (2013). Natural killer cells in aging and age-related diseases. *Frontiers in Immunology*, 4, 1.
71. Schlums, A. R. (2015). Innate lymphoid cells in the human liver. *Immunology and Cell Biology*, 93(3), 195–203.
72. Ridker, P. M. (1999). Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: An epidemiologic view. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 10(Suppl 1), S9–S12.
73. Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107.
74. Heneka, M. T., Golenbock, D. T., & Latz, E. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388–405.
75. Nikolich-Žugich, J., & Messaoudi, I. (2005). Mice and flies and monkeys too: Caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. *Experimental Gerontology*, 40(11), 884–893.
76. Palmer, D. B. (2013). The effect of age on thymic function. *Frontiers in immunology*, 4, 316).
77. Gibson, K. L., Wu, Y. C., Barnett, Y., Duggan, O., & Vaughan, R. W. (2012). Divergent effects of aging on cytotoxic T cells and CD8+ T cells in humans. *Journal of Leukocyte Biology*, 91(2), 323–329.
78. Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature immunology*, 13(5), 428-436
79. Shaw, A. C., Goldstein, D. R., & Montgomery, R. R. (2013). Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(12), 875-887.
80. Panda, A., Arjona, A., Sapey, E., Bai, F., & Fikrig, E. (2009). Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends in immunology*, 30(7), 325-333.

81. Naigeon, M. (2022). *Immunosénescence, inflammation et immunothérapies* (Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, École doctorale n° 582, Sciences du cancer)
82. Crétel Durand, É. (2010). *Interaction initiale des lymphocytes T avec des surfaces contrôlées : Application à l'étude du déclin immunitaire chez le sujet âgé* (Thèse de doctorat, Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine de Marseille).
83. Vallet, H., Fali, T., & Sauce, D. (2019). Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique / Aging of the immune system: From fundamental to clinical data. *La Revue de Médecine Interne*, 40(2), 105-111.
84. Gruver, A. L., Hudson, L. L., & Sempowski, G. D. (2007). *Immunosenescence of ageing. Journal of Pathology*, 211(2), 144–156.
85. Xia, S., Zhang, X., Zheng, S., Khanabdali, R., Kalionis, B., Wu, J., Wan, W., & Tai, X. (2016). An update on inflamm-aging: Mechanisms, prevention, and treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8426874.
86. Poli, C., Beauvillain, C., Jeannin, P., Renier, G., & Chevaller, A. (2016). Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaire. *Médecine et Longévité*, 8(4), 209–219.
87. Mouthon, L. (2008). Immunité, auto-immunité et vieillissement / Immunity, autoimmunity, ageing. *La Revue de Médecine Interne*, 29(Suppl. 3), S277–S280.
88. Oishi, Y., & Manabe, I. (2016). Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, 2, 16018.
89. Brauning, A., Rae, M., Zhu, G., Fulton, E., Admasu, T. D., Stolzing, A., & Sharma, A. (2022). Aging of the immune system: Focus on natural killer cells phenotype and functions. *Cells*, 11(7), 1270.
90. Akbar AN, Gilroy DW. (2020). "Aging immunity: pathways to immunosenescence". *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 387–396.
91. Corti, O., & Brice, A. (2003). La maladie de Parkinson : que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales ? *Médecine/Sciences*, 19(5), 613–619.
92. Cogan, G., & Brice, A. (2025). La maladie de Parkinson : de la génétique aux thérapies ciblées. *Comptes Rendus Biologies*, 348, 21.
93. Li, L., Shan, T., Zhang, D., & Ma, F. (2024). Nowcasting and forecasting global aging and cancer burden: Analysis of data from the GLOBOCAN and Global Burden of Disease Study. *Journal of the National Cancer Center*, 4, 223–232.
94. Berenbaum, F., & Grange, L. (2020). De l'arthrose aux arthroses : Une nouvelle vision physiopathologique. *Revue du Rhumatisme*, 87(6), 389–396.

