

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021

N° 3747

**DÉTERMINATION DE L'ÂGE D'UN INDIVIDU À
PARTIR DE LA LONGUEUR DE SES
TÉLOMÈRES**

*THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE*

présentée

et soutenue publiquement par

AUNEAU Gauthier

le 13 juillet 2021 devant le jury ci-dessous

Président : Monsieur le Professeur Yves AMOURIQ

Assesseur : Monsieur le Professeur Pierre WEISS

Assesseur : Madame le Docteur Fabienne JORDANA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr BERNAULT Carine	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard <u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves M. BADRAN Zahi M. GIUMELLI Bernard M. LABOUX Olivier M. LE GUEHENNEC Laurent	M. LESCLOUS Philippe Mme LOPEZ-CAZAUX Serena Mme PEREZ Fabienne M. SOUEIDAN Assem M. WEISS Pierre
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. JEAN Alain	
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie M. DENIS Frédéric Mme ENKEL Bénédicte M. GAUDIN Alexis M. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. LE BARS Pierre M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane Mme ROY Elisabeth M. STRUILLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles Mme ARRONDEAU Mathilde Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUIAS Charles M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie (en CM du 29/11/20 au 20/03/21) Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles M. KERIBIN Pierre M. OUVRARD Pierre Mme OYALLON Mathilde (à partir du 14/12/20) M. REMAUD Matthieu M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel Mme TISSERAND Lise
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle
ATTACHÉS HOSPITALIERS	
M. ELHAGE Louis-Marie M. GLOMET Jérémy Mme PAGBE NDOBO Pauline Mme PREVOT Diane	Mme QUINSAT Victoire Mme RICHARD Catherine M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel M. STRUBE Nicolas

26/11/2020

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil
de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront
présentées doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation,
ni improbation**

Remerciements

A Monsieur le Professeur Yves AMOURIQ

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes Habilité à Diriger les Recherches

Département de Prothèses

Chef de Service d'Odontologie Restauratrice et Chirurgicale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,
Pour m'avoir accompagné durant ces années d'études odontologiques
Veuillez accepter par ces remerciements le témoignage de mon profond respect*

Remerciements

A Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes Habilité à Diriger les Recherches

Chef du Département de Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé Odontologie
Légale

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour votre grand humanisme et votre
bienveillance pendant ces années d'études,
Veuillez accepter par ces remerciements le témoignage de mon profond respect*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre WEISS

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à Diriger les Recherches

Directeur de l'équipe REGOS au sein d'RMes (Laboratoire "Regenerative Medicine and Skeleton")

INSERM U 1229

Vice-Doyen, chargé de la Recherche (Faculté dentaire)

Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de participer à cette thèse comme membre du jury
Pour la qualité de votre enseignement ainsi que votre gentillesse
Veuillez accepter par ces remerciements le témoignage de mon profond respect*

Remerciements

A Madame le Docteur Fabienne Jordana

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Bordeaux
Habilité à Diriger les Recherches
Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux,
Biophysique, Radiologie.

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à cette thèse comme membre du jury
Pour la qualité de votre enseignement ainsi que votre gentillesse
Veuillez accepter par ces remerciements le témoignage de mon profond respect

Table des matières

Introduction	11
Partie I : Âge et justice	12
I.1 Justice et minorité	12
I.2 Justice civile et pénale sur infraction commise sur mineur	15
I.3 Age, disparition et succession	15
I.4 Santé et mineurs	16
I.5 Âge et expertise d'odontologie légale	17
I.5.1 Historique	17
I.5.2 Procédures d'odontologie légale d'estimation de l'âge d'un individu	17
I.5.2.1 Individu vivant	17
I.5.2.2 Les critères recherchés (7)	18
I.5.2.3 Chez l'individu décédé	18
I.6 Les techniques environnementales	19
I.6.1 Utilisation	20
I.6.2 Expression du résultat	21
I.6.3 Limites des méthodes environnementales	21
I.6.4 Association de plusieurs techniques environnementales	21
I.7 Les méthodes moléculaires	22
PARTIE II : Télomère et âge biologique	23
II.1 Que sont les télomères ?	23
II.1.1 Structure des télomères	23
II.1.2 Problèmes liés aux télomères	24
II.2 Fonctions des Télomères	25
II.3 Régulation de la longueur des télomères	26
II.3.1 La télomérase	26
II.3.1.1 Structure de la télomérase	26
II.3.1.2 Action de la télomérase	27
II.3.1.3 Expression de la télomérase	27
II.3.2 Allongement alternatif des télomères	27
II.3.3 Le complexe Shelterin	28
II.4 Qu'est-ce que l'âge biologique ?	30
II.4.1 La sénescence	30
II.4.2 Comment mesurer l'âge biologique ?	31
II.4.3 La longueur des télomères est-il un bon biomarqueur de cette sénescence ?	33
II.5 : Facteurs influençant la longueur des télomères	34
II.5.1 les différents facteurs	34
II.5.2 Mécanismes d'action des ROS	35
II.6 Comment mesurer la longueur des télomères ?	36

II.6.1 Q-PCR	36
II.6.2 TRF Terminal restriction fragment	36
II.6.3 Single Telomere Analysis - Stela	37
II.6.4 Q-FISH	38
II.6.5 Flow-Fish	38
Partie III : Dent comme source de matériel génétique	39
III.1 Dent comme source de matériel génétique	39
III.1.2 Considérations histologiques	39
III.1.2.1 L'émail	39
III.1.2.2 La dentine	39
III.1.2.3 La pulpe	40
III.1.2.4 Le ciment	40
III.1.2.4.1 Le ciment acellulaire	40
III.1.2.4.2 Le ciment cellulaire	40
III.1.2.5 Conclusion	40
III.1.3 Considérations physiologiques	41
III.1.3.1 Volume pulpaire	41
III.1.3.2 le ciment	41
III.1.3.3 L'âge chronologique	41
III.1.4 : Considérations pathologiques (109)	42
III.1.4.1 Pathologie carieuse	42
III.1.4.2 Pathologie parodontale	42
III.1.4.3 Contamination pathologique	42
III.1.5 Considérations thérapeutiques	43
III.2 Influence des facteurs ante et post mortem affectant une dent	44
III.2.1 Les facteurs ante-mortem	44
III.2.2 Les facteurs post-mortem	45
III.3. Les différents protocoles d'extraction	46
III.3.1 Protocole standard	46
III.3.1.1 étapes préliminaires	46
III.3.1.2 Préparation de la dent	46
III.3.1.3 Isolement de l'ADN	46
III.4 Proposition d'un nouveau protocole (134)	47
III.4.1 Composition de l'échantillon	48
III.4.2 Préparation et méthode de collecte de l'ADN	49
III.4.3 résultats	49
III.4.3.1 Voie d'abord occlusale vs cervicale	49
III.4.3.2 Voie d'abord occlusale versus section transversale de la couronne	50
III.4.3.3 discussion	51
III.4.4 Futur des voies d'accès directes	51
Partie IV : détermination de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères	52

IV.1 La longueur des télomères à partir d'ADN dentaire et âge chronologique	52
IV.2 Perspectives	54
Conclusion	55
Bibliographie :	56
Table des illustrations :	64
Liste des Tableaux	65
Certificat d'analyse anti-plagiat	66

Introduction

L'estimation de l'âge d'un individu, estimative ou comparative, est un des éléments importants dans le cadre de l'expertise médico-légale, sur un sujet vivant ou décédé. Par exemple, depuis 1945 avec la création du Tribunal pour enfants, une importance nouvelle est donnée à l'âge de l'accusé car les sanctions prévues entre les mineurs et les majeurs au civil ou au pénal ne sont plus les mêmes. Dans les procédures administratives civiles, l'âge est donc devenu un facteur déterminant permettant l'accès à des droits ou une protection. Ainsi, cette estimation est déterminante chez les personnes amnésiques ou les personnes incapables de fournir un état civil prouvant leur date de naissance ; ce qui est souvent le cas chez les migrants par exemple.

Cette estimation est également importante en archéologie pour estimer la durée de vie moyenne sur un échantillon donné à une époque donnée, les rites accordés aux défunts etc. Plusieurs méthodes ont été proposées depuis le XIXe siècle. Les méthodes dites environnementales visent à estimer l'âge d'un individu à partir des critères autres que biologiques, c'est à dire morphologiques, colorimétriques, radiographiques par exemple. Ces méthodes s'avèrent précises pour les tranches d'âge allant jusqu'à 18-25 ans. Au-delà, les modifications étant soumises à un ensemble d'aléas peu maîtrisables, ces méthodes perdent en précision.

Dans le cas d'une personne décédée, le substrat est soumis aux variations environnementales et aux agressions externes qui le modifient et faussent ces méthodes. Pour pallier cette problématique, les méthodes biologiques moléculaires sont développées. Elles visent à permettre une estimation de l'âge qui s'affranchirait des défauts des méthodes environnementales et qui serait précise même pour les âges intermédiaires supérieurs à 25 ans.

Notre thèse étudiera l'estimation de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères, en tentant d'aborder les conditions de faisabilité ainsi que le devenir de cette méthode. Après avoir décrit les aspects juridiques et leurs liens avec l'âge réel ou estimé, nous décrirons les télomères et leurs rapports avec l'âge. Nous nous attacherons ensuite à montrer que les dents peuvent être source de matériel génétique pour l'exploitation des télomères, et enfin s'il est possible de déterminer l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères grâce au matériel génétique contenu au sein de l'organe dentaire.

Partie I : Âge et justice

I.1 Justice et minorité

L'âge d'un individu est déterminant dans nos sociétés car il conditionne les droits civiques d'un individu, son accès à des services, à la protection et conditionne en partie son niveau de responsabilité. Depuis l'ordonnance du 02 février 1945 relative aux règles applicables en termes de justice pour mineurs, distinction est faite entre majeurs et mineurs devant la Loi, les procédures judiciaires et les peines encourues sont différentes (1).

Ainsi, une branche de la justice divisée en deux sous-sections a été mise en place pour les mineurs : le tribunal pour enfant et la cour d'assise des mineurs (le tribunal correctionnel pour mineur ayant été supprimé par une loi du 18 novembre 2016). Une magistrature spécifique et qualifiée a été créée, le juge des enfants.

La justice établit 3 types de fautes en fonction de la gravité. De la moins grave à la plus grave il y a la contravention, le délit et le crime. Les juridictions compétentes pour le jugement et les sanctions appliquées sont différentes en fonction de ces 3 classes.

Le juge des enfants s'occupe des affaires délictuelles et de contravention de cinquième classe (les plus graves fautes dans les contraventions) commises par un mineur et partage son autorité avec un juge d'instruction dans les affaires criminelles au pénal. Il est saisi par le procureur de la république ou par un juge d'instruction. Sa mission a été définie par l'ordonnance du 23 décembre 1958 et stipule qu'il est principalement chargé des mesures d'assistance éducative "si la santé, la sécurité ou la moralité d'un mineur non émancipé sont en danger, ou si les conditions de son éducation [...] sont gravement compromises » (article 375 du code civil) (1).

Ainsi, ce magistrat revêt diverses fonctions : celles de juge d'instruction, juge de fond et juge d'application des peines. Cependant, par une décision du Conseil Constitutionnel du 08 juillet 2011, le Juge des Enfants ne peut pas en procédure pénale présider le tribunal s'il a lui-même instruit l'enquête.

La Loi établit aussi une distinction entre les mineurs en fonction de l'âge.

En termes de responsabilité, les moins de 13 ans bénéficient d'une irresponsabilité absolue dans n'importe laquelle des 3 catégories de faute car c'est le principe de discernement qui prévaut à la responsabilité. Entre 13 et 16 ans, les mineurs sont jugés dans les cas de crimes par le tribunal des enfants, et les plus de 16 ans par la cour d'assise des mineurs.

Le juge pour enfants prononce des décisions, après étude de la personnalité de l'accusé, qui vont de la relaxation à l'incarcération. Il doit cependant garder à l'esprit la dimension éducative des peines prononcées (1).

En termes de sanction, les peines des mineurs sont souvent moins lourdes que les majeurs, et, en cas d'incarcération, les mineurs sont emprisonnés dans des quartiers spéciaux, isolés et protégés des majeurs.

Un bref rappel des faits semble important pour saisir l'importance de la dimension de la Justice relative aux mineurs et donc, de l'importance de l'âge de celui-ci.

En 2017, le ministère de la justice estime que sur l'année écoulée, 383 000 mineurs ont été jugés, 212 500 au civil et 92 000 au pénal.(2)

Ci-dessous un tableau montrant les conditions de garde à vue en fonction de l'âge.

Tableau 1 : tableau des gardes à vue en fonction de l'âge (3)

	10 à 13 ans	13 à 16 ans	16 à 18 ans
Mesures possibles	retenue	garde à vue	Garde à vue
Conditions concernant l'infraction	Indices graves ou concordants, crime ou délit puni d'au moins 5 ans d'emprisonnement	raison(s) plausibles de soupçonner que le mineur a commis ou tenté de commettre un crime ou un délit	raison(s) plausibles de soupçonner que le mineur a commis ou tenté de commettre un crime ou un délit
Autres conditions	accord préalable d'un magistrat spécialisé dans la protection de l'enfance	Information du procureur de la république dès le début.	Information du procureur de la république
Durée de la mesure	12 heures exceptionnellement + 12 heures maximum après présentation au parquet	24 heures + 24,heures maximum en cas crime ou délit puni d'au moins 5 ans d'emprisonnement et après présentation devant un magistrat	24 heures + 24 heures maximum après présentation devant un magistrat
Droit du mineur			
Information des parents, du tuteur, ou du service ayant la garde du mineur	immédiat	immédiat, sauf décision contraire du parquet (différée de 12 ou 24 heures si la prolongation de la garde à vue est possible)	immédiat, sauf si décision contraire du parquet (information différée de 24 heures maximum)
Examen médical	obligatoire et immédiat	obligatoire et immédiat	obligatoire, à la demande du mineur, de ses parents, du tuteur ou du service qui en a la garde

Avocat	obligatoire dès le début de la retenue	possibilité de s'entretenir avec un avocat, dès le début de la garde à vue, à la demande du mineur ou de ses représentants légaux, puis après la 20ème heure	possibilité de s'entretenir avec un avocat, dès le début de la garde à vue, à la demande du mineur ou de ses représentants légaux, puis après la 20ème heure
--------	--	--	--

I.2 Justice civile et pénale sur infraction commise sur mineur

La Loi Française prévoit dans ses articles du code pénal relatifs aux atteintes à la vie (art 221-1 à 221-5-3), aux atteintes volontaires à l'intégrité de la personne (art 222-1 à 222-6-2), violences (art 222-7 à 222-16-2) et viol (art 222-23 à 222-26), lorsque le majeur commet l'infraction sur mineur de moins de 15 ans, un alourdissement des peines encourues. Le mineur en fonction de son âge dispose donc d'une protection supplémentaire accordée par la société ainsi que des sanctions différentes ou allégées par rapport à un majeur en cas d'infraction, ainsi que d'un élargissement de la réparation en cas d'infraction commise contre lui (4).