95. Singh, T., & Newman, A. B. (2011). Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Research Reviews*, 10(3), 319–329.
96. Ferrucci, L., Corsi, A., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bartali, B., Taub, D. D., Guralnik, J. M., & Longo, D. L. (2005). The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*, 105(6), 2294–2299.
97. Hunter, C. A., & Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*, 16(5), 448–457.
98. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813(5), 878–888.
99. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812.
100. Ridker, P. M. (2003). C-reactive protein: A simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 108(12), e81–e85.
101. Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Immunology*, 18(9), 509–522.
102. Cesari, M., Penninx, B. W. J. H., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A. M., Rhys Williams, G., & Ferrucci, L. (2003). Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: Results from the Health ABC study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(3), M249–M255.
103. Bruunsgaard, H., Pedersen, M., & Pedersen, B. K. (2000). TNF- α , leptin, and lymphocyte function in aging. *Clinical and Experimental Immunology*, 132(1), 96–102.
104. Cottart, C. H. (2009). Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose. *Comptes Rendus Biologies*, 332(5), 433–447.
105. Gauthier, B. R., Sola-García, A., Cáliz-Molina, M. Á., Lorenzo, P. I., Cobo-Vuilleumier, N., Capilla-González, V., & Martin-Montalvo, A. (2020, October 13). Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*, 19(11), e13260.
106. Lu, S. (2014, October). How chronic stress is harming our DNA. *Monitor on Psychology*, 45(9), 28.
107. Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Cawthon, R. M., et al. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(49), 17312–17315.

108. Brydon, L., Lin, J., Butcher, L., Hamer, M., Erusalimsky, J. D., Blackburn, E. H., & Steptoe, A. (2012). Hostility and cellular aging in men from the Whitehall II cohort. *Biological Psychiatry*, 71(9), 767–773.
109. Khosla, S., Melton, L. J., & Riggs, B. L. (2012). Estrogen and the human skeleton. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), 4853–4864.
110. Sherwin, B. B. (2006). Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience*, 138(3), 1021–1026.
111. Mimoun, S., & Chaby, L. (2008). Le vieillissement masculin et ses multiples facettes. *Sexologies*, (49), 73–83.
112. Eisenegger, C., Haushofer, J., & Fehr, E. (2011, June). The role of testosterone in social interaction. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(6), 263–271.
113. Hubert, W. (1998). Effets psychotropes de la testostérone. In E. Nieschlag & H. M. Behre (Eds.), *La fonction testiculaire* (pp. 51–71).
114. Raskin, K., & Mhaouty-Kodja, S. (2011). Testostérone et contrôle central de l'érection. *Andrologie*, 21(2), 111–118.
115. Latreille, C. (2017). *La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil chez les hommes* (Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, Faculté des arts et des sciences, Département de psychologie).
116. Touitou, Y., Haus, E., & Bogdan, A. (1998). Mélatonine et vieillissement. *Thérapie*, 53(5), 473–478.
117. Prayag, A. S., et al. (2022). Le vieillissement modifie la contribution des photorécepteurs impliqués dans la suppression de la mélatonine chez l'humain. *Médecine du Sommeil*, 19(1), 63.
118. Young, J. (2003). Faut-il prescrire la DHEA ? *Revue du Praticien*, 15(10), 1049–1053.
119. Polonovski, M. (1972). *Biochimie médicale* (Fascicule 1). Masson et Cie.
120. Legrain, S., et al. (2000). Dehydroepiandrosterone replacement administration: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(8), 3208–3216.

121. Balanger, A., et al. (1994). Changes in serum concentrations of conjugates and unconjugated steroids in 40 to 80-year-old men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(4), 1086–1090.
122. Haden, S. T., Glowacki, J., & Hurwitz, S. (2000). Effect of age on serum dehydroandrosterone sulfate, IGF-I, and IL-6 levels in women. *Calcified Tissue International*, 66(6), 414–418.
123. Mazat, L., et al. (2001). Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: Relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(14), 8145–8150.
124. Ganz, T. (2022). Iron metabolism and immune regulation. *Frontiers in Immunology*, 13.
125. Hoffer, L. J., McDonald, S., McCready, S., et al. (2016). High-dose vitamin C supplementation increases skeletal muscle vitamin C concentration and SVCT2 transporter expression but does not alter aerobic capacity in young men. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 41(7), 697–700.
126. Sesso, H. D., Christen, W. G., Buring, J. E., Glynn, R. J., & Gaziano, J. M. (2008). Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: The Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 300(18), 2123–2133.
127. Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Schott, A. M., Berrut, G., Fantino, B., Beauchet, O., & Rolland, Y. (2016). Cognitive impact of vitamin D supplementation in older adults: A dose-response randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(4), 792–798.
128. Clair, E., & Nahon, S. (2016). Prise en charge de l'anémie ferriprive chez la personne âgée. *FMC-Gastroentérologie et ColoProctologie*, 105, 105–112.
129. Chantachotikul, P., Liu, S., Furukawa, K., & Deguchi, S. (2025). AP2A1 modulates cell states between senescence and rejuvenation. *Cellular Signalling*, 127.