I.3 Age, disparition et succession

La Loi Française impose un délai de 30 ans pour statuer sur le probable décès d'un individu après la date de sa disparition débouchant sur l'ouverture des droits successoraux. Si l'individu réapparaît, il est selon la Loi toujours propriétaire des biens qu'il avait avant sa disparition. L'estimation de son âge est une étape essentielle quant à son identification pour prouver qu'il est bien l'individu qu'il prétend être.

I.4 Santé et mineurs

Un autre cadre où l'importance de l'âge se fait sentir est dans le cadre de mouvements de population, dans le cadre de catastrophe naturelle, par exemple dans lesquelles les personnes arrivantes n'emportent pas de document civil avec eux. Qu'ils ne les aient jamais eus, ou qu'ils ne purent les prendre avec eux lors de la traversée.

Ainsi, sur cette population également mineure, la Loi Française prévoit aussi une protection accrue.

Si une personne étrangère est reconnue mineure et isolée (mineur isolée de l'étranger), elle ne peut subir de procédure d'expulsion, n'a pas besoin d'un titre de séjour pour être sur le territoire de façon légale, a droit à l'éducation obligatoire à l'école si elle a moins de 16 ans, et, en terme d'accès aux services de santé, elle a accès gratuit aux soins par la PUMA-CMUc si elle est protégée, ou à la mutuelle du tiers chez qui elle est hébergée. Si elle n'est ni protégée ni hébergée, elle n'a pas besoin de justifier de 3 mois de présence sur le territoire pour demander l'Aide Médicale d'Etat (5).

Tous les éléments précédents démontrent l'importance de l'âge, et notamment aux âges charnières avec lesquels les régimes changent.

Dans cette perspective, l'odontologiste médico-légal trouve sa place aux côtés du médecin légiste dans la détermination de l'âge d'un individu.

I.5 Âge et expertise d'odontologie légale

I.5.1 Historique

Depuis le XIXe siècle et l'étude de la formation des dents, les odontologistes ont cherché à estimer l'âge des individus à partir de critères dentaires ou osseux.

Ainsi, en 1925 Morisot commente les travaux de Robin relatifs à l'évolution des dents temporaires et permanentes que *“le médecin légiste pourra s'y reporter pour y puiser des renseignements qui lui permettront d'établir l'âge d'un cadavre”*.

D'autres, tel Amoëdo dans “L'art dentaire en médecine légale” fait un point sur l'état de la science sur le vieillissement de l'organe dentaire. Ces efforts pour retrouver l'âge chronologique à partir d'une étude du vieillissement des structures dentaires, sont la naissance des méthodes environnementales.

Néanmoins ces techniques ne seront développées qu'à partir des années 1940 (6).

I.5.2 Procédures d'odontologie légale d'estimation de l'âge d'un individu

I.5.2.1 Individu vivant

L'expertise pratiquée par l'odontologiste médico-légal suit un protocole rigoureux et identique entre chaque expertise d'individu vivant.

Il démarre comme un examen clinique classique par l'examen général du sujet à la recherche d'informations sur le contexte, l'histoire et le comportement du sujet. Les caractères tels que la pilosité faciale ou chirale sont appréciés.

Puis, vient l'examen de l'articulation temporo-mandibulaire classique avec les amplitudes d'ouverture / fermeture, de latéralité, claquement et type d'occlusion.

Enfin vient l'examen endobuccal. L'expert observe les muqueuses et note chaque particularité et les photographie si possible. Sur le schéma dentaire, il note les particularités observées de chaque dent. Il réalise enfin un examen radiographique panoramique ainsi que des clichés rétro-alvéolaires (7).

I.5.2.2 Les critères recherchés (7)

L'odontologiste médico-légale distingue 4 grandes classes d'individu en fonction de l'âge de l'individu : l'enfant et l'adolescent de la naissance à 16 ans, l'adulte jeune de 16 à 30 ans, l'adulte de plus de 30 ans et l'adulte âgé.

Chez l'enfant et l'adolescent l'appréciation de l'âge se fera principalement sur la chronologie des éruptions dentaires ainsi que par la maturation des apex dentaires.

Chez le jeune adulte sera surtout recherchée l'évolution des dents de sagesse, et si celles-ci sont absentes, la maturation apicale des apex des secondes molaires.

Chez l'adulte de plus de 30 ans, ce seront surtout les indicateurs de vieillissement dentaire et la qualité du parodonte ainsi que la présence de dépôts exogènes. Seront recherchés sur la radiographie panoramique d'éventuelles lyses osseuses ou densifications osseuses.

Chez le sujet âgé seront recherchées les dents présentes (récessions, colorations, usures), état du parodonte ainsi que les prothèses et leur état.

I.5.2.3 Chez l'individu décédé

Le décès de l'individu permet à l'expert médico-légal d'utiliser des méthodes plus invasives. En effet, l'individu étant décédé, l'expert a accès à toutes les dents sans l'intervention de problèmes éthiques autres que ceux dus aux morts.

Il recherchera des indices, éléments spécifiques à chaque technique particulière.

I.6 Les techniques environnementales

Dans le tableau 2 ci-dessous figurent les différentes techniques existantes et leurs années de développement.

Tableau 2 : Tableau résumé des différentes techniques environnementales avec leur année de développement (8)

LA VIE ANTÉNATALE ET L'ÉTUDE DE LA MORPHOGENÈSE DU GERME DENTAIRE	
Benoit, Lemire et Pellerin	1979
LA NAISSANCE ET L'ÉTUDE DE LA LIGNE NÉONATALE	
Whittaker et Richards	1978
LA CROISSANCE ET L'ÉTUDE DU DÉVELOPPEMENTS DES DENTS	
Schour et Massler	1941
Hurme	1949
Nolla	1960
Moorees, Fanning et Hunt	1963
Demirjian	1973
Gustafson et Koch	1974
Ubelaker	1978
Bloquel	1981
Demirjian adaptée par Griffin et Malan	1987
A.B.F.O.	1993
Sapanet et Coll.	1994
Fronty et Coll.	1995
L'AGE ADULTE ET L'ETUDE DU VIEILLISSEMENT DENTAIRE	
Gustafson	1947
Dalitz	1962
Miles	1963
Bang et Ramm	1970
Johanson	1971
Emery	1973
Ito	1975
Burns, Maples M.A et W.R	1976
Maples	1978
Gustafson recalculée par Nkumeleni	1979-1989

Cretot	1983
Lamendin	1990
Solheim	1993
Kvaal et Solheim	1994
Kvaal	1995
Collet	1996
QUELQUES METHODES PARTICULIERES	
Brothwell	1972
Hefman, Bada	1976
Maat et coll.	1998

I.6.1 Utilisation

Chaque méthode environnementale a été développée sur un échantillon d'une population spécifique, chaque méthode a un domaine d'application, nécessite un matériel d'étude, s'applique sur une tranche d'âge donnée, s'applique sur certains sujets, va rechercher certains facteurs et nécessite une instrumentation adaptée (9).

L'ensemble des mesures faites pour développer la méthode ont donné par analyse statistique une équation reliant l'âge aux différents paramètres étudiés avec un écart-type d'incertitude (9).

Chaque méthode ne donne pas un âge précis certain mais un âge moyen au sein d'un intervalle d'âges probables.

Par exemple, la technique de Gustafson, reconnue et très utilisée par les odontologues médico-légaux a été développée sur un échantillon de 41 personnes, son domaine d'application est les adultes, de 30 à 70 ans, son application sur les personnes décédées, à partir de dents saines du bloc incisivo-canin de préférence, à la recherche d'abrasion, de parodontose, de dentine secondaire, d'apposition cémentaire, de résorption radiculaire et transparence radiculaire. Elle donne un âge avec une précision de plus ou moins 3,63 ans.

Une méthode est pertinente si l'on respecte ses différents paramètres d'application. Il est de plus essentiel de réaliser plusieurs méthodes, en général trois, afin d'estimer au plus juste l'erreur.

I.6.2 Expression du résultat

L'expression du résultat de l'expertise par l'odontologiste médico-légal se fait par un âge moyen encadré de la valeur en plus ou en moins d'un écart-type (le plus souvent au risque 5%) ou en une probabilité que tel individu ait plus de tel âge (10).

I.6.3 Limites des méthodes environnementales

Les méthodes environnementales trouvent leurs limites chez le sujet vivant dans l'appréciation précise de l'âge des individus de plus de 18 ans et chez les sujets décédés car elles sont soumises aux facteurs de variations de l'environnement qui conservent les restes.

De plus, les méthodes environnementales aboutissent souvent à la destruction du matériel d'étude.

I.6.4 Association de plusieurs techniques environnementales

L'expert ne se réfère en général pas qu'à une seule technique, bien que l'utilisation de plusieurs méthodes n'augmentent pas la précision des résultats, leur association rend les résultats cohérents s'ils se corroborent (11).

Ainsi, il est recommandé d'utiliser au moins trois méthodes différentes sur plusieurs dents pour avoir une bonne estimation des résultats.

C'est face à ces différentes limitations et à l'exigence importante de la justice que se sont développées les méthodes moléculaires.

I.7 Les méthodes moléculaires

Les méthodes moléculaires sont celles qui font appel à des substrats biologiques comme source de matériel.

Il existe des méthodes moléculaires d'estimation de l'âge d'un individu à partir de la racémisation des acides aminés, de la méthylation de l'ADN ou encore de la longueur des télomères.

Leurs avantages sont d'être applicables aux êtres vivants sans problème éthique, sans destruction, par simple prise de sang ou recueillement d'échantillons biologiques expulsables (urines, selles).

Dans le cas d'individus décédés, ils sont censés être moins sensibles aux conditions de variations environnementales, notamment au sein de l'organe dentaire, car il a été prouvé que les meilleures sources et parfois les seules restantes d'un individu décédé sont localisées au niveau des os et dents.

Nous allons ici nous concentrer sur celle utilisant la longueur des télomères pour estimer l'âge d'un individu.

PARTIE II : Télomère et âge biologique

II.1 Que sont les télomères ?

Un télomère est une séquence nucléotidique répétitive composée chez les vertébrés du motif TTAGGG localisée à l'extrémité des chromosomes. Chez l'Homme, ils mesurent en moyenne 10 à 15 kb (12-14).

II.1.1 Structure des télomères

Les télomères sont formés de 2 parties, une bicaténaire proximale et une monocaténaire distale formant un "surplomb télomérique" (15,16). La portion monocaténaire distale fait partie du brin principal orienté de 5'→3' et est une région riche en guanine. Elle mesure en moyenne 50 à 300 kb et possède 2 conformations possibles, une appelée T-LOOP et l'autre appelée G-Quadruplex. La conformation T-Loop est le repli sur lui-même du surplus télomérique qui permet d'éviter à cette région d'être reconnue comme de l'ADN endommagé. La conformation G-quadruplex est la répétition spatiale d'un quatuor de guanine uni par un atome de magnésium central et stabilisée par des liaisons hydrogènes (17,18).

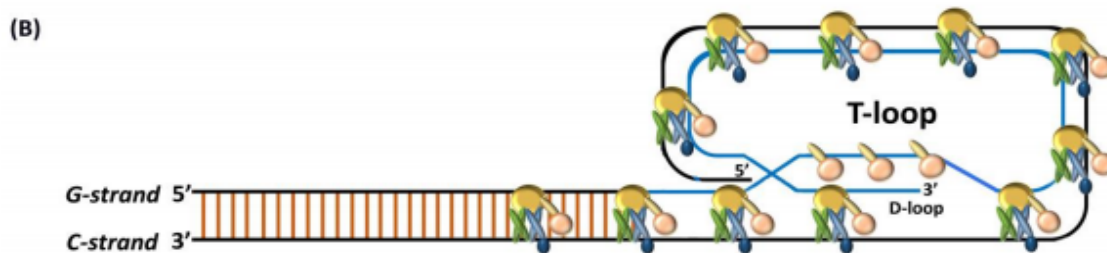


Figure 1 : Illustration de conformation T-LOOP (49)

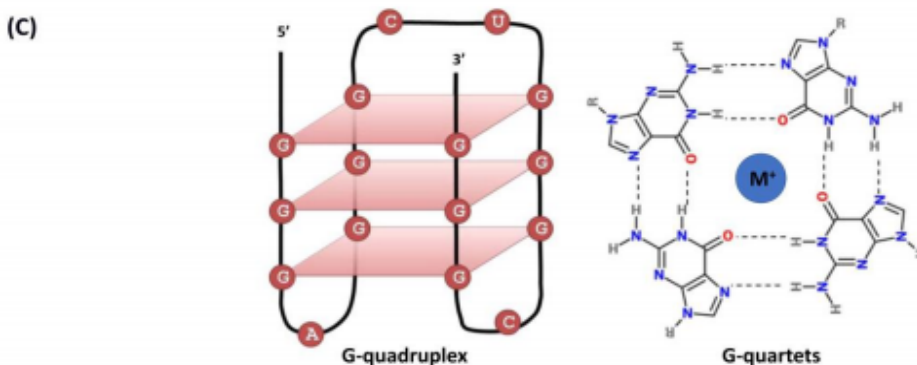


Figure 2 : Illustration de la conformation G-Quadruplex (49)

II.1.2 Problèmes liés aux télomères

Les télomères sont soumis à deux problèmes, celui de la réplication terminale (19) et celui de la protection terminale.

Le problème de la réplication terminale vient du fait que lors de la réplication, chaque brin d'ADN sert de motif pour la synthèse de son brin complémentaire (12).

Le problème de la réplication terminale vient du fait que lors de la réplication, chaque brin d'ADN sert de motif pour la synthèse de son brin complémentaire (12).

L'ADN Polymérase α lie et synthétise le brin complémentaire de 5' vers 3'. Or, un brin se trouve dans le sens 3' → 5' à l'intérieur de la fourche de réplication. Il ne peut donc pas être synthétisé.

La solution apportée est l'utilisation de courts fragments d'ARN appelés "fragment d'OKAZAKI" qui vont permettre de servir d'amorces dans le sens 5' → 3' sur le brin antisens et ainsi permettre l'élongation et la synthèse du brin complémentaire au brin antisens (20).

L'élimination des amorces d'ARN laisse un vide interne qui est comblé par l'ADN Polymérase β puis lié au reste du brin par une ligase. Aux extrémités terminales 5' du brin antisens, le dernier fragment d'OKAZAKI éliminé ne peut être remplacé (21). Ce processus aboutit à la perte d'environ 250 pb par division cellulaire et donc en le raccourcissement du télomère à chaque division (22,23).

Le problème de la protection terminale vient du fait que les régions télomériques sont fragiles. Les processus de reconnaissance et de réparation de l'ADN peuvent identifier ces régions comme endommagées. Pour les protéger, un complexe de 6 protéines appelé "SHELTERIN COMPLEX" coiffe cette région (24-34).

II.2 Fonctions des Télomères

Les télomères jouent un rôle dans la stabilité du génome. En effet, ils empêchent lors de la réplication la fusion des séquences télomériques. Ils interviennent dans la régulation de la prolifération cellulaire (23,35-39) ; il a été montré que lorsque leur longueur passait sous un certain seuil, les cellules entraient en sénescence (41).

Ils interviendraient également dans la variabilité génétique (40).

Enfin, une anomalie au niveau des télomères peut aboutir à un ensemble de pathologies regroupées sous le terme “téloméropathies” (42-44).

Une anomalie au niveau des télomères peut entraîner un défaut de contrôle de la prolifération cellulaire, par réactivation de la télomérase (45-48) ou par le fait que les cellules ne rentrent plus en sénescence lorsque leurs télomères dépassent le seuil.

II.3 Régulation de la longueur des télomères

Deux mécanismes sont possibles pour allonger les télomères : celui faisant intervenir la télomérase et l'autre appelé "allongement alternatif des télomères" (ALT).

II.3.1 La télomérase

La télomérase est une holoenzyme ribonucléoprotéique dont le rôle est de pallier le problème de la réplication terminale.

II.3.1.1 Structure de la télomérase

Srinivas et coll. (49) indiquent que la télomérase est une holoenzyme composée de 2 parties principales : TERT et TERC.

TERT est la sous-unité catalytique qui permet l'élongation du brin d'ADN.

TERC est la sous-unité contenant le motif d'ARN nécessaire à l'activité de TERT.

Des protéines additionnelles composent la télomérase comme les Dyskerin, GAR1, NHP2 et NOP10 ainsi que la reptine et la pontine et sont nécessaires in vivo à l'activité de celle-ci.

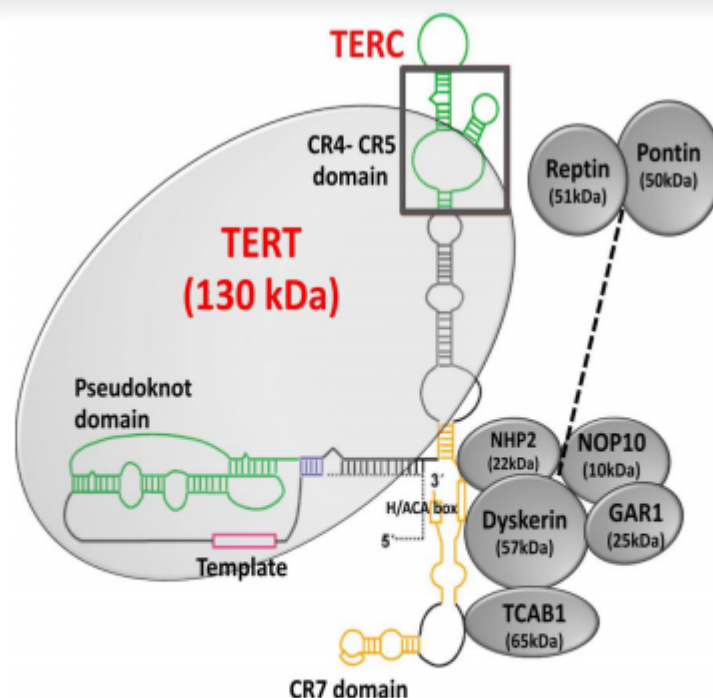


Figure 3 : Structure de la télomérase (49)

La télomérase est sous le contrôle multiple de protéines additionnelles dans sa biogenèse, son assemblage, sa localisation intracellulaire, son assemblage, son activité et sa stabilité (50-56).

II.3.1.2 Action de la télomérase

La télomérase vient se fixer sur le brin monocaténaire du télomère grâce à son motif ARN complémentaire et permettre l'élongation de celui-ci.

Puis, la polymérase α intervient pour synthétiser le brin complémentaire 3'→5' grâce aux fragments d'Okazaki.

In fine, il persistera toujours un surplomb télomérique sur le brin principal mais la télomérase aura permis d'éviter l'attrition du télomère.

II.3.1.3 Expression de la télomérase

La télomérase n'est pas exprimée dans les cellules somatiques et les cellules à bas pouvoir réplcatif. En revanche, dans les cellules souches et les cellules embryonnaires elle est exprimée (57,59-62).

La télomérase ne joue donc pas un rôle important dans la régulation de la longueur des télomères des cellules de l'organisme après l'époque embryonnaire.

II.3.2 Allongement alternatif des télomères

L'allongement alternatif des télomères est un mécanisme indépendant de la télomérase qui intervient principalement entre 2 télomères dans les cellules cancéreuses., l'un long et l'autre court.

C'est un mécanisme par recombinaison homologue dans lequel le surplomb télomérique 3' d'un chromosome va fusionner avec le brin complémentaire 5' d'un autre télomère et inversement.

Il aboutit au raccourcissement du télomère le plus long et à l'allongement du télomère le plus court.

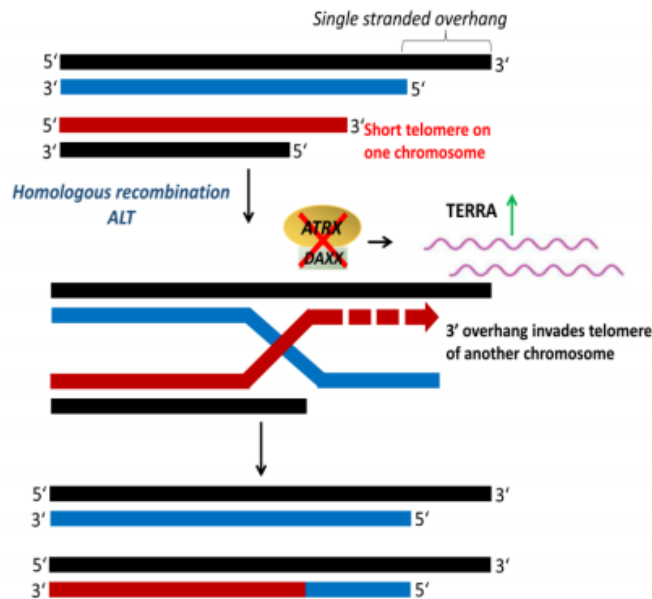


Figure 4 : Illustration de la voie ALT des télomères (49).

II.3.3 Le complexe Shelterin

Le complexe Shelterin est un ensemble de 6 protéines intervenant dans la maintenance télomérique.

Ils empêchent le surplomb télomérique d'être reconnu comme de l'ADN endommagé (17,63) en inhibant les voies de signalisation NHEJ (non homologous end joining) et ATM (Ataxia Telangiectasia mutated) (64). Ils interagissent avec la télomérase en régulant sa fonction.

Il a été montré que TRF2 jouait un rôle central dans la formation T-LOOP (49), que POT1 empêche la fusion télomérique (65) ou encore que l'association RAP1 et TRF2 inhibe la voie ALT (66,67).

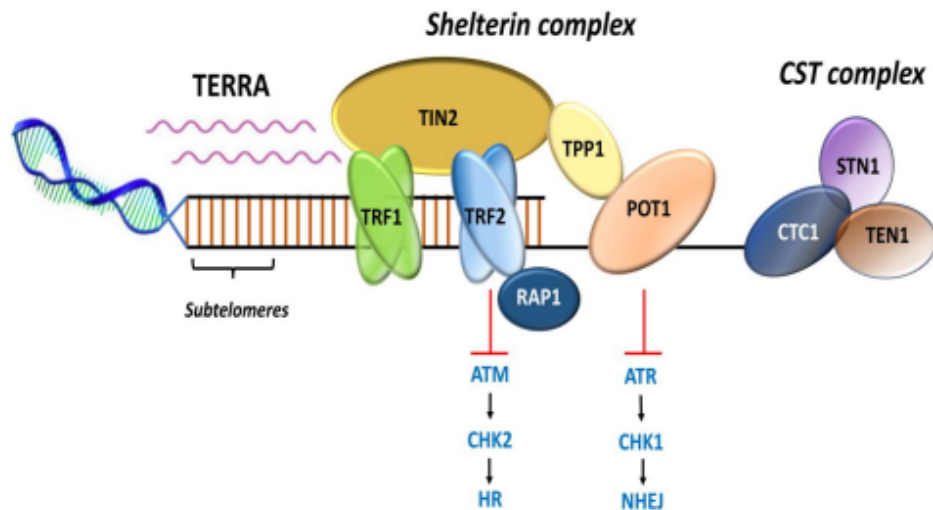


Figure 5: illustration du complexe Shelterin et des autres protéines intervenant dans la régulation des télomères (49)

D'autres protéines interviennent dans la régulation des télomères et sont souvent en interaction avec le complexe Shelterin (68) à l'instar du complexe CST impliqué dans la régulation de la longueur des télomères notamment (69-71).

Enfin, TERRA (Telomeric repeat containing RNA) agit dans la maintenance télomérique ainsi que dans la protection terminale.

II.4 Qu'est-ce que l'âge biologique ?

L'âge biologique correspond au vieillissement biologique des cellules, tissus, organes, organismes. Le vieillissement biologique peut être défini comme la détérioration irréversible et progressive des fonctions vitales et reproductives des organismes en rapport avec le temps (72).

Avec l'âge, les cellules accumulent un certain nombre de dommages. En réponse, les cellules peuvent soit activer la voie de l'autophagie, de l'apoptose ou de la sénescence.

II.4.1 La sénescence

La sénescence peut se définir comme l'arrêt irréversible en phase G1 du cycle cellulaire causé par l'accumulation excessive intra ou extracellulaire de stress ou dommages (74).

En réponse, la sénescence cellulaire entraîne l'expression du phénotype de sénescence marqueur du vieillissement biologique. Lopez-Otin et coll. (73) ont proposé 4 mécanismes intervenant dans la sénescence :

- les facteurs épigénétiques,
- l'attrition des télomères,
- les dommages ADN,
- les dysfonctions mitochondriales.),

2 effets directs de la sénescence sur l'organisme :

- l'inflammation chronique,
- la diminution du pool de cellules souches,

ainsi que 2 processus entraînant la sénescence et entraînés par elle :

- le dysfonctionnement de la signalisation des nutriments,
- l'homéostasie altérée.

Ces paramètres sont illustrés dans la figure 6 ci-dessous.

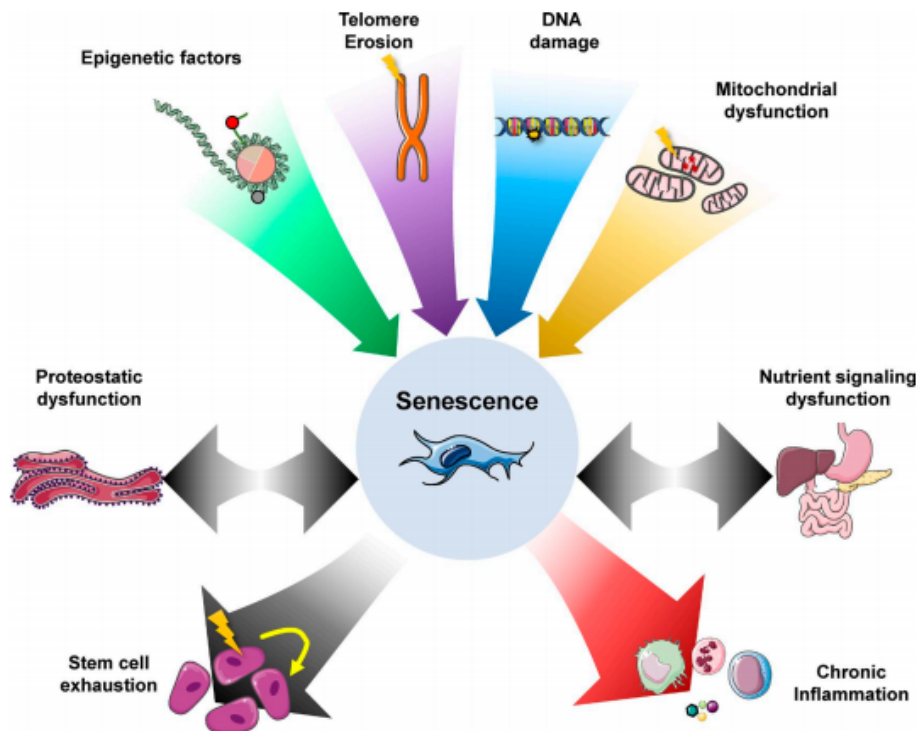


Figure 6 : Illustration de la sénescence et de ses causes (74)

La sénescence a pour but de limiter la prolifération cellulaire des cellules endommagées. Ainsi, elle permet de ne pas transmettre les dommages ADN aux cellules filles, de ne pas répandre des produits toxiques intracellulaires par la réplication, ou d'empêcher la prolifération de cellules malignes (75-78).