130. Robinson, M. S. (1989). Cloning of cDNAs encoding two related 100-kD coated vesicle proteins (alpha-adaptins). *Journal of Cell Biology*, 108(3), 833–842.
131. Roidor, C., Syx, L., Beyne, E., Raynaud, P., Zielinski, D., Teissandier, A., Lee, C., Walter, M., Servant, N., Chebli, K., Bourc'his, D., Surani, M. A., & Borensztein, M. (2025). Temporal and regional X-linked gene reactivation in the mouse germline reveals site-specific retention of epigenetic silencing. *Nature Structural & Molecular Biology*, 32(1), 1–14.

Webographie

Webographie :

1. IMannino, E. (2022). History of aging research, Center for Healthy Aging. <https://www.research.colostate.edu/healthyagingcenter/2022/02/21/history-of-aging-research/>
2. National Institute on Aging. (2020). Strategic directions for research. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2020-05/nia-strategic-directions-2020-2025.pdf>
3. United Nations Population Fund (UNFPA). (2020). *Ageing in the 21st century: A celebration and a challenge*. New York. <https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA-Exec-Summary.pdf>
4. Programme des Nations unies pour le développement (PNUD). (2021). Human development report 2020: The next frontier- human development and the Anthropocene. New York. <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2020>
5. Eurostat. (2020). Population structure and ageing. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
6. Organisation mondiale de la santé (OMS). (2020). World population ageing 2020 highlights: Living arrangements of older persons. Genève, Suisse. file:///C:/Users/lenovo/Downloads/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf
7. Organisation mondiale de la santé. (2022). vieillissement et santé. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
8. World Health Organization. (2015). World report on ageing and health. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042>
9. Eurostat (2021). Fertility statistics. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20230309-1#:~:text=The%20total%20fertility%20rate%20stood,fertility%20published%20by%20Eurostat%20today.>
10. World Health Organization. (2019). Life expectancy and healthy life expectancy. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8489742/#:~:text=In%202019%2C%20life%20expectancy%20at,-income%20countries%20\(3\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8489742/#:~:text=In%202019%2C%20life%20expectancy%20at,-income%20countries%20(3))
11. European Commission.(2019). Aging Europe: looking at the lives of older people in the EU. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics->

- [explained/index.php?title=Ageing Europe - looking at the lives of older people in the EU](#)
12. rganisation mondiale de la santé (OMS). (2019). Mortalité infantile en Europe. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
 13. World Health Organization. (2022). European physical activity guidelines. From <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/physical-activity/data-and-statistics/european-physical-activity-guidelines>
 14. World Health Organization. (2020). Malnutrition. From <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/malnutrition>
 15. World Health Organization. (2018). Chronic diseases and health promotion. from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/chronic-diseases-and-health-promotion>
 16. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2019). Health at a Glance: Europe 2018. from https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_9789264309490-en
 17. Dezube, R. (2023). Effets du vieillissement sur le système respiratoire. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aériennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/effets-du-vieillissement-sur-le-système-respiratoire>
 18. McLaughlin, J. E. (2022). Effets du vieillissement sur l'appareil génital féminin. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/biologie-de-l-appareil-génital-féminin/effets-du-vieillissement-sur-l-appareil-génital-féminin>
 19. McLaughlin, J. E. (2022). Effets du vieillissement sur l'appareil génital masculin. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-l-homme/biologie-de-l-appareil-génital-masculin/effets-du-vieillissement-sur-l-appareil-génital-masculin>
 20. L'Appui pour les proches aidants. (s.d.). Ce qu'il faut savoir sur le vieillissement normal. <https://www.lappui.org/fr/je-suis-aidant/comprendre-la-situation-de-mon-proche/vieillissement/le-vieillissement-normal>
 21. Stefanacci, R. G. (2024). Présentation du vieillissement. Dans Manuel MSD Version pour le grand public. Thomas Jefferson University, Jefferson College of Population

- Health. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/la-santé-des-personnes-âgées/le-vieillissement/présentation-du-vieillissement>
22. Faure, A. (2013). Les 9 causes du vieillissement enfin décryptées. Sweet Home. <https://sweet-home.info/sante/on-connaît-enfin-les-9-causes-du-vieillissement/>
23. Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2021). Vieillissement et santé. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
24. Benedetti, J. (2024, janvier). Effets du vieillissement sur la peau. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/biologie-de-la-peau/effets-du-vieillissement-sur-la-peau>
25. Hetzer, M. (2015, septembre 17). Tous les organes ne vieillissent pas de la même manière. Salk Institute. <https://www.salk.edu/fr/communiqu%C3%A9-de-presse/tous-les-organes-ne-vieillissent-pas-de-la-m%C3%Aame-mani%C3%A8re/>
26. Maiese, K. (2024). Effets du vieillissement sur le système nerveux. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau-de-la-moelle-épineière-et-des-nerfs/biologie-du-système-nerveux/effets-du-vieillissement-sur-le-système-nerveux>
27. Gupta, J. I., & Shea, M. J. (2022, décembre). Effets de l'âge sur le cœur et les vaisseaux sanguins. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/biologie-du-cœur-et-des-vaisseaux-sanguins/effets-de-l-âge-sur-le-cœur-et-les-vaisseaux-sanguins>
28. Villa-Forte, A. (2022). Effets du vieillissement sur le système musculosquelettique. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux-articulaires-et-musculaires/biologie-du-système-musculosquelettique/effets-du-vieillissement-sur-le-système-musculosquelettique>
29. Inserm. (2023). *Ostéoporose*. Inserm – La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
30. Académie SB. (n.d.). Vieillissement des os. <https://academiesb.com/fr/lexique/vieillissement-des-os>
31. Garrity, J. (2022). Effets du vieillissement sur les yeux. MSD Manual.
32. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-oculaires/biologie-de-l-œil/effets-du-vieillissement-sur-les-yeux>
33. ElSan. (s.d.). Presbytie : symptômes et traitements. ElSan. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-des-yeux/presbytie-symptomes-traitements>

34. Laboratoires Ilapharm. (2023). Le vieillissement et le système de défenses naturelles. https://www.ilapharm.com/le-vieillissement-et-limmunit%C3%A9/?srsltid=AfmBOoe-RpTLMEUo0D8wK-OT8-gwqmcWl_ZCZlyNI-oPCr7yqFR8hpu
35. Institut Pasteur. (2015). Vieillissement précoce : des chercheurs découvrent et réparent les défauts des cellules malades. <https://www.pasteur.fr/fr/vieillissement-precoce-chercheurs-decouvrent-reparent-defauts-cellules-malades>
36. Seniors Mag. (2018). Le vieillissement pathologique. <https://www.seniors-mag.com/le-vieillissement-pathologique>
37. Orphanet. (s.d.). Cockayne syndrome. From <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cockayne-FRfrPub638.pdf>
38. *Syndrome de Cockayne*. https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Cockayne
39. Laugel, V. (s.d.). *Le syndrome de Cockayne*. Service de pédiatrie, CHU de Strasbourg. Consulté sur <https://cockayne.fr/>
40. Orphanet. (n.d.). Le syndrome de Rothmund-Thomson. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2909
41. Cleveland Clinic. (n.d.). *Progeria*. sur <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17850-progeria>
42. Observatoire Société. (n.d.). *Vieillissement*. sur <https://observationsociete.fr/definitions/vieillissement>
43. Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2024, 1er octobre). *Vieillissement et santé*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
44. Inserm. (2017, 6 juillet). *Maladie d'Alzheimer*. <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
45. Inserm. (2022, 17 février). *Maladie de Parkinson*. <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
46. Bourdon, H. (2025, mai). *La cataracte cortico-nucléaire liée à l'âge*. QualiDoc. <https://www.qualidoc.fr/specialites/ophtalmologie/cataracte/#la-cataracte-corticonucleaire-liee-a-lage>
47. Gatinel, D. (2024, 17 janvier). *Presbytie*. <https://www.gatinel.com/chirurgie-refractive/presbytie-2/>
48. Audition.guide. (s.d.). *Presbyacousie : prévention, symptômes, traitement*. <https://www.audition.guide/presbyacousie/>
49. Meunier, H. (2024, 21 août). Pourquoi l'immunité baisse avec l'âge ? Filien Online. <https://filien-online.com/sante/baisse-immunite-age/>