Le vieillissement biologique entraîne l'accumulation de cellules sénescentes au sein des tissus et l'attrition des télomères entraîne l'expression du phénotype de sénescence au sein des cellules (73).

Il existe donc un lien entre longueur des télomères et "âge biologique" des cellules.

[II.4.2 Comment mesurer l'âge biologique ?](#)

Pour mesurer l'âge biologique il faudrait disposer d'un marqueur qui quantifierait le niveau de vieillissement biologique.

Un biomarqueur est selon Dodig et coll. (79) défini comme « une substance, un processus ou une structure qui peut être objectivement mesurée dans l'organisme ou que ses produits soient évalués comme des indicateurs d'un processus biologique normal, pathologique ou une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique ». En référence à

l'« American Federation on Aging Research », les auteurs établissent un cahier des charges d'un « bon » biomarqueur prédictif de l'âge biologique :

- . Quantifie le niveau de sénescence (doit être corrélé au vieillissement effectif)
- . Met en évidence le processus de vieillissement normal et non celui dû à une pathologie.
- . Facile d'accès et qui peut être testé de manière répétée.
- . Être applicable aux humains et aux animaux.

Parce que la longueur des télomères diminue à chaque division cellulaire et qu'ils semblent jouer un rôle dans les processus de sénescence et d'horloge biologique ; la longueur des télomères a été proposé comme candidat pour être un biomarqueur reflet du vieillissement biologique (80-85).

La longueur des télomères doit quantifier le niveau de vieillissement biologique. Ainsi, une diminution de la longueur des télomères doit être corrélée avec le vieillissement biologique. Cette corrélation n'est pas prouvée de manière certaine. La longueur des télomères doit ensuite être un reflet du processus de vieillissement biologique et non dû à une pathologie. Même si la longueur des télomères est liée au vieillissement, nous ne savons toujours pas s'il est lié au processus de vieillissement biologique « normal » (86).

Aussi, ce biomarqueur doit être accessible facilement. La plupart des chercheurs utilisent les télomères issus des leucocytes sanguins et pensent que les télomères de ces cellules sont un bon reflet des télomères des cellules de l'ensemble de l'organisme (85-87). D'autres pensent que ce n'est pas vrai pour tous les tissus (88).

Enfin, il faut qu'il fonctionne sur les animaux et humains pour pouvoir être validé et testé avant l'utilisation humaine (77). Le macaque a été proposé comme candidat pour valider ce critère (89).

En 2010, la longueur des télomères n'était pas un biomarqueur sûr du vieillissement biologique (86).

II.4.3 La longueur des télomères est-il un bon biomarqueur de cette sénescence ?

Toutes les cellules n'ont pas la même longueur de télomère et tous les chromosomes au sein d'une même cellule également n'ont pas la même longueur de télomère.

Ainsi, nous ne pouvons pas généraliser une longueur de télomère générale à partir d'une seule mesure.

Cependant, existe-t-il des cellules dont la longueur mesurée des télomères serait un reflet moyen de l'ensemble de l'organisme ?

Selon Mittal et coll. (90), les cellules de la lignée blanche sont ces cellules, de par leur rôle central dans l'immunité, dans les mécanismes inflammatoires et dans l'élimination des cellules. De plus, les cellules endommagées libèrent des signaux de dommage dans la circulation sanguine, comme les ROS, les affectant.

II.5 : Facteurs influençant la longueur des télomères

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la variabilité interindividuelle de longueur des télomères.

II.5.1 les différents facteurs

Le premier est le facteur héréditaire. Sur une méta-analyse portant sur 6 études et sur plus de 19 713 sujets, Broer et coll. (91) ont mis en évidence une forte héritabilité de la longueur des télomères estimée à 70% (p-value < 0.001) avec un effet maternel supérieur à l'effet paternel (p-value = 0.007). Les auteurs avancent comme hypothèse un effet lié à l'X, à l'ADN mitochondrial ou à d'autres effets parentaux non connus.

Enfin, l'âge paternel au moment de la conception rentrerait également en compte (p-value < 0.001).

Les influences environnementales agissent tout au long de la vie du sujet participant à la différence de longueur observée au moment de la mesure. Parmi celles-ci, citons le stress oxydatif, l'inflammation, les habitudes de vie ou encore l'exposition à des produits chimiques cancérigènes (49).

Le stress oxydatif dû à l'accumulation de produits réactifs de l'oxygène (ROS) d'origine endogène ou exogène semble le plus important (49). L'origine endogène est issue de l'activité cellulaire, principalement de la mitochondrie du réticulum endoplasmique et de la membrane cellulaire. Des polluants extérieurs comme la cigarette, l'exposition aux rayons ionisants ou aux produits carcinogènes augmentent la quantité de ROS.

Tous ces facteurs induisent la brisure d'ADN directement, ou indirectement par la formation de ROS et l'initiation d'une inflammation chronique (77, 81-84).

II.5.2 Mécanismes d'action des ROS

Les ROS (20) agissent au niveau de l'ADN en oxydant les composants de 3 manières différentes :

- Au niveau des bases oxydées : Il existe plus de 20 types d'oxydation de bases. L'oxydation de la guanine en dihydro-8-oxoguanine (8-oxoG) lui donne la propriété de pouvoir s'apparier à une adénine à la place d'une cytosine lors de la réplication. Cela aboutit à une transversion G → C et T → A
- Rupture des liaisons N-glycosidique : aboutit à une base manquante qui sera remplacée arbitrairement par une Adénine par l'ADN polymérase. Ce manque peut aussi entraîner la formation d'une liaison protéinique à l'ADN simple brin (SSBS ou single strand binding protein)
- SSbs (single strand binding protein) : Liaison d'une protéine à l'ADN via le désoxyribose. En présence d'oxygène, l'oxydation du radical protéique entraîne l'auto-oxydation du ribose voisin par arrachement d'un atome d'hydrogène. Cela génère une brisure monocaténaire de l'ADN par rupture de la liaison phosphodiester entre 2 sucres.

Cela aboutit à un raccourcissement des télomères (92-94).

II.6 Comment mesurer la longueur des télomères ?

Il existe 5 méthodes pour mesurer la longueur des télomères. Chaque méthode a ses indications et contre-indications dans ce qu'elles peuvent montrer.

II.6.1 Q-PCR

Cette méthode compare la quantité de signal produite par le fragment télomérique sur la quantité de signal produite par une séquence de taille connue.

C'est ce qu'on appelle le T/S (Single Copy Gene) ratio. Nous obtenons ainsi une taille relative du télomère par rapport à la taille connue du fragment génétique (95).

L'inconvénient de cette technique est qu'il faut être sûr que le locus du "single copy gene" est unique (71). Cette technique ne nous renseigne pas sur la longueur exacte des télomères ni sur la longueur des télomères les plus courts (96).

De plus, la courbe standard de référence n'est pas la même entre laboratoires (97) rendant les résultats et comparaison entre laboratoires difficiles.

II.6.2 TRF Terminal restriction fragment

Cette méthode va isoler l'ADN télomérique composée de la répétition du motif $(TTAGGG)_n$ en utilisant des enzymes de restrictions qui vont couper l'ADN au niveau de sites de restrictions et la réduire en de multiples fragments. L'ADN télomérique demeurera intact car il ne possèdera pas de site de restrictions.

Cependant, une petite quantité d'ADN subtélomérique demeure toujours accrochée à l'ADN télomérique car nous ne disposons pas d'enzyme de restriction capable de couper l'ADN au locus exact de la transition ADN subtélomérique / ADN télomérique. Cette portion d'ADN subtélomérique est nommée la "région X". Sa taille dépend des enzymes de restriction utilisées.

Ensuite, une électrophorèse est réalisée et une analyse par Southern Blot effectuée pour détecter les séquences télomériques par l'hybridation d'une sonde spécifique. La quantité de signal reçue est comparée par rapport à un signal de référence issu de fragments de taille connue (98-100). Bien qu'étant le "Gold Standard", cette méthode possède les inconvénients qu'un télomère trop court ($< 2\text{kb}$) est difficile à mesurer et détecter et que la taille relative du télomère dépend des enzymes de restrictions utilisées. De plus, une quantité importante d'ADN initial est requise (3 μg environ).

Un autre problème vient du fait qu'il n'y a pas de méthodologie standard quant aux enzymes ou groupes d'enzymes utilisées, rendant les interprétations de différents laboratoires difficiles (97).

II.6.3 Single Telomere Analysis - Stela

Cette méthode a été développée pour analyser les télomères d'un seul chromosome et plus particulièrement des plus courts. Une sonde spécifique des extrémités télomériques se lie au brin secondaire en se fixant sur le surplomb télomérique du brin principal.

Ensuite, l'ADN télomérique et subtélomérique est isolé grâce à des enzymes de restriction.

Des sondes spécifiques aux sites de restriction se fixent de part et d'autre des séquences nucléotidiques isolées. Subsiste la séquence télomérique d'intérêt. Une PCR est entreprise pour amplifier uniquement la séquence télomérique, suivie d'un Southern Blot. Cette méthode permet de mesurer la longueur d'un chromosome spécifique avec une quantité d'ADN au départ faible.

Un des problèmes de cette méthode est qu'il faut des primers spécifiques et que tous les télomères n'ont pas la même séquence terminale pour l'hybridation des promoteurs.

Ce n'est donc pas une bonne méthode pour détecter les télomères > 8kb (95,101).

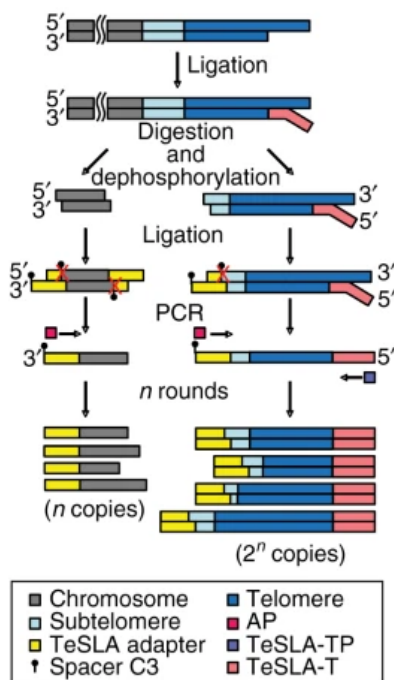


Figure 7 : illustration de la méthode Stela (106).

II.6.4 Q-FISH

Une sonde fluorescente spécifique $(CCCTAA)_3$ est hybridée aux régions télomériques dans des cellules en métaphases (102,103). Le signal fluorescent est ensuite comparé à un signal de référence de télomère de longueur connue. Cette technique permet la détection de signaux très faibles ($< 0.5\text{kb}$). Cependant, elle est incapable de mesurer la longueur des télomères des cellules qui ne se divisent pas (95).

II.6.5 Flow-Fish

Cette méthode utilise aussi la sonde spécifique du Q-FISH et analyse la fluorescence télomérique par cytométrie (103,104). Cette méthode mesure la fluorescence médiane d'une population de cellules. Il est possible de sélectionner les cellules d'intérêt grâce à des sondes spécifiques de surface (81).

Les limitations de cette technique sont nombreuses. Comme les cellules ne sont pas fixées, elle nécessite des échantillons ainsi que de nombreuses étapes de lavage pour éviter les amas de cellules après centrifugation. De plus, cette technique a été optimisée pour les cellules avec un rapport nucléocytoplasmique important puisque la sonde se fixe spécifiquement sur les télomères (95).

Partie III : Dent comme source de matériel génétique

Dans les affaires criminelles et en paléontologie, les médecins légistes et scientifiques deviennent de vrais enquêteurs à la recherche d'ADN de qualité pour résoudre leurs problématiques. L'ADN subit des variations ante-mortem et dégradations post-mortem affectant sa qualité, quantité ou son exploitabilité par les méthodes traditionnelles de biologie moléculaire.

Lorsque seules les parties osseuses du corps demeurent, l'ADN dentaire apparaît comme une source fiable de contenu génétique.

III.1 Dent comme source de matériel génétique

La dent étant enchâssée dans son alvéole osseuse au sein des maxillaires et à l'abri au sein de la cavité buccale, elle est relativement bien préservée des conditions extérieures (107,108)

Où peut-on trouver de l'ADN au sein de la dent ?

III.1.2 Considérations histologiques

III.1.2.1 L'émail

L'émail étant une structure minérale acellulaire. Il n'y a pas d'ADN en son sein (109).

III.1.2.2 La dentine

La dentine est une structure minérale formée de tubuli dans lesquels se trouvent des prolongements odontoblastiques et nerveux (109). Elle ne contient normalement pas le corps cellulaires des cellules (donc il n'y a pas d'ADN nucléaire) sauf dans les cas d'enchâssement des odontoblastes lors de la formation de dentine tertiaire (110). Il est donc possible de retrouver de l'ADN mitochondrial contenu dans les prolongements odontoblastiques et nerveux.

III.1.2.3 La pulpe

La pulpe est un tissu conjonctif richement vascularisé. C'est le tissu organique et cellulaire d'une dent. Elle est composée majoritairement d'odontoblastes (11 000 mm²) (111), de fibroblastes (1000 mm²) (112), et de cellules nerveuses, cellules leucocytaires et cellules souches mésenchymateuses. Il contient de l'ADN nucléaire et mitochondrial. C'est le tissu qui contient le plus d'ADN au sein de la dent (109).

III.1.2.4 Le ciment

III.1.2.4.1 Le ciment acellulaire

Il ne contient pas de cellules donc ne contient pas d'ADN.

III.1.2.4.2 Le ciment cellulaire

Le ciment cellulaire est une structure minérale et organique laminée et avascularisée (109) avec des cellules appelées cémentocytes se trouvant au sein d'alvéoles à l'image des lacunes d'ostéocytes (113). Ce ciment grossit en taille tout au long de la vie (114) augmentant ainsi le nombre de cellules disponibles. Cependant, comme les cémentocytes sont tournés vers le ligament qui est leur source de nutriment par diffusion à travers celui-ci (109), on estime qu'il n'y a pas de cémentocytes au-delà des 60 µm car cette diffusion n'excède pas les 60 µm (115).

III.1.2.5 Conclusion

Les auteurs s'accordent pour dire que la pulpe et le ciment sont les principales sources d'ADN nucléaire et que la dentine peut être une source d'ADN mitochondrial (109).

III.1.3 Considérations physiologiques

III.1.3.1 Volume pulpaire

La production de dentine secondaire étant de 4 µm par jour, le volume de la cavité pulpaire se réduit régulièrement chaque jour dans les conditions physiologiques. Cette diminution de volume a pour conséquence une diminution de l'espace disponible et une diminution de la cellularité (116). Selon De Leo et coll. (117) et Rubio et coll. (118), les dents présentant le volume pulpaire le plus important représentent la meilleure source d'ADN. Il s'agit des molaires.

III.1.3.2 le ciment

Les dents présentant le plus de ciment cellulaire représentent les meilleures sources d'ADN. Il s'agit ici aussi des molaires car leur surface développée des racines est bien plus importante que les autres types dentaires (109).

III.1.3.3 L'âge chronologique

Avec l'avancement de l'âge, le volume pulpaire diminue en même temps que la cellularité du tissu (116), celui-ci devenant plus sclérotique (119). Au contraire, le nombre de cémentocytes lui augmente avec l'âge chronologique (120).

III.1.4 : Considérations pathologiques (109)

III.1.4.1 Pathologie carieuse

La pathologie carieuse résulte en la destruction du tissu minéralisé et en la destruction complète du tissu pulpaire lorsque les bactéries envahissent la pulpe et provoquent sa nécrose.

Le cément n'est atteint par la pathologie carieuse que lorsque celui-ci est exposé à la cavité buccale, ce qui arrive lors des maladies parodontales.

La pathologie carieuse peut entraîner la perte de la dent.

III.1.4.2 Pathologie parodontale

Les maladies parodontales représentent l'autre grand volet des pathologies affectant une dent. Elle entraîne une perte d'attache avec exposition du cément à la cavité buccale. La maladie parodontale entraîne une diminution de la cellularité du cément par mort des cémentocytes et élimination du cément avec les traitements parodontaux.

III.1.4.3 Contamination pathologique

La dent pathologique, privée de son émail étanche et protecteur ainsi que de son support parodontal, est une dent livrée aux diverses sources de contaminations ante et post-mortem.

Le choix de ces dents comme source d'ADN doit être prudent et réfléchi. Même si pathologiques ou traitées, ces dents peuvent encore contenir une quantité d'ADN suffisante pour l'analyse moléculaire. Ainsi, une molaire traitée ayant subi une attaque carieuse modérée peut encore être une meilleure source d'ADN qu'une dent antérieure.

III.1.5 Considérations thérapeutiques

Lorsque les actes thérapeutiques n'induisent pas une perte de cellularité au sein de l'organe dentaire, ceux-ci ne sont pas des freins au choix d'une dent comme source de matériel génétique.

Les dents traitées endodontiquement seraient-elles une contre-indication à l'exploitation de matériel génétique ? Corte et coll. relèvent que sur un échantillon de 10 dents traitées endodontiquement, ils réussirent à extraire assez de matériel génétique dans 8 d'entre elles pour réaliser un profil STR complet (121). Cependant, ces succès relèvent selon Higgins et coll. d'un biais protocolaire dans lequel le cément n'a pas été séparé de la dentine. Le traitement endodontique complet d'une dent associée à son nettoyage chimique rend la persistance de cellules en quantité suffisante peu probable au sein du réseau tubulaire (109).

Avant des études plus approfondies, il semble déraisonnable de considérer les dents traitées endodontiquement comme des sources d'ADN fiables.

III.2 Influence des facteurs ante et post mortem affectant une dent

III.2.1 Les facteurs *ante-mortem*

Selon Mansour et coll., se basant sur des cas médico-légaux réels et portant sur plus de 95 dents étudiées ; les facteurs *ante-mortem* que sont l'âge, le sexe, le type de dent et la portion de la dent choisie pour l'extraction d'ADN ne joueraient pas de rôle significatif dans la quantité et la qualité de l'ADN exploitable (122).

Cela rentre en contradiction avec d'autres études (109,117,118,121,118–125).

Pour le type de dent, ces résultats seraient explicables selon Mansour et coll. (17) car la cellularité dépend de l'intervalle post-mortem (111,126,127) et que, les odontoblastes étant les cellules les plus abondantes du complexe dentino-pulpaire, et que celles-ci étant absentes après 5 jours suivant le décès, les auteurs ne retrouvent pas de lien avec le type de dent.

Concernant la portion de la dent, les auteurs ne s'accordent pas quant à quelle portion des racines contient le plus d'ADN, l'apicale ou cervicale (121). Mansour et coll. donne comme explication des facteurs de variations intra et interindividuels difficilement contrôlables (122). A propos du sexe, aucune différence n'a été observée. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études (118,127,128).

De même, l'âge a peu d'impact dans l'étude de Mansour et coll. (122).

Pour conclure, il ne semble pas y avoir de consensus actuel sur l'influence des facteurs *ante-mortem* et sur l'influence de la localisation anatomique de la dent sur la quantité d'ADN. Cela serait dû aux variations interindividuelles qui varient grandement entre chaque étude (129).

D'autres études semblent nécessaires pour aboutir à un consensus et à une reproductibilité opérationnelle des résultats.

III.2.2 Les facteurs *post-mortem*

La dégradation d'ADN *post-mortem* est un processus multifactoriel faisant intervenir les variations de l'environnement comme le pH, le taux d'humidité, la température, l'ionisation ultraviolette ou encore la contamination externe par des microorganismes (122). La dégradation débute par le relargage des enzymes intracellulaires et se poursuit avec la dégradation par les microorganismes et invertébrés (130).

Rubio et coll. ont observé dans une étude portant sur la dégradation d'ADN au sein de dents en rapport avec le temps (1 à 18 mois) une baisse en quantité de 50% le premier mois, puis une phase de plateau jusqu'au 18e mois avec une rechute (131). Cette première chute serait explicable par le relargage des enzymes intracellulaires. Les auteurs n'expliquent pas encore la seconde diminution surtout qu'aucun changement structurel n'a été observé sur ces dents.

L'intervalle de temps entre le décès et l'analyse de l'ADN joue un rôle central dans l'exploitation de celle-ci. (122)

Les facteurs *post-mortem* joueraient un rôle significativement plus important que les facteurs ante mortem (122).

Nous l'avons vu, de nombreux paramètres interviennent dans la quantité, la qualité et l'exploitabilité de l'ADN présente au sein d'une dent.

Voyons maintenant les procédés d'extraction d'ADN.

III.3. Les différents protocoles d'extraction

III.3.1 Protocole standard

III.3.1.1 étapes préliminaires

Avant de préparer la dent et d'extraire l'ADN, il convient de récolter un certain nombre d'informations qui permettront l'analyse et l'interprétation des résultats. Il est nécessaire de connaître les conditions *post-mortem* de conservation de la dent. En effet, les facteurs *post-mortem* peuvent jouer un rôle important dans la quantité et la qualité de l'ADN extrait. (122)

De plus, il est utile d'observer la dent et les portions les moins atteintes pour savoir où récolter préférentiellement l'ADN.

III.3.1.2 Préparation de la dent

La portion de la dent à préparer est isolée du reste de la dent en réalisant une section horizontale, puis, ceci étant fait, elle est pulvérisée dans un broyeur.

Une seconde méthode vise à sectionner longitudinalement la dent de la couronne à l'apex permettant l'accès à l'ADN camérale et canalaire.

III.3.1.3 Isolement de l'ADN

La poudre obtenue est mélangée à une solution contenant différents solvants et subira plusieurs cycles d'incubation et centrifugation jusqu'à obtenir l'ADN isolé. Cette méthode standard est longue, coûteuse et contient plusieurs phases de manipulation augmentant les risques de contamination peropératoire (132). En effet, il est nécessaire de pulvériser la dent et de la décalcifier pour avoir accès à l'ADN.

De plus, une fois l'ADN isolé, les étapes d'amplification PCR peuvent être parasitées par la présence de calcium, de collagène, d'EDTA ou encore de phénol, chloroforme, chlorure de sodium et de détergents (133).

Le détail du protocole exact utilisé par Gaytmenn et Sweet (129) est montré dans la figure 8 suivante.

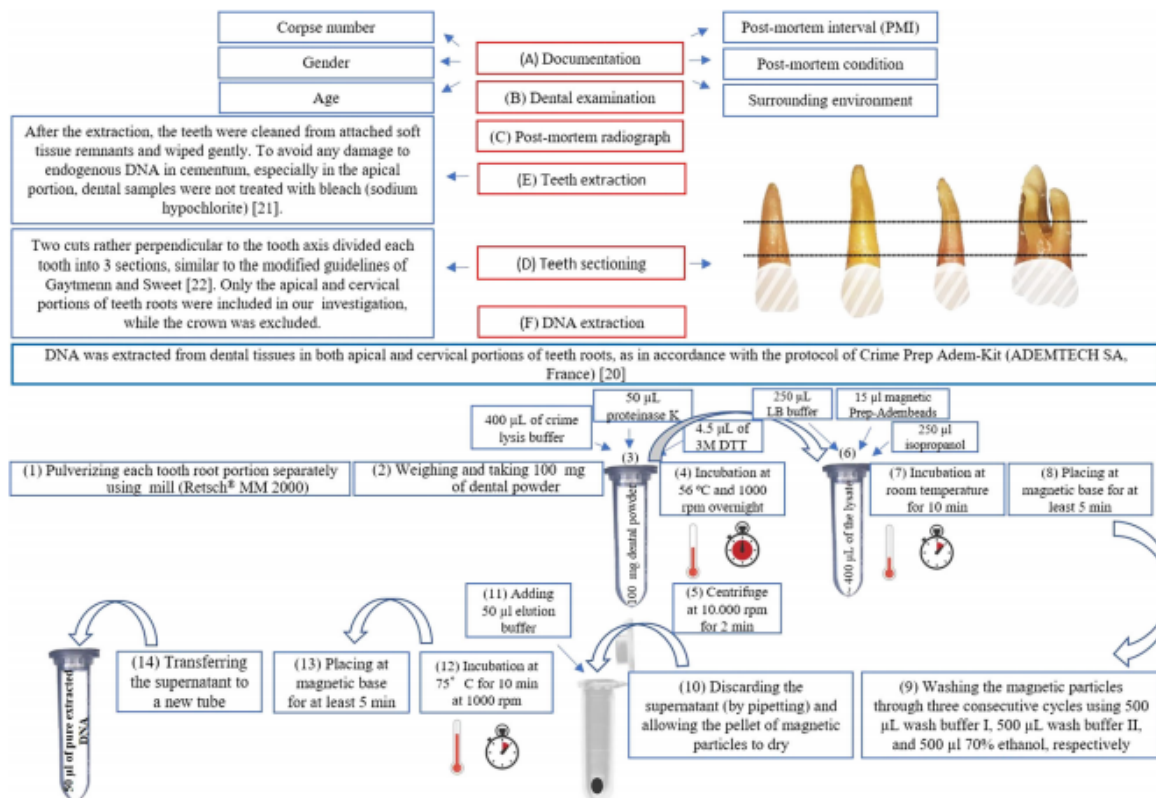


Figure 8: Protocole standard d'extraction d'ADN (128,129).

III.4 Proposition d'un nouveau protocole (134)

Le besoin de nouveaux protocoles provient du fait que la méthode standard est destructrice, prend du temps et a de nombreuses étapes de manipulation augmentant le risque de contamination peropératoire, le but étant de maximiser la quantité d'ADN exploitable et de ne pas détruire les échantillons.

Une équipe de l'Université du Pays Basque s'est penchée sur la question et propose un nouveau protocole non destructif. La localisation de l'ADN récolté rend possible l'accès à l'ADN nucléaire.

III.4.1 Composition de l'échantillon

L'étude d'Hervella et coll. s'est portée sur un échantillon de 20 dents, 15 extraites récemment (< 7 jours) d'individus vivants et 5 provenant d'hommes préhistoriques. L'échantillon de dents récentes se décompose en 2 incisives, 2 canines et 11 troisièmes molaires. L'échantillon de dents préhistoriques se compose de 5 troisièmes molaires.

Ils ont proposé de comparer la quantité d'ADN récoltée grâce à un abord occlusal (cavité d'accès classique) versus voie d'abord cervicale et la voie d'abord occlusale versus section transversale de la couronne.

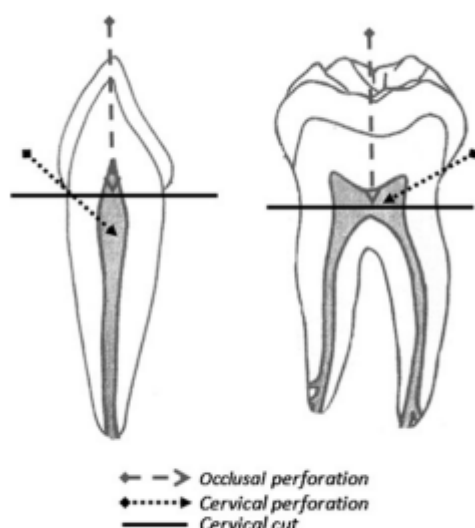


FIG. 1—Scheme of the three DNA recovery procedures tested in the present paper: occlusal perforation, cervical perforation, and cervical cut.

Figure 9: Différentes méthodes d'accès au contenu pulpaire (134)

III.4.2 Préparation et méthode de collecte de l'ADN

La préparation des dents s'est faite dans un environnement stérile et contrôlé permettant d'éviter la contamination peropératoire. La récolte de l'ADN s'est faite après accès au système endodontique par préparation canalaire jusqu'à l'apex avec des Limes K de diamètre 10/100 jusqu'à 140/100. Le canal étant ensuite perméabilisé avec un tampon de lyse TRIS-EDTA (5 mL ; 0.5 M EDTA pH 8.0–8.5 ; 0.5% SDS ; 50 mM Tris–HCl pH 8.0; 0.01 mg/mL protéinase K). La solution étant ensuite centrifugée pendant 2h à 56°C suivie par l'extraction d'ADN dans un mélange de phénol-chloroforme.