50. Said, P. (s.d.). *Hormones, antiviellissement et anti-âge*. Antiageintegral. <https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/hormones-anti-age>
51. MedlinePlus. (s.d.). *Aging changes in hormone production*. U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/ency/article/004000.htm>
52. Thaxon, P. M. (s.d.). Thyroid, hormones and anti-aging. Hormone Therapy Augusta. <https://www.hormonetherapyaugusta.com/thyroid%2C-hormones-and-anti-aging.html>
53. White, E. (2022, septembre 12). Can hypothyroidism cause premature aging? Paloma Health. <https://www.palomahealth.com/learn/hypothyroidism-premature-aging>
54. Jue, L., & Epel, E. (2021). Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 68, 101507. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101507>
55. Ryding, S. (2021, February 2). Telomere shortening and stress. AZoLifeSciences. <https://www.azolifesciences.com/article/Telomere-Shortening-and-Stress.aspx>
56. Équipe de rédaction AFME. (2016, 4 janvier). *Anti-âge*. Association Française de Médecine Esthétique et anti-âge. <https://www.afme.org/anti-age-gp/hormones-et-anti-age/>
57. Derma Medical Center. (s.d.). *Vieillissement de la peau*. <https://dermomedicalcenter.com/corps/vieillissement-de-la-peau/>
58. Cliniques Marois. (s.d.). Déficit en testostérone et déséquilibre hormonal chez l'homme. <https://www.lescliniquesmaroisurologue.ca/diagnostics/deficit-en-testosterone-et-desequilibre-hormonal-chez-lhomme/>
59. Larose, D. (2022, 8 avril). L'andropause : qu'est-ce que c'est ? PasseportSanté. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=andropause_pm
60. Direction médicale de Livi France. (2021, 11 août). Andropause : quels sont ses symptômes et à quel âge peut-elle apparaître ? Livi. <https://www.livi.fr/en-bonne-sante/andropause>
61. Empereire, J.-C. (s.d.). La baisse de testostérone liée à l'âge. Antiageintegral. <https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/baisse-de-testosterone-chez-lhomme-vieillissant>
62. Le Mag du Senior. (s.d.). Carence en fer chez les seniors : conséquences. Ouest-France. <https://lemagduseniior.ouest-france.fr/dossier-1243-carence-fer-seniors>
63. Merck Manual. (s.d.). Carence en fer. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/carence-en-fer>

64. FMC Gastro. (s.d.). Prise en charge de l'anémie ferriprive chez la personne âgée. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-de-lanemie-ferriprive-chez-la
65. Places Senior. (s.d.). Les dangers du manque de fer chez les personnes âgées. <https://www.placessenior.com/blog/nutrition/les-dangers-manque-fer-chez-les-personnes-agees>
66. Hormone Therapy Augusta. (n.d.). Thyroid, hormones and anti-aging. Hormone Therapy Augusta. <https://www.hormonetherapyaugusta.com/thyroid%2C-hormones-and-anti-aging.html>

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : DJELMAMI SIRINE LAKEHAL AYAT SARA
Paramètres Immunologiques et Vieillessement (Approche Théorique)	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire	
<p style="text-align: center;">Résumé</p> <p>Le vieillissement est un processus continu et progressif d'altération naturelle qui commence tôt dans l'âge adulte. Au début de l'âge mûr, de nombreuses fonctions corporelles commencent à décliner progressivement ; On ne devient pas vieux ou âgé à un âge donné. Cependant, le vieillissement doit être distingué de "pathologie".</p> <p>Les changements dûs au vieillissement ne sont pas des maladies et ne peuvent pas l'être. Ce sont des déperditions naturelles de fonctions (exemple : rides, alopécie, presbytie, amnésie...etc.). Certains n'augmentent pas notre vulnérabilité à mourir. D'autres déclin "normaux" des organes accroissent la vulnérabilité aux changements pathologiques (exemple : déclin du système immunitaire)</p> <p>L'objectif de cette étude a été de d'étudier théoriquement le lien : taux plasmatiques de certains biomarqueurs immunologiques (IL-6, CRP) et vieillissement.</p> <p>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.</p>	
Mots-clefs : Biomarqueurs Immunologiques-Vieillessement	
<p>Président du jury : ZERIZER SAKINA (PROF - UFM Constantine 1).</p> <p>Encadrant : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MA(A) - UFM Constantine 1).</p> <p>Examineur(s) : CHETTOUM AZIEZ (PROF - UFM Constantine 1).</p>	