III.4.3 résultats

III.4.3.1 Voie d'abord occlusale vs cervicale

Comme montré dans la figure 10, la voie d'abord occlusale semble récolter une plus grande part d'ADN par rapport à la voie cervicale bien que les résultats ne soient pas significatifs exceptés pour les incisives.

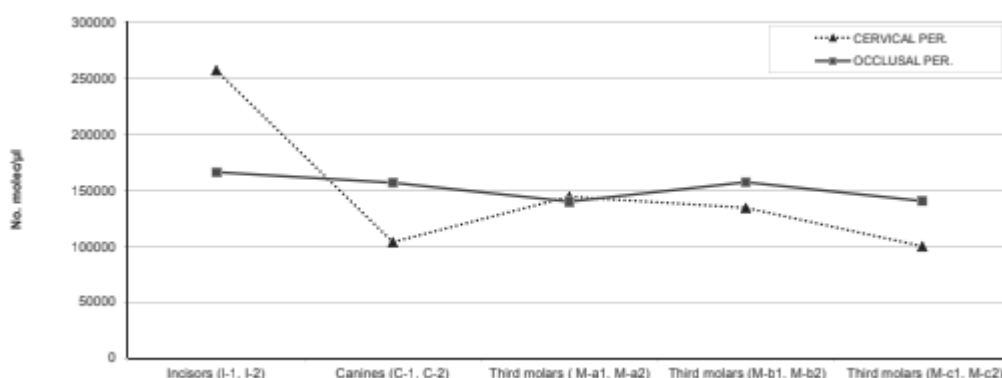


Figure 10 : comparaison de la voie d'accès occlusale vs cervicale sur échantillon récent. (134)

III.4.3.2 Voie d'abord occlusale versus section transversale de la couronne

Comme montré dans la figure 11, l'utilisation de la section transversale semble donner de meilleurs résultats que la voie d'abord occlusale, particulièrement dans le cas d'échantillons anciens avec de l'ADN dégradé.

Une explication possible de ces résultats est la plus grande facilité du protocole et à l'accès endodontique avec la section transversale cervicale par rapport à la voie d'abord occlusale.

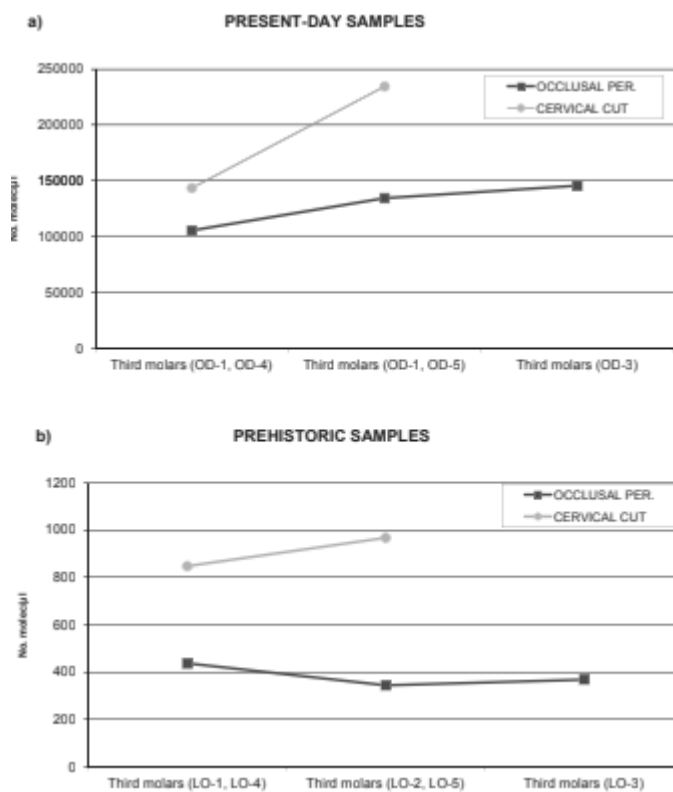


Figure 11 : comparaison de la voie d'abord occlusale vs section transversale cervicale dans le cas d'échantillon récent et préhistoriques (134).

III.4.3.3 discussion

L'étude porte sur un échantillon de 20 dents et l'étude ne précise pas le nombre de dents nécessaires pour obtenir un résultat significatif. Nous pouvons mettre en doute la puissance de l'étude ainsi que les résultats obtenus.

Cependant, ce reproche est commun aux autres études citées qui manquent de puissance statistique car leurs échantillons sont trop restreints.

La comparaison entre la voie d'accès cervicale et la section transversale cervicale n'est pas faite, même si nous pouvons sûrement anticiper les résultats en observant que la voie d'accès occlusale semble meilleure que la cervicale et qu'en même temps elle semble inférieure à la section transversale cervicale.

Enfin, ce nouveau protocole n'a pas été comparé au protocole Gold Standard ce qui représente un problème quant à son utilisation.

III.4.4 Futur des voies d'accès directes

Dans un article paru en 2019 dans le journal Electrophoresis (132), Cafiero et coll. ont comparé une voie d'accès directe (section longitudinale de la dent) par rapport au protocole classique sur un échantillon de 16 dents provenant du même crâne (> 100 ans).

L'extraction d'ADN avec le protocole classique a été réalisée sur 8 dents et sur les 8 autres le protocole direct de cette étude a été fait. Les résultats ont été analysés grâce au test paramétrique t test pour échantillons appariés. Ils montrent de meilleurs résultats ($p < 0.0001$) avec leur protocole par rapport au protocole classique.

Les voies d'accès directes permettent de ne pas mélanger les différents tissus ce qui simplifie les protocoles d'extraction d'ADN augmentant la qualité des résultats.

Partie IV : détermination de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères

IV.1 La longueur des télomères à partir d'ADN dentaire et âge chronologique

L'essor des méthodes biologiques dans l'estimation de l'âge d'un individu est freiné par le manque de standardisation dans les méthodes et dans le choix des échantillons, ainsi que par un manque de précision dans les résultats (134–138).

La longueur des télomères, qui reflète une réalité biologique, soumise à différents paramètres, n'est pas un bon biomarqueur du vieillissement à l'heure actuelle en l'état des connaissances scientifiques. Non plus qu'il ne correspond à un âge biologique précis, il ne correspond pas plus à un âge chronologique.

Des recherches sont cependant effectuées pour déterminer si nous pouvons utiliser cette longueur pour approximer l'âge chronologique d'un individu à partir des résidus ADN contenus dans la dent. Selon l'étude de Ruiz et coll., qui a examiné la longueur des télomères selon un T/S ratio à partir d'une amplification PCR, sur un panel de 91 dents saines avulsées sur 77 patients (20 hommes, 53 femmes, 4 sans données sur l'identité sexuelle), âgés de 15 à 85 ans (moyenne d'âge à 31 ans $\pm$ 13.17, pour les hommes à 36.46 ans $\pm$ 17.28 et pour les femmes 28.81 ans $\pm$ 11.35), et examinées peu de temps après avulsion ; la longueur des télomères est inversement proportionnelle à l'âge ($R^2 = 0.35$, $p < 0.001$) sur les molaires (139).

Il existerait donc un raccourcissement des télomères avec l'âge.

La composition de l'échantillon et les résultats par type de dent est la suivante :

Tooth type	<i>n</i>	Age (years) Mean $\pm$ SD (Min–max)	DNA concentration (ng/ μ L) Mean $\pm$ SD	Relative T/S ratio Mean $\pm$ SD
Incisors	11	56.17 $\pm$ 7.94 (50.00–73.83)	16.14 $\pm$ 10.01	0.70 $\pm$ 0.28
Canines	5	57.13 $\pm$ 7.13 (50.00–64.83)	24.99 $\pm$ 14.38	0.51 $\pm$ 0.10
Premolars	6	57.95 $\pm$ 14.24 (43.67–85.00)	21.46 $\pm$ 12.91	0.54 $\pm$ 0.03
Molars	69	28.39 $\pm$ 11.10 (15.50–85.00)	47.34 $\pm$ 12.13*	1.02 $\pm$ 0.24**
Total	91	35.28 $\pm$ 16.25 (15.50–85.00)	40.63 $\pm$ 16.93	0.92 $\pm$ 0.29

n number of cases, *SD* standard deviation, *Min* minimum, *Max* maximum

*Significant differences between molars and incisors ($p < 0.001$), canines ($p < 0.01$), and premolars ($p < 0.001$)

**Significant differences between molars and incisors ($p < 0.001$), canines ($p < 0.001$), and premolars ($p < 0.001$)

Tableau 3 : Résultats de la longueur des télomères exprimé en T/S ratio par type de dent selon Ruiz et coll. (139)

Après analyse mathématique, ils ont obtenu la relation suivante $Y = 65.89 - 33.30X$ (où Y représente l'âge en année et X représente la longueur relative des télomères exprimée sous forme d'un T/S ratio) avec un écart-type de 9.85 ans.

Ci-dessous, les résultats obtenus avec courbe de la relation précédente :

Fig. 1 Correlation between the relative telomere length (expressed as relative T/S ratio) and age. The solid straight line represents the linear regression, and the dotted straight lines show the 95% confidence intervals for the predicted individual value

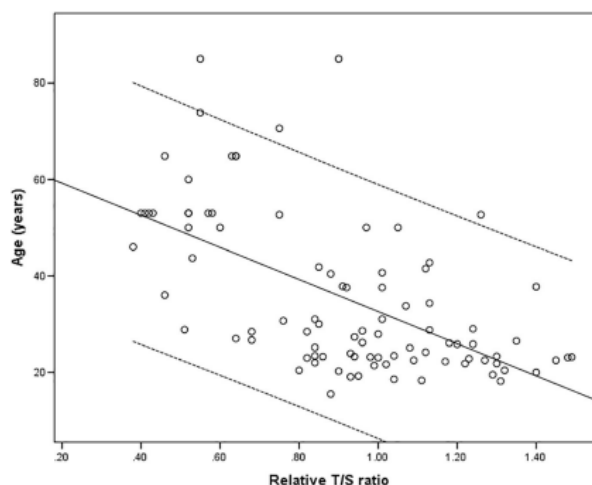


Figure 12 : Courbe de l'âge en fonction de la longueur relative des télomères exprimée en T/S ratio selon Ruiz et coll. (139)

Outre le fait que leurs résultats soient insuffisants à l'heure actuelle pour une utilisation médico-légale à cause d'un écart-type trop important, les auteurs expliquent ces résultats par le fait qu'il puisse exister une grande différence interindividuelle au sein de l'échantillon, que la méthode par qPCR donne une corrélation moins marquée que celle par TRF et Southern Blot car chaque technique observe un paramètre précis des télomères.

De plus, des facteurs comme le protocole non standardisé d'extraction de choix de l'échantillon ou d'analyse des échantillons représentent des sources de variation (135–138). Ils mettent en garde cependant sur le fait que leurs résultats doivent être pris avec prudence car leur échantillon est petit (139).

Dans une autre étude plus récente, Ruiz et coll. (140) ont trouvé que la méthylation de l'ADN serait un facteur plus fiable dans l'estimation de l'âge d'un individu que la longueur des télomères.

Une limitation des études de Ruiz et coll. (139,140) est qu'il ne réalise pas d'étude sur un échantillon ayant subi des facteurs de variations post-mortem réels comme les cas médico-légaux.

Ces études n'en sont pour l'instant qu'aux balbutiements et de plus amples recherches semblent nécessaires.

IV.2 Perspectives

L'étude de la longueur des télomères comme un facteur prédictif de l'âge chronologique d'un individu ne semble pas à l'heure actuelle une voie prometteuse bien qu'il existe une corrélation entre la longueur des télomères et l'âge chronologique.

De plus amples études semblent nécessaires avec comme objectifs une standardisation des protocoles d'extraction et d'analyse des échantillons ainsi que des études plus poussées pour mieux apprécier l'influence des facteurs ante-mortem sur la composition d'ADN d'une dent. D'autres méthodes moléculaires comme la méthylation de l'ADN semble aboutir à de meilleurs résultats.

Conclusion

Bien que les méthodes biologiques semblaient avoir de grands avantages par rapport aux méthodes environnementales, notamment au sujet des individus vivants et particulièrement pour l'estimation de l'âge des individus supérieur à 25 ans, elles en sont aujourd'hui à leur balbutiement et manquent de précision pour de multiples raisons.

En ce qui concerne la longueur des télomères sur des échantillons d'ADN obtenus à partir de dents, les résultats sont encore aujourd'hui imprécis car l'effet des facteurs de variations de la longueur des télomères sont mal connus, que les facteurs de variations de la quantité d'ADN sont encore mal expliqués particulièrement les facteurs ante-mortem. Les protocoles d'extraction et d'analyse des résultats ne sont pas standardisés et que les échantillons des études sont encore majoritairement petits.

Au vu des avancées actuelles, les méthodes moléculaires ne remplacent pas encore les méthodes environnementales mais demeurent intéressantes et nécessitent des études plus poussées.

Quant à la longueur des télomères, de trop nombreux facteurs de variations sont aujourd'hui présents pour conclure définitivement quant à leur inutilité dans l'estimation de l'âge d'un individu, des études plus poussées sont nécessaires, même si d'autres méthodes comme la méthylation de l'ADN semblent plus prometteuses.

Enfin, l'étude des télomères pourrait trouver des applications en médecine, pour ralentir le vieillissement ou bien dans la lutte contre le cancer. C'est ainsi qu'une cheffe d'entreprise américaine a en 2016 testé sur elle-même une thérapie génique visant à augmenter la longueur de ses télomères pour rajeunir son organisme.

Bibliographie :

1. Vie Publique. Fiche thématique : qu'est-ce qu'un juge d'enfant ? Juge des enfants/ Ordonnance du 2 février 1945/ mineurs délinquants [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/38258-juge-des-enfants-ordonnance-du-2-fevrier-1945-mineurs-delinquants>
2. Ministère de la Justice. Une justice pénale et civile spécifique pour les mineurs. Justice des mineurs [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.justice.gouv.fr/justice-des-mineurs-10042/>
3. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Âge et garde à vue. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : 128.
4. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Le mineur victime d'infraction. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 132.
5. User S. Mineurs isolés étrangers [Internet]. France terre d'asile. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.france-terre-asile.org/mineurs-isoles-etrangeurs-col-280/infos-migrants/mineurs-isoles-etrangeurs>
6. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Historique. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 9-15.
7. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Déroulement des opérations d'expertise. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 135.
8. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Historique. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 12.
9. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Méthode dite de coupe fine. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 80.
10. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Rapport estimatif et détermination de l'âge. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 155-157.
11. Georget C, Sapanet M, Fronty P, Collet G. Faut-il multiplier les méthodes ?. In : L'identification estimative l'âge. Collection les cahiers d'odontologie médico-légale. Tome 3. Poitiers : Atlantique ; 2007 : p. 148.
12. V. Pfeiffer et J. Lingner, Replication of Telomeres and the Regulation of Telomerase. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. Jan 2013 ;5(5) : a010405.
13. Webb CJ, Wu Y,V. A. Zakian VA. DNA repair at telomeres: keeping the ends intact Cold Spring Harb. Perspect. Biol. Jun 2013 ;5(6) : p 5.
14. Heidenreich B, Kumar R. TERT promoter mutations in telomere biology. Mutat. Res. mar 2017 ;771 :15-31.

15. The Royal Society Publishing. Telomeres and genomic evolution. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences . (consulté le sept. 05, 2020). <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2016.0437>
16. de Lange T. Shelterin-Mediated Telomere Protection », *Annu. Rev. Genet.* 2018 ;52(n°) ? : 223-247.
17. Rhodes D, Hans J Lipps HJ. G-quadruplexes and their regulatory roles in biology *Nucleic Acids Research Oxford Academic* . (consulté le sept. 05, 2020). <https://academic.oup.com/nar/article/43/18/8627/2414447>
18. Yang YS et al. Transcriptome-wide identification of transient RNA G-quadruplexes in 19.
19. Levy MZ, Allsopp RC, Fitcher AB, Greider CW, Harley CB Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol* 1992 ;225(4):951–960 .
20. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant .*Med Sci.* apr 2011 ;27(4) : Art 4.
21. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells* jan 2019 ;8(1) : Art. 1.
22. Ohki R, Tsurimoto T, Ishikawa F. In Vitro Reconstitution of the End Replication Problem , *Mol. Cell. Biol.* Sep 2001 ;21(17) : 5753-5766.
23. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability , *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* mar 2010 ;11(3) :171-181 .
24. Palm W, de Lange T. How Shelterin Protects Mammalian Telomeres. *Annu. Rev. Genet.* nov 2008 ;42(1) : 301-334.
25. Bianchi A, Smith S, Chong L, Elias P, de Lange T. TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA | *The EMBO Journal* . (consulté le sept. 05, 2020). <https://www.embopress.org/doi/10.1093/emboj/16.7.1785>
26. Broccoli D, Chong L, Oelmann S, Fernald AA, Marziliano N, van Steensel B, Kipling D, Le Beau MM, de Lange T. Comparison of the human and mouse genes encoding the telomeric protein, TRF1: chromosomal localization, expression and conserved protein domains. *Hum Mol Genet* 1997 ;6(1):69–76 .
27. Bilaud T, Brun C, Ancelin K, Koering CE, Laroche T, Gilson E. Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein. *Nat. Genet.* oct 2017 ;17(2) : Art. 2.
28. Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. *Nat Genet* oct 1997 ;17 :231-235.
29. Hardy CF, Sussel L, Shore D. A RAP1-interacting protein involved in transcriptional silencing and telomere length regulation. *Genes Dev* 1992 ;6(5):801–814 .
30. Pot1, the Putative Telomere End-Binding Protein in Fission Yeast and Humans | *Science* may 2001 ;292(5519) :1171-1175.
31. Liu D , Safari A, O'Connor MS, Chan DW, Laegeler A, Qin J, Songyang Zhou. POT1 interacts with POT1 and regulates its localization to telomeres. | *Nature Cell Biology* . (consulté le sept. 05, 2020). <https://www.nature.com/articles/ncb1142>
32. J. Z.-S. Ye *et al.* POT1-interacting protein PIP1: a telomere length regulator that recruits POT1 to the TIN2/TRF1 complex , *Genes Dev.* jul 2004 ;18(14) :1649-1654.
33. Li B, Oestreich S, de Lange T. Identification of human Rap1: implications for telomere evolution. *Cell* 2000 ;101(5):471–483 .
34. Sahn-ho K, Kamincker P, Kampisi J. TIN2, a new regulator of telomere length in human cells. *Nat Genet* dec 1999 ;23 :405-412.

35. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts. *Cell* dec 1985 ;43(2 Pt 1) : 405-413.
36. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* may 1990 ;345(6274) : Art 6274.
37. Sandell LL, Zakian VA. Loss of a yeast telomere: arrest, recovery, and chromosome loss *Cell* nov 1993 ;75(4) : 729-739.
38. Greider CW. Telomeres and senescence: the history, the experiment, the future , *Curr. Biol.* feb 1998 ;8(5) : R178-R181.
39. Celli GB ,de Lange T. DNA processing is not required for ATM-mediated telomere damage response after TRF2 deletion , *Nat. Cell Biol.*, vol. 7, n° 7, Art. n° 7, juill. 2005, doi: 10.1038/ncb1275.
40. Bhalla N, Dernburg AF. Prelude to a Division. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* oct 2008 ;24(1) :397-424.
41. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998 ;279(5349):349–352 ..
42. Dokal I. Dyskeratosis Congenita. *Hematology* dec 2011 ; 2011(1) :480-486.
43. Jones M, Bisht K, S. A. Savage, J. Nandakumar, C. E. Keegan, et I. Maillard. The shelterin complex and hematopoiesis. *J. Clin. Invest.* may 2016 ;126(5) : 1621-1629.
44. Savage SA. Chapter Two : - Human Telomeres and Telomere Biology Disorders. In : *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. R. T. Calado, ed. Cambridge : Academic Press, 2014 : 41-66.
45. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994 ;266(5193):2011–2015 .
46. Wright WE, Pereira-Smith OM, Shay JW Reversible cellular senescence: implications for immortalization of normal human diploid fibroblasts. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9(7):3088–3092 .
47. Stewart SA, Weinberg RA. Telomeres: Cancer to Human Aging. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 22, n° 1, p. 531-557, oct. 2006, doi: 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104518.
48. Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer , *Semin. Cancer Biol.* dec 2011 ;21(6) :349-353.
49. Srinivas N, Rachakonda S, R. Kumar R. Telomeres and Telomere Length: A General Overview. , *Cancers* feb 2020 ;12(3) : p1-29.
50. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. , *Nat. Med.* oct 2006 ;12(10) : Art. 10.
51. Schmidt JC, Cech TR. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation . (consulté le sept. 05, 2020). <http://genesdev.cshlp.org/content/29/11/1095>
52. Wu RA, Tam J, Collins K. DNA-binding determinants and cellular thresholds for human telomerase repeat addition processivity », *EMBO J.* jul 2017 ;36(13) : 1908-1927.
53. Collins K. The biogenesis and regulation of telomerase holoenzymes. | *Nat Rev Mol Cell Biol* jul 2006 ;7 :484-494. <https://www.nature.com/articles/nrm1961> (consulté le sept. 05, 2020).
54. Podlevsky JD, Chen JLL. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* feb 2012 ;730(1) :3-11.

55. Gu B, Bessler M, Mason P J. Dyskerin, telomerase and the DNA damage response: *Cell Cycle*: Vol 8, No 1 ». (Consulté sept 05 2020) <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.8.1.7265>
56. Venteicher A S, Meng Z, Mason P J, Veenstra TD, Artandi SE. Identification of ATPases Pontin and Reptin as Telomerase Components Essential for Holoenzyme Assembly: *Cell* ». (consulté le sept. 05, 2020). [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(08\)00119-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867408001190%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(08)00119-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867408001190%3Fshowall%3Dtrue)
57. Greider CW. Telomere length regulation , *Annu. Rev. Biochem.* jun 1996 ;65(1) : 337-365.
58. Gilson E. Géli V. How telomeres are replicated . *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* oct 2007 ;8(10) : Art. 10 .
59. WATSON JD. Origin of Concatemeric T7DNA | *Nature New Biology* (consulté le sept. 05, 2020). <https://www.nature.com/articles/newbio239197a0>
60. Wu P, Takai H, de Lange T. Telomeric 3' Overhangs Derive from Resection by Exo1 and Apollo and Fill-In by POT1b-Associated CST. *Cell* jul 2012 ;150(1) :39-52.
61. Stewart JA. Wang F, Chaiken MF, Kasbek C, Chastain PD 2nd, Wright WE, Price CM. Human CST promotes telomere duplex replication and general replication restart after fork stalling | *The EMBO Journal* ». (Consulté le sept 05 2020) <https://www.embopress.org/doi/10.1038/emboj.2012.215>
62. Autexier C, Lue NF. The Structure and Function of Telomerase Reverse Transcriptase. *Ann. Rev. Biochem.* jun 2006 ;75(1) :493-517.
63. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.* sep 2005 ;19(18) :2100-2110.
64. Schmutz I, de Lange T. Shelterin. *Curr. Biol.* may 2016 ;26(10) :R397-R399.
65. Denchi EL, de Lange T. Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1. *Nature* aug 2007 ;448(7157) : Art. 7157.
66. Rai R, Chen Y, Lei M, Chang S. TRF2-RAP1 is required to protect telomeres from engaging in homologous recombination-mediated deletions and fusions. *Nat. Commun.* mar 2016 ;7 : 10881
67. Martinez P *et al.* Mammalian Rap1 controls telomere function and gene expression through binding to telomeric and extratelomeric sites. *Nat. Cell Biol.* aug 2010 ;12(8) : Art. 8.
68. Pinto AR, Li H, Nicholls C, Liu JP. Telomere protein complexes and interactions with telomerase in telomere maintenance. *Front. Biosci. (Landmark ed.)* jan 2011 ;16(n°) ? : 187-207.
69. Rice C. Skordalakes E . Structure and function of the telomeric CST complex », *Comput. Struct. Biotechnol. J.* jan 2016 ;14 : 161-167.
70. Feng X, Hsu SJ, Kasbek C, Chaiken M, Price CM. CTC1-mediated C-strand fill-in is an essential step in telomere length maintenance. *Nucleic Acids Res.* may 2017 ;45(8) :4281-4293.
71. Chen LY, Redon S, Lingner J. The human CST complex is a terminator of telomerase activity . *Nature* aug 2012 ;488(7412) : Art. 7412.
72. Strehler BL. Understanding Aging. In : *Aging Methods and Protocols*. Y. A. Barnett et C. R. Barnett, éd. Totowa, NJ: Humana Press, 2000 : 1-19.
73. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues *J. Cell Biol.* 2018 ;217(1) :65-77.
74. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* jun 2013 ;153(6) :1194-1217.

75. Vicencio JM , Galluzzi L, Tajeddine N, Ortiz C, Criollo A, Tasdemir E, Morselli E, Ben Younes A, Maiuri MC, Lavandro S, Kroemer G. Senescence, Apoptosis or Autophagy? - Abstract - Gerontology 2008, Vol. 54, No. 2 - Karger Publishers . (Consulté le sept 05 2020) <https://www.karger.com/Article/Abstract/129697>
76. Faragher RGA, McArdle A, Willows A, Ostler EL. Senescence in the aging process. *F1000Res*. 2017;6:1219.
77. Yanagi S, Tsubouchi H, Miura A, Matsuo A, Matsumoto N, Nakazato M. The Impacts of Cellular Senescence in Elderly Pneumonia and in Age-Related Lung Diseases That Increase the Risk of Respiratory Infections. *Int. J. Mol. Sci.* mar 2017 ;18(3) : Art. 3.
78. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:99-118.
79. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem. Medica* oct 2019 ;29(3)
80. Butler RN et al. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* jun 2004 ;59(6) : B560-567.
81. Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete Santos A. Potential
82. Koppelstaetter C, Kern G, Mayer G. Biomarkers of aging with prognosis and predictive value in non-oncological diseases. *Curr Med Chem*. 2009;16(27):3469-3475.
83. Bekaert S, De Meyer T, Van Oostveldt P. Telomere attrition as ageing biomarker *Anticancer Res*. aug 2005 ;25(4) : 3011-3021.
84. von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr. Mol. Med.* mar 2005 ;5(2) : 197-203.
85. von Zglinicki Tet al. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor ? *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* nov 2000 ;80(11) :1739-1747.
86. Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 66, n° 2, p. 202-213, févr. 2011, doi: 10.1093/gerona/glq180.
87. Friedrich U, Griesse E, Schwab M, Fritz P, Thon K, Klotz U. Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech. Ageing Dev.*, vol. 119, n° 3, p. 89-99, nov. 2000, doi: 10.1016/s0047-6374(00)00173-1.
88. Thomas P, O' Callaghan NJ, Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* vol. 129, n° 4, p. 183-190, avr. 2008, doi: 10.1016/j.mad.2007.12.004.
89. Gardner JP *et al.*, Telomere dynamics in macaques and humans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 62, n° 4, p. 367-374, avr. 2007, doi: 10.1093/gerona/62.4.367.
90. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury , *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 20, n° 7, p. 1126-1167, mars 2014, doi: 10.1089/ars.2012.5149.
91. Broer L *et al.* Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 21, n° 10, p. 1163-1168, oct. 2013, doi: 10.1038/ejhg.2012.303.
92. Fouquerel E, Lormand, Bose A, Lee HT, Kim GS, Li J, Sobol RW, Freudenthal BD, Myong S, Opresko PL. Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity. *Nat Structur Mol Biol*. 2016 ;23 :1092-1100.
93. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech. Ageing Dev.*, vol. 177, p. 37-45, janv. 2019, doi: 10.1016/j.mad.2018.03.013.

94. Victorelli S, Passos JF. Telomeres and Cell Senescence - Size Matters Not. *EBioMedicine*, vol. 21, p. 14-20, juill. 2017, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027.
95. Aubert G, Hills M, Lansdorp PM. Telomere length measurement-caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutat. Res.*, vol. 730, n° 1-2, p. 59-67, févr. 2012, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.04.003.
96. T.-P. Lai, W. E. Wright, et J. W. Shay, Comparison of telomere length measurement methods. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 373, n° 1741, p. 20160451, mars 2018, doi: 10.1098/rstb.2016.0451.
97. Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 55, n° 7, p. 443-465, 2018, doi: 10.1080/10408363.2018.1504274.
98. Kimura M *et al.* Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths. *Nat. Protoc.*, vol. 5, n° 9, p. 1596-1607, sept. 2010, doi: 10.1038/nprot.2010.124.
99. Mender I, Shay JW. Telomere Restriction Fragment (TRF) Analysis. *Bio-Protoc.*, vol. 5, n° 22, nov. 2015, Consulté le: sept. 12, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4972328/>
100. Lansdorp PM *et al.* Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. *Hum. Mol. Genet.*, vol. 5, n° 5, p. 685-691, mai 1996, doi: 10.1093/hmg/5.5.685.
101. Bendix L, Bendix Horn P, Jensen UB, Rubelj I, Kolvraa S. The load of short telomeres, estimated by a new method, Universal STELA, correlates with number of senescent cells - Bendix - 2010 - Aging Cell - Wiley Online Library. (consulté le sept. 12, 2020). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1474-9726.2010.00568.x>
102. Poon SSS, Lansdorp PM. Measurements of telomere length on individual chromosomes by image cytometry. In : *Methods in Cell Biology*. Volume 64. Cambridge Academic Press, 2001 : p69-96.
103. Martens UM *et al.* Short telomeres on human chromosome 17p. *Nat. Genet.*, vol. 18, n° 1, p. 76-80, janv. 1998, doi: 10.1038/ng0198-018.
104. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nat. Protoc.*, vol. 1, n° 5, p. 2365-2376, 2006, doi: 10.1038/nprot.2006.263.
105. Rufer N, Dragowska W, Thornbury G, Roosnek E, Lansdorp PM. Telomere length dynamics in human lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Nat. Biotechnol.*, vol. 16, n° 8, p. 743-747, août 1998, doi: 10.1038/nbt0898-743.
106. Lai TS, Zhang N, Noh J, Mender I, Tedone E, Huang E, Wright WE, Danuser G, Shay JW. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues. *Nat. communication.*, vol. 8 art. num 1356
107. Schwartz TR, Schwartz EA, Mieszkowski L, McNally L, Kobilinsky L. Characterization of deoxyribonucleic acid (DNA) obtained from teeth subjected to various environmental conditions. *J Forensic Sci.* jul 1991;36(4):979-90.108. García AA, Muñoz I, Pestoni C, Lareu MV, Rodríguez-Calvo MS, Carracedo A. Effect of environmental factors on PCR-DNA analysis from dental pulp. *Int J Legal Med.* 1 sept 1996;109(3):125-9
109. Higgins D, Austin JJ. Teeth as a source of DNA for forensic identification of human remains: a review. *Sci Justice J Forensic Sci Soc.* dec 2013;53(4):433-41.
110. Nanci: Dentin-pulp complex - Google Scholar [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dentine%20pulp%20complex&author=A.%20Nanci&publication_year=2003&pages=192-239
111. Vavpotič M, Turk T, Martinčič DŠ, Balažic J. Characteristics of the number of

- odontoblasts in human dental pulp post-mortem. *Forensic Sci Int.* déc 2009;193(1):122-6.2009;193(1):122-6.
112. Murray PE, Stanley HR, Matthews JB, Sloan AJ, Smith AJ. Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* apr 2002;93(4):474-82.
113. Yamamoto T, Li M, Liu Z, Guo Y, Hasegawa T, Masuki H, et al. Histological review of the human cellular cementum with special reference to an alternating lamellar pattern. *Odontology.* 1 juill jul 2010;98(2):102-9.
114. Gonçalves: Dental cementum reviewed: development,... - Google Scholar [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dental%20cementum%20reviewed%3A%20development%2C%20structure%2C%20composition%2C%20regeneration%20and%20potential%20functions&author=P.F.%20Goncalves&publication_year=2005
115. Avery: Essentials of oral histology and embryology:... - Google Scholar [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Essentials%20of%20Oral%20Histology%20and%20Embryology.%20A%20Clinical%20Approach&author=J.K.%20Avery&publication_year=2006
116. Trivedi R, Chattopadhyay P, Kashyap VK. A new improved method for extraction of DNA from teeth for the analysis of hypervariable loci. *Am J Forensic Med Pathol.* jun 2002;23(2):191-6.
117. De Leo D, Turrina S, Marigo M. Effects of individual dental factors on genomic DNA analysis. *Am J Forensic Med Pathol.* dec 2000;21(4):411-5.
118. Rubio L, Martinez LJ, Martinez E, Heras SMDL. Study of Short- and Long-Term Storage of Teeth and Its Influence on DNA. *J Forensic Sci.* 2009;54(6):1411-3.
119. Bernick S, Nedelman C. Effect of aging on the human pulp. *J Endod.* mar 1975;1(3):88-94.
120. Gustafson G, Malmö DO. Age Determinations on Teeth. *J Am Dent Assoc.* jul 1950;41(1):45-54.
121. Corte-Real AT, Anjos MJ, Andrade L, Carvalho M, Serra A, Bento AM, et al. Genetic identification in endodontic treated tooth root. *Forensic Sci Int Genet (Suppl.)* août 2008;1(1):457-8.
122. Mansour H, Krebs O, Pinnschmidt HO, Griem N, Hammann-Ehrt I, Püschel K. Factors affecting dental DNA in various real post-mortem conditions. *Int J Legal Med.* nov 2019;133(6):1751-9.
123. Prinz M, Carracedo A, Mayr WR, Morling N, Parsons TJ, Sajantila A, et al. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics (ISFG): recommendations regarding the role of forensic genetics for disaster victim identification (DVI). *Forensic Sci Int Genet.* mars 2007;1(1):3-12.
124. Stamfelj I, Vidmar G, Cvetko E, Gaspersic D. Cementum thickness in multirooted human molars: a histometric study by light microscopy. *Ann Anat*2008;190(2):129-39.
125. Raimann PE, Picanço JB, Silva DSBS, Albuquerque TCK, Paludo FJO, Alho CS. Procedures to recover DNA from pre-molar and molar teeth of decomposed cadavers with different post-mortem intervals. *Arch Oral Biol.* nov 2012;57(11):1459-66.
126. Mansour H, Krebs O, Sperhake JP, Augustin C, Koehne T, Amling M, et al. Cementum as a source of DNA in challenging forensic cases. *J Forensic Leg Med.* 1 feb 2018;54:76-81

127. Higgins D, Rohrlach AB, Kaidonis J, Townsend G, Austin JJ. Differential nuclear and mitochondrial DNA preservation in post-mortem teeth with implications for forensic and ancient DNA studies. *PloS One*. 2015;10(5):e0126935.
128. Higgins D, Kaidonis J, Townsend G, Hughes T, Austin JJ. Targeted sampling of cementum for recovery of nuclear DNA from human teeth and the impact of common decontamination measures. *Investig Genet*. oct 2013;4:18.
129. Gaytmenn R, Sweet D. Quantification of forensic DNA from various regions of human teeth. *J Forensic Sci*. may 2003;48(3):622-5.
130. Alaeddini R, Walsh SJ, Abbas A. Forensic implications of genetic analyses from degraded DNA. A review. *Forensic Sci Int Genet*. apr 2010;4(3):148-57.
131. Rubio L, Samoudi B, Santos M, Díaz L. Infrared fluorescence from multiphoton dissociation of vinyl bromide: emission from the products and the parent molecule. *J Photochem Photobiol Chem*. jun 2012;237:1-6.
132. Caffero C, Re A, Stigliano E, Bassotti E, Moroni R, Grippaudo C. Optimization of DNA extraction from dental remains. *Electrophoresis* 2019;40(14):1820-3..
133. Francalacci P. DNA recovery from ancient tissues: problems and perspectives. *Hum Evol*. jan 1995;10(1):81.
134. Hervella M, Iñiguez MG, Izagirre N, Anta A, de-la-Rúa C. Nondestructive methods for recovery of biological material from human teeth for DNA extraction. *J Forensic Sci*. Jan 2015;60(1):136-41.
135. Aviv A, Hunt SC, Lin J, Cao X, Kimura M, Blackburn E. Impartial comparative analysis of measurement of leukocyte telomere length/DNA content by Southern blots and qPCR. *Nucleic Acids Res*. nov 2011;39(20):e134-e134.
136. Martin-Ruiz CM, Baird D, Roger L, Boukamp P, Krunic D, Cawthon R, et al. Reproducibility of telomere length assessment: an international collaborative study. *Int J Epidemiol*. oct 2015;44(5):1673-83.
137. Elbers CC, Garcia ME, Kimura M, Cummings SR, Nalls MA, Newman AB, et al. Comparison Between Southern Blots and qPCR Analysis of Leukocyte Telomere Length in the Health ABC Study. *J Gerontol Ser A*. 1 may 2014;69(5):527-31.
138. Raschenberger J, Lamina C, Haun M, Kollerits B, Coassin S, Boes E, et al. Influence of DNA extraction methods on relative telomere length measurements and its impact on epidemiological studies. *Sci Rep*. may 2016;6(1):25398.
139. Márquez-Ruiz AB, González-Herrera L, Valenzuela A. Usefulness of telomere length in DNA from human teeth for age estimation. *Int J Legal Med*. Mar 2018;132(2):353-9.
140. Márquez-Ruiz AB, González-Herrera L, Luna J de D, Valenzuela A. DNA methylation levels and telomere length in human teeth: usefulness for age estimation. *Int J Legal Med*. mars 2020;134(2):451-9.

Table des illustrations :

Figure 1 : Illustration de conformation T-LOOP.	p23
Figure 2 : Illustration de la conformation G-Quadruplex	p23
Figure 3 : Illustration de la Télomérase	p26
Figure 4 : Illustration de la voie ALT des télomères.	p28
Figure 5 : illustration du complexe Shelterin et des autres protéines intervenant dans la régulation des télomères	p29
Figure 6 : Illustration de la sénescence et de ses causes	p31
Figure 7 : illustration de la méthode Stela.	p37
figure 8: Protocole standard d'extraction d'ADN	p47
figure 9: Différentes méthodes d'accès au contenu pulpaire	p48
figure 10: comparaison de la voie d'accès occlusale versus cervicale sur échantillon récent.	p49
figure 11: comparaison de la voie d'abord occlusale vs section transversale cervicale dans le cas d'échantillon récent et préhistoriques	p50
figure 12 : Courbe de l'âge en fonction de la longueur relative des télomères exprimée en T/S ratio selon Ruiz et al.	p53

Liste des Tableaux

Tableau 1 : tableau des gardes à vue en fonction de l'âge	p14
Tableau 2 : Tableau 2 : Tableau résumé des différentes techniques environnementales avec leur année de développement	p19
Tableau 3 : Résultats de la longueur des télomères exprimé en T/S ratio par type de dent selon Ruiz et al.	p52

Certificat d'analyse anti-plagiat

Compilatio communique des taux de similitudes retrouvées. Il ne s'agit pas de taux de plagiat. Le score seul ne permet pas d'interpréter si les similitudes retrouvées font l'objet d'un cas de plagiat ou non.
Consultez le rapport d'analyse détaillé pour interpréter le résultat.

Similitudes document :

 **1%**

ANALYSÉ SUR LE COMPTE

Nom :	AMADOR
Prénom :	Gilles
E-mail :	gilles.amador@univ-nantes.fr
Dossier :	Dossier par défaut

INFORMATIONS SUR LE DOCUMENT

Auteur(s) :	non renseigné
Titre :	Thèse finale auneau gauthier détermination de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères-1.docx
Description :	non renseigné
Analysé le :	12/04/2021 11:18
ID Document :	e8jncup1
Nom du fichier :	Thèse finale AUNEAU Gauthier Détermination de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères-1.docx
Type de fichier :	docx
Nombre de mots :	9 884
Nombre de caractères :	88 007
Taille originale du fichier (kB) :	1 001.18
Type de chargement :	Remise manuelle des travaux
Chargé le :	12/04/2021 10:50

SOURCES TROUVÉES

 Sources très probables :	2 sources
 Sources peu probables :	3 sources
 Sources accidentelles :	37 sources
 Sources ignorées :	0 source

SIMILITUDES TROUVÉES DANS CE DOCUMENT/CETTE PARTIE

Similitudes à l'identique :	<1%
Similitudes supposées :	<1%
Similitudes accidentelles :	<1%

TOP DES SOURCES PROBABLES - PARMI 2 SOURCES PROBABLES

Sources	Similitude
1.  cabinet-avocat-daude.fr/.../le-mineur-et-la-ga...quelles-suites-	 <1%
2.  www.vie-publique.fr/.../38258-juge-des-enf...ineurs-delinquants	 <1%

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,

Pr Bernard GIUMELLI

AUNEAU (Gauthier). - Détermination de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères. - 69 f ; ill. ; tabl. ; 140 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent ; Nantes ; 2021)

RESUME

Après près de 70 ans de développement, les techniques d'identification et surtout d'estimation de l'âge chronologique par des techniques environnementales, dans le cadre de l'expertise odonto-légale, trouvent leurs limites et laissent peu à peu place aux techniques dites biologiques.

La détermination de l'âge d'un individu à partir de la longueur de ses télomères est une des techniques biologiques qui est encore insuffisamment précise dans un cadre médico-légal, et qui semble peu prometteuse malgré un besoin d'études supplémentaires pour conclure à son inutilité pour déterminer l'âge chronologique d'un individu.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT: odontologie médico-légale

Mots CLES MESH

Détermination : determination

âge : age

télomères : telomeres

Médico-légale : forensic medicine

JURY

Président : Professeur Yves AMOURIQ

Assesseur : Professeur Pierre WEISS

Assesseur : Docteur Fabienne JORDANA

Directeur : Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

ADRESSE DE L'AUTEUR

242 rue de la gilarderie - 44200 Nantes

gauthier.auneau@gmail.